

Binäre Systeme von Carcinogenen und verwandten Verbindungen in Beziehung zur krebserzeugenden Wirksamkeit: Mehrkernige aromatische Verbindungen, II^{1, 2}.

Von

A. Müller, L. Kahofe, G. de Miller-Aichholz und W. Ruzha.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 18 Abbildungen.

(Eingelangt am 30. Oktober 1954.)

Es wird gezeigt, daß bei allen jenen bisher im Tierversuch und thermoanalytisch geprüften Gemischen aus einem starken und schwachen Carcinogen, welche Mischkristalle bilden, eine bereits bekannte Hemmung der Wirkung des starken Carcinogens durch das schwache eintritt. Daher scheint es, daß die thermische Analyse als Hilfsmittel für die Auffindung eines Anticarcinogens gegenüber einem bestimmten Carcinogen insofern in Betracht kommt, als bei zutreffender Mischkristallbildung eine wahrscheinliche Inhibitorwirkung der schwach oder womöglich nicht carcinogenen Verbindung gegenüber dem stärkeren Carcinogen vorausgesagt werden kann.

Für eine Reihe zur Prüfung dieser Schlußfolgerung im Tierversuch geeignet scheinender Beispiele von bis jetzt auf krebserzeugende Wirkung noch nicht geprüften Gemischen wird Mischkristallbildung nachgewiesen.

Geben ein starkes und ein schwaches Carcinogen anscheinend ein einfaches Eutektikum, so tritt in gewissen Fällen eine Inhibitorwirkung immer noch auf, in anderen jedoch nicht. In welcher Weise dies von der Beschaffenheit der Moleküle abhängt, läßt sich zur Zeit noch nicht angeben.

¹ 6. Mitteilung über Carcinogene und strukturverwandte Verbindungen.
5. Mitteilung: Mh. Chem. 85, 906 (1954).

² Teilweise vorgetragen von A. M. auf der Generalversammlung des Vereines Österreichischer Chemiker in Klagenfurt am 21. September 1954: Österr. Chem.-Ztg. 55, 258 (1954). — Über einige Ergebnisse dieser Arbeit wurde in der Österreichischen Biochemischen Gesellschaft am 28. Februar 1953 berichtet. Siehe auch Österr. Chem.-Ztg. 53, 12 (1952).

In Fortsetzung unserer thermoanalytischen Untersuchung binärer Systeme von Carcinogenen und verwandten Verbindungen in Beziehung zur krebserzeugenden Wirksamkeit der entsprechenden Gemische³ behandeln wir in der vorliegenden Arbeit weitere Beispiele und stellen zunächst die Ergebnisse der Versuche verschiedener Autoren über die Hemmung der Bildung von Hautkrebs an Mäusen und unsere thermoanalytischen Ergebnisse einander gegenüber.

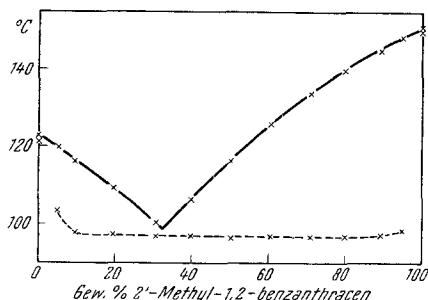


Abb. 1. 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen—
2'-Methyl-1,2-benzanthracene.

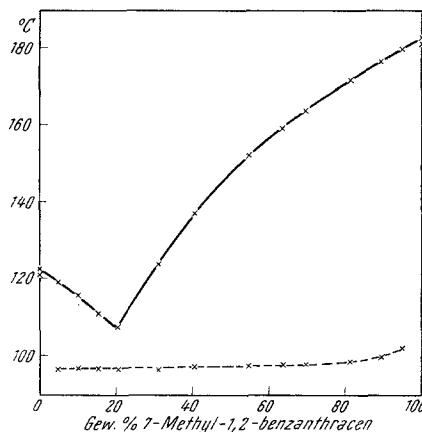


Abb. 2. 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen—
7-Methyl-1,2-benzanthracene.

Biologische und thermoanalytische Ergebnisse.

Nach *W. B. Wartman*⁴ und Mitarbeitern erfährt 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen eine Hemmung seiner Wirksamkeit im Gemisch mit den schwachen Carcinogenen 2'-Methyl-1,2-benzanthracen oder 7-Methyl-1,2-benzanthracen — Systeme, die einfache Eutektika aufweisen (Abb. 1 bzw. 2) — und eine noch deutlichere Hemmung durch 8-Methyl-1,2-benzanthracen, welches mit 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen nach Typ V *Roozeboom*⁵ in geringem Ausmaß mischbar ist (Abb. 3). Das Konzentrationsverhältnis in der Lösung des starken und schwachen Carcinogens war in allen 3 Fällen 1 : 2. Für das letztgenannte Stoffpaar untersuchten *W. B. Wartman*⁶ und Mitarbeiter auch den Einfluß der Konzentrationsvariierung auf die mittlere Latenzperiode der Tumoren.

³ *A. Müller, P. Görlich und L. Kahofer*, Mh. Chem. **85**, 906 (1954).

⁴ *W. T. Hill, D. W. Stanger, A. Pizzo, B. Riegel, Ph. Shubik und W. B. Wartman*, Cancer Res. **11**, 892 (1951).

⁵ *B. Roozeboom*, Z. physik. Chem. **30**, 385 (1899); Die heterogenen Gleichgewichte. Braunschweig: Vieweg. 1901.

⁶ *D. W. Stanger, W. T. Hill, A. Pizzo, B. Riegel und W. B. Wartman*, Cancer Res. **12**, 299 (1952).

W. B. Wartman⁷ und Mitarbeiter prüften ferner die krebserzeugende Wirkung von Gemischen aus 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen und den starken Carcinogenen 1,2,5,6-Dibenzanthracen, 3,4-Benzpyren und Methylcholanthren (Konz. jeweils 1 : 2) und erhielten in allen 3 Fällen, die einfache Eutektika ergeben (Abb. 4 bis 6), Tumoren mit längerer mittlerer Latenzperiode als bei Anwendung von 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen allein, und zwar am deutlichsten, wenn 1,2,5,6-Dibenzanthracen das zusätzliche Carcinogen war. Die Autoren⁸ untersuchten zudem den Einfluß varierter Konzentrationen von Methylcholanthren bei gleichbleibender Konzentration von 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen auf die Latenzperiode der Krebsentstehung und umgekehrt.

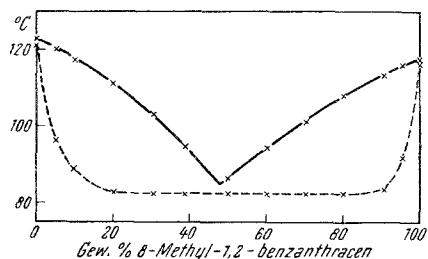


Abb. 3. 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen—
8-Methyl-1,2-benzanthracene.

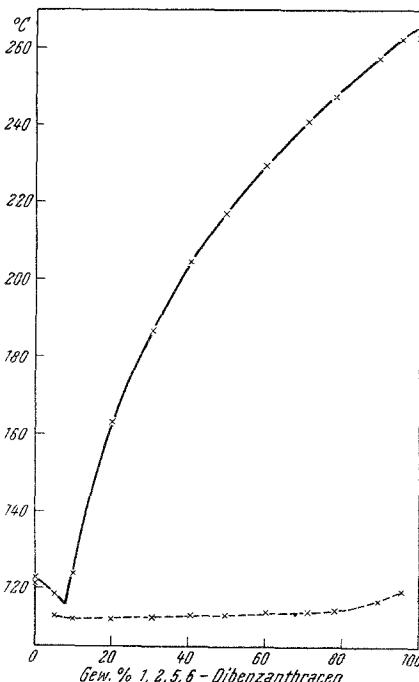


Abb. 4. 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen—
1,2,5,6-Dibenzanthracene.

W. B. Wartman⁹ und Mitarbeiter fanden weiters, daß 1,2,7,8-Dibenzfluoren im Gegensatz zu 1,2,5,6-Dibenzfluoren¹⁰ im Gemisch mit Methylcholanthren (Konz. 2 : 1,5) keine Hemmung der Wirkung des letzteren verursacht. Die beiden Verbindungen geben ein einfaches Eutektikum (Abb. 7).

⁷ W. T. Hill, D. W. Stanger, A. Pizzo, B. Riegel und W. B. Wartman, Cancer Res. **12**, 270 (1952).

⁸ W. T. Hill, D. W. Stanger, B. Riegel und W. B. Wartman, Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., Abstr. **1**, 20 (1954).

⁹ B. Riegel, W. B. Wartman, W. T. Hill, B. B. Reeb, Ph. Shubik und D. W. Stanger, Cancer Res. **11**, 301 (1951).

¹⁰ Dieser Fall wurde in der vorhergehenden Mitteilung, Mh. Chem. **85**, 909 (1954), bereits besprochen.

*A. Lacassagne*¹¹ und Mitarbeiter stellten fest, daß die Krebserzeugung durch Methylcholanthren im Gemisch mit 6,9-Dimethyl-3,4-benzacridin nicht gehemmt, im Gemisch mit 6,9-Dimethyl-1,2-benzacridin¹² (Konz. 1:1) aber gehemmt wird. Die entsprechenden Systeme weisen einfache Eutektika auf (Abb. 8 bzw. 9).

Die Versuche von *M. Klein*¹³ mit Methylcholanthren und 1,2-Benzanthracen mögen immerhin angeführt werden, obwohl sie mit den oben besprochenen Versuchen nicht vergleichbar sind.

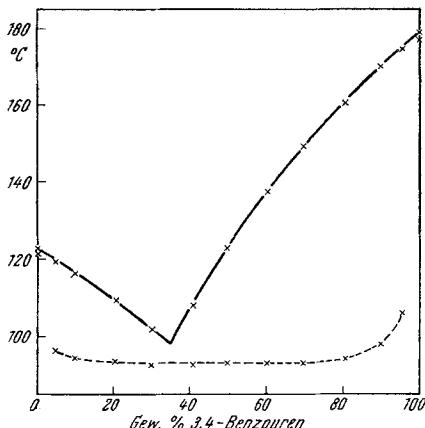


Abb. 5. 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen—3,4-Benzopyren.

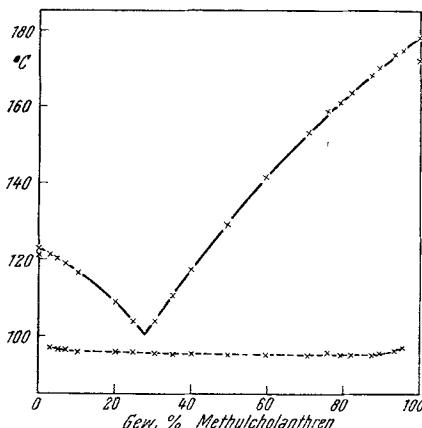


Abb. 6. 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen—Methylcholanthren.

Die Pinselungen mit 1,2-Benzanthracen in Olivenöl begannen nämlich erst 2 Wochen nach dem einmaligen Auftragen der Methylcholanthrenlösung und es kam weder bei den so behandelten Mäusen noch bei den mit Methylcholanthren allein behandelten Kontrolltieren zur Bildung von Tumoren.

Das System Methylcholanthren—1,2-Benzanthracen zeigt beschränkte Mischbarkeit nach Typ V (Abb. 10).

Eine kurze Zusammenfassung der obigen Beispiele ergibt folgende Beziehungen: Sieht man von dem letztgenannten Stoffpaar ab, so wird in 7 unter 9 Fällen ein starkes Carcinogen durch ein viel schwächeres oder nur wenig schwächeres Carcinogen in seiner Wirkung gehemmt. Hievon zeigen 1 Stoffpaar, nämlich 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen—8-Methyl-1,2-benzanthracen (Abb. 3), geringe Mischbarkeit, die anderen 6 ein-

¹¹ *N.-P. Buu-Hoi, A. Lacassagne, J. Lecocq und G. Rudali*, C. r. soc. biol. Paris 139, 485, 955 (1945).

¹² Bezifferung nach *Beilsteins* Handbuch der organischen Chemie. Die Autoren (Anm. 11) bezeichnen die Verbindungen als 2,10-Dimethyl-7,8-benzacridin bzw. 2,10-Dimethyl-5,6-benzacridin.

¹³ *M. Klein*, J. Natl. Cancer Inst. 12, 735 (1952).

fache Eutektika. In den übrigen 2 Fällen wird ein starkes Carcinogen durch das beigemischte schwächeren Carcinogen nicht gehemmt. Diese 2 Fälle weisen einfache Eutektika auf.

Diskussion und Folgerungen.

Für Schlußfolgerungen aus der obigen Gegenüberstellung von biologischen und thermoanalytischen Versuchsergebnissen ist zu berücksichtigen, daß, wie schon in der vorhergehenden Mitteilung³ betont, einerseits die Tierversuche schwierig zu beurteilen und zu vergleichen

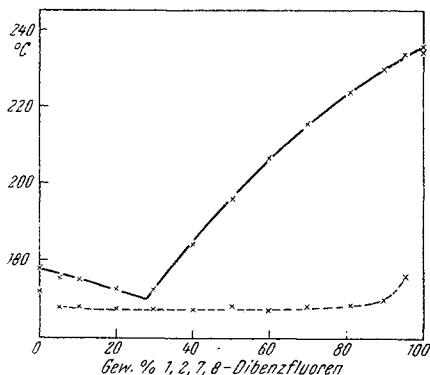


Abb. 7. Methylcholanthren—1,2,7,8-Dibenzfluoren.

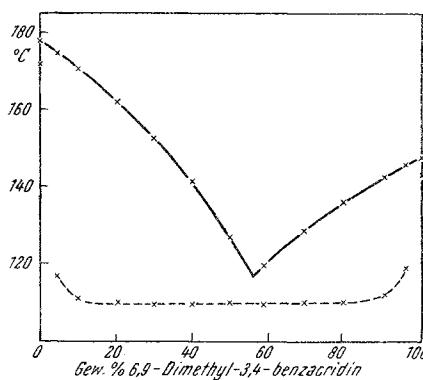


Abb. 8. Methylcholanthren—6,9-Dimethyl-3,4-benzacridin.

sind und anderseits zwischen sehr geringer Mischbarkeit nach Typ V und einem einfachen Eutektikum mittels der Thermoanalyse nicht unterschieden werden kann¹⁴.

Nichtsdestoweniger lassen sich aus den obigen Darlegungen, unter Einbeziehung der Ergebnisse der vorhergehenden Mitteilung¹⁵, demnach aus insgesamt 18 untersuchten Systemen, welche die Mehrzahl der auf carcinogene Wirkung geprüften binären Gemische der Literatur umfassen, wie es scheint, die folgenden allgemeineren Schlüsse ableiten.

In allen 5 Fällen von unzweifelhafter Mischkristallbildung eines starken mit einem schwächeren Carcinogen wirkt das letztere als Inhibitor. Eine Inhibitorwirkung tritt aber auch anscheinend in 8 Fällen auf, die einfache Eutektika bilden. Daher kann offenbar für eine hemmende

¹⁴ H. Rheinboldt und M. Kircheisen, J. prakt. Chem. (N. F.) **113**, 200 (1926). — H. G. Grimm, M. Günther und H. Tittus, Z. physik. Chem., Abt. B **14**, 181 (1931).

¹⁵ Das System aus den schwachen Carcinogenen Chrysen—1,2-Benzanthracen bleibt aus den schon früher erwähnten Gründen, Mh. Chem. **85**, 910 (1954), außer Betracht.

Wirkung eine geringere Ähnlichkeit der Moleküle genügen als für eine im Auftau-Schmelzdiagramm deutlich erkennbare partielle Mischbarkeit. Man darf also wohl annehmen, daß die Rezeptoren in bezug auf die Beschaffenheit der Moleküle, die sich wechselseitig zu vertreten vermögen, weniger anspruchsvoll sind als der Kristallverband. Es gibt allerdings zur Zeit noch keinen Ausdruck dafür, wie weit die beiden Molekülarten in ihrer chemischen Struktur und Gestalt einander nahestehen müssen, um auch noch bei Vorliegen eines einfachen Eutektikums eine Hemmung des starken Carcinogens durch das beigemischte schwächere Carcinogen —

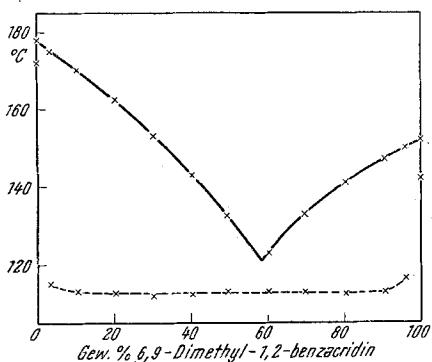


Abb. 9. Methylcholanthren—6,9-Dimethyl-1,2-benzacridin.

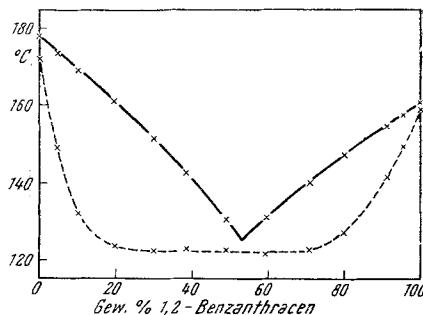


Abb. 10. Methylcholanthren—1,2-Benzanthracen.

wahrscheinlich als Folge einer Konkurrenz um Plätze an Rezeptoren — zu zeigen.

In allen 5 Fällen von fehlender Inhibitorwirkung handelt es sich um einfache Eutektika. Aus der Feststellung fehlender Inhibitorwirkung bei einem Stoffpaar könnte also auf ein einfaches Eutektikum geschlossen werden, aber nicht umgekehrt.

Trotzdem scheint die Thermoanalyse als Hilfsmittel zur Auffindung von Anticarcinogenen geeignet zu sein. Denn eine schwach oder womöglich nicht carcinogene Verbindung, die mit einem bestimmten stärkeren Carcinogen Mischkristalle bildet, wird voraussichtlich den Charakter eines Anticarcinogens gegenüber diesem Carcinogen besitzen.

Als Vorarbeit für eine sehr wünschenswerte tierexperimentelle Prüfung der Richtigkeit dieser aus relativ wenigen untersuchten Systemen gezogenen Schlußfolgerung dürfte die von uns durchgeführte thermoanalytische Untersuchung der folgenden binären Systeme zweckdienlich sein.

Binäre Systeme, die bisher auf krebserzeugende Wirkung noch nicht geprüften Gemischen entsprechen.

Zunächst sei darauf hingewiesen, daß auf Grund der beschränkten Mischbarkeit von Methylcholanthren und 1,2-Benzanthracen (Abb. 10) eine deutliche Hemmung der krebserzeugenden Wirkung des Methylcholanthrens durch beigemischtes 1,2-Benzanthracen (Konzentrationsverhältnis etwa 1 : 2) mit Wahrscheinlichkeit vorausgesagt werden kann.

Denn in diesem Falle handelt es sich um ein System aus zwei Kohlenwasserstoffen, welches den 4 beschränkt mischbaren Systemen³ mit Inhibitorwirkung 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen—1,2-Benzanthracen,

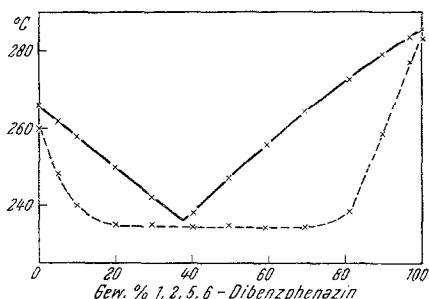


Abb. 11. 1,2,5,6-Dibenzanthracen—1,2,5,6-Dibenzphenazin.

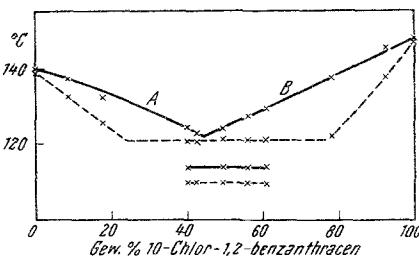


Abb. 12. 10-Methyl-1,2-benzanthracen—10-Chlor-1,2-benzanthracen.

1,2-Benzanthracen—1,2,5,6-Dibenzanthracen, 1,2,5,6-Dibenzanthracen—Methylcholanthren und 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen—8-Methyl-1,2-benzanthracen (Abb. 3) an die Seite zu stellen ist.

Vom 1,2,5,6-Dibenzphenazin, welches völlig inaktiv zu sein scheint¹⁶ und mit dem starken Carcinogen 1,2,5,6-Dibenzanthracen nach Typ V beschränkt mischbar ist (Abb. 11), darf eine Wirkung als Anticarcinogen gegenüber dem letzteren erwartet werden. Eine Stütze hierfür ist das Verhalten des Stoffpaars 1,2,5,6-Dibenzanthracen—1,2,5,6-Dibenzacridin³.

Als Wegweiser für die Suche nach eventuellen Antagonisten krebszeugender Methylderivate des 1,2-Benzanthracens, die mit diesen Mischkristalle bilden könnten, kommt auf Grund von Analogien mit biologisch in verschiedener Beziehung wirksamen Verbindungen der Hydridverschiebungssatz von Grimm¹⁷ in Betracht¹⁸, der ja auch die

¹⁶ G. Barry, J. W. Cook, G. A. D. Haslewood, C. L. Hewett, I. Hieger und E. L. Kennaway, Proc. Roy. Soc. London, Ser. B 117, 318 (1935).

¹⁷ H. G. Grimm, M. Günther und H. Tittus, Z. physik. Chem., Abt. B 14, 169 (1931).

¹⁸ A. Müller, Mh. Chem. 79, 327 (1948).

Vertretbarkeit der Methingruppe durch Stickstoff in den beiden letzten genannten Stoffpaaren beinhaltet.

In Versuchen von *A. Lacassagne*¹⁹ und Mitarbeitern erzeugte 10-Brom-1,2-benzanthracen in bekanntem Gegensatz zum 10-Methyl-1,2-benzanthracen auf der Nackenhaut der Maus keinen Krebs (unter 10 Mäusen wurde indessen 1 Lungenadenom gefunden), während 9,10-Dichlor-1,2-benzanthracen etwas schwächer zu wirken schien als 1,2,5,6-Dibenzanthracen und daher jedenfalls schwächer wirksam ist als 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen.

Nach Versuchen von *R. Kuhn* und *G. Quadbeck*²⁰ an Ratten darf erwartet werden, daß 3'-Chlor- und noch deutlicher 3'-Brom-4-dimethyl-

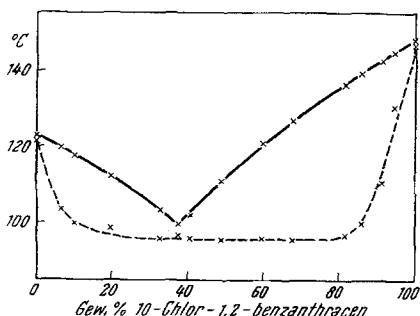


Abb. 13. 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen—
10-Chlor-1,2-benzanthracene.

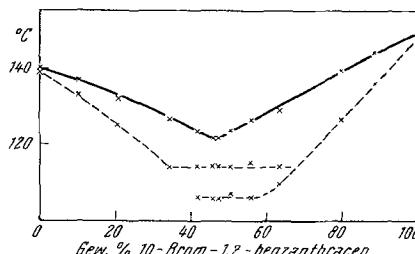


Abb. 14. 10-Methyl-1,2-benzanthracen—
10-Brom-1,2-benzanthracene.

amino-azobenzol sich als schwächer krebserzeugend als 3'-Methyl-4-dimethylamino-azobenzol erweisen würden. (Die Versuche wurden noch vor der malignen Entartung der hepatocellulären Adenome beendet.)

Aus Rattenversuchen von *J. A. Miller*²¹ und Mitarbeitern geht hervor, daß die krebserzeugende Wirkung von 3'-Methyl-4-dimethylamino-azobenzol durch Austausch der Methylgruppe in 3'-Stellung gegen Chlor beträchtlich vermindert, durch Austausch gegen Fluor kaum vermindert, durch Austausch gegen Hydroxyl aber vernichtet wird.

Bei strukturanalogen aromatischen Methyl- und Halogenverbindungen

¹⁹ *A. Lacassagne, N. P. Buu-Hoë, N. Hoan und G. Rudali*, C. r. acad. sci., Paris **226**, 1852 (1948). In dieser Abhandlung wird das im Tierversuch geprüfte Chlorderivat vom Schmp. 131° irrtümlich als 10-Chlor-1,2-benzanthracen angesprochen, in einer Richtigstellung derselben Autoren, ibid. **227**, 1119 (1948), jedoch als 9,10-Dichlor-1,2-benzanthracen bezeichnet.

²⁰ *R. Kuhn und G. Quadbeck*, Z. Krebsforsch. **56**, 242 (1949).

²¹ *J. A. Miller, R. W. Sapp und E. C. Miller*, Cancer Res. **9**, 652, 658 (1949).

hat man in einer Reihe von Fällen Mischkristallbildung beobachtet^{17, 22}. Auch die oben erwähnten Verbindungen 3'-Methyl- und 3'-Chlor-4-dimethylamino-azobenzol zeigen nach *R. Kuhn* und *G. Quadbeck*²⁰ partielle kristallographische Mischbarkeit.

Das 10-Chlor-1,2-benzanthracen, von dem wir auf Grund der Anschauungen von *O. Schmidt* und der Analogie mit 10-Brom-1,2-benzanthracen¹⁹ und anderen Verbindungen vermutet haben²³, daß es sich wahrscheinlich als nicht oder nur sehr schwach krebserzeugend erweisen würde, zeigte in einem orientierenden, von *A. Lindner*²⁴ durchgeföhrten Versuch an Ratten tatsächlich keine carcinogene Wirkung, während 10-Brom-1,2-benzanthracen schwach wirksam zu sein schien.

Das 10-Chlor-1,2-benzanthracen ist beschränkt mischbar nach Typ V mit 10-Methyl-1,2-benzanthracen (Abb. 12) oder 9,10-Dimethyl-1,2-

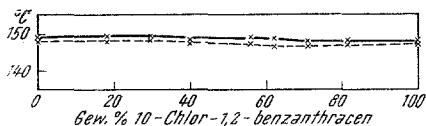


Abb. 15. 10-Brom-1,2-benzanthracen—
10-Chlor-1,2-benzanthracene.

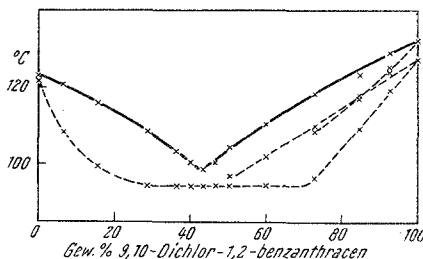


Abb. 16. 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen—
9,10-Dichlor-1,2-benzanthracene.

benzanthracen (Abb. 13) und desgleichen 10-Brom-1,2-benzanthracen mit 10-Methyl-1,2-benzanthracen (Abb. 14). Dagegen zeigen 10-Brom-1,2-benzanthracen und 10-Chlor-1,2-benzanthracen lückenlose Mischbarkeit nach Typ I (Abb. 15). Das System 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen—9,10-Dichlor-1,2-benzanthracen weist wieder beschränkte Mischbarkeit nach Typ V auf (Abb. 16). Daher kann in diesen Fällen mit einer wahrscheinlichen Hemmung der Wirkung der stärkeren Carcinogene durch die beigemischten Verbindungen gerechnet werden.

Das 10-Oxy-1,2-benzanthracen ist nach *M. J. Shear*²⁵ und Mitarbeitern zur Krebserzeugung nicht befähigt. Da diese Verbindung mit dem beträchtlich wirksamen 10-Methyl-1,2-benzanthracen oder mit dem anscheinend schwach wirksamen Carcinogen 10-Brom-1,2-benzanthra-

²² *H. Lettré*, Ergebnisse der Enzymforschung, Bd. IX, S. 1. Herausgegeben von *R. Weidenhagen*. Leipzig. 1943. — *M. Brandstätter*, Mh. Chem. **77**, 7 (1947); **78**, 217 (1948). — *H. Rheinboldt*, *A. Levy*, *G. Cilento*, *M. A. Cecchini* und *E. Giesbrecht*, Univ. São Paulo, Faculdade filosof., ciênc. e letras, Bol. No. **129**, Química No. 3, 52 (1951); Chem. Abstr. **46**, 7552a (1952).

²³ *A. Müller* und *F. G. Hanke*, Mh. Chem. **80**, 435 (1949).

²⁴ *A. Lindner* und *A. Müller*, Scient. Pharmaceut. **22**, 224 (1954).

²⁵ *M. J. Shear*, *J. Leiter* und *A. Perault*, J. Natl. Cancer Inst. **1**, 303 (1940).

cen^{19, 24} nach Typ V beschränkt mischbar ist (Abb. 17 bzw. 18), dürfte sie im Gemisch mit jedem von diesen einen hemmenden Einfluß auf die Wirkung des stärkeren Carcinogens ausüben.

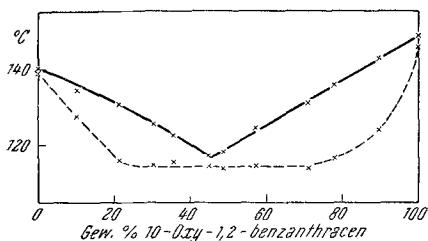


Abb. 17. 10-Methyl-1,2-benzanthracen—
10-Oxy-1,2-benzanthracen.

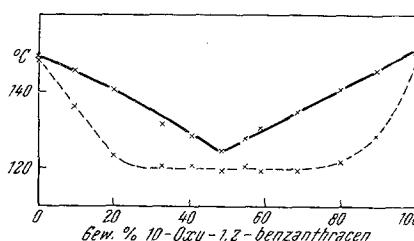


Abb. 18. 10-Brom-1,2-benzanthracen—
10-Oxy-1,2-benzanthracen.

Wir hoffen, durch Fortführung der Arbeit in verschiedenen Richtungen zu einer Klärung der hier aufgezeigten Fragen beitragen zu können.

Experimenteller Teil.

Untersuchte Substanzen. Reine Proben der folgenden Verbindungen wurden uns von den nachstehend genannten Professoren in sehr dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt:

2'-Methyl-1,2-benzanthracen, 7-Methyl-1,2-benzanthracen und 8-Methyl-1,2-benzanthracen von *M. S. Newman*, Columbus (Ohio);

1,2,7,8-Dibenzfluoren von *E. D. Bergmann*, Tel Aviv, und *H. Martin*, Brüssel;

6,9-Dimethyl-3,4-benzacridin und 6,9-Dimethyl-1,2-benzacridin von *Ng. Ph. Buu-Hoï*, Paris;

1,2,5,6-Dibenzphenazin von *A. Haddow*, London.

Das 10-Oxy-1,2-benzanthracen wurde nach *L. F. Fieser* und *E. B. Hershberg*²⁵ dargestellt; es war nicht ganz rein und zersetzte sich langsam beim Lagern. Die Diagramme werden dadurch wahrscheinlich nicht wesentlich beeinflußt. Die übrigen Substanzen wurden nach Literaturangaben hergestellt und die bekanntesten starken Carcinogene im Handel bezogen.

Die *Auftau-Schmelzdiagramme* der Abb. 1 bis 18 haben wir nach den Mikromethoden von *A. Kofler* unter Anwendung unserer Rühr- bzw. Schüttelvorrichtung (als Zusatzgeräte für den Original-Kofler-Mikroheiztisch) wie in der vorhergehenden Mitteilung³ aufgenommen.

Das Diagramm 10-Methyl-1,2-benzanthracen—10-Chlor-1,2-benzanthracen (Abb. 12) läßt besondere Polymorpheverhältnisse erkennen. Während Pulverpräparate, die frisch umkristallisiertes 10-Chlor-1,2-benzanthracen enthielten, die eutektische Gerade bei 113,5° lieferten, gaben dieselben nach mehrmonatigem Liegen jene von 121°. In beiden Fällen wurden aber die gleichen, auf den Kurvenästen *A* und *B* liegenden, Endschmelzpunkte gefunden. Dagegen zeigten die Kristallfilme im mittleren Bereich des Diagramms die Auftaupunkte bei 109,5° und schmolzen größtenteils innerhalb von 3 bis 4 Graden; noch vor dem Durchschmelzen erschienen lanzenförmige Kristalle, die rasch

²⁵ *L. F. Fieser* und *E. B. Hershberg*, *J. Amer. Chem. Soc.* **59**, 1032 (1937).

durch die Schmelze wuchsen und schließlich einige Grade unter den Temperaturen der Kurvenäste *A* und *B* schmolzen. Dieses Zustandsdiagramm bedarf, ebenso wie das folgende, mit Rücksicht auf die Polymorphieerscheinungen noch einer weiteren Untersuchung.

Das Stoffpaar 10-Methyl-1,2-benzanthracen—10-Brom-1,2-benzanthracen (Abb. 14) verhielt sich ähnlich wie das vorige. Im Gegensatz dazu ergaben jedoch die Pulverpräparate, gleichviel ob frisch umkristallisiertes oder monatelang gelagertes 10-Brom-1,2-benzanthracen hierfür verwendet wurde, stets die eutektische Gerade bei 114°. — Das reine 10-Brom-1,2-benzanthracen²⁷ (aus Alkohol stengelige Kristalle) erleidet bei etwa 128°, ähnlich wie das 10-Chlor-1,2-benzanthracen²⁸, unter teilweisem Schmelzen eine Umwandlung in Plättchen, deren Schmp. bei 148 bis 149° liegt.

Beim Diagramm 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen—9,10-Dichlor-1,2-benzanthracen (Abb. 16) ergaben Pulver- und Kristallfilmpräparate die eutektische Gerade bei 94° und die Endschmelzpunkte der stabilen Form des letzteren²⁸ (Schmp. 133°). Die bei 133° mündende Soliduskurve entspricht den Auftaupunkten von Kristallfilmen. Die Liquiduskurve der instabilen Form (Schmp. etwa 127°) konnte wegen eintretender Kristallumwandlung nicht genau festgelegt werden.

Die vorliegende Arbeit wurde von der Österreichischen Akademie der Wissenschaften und der Österreichischen Gesellschaft für Erforschung und Bekämpfung der Krebskrankheit in Wien sowie von der *Van 't Hoff*-Stiftung in Amsterdam finanziell unterstützt. Hierfür sprechen wir unseren besten Dank aus.

²⁷ G. M. Badger und J. W. Cook, J. Chem. Soc. London 1940, 410.