

keine Chinone, und es besteht keine Beziehung zwischen krebserregender Wirksamkeit der Kohlenwasserstoffe und ihrer Neigung zur Photooxydation.

Gegen die Vermutung eines Zusammenhanges zwischen der Erzeugung von Leberkrebs durch Buttergelb und der Hemmung der Carboxylase und anderer Fermente durch Chinon spricht anscheinend die Tatsache, daß Dimethyl-*p*-phenyldiamin, das auf dem Weg Azofarbstoff → Diamin → Wurstersalz → Chinonimin → Chinon durchlaufen wird²⁾, nach R. Kinoshita²¹⁾ an der Ratte peroral kein Carcinom erzeugt. Es ist aber zu berücksichtigen, was schon 1887 C. Wurster²²⁾ erkannt hat, daß frische, dem eben getöteten Tier entnommene Muskeln eine Lösung von Dimethyl-*p*-phenyldiamin blauschwarz färben, und daß diese Erscheinung ausbleibt, wenn die Muskeln vorher gekocht werden. Nach all unseren Erfahrungen tritt (vergl. Abbild. 1 und 2), wenn Bildung der Wursterschen Farbsalze stattfindet, auch schon Chinon auf²³⁾. Vielleicht kommt es nur darauf an, daß durch die besonderen Affinitäten der krebserregenden Azofarbstoffe bzw. ihrer Reduktions- und Spaltungsprodukte zu bestimmten Gewebeelementen im Tierkörper Chinon an solchen Stellen im Organismus immer wieder neu entsteht, die von Chinon, das man per os oder intravenös zuführt, nicht erreicht werden können, weil dieses schon früher anderweitig abreagiert²⁴⁾. Auch bei percutaner Zufuhr dürfte nur ein sehr kleiner Teil zur Wirkung gelangen, so daß der Erfolg der Versuche von N. Takizawa (Erzeugung von Epitheliomen durch Pinseln mit *p*-Benzochinon) die wahre Wirksamkeit des Chinons wohl noch nicht erkennen läßt.

138. Paul Seidel: Anilblau*).

(Aus Daisbach, Baden, eingegangen am 5. Juli 1943.)

Vor 100 Jahren berichtete Fritzsche¹⁾ über einen indigoähnlichen Stoff, welchen er aus dem durch Kochen seiner Chrysanilsäure mit verdünnter Mineralsäure sich primär abscheidenden kristallisierenden, aber äußerst zersetzlichen blauschwarzen Produkt erhalten hatte und welcher im folgenden als Anilblau bezeichnet ist. Durch seine auffallende Ähnlichkeit mit dem Indigo erregte dieser Stoff vor 40 Jahren auch mein Interesse. Es war bis zu dieser Zeit nicht gelungen, für die Chrysanilsäure eine Konstitutionsformel aufzustellen, trotzdem im Laufe der Jahrzehnte sich eine große Reihe namhafter Forscher²⁾ mit der Säure beschäftigt hatte.

²¹⁾ R. Kinoshita, zit. nach H. v. Euler u. B. Skarzynski, a. a. O., S. 122; vergl. auch C. Dittmar, Ztschr. Krebsforsch. **52**, 17 [1942], u. zwar S. 26/27.

²²⁾ Arch. Anat. u. Physiologie, Physiol. Abt. **1887**, 179.

²³⁾ Daß die Wursterschen Salze in wäßr. Lösung Gleichgewichtsgemische sind, haben L. Michaelis, M. P. Schubert u. S. Granick, a. a. O., gezeigt.

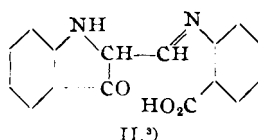
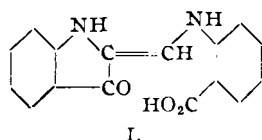
²⁴⁾ Allein die Bildung von Methämoglobin aus Hämoglobin und Chinon ist schon Gegenstand zahlreicher Abhandlungen gewesen, vergl. z. B. W. Heubner, Arch. exper. Pathol. Pharmacol. **72**, 239 [1913].

* Die Arbeit wurde im wesentlichen in den Jahren 1903–1907 im Indigo-Laborat. der Bad. Anilin- u. Sodafabrik, Ludwigshafen, durchgeführt.

¹⁾ Journ. prakt. Chem. **28**, 198 [1843].

²⁾ Fritzsche, Journ. prakt. Chem. **23**, 67 [1841]; A. **39**, 76 [1841]; Handwörterbuch der Chemie **2**, 287 [1842]; Gerhardt, Lehrbuch der Chemie (deutsch von Wagner) **3**, 569 [1855]; Heumann u. Bachofen, B. **26**, 225 [1893]; Hentschel, Journ. prakt. Chem. [2] **60**, 577 [1899].

Von Fritzsche lagen zwei gut übereinstimmende Analysen von einem aus Alkohol krystallisierten Präparat vor. Nach diesen stellte ich im Jahre 1907 fest, daß die Zusammensetzung der Chrysanilsäure sich durch + 1 Mol. H_2O von der Indigo-Zusammensetzung unterscheidet, so daß mit großer Wahrscheinlichkeit mit der Formel I bzw. wegen des ausgeprägten Farbstoffcharakters der Chrysanilsäure mit der tautomeren Formel II gerechnet werden konnte.



Es ergaben sich folgende Werte:

$C_{16}H_{12}O_3N_2$. Ber. C 68.57, H 4.29. Gef. (Fritzsche) C 68.62, 68.74, H 4.27, 4.38, für die damalige Zeit eine ganz wunderbare Genauigkeit!

Eine Versuchsreihe mit Essigsäureanhydrid-Behandlung der Chrysanilsäure brachte bald völlige Klarheit.

1) 5 g Chrysanilsäure wurden mit 10 ccm Essigsäureanhydrid kalt verrieben und 2 Std. bei gewöhnlicher Temp. stengelassen. Nach dem Verdunsten wurde der trockne Rückstand (6.3 g) mit 300 ccm Benzol ausgekocht. Es blieben 3.05 g farbloser Rückstand, der, aus 300 ccm H_2O umkrystallisiert, Schmp. 180° zeigte und sich als Acetylanthranilsäure erwies: Löslichkeit in H_2O $100^\circ/20^\circ =$ etwa 1.0%: 0.15%.

$C_9H_6O_3N$. Ber. C 60.34, H 5.03, N 7.82. Gef. C 60.77, H 5.12, N 8.25.

Die Benzol-Lösung hinterließ 3.25 g, aus welchen beim Umkrystallisieren aus 70 ccm Benzol 1 g reiner Acetyloxyaldehyd isoliert wurde. Schmp. 145° . Löslichkeit in Benzol $80^\circ/20^\circ =$ etwa 10%: 1.2%.

$C_{11}H_6O_3N$. Ber. C 64.85, H 4.45, N 6.93. Gef. C 65.0, H 4.8, N 7.1.

Durch Kochen mit verdünnter Kalilauge und Einkochen der erhaltenen klaren Lösung gewinnt man das Kaliumsalz des als *o*-Oxy-aldehyd gegen Alkali beständigen Indoxylaldehyds. Der durch HCl abgeschiedene Indoxylaldehyd krystallisiert mit 1 Mol. Wasser in bräunlichgelben großen Nadeln. Löslichkeit in H_2O $100^\circ/20^\circ =$ etwa 1.5%: 0.2%. Schmp. 160° ³⁾.

$C_9H_6O_2N$. Ber. C 67.0, H 4.35, N 8.7. Gef. C 67.0, H 4.1, N 8.0.

Indoxylaldehyd ist im Vergleich zur Indoxylsäure beim Kochen mit Wasser viel beständiger als diese. Auch ist er beständiger als Acetyloxyaldehyd, der sich bei längerem Stehen allmählich verändert, während Indoxylaldehyd noch nach Jahren unverändert geblieben war. Beide Verbindungen zeigen die von Fritzsche aufgefundene, durch Erwärmen von Chrysanilsäure mit verd. Salzsäure bewirkte charakteristische Bildung des blauschwarzen Zwischenproduktes in erhöhtem Maße, so daß man annehmen muß, daß Chrysanilsäure beim Erwärmen mit verd. Mineralsäuren in Anthranilsäure und Indoxylaldehyd gespalten wird, welcher seinerseits das blauschwarze Zwischenprodukt liefert ³⁾. In der Kälte dagegen kondensiert sich Indoxyl-

³⁾ V. gl. Friedländer u. Schwenk, B. 43, 1972 (1910).

aldehyd mit Anthranilsäure unter dem Einfluß der verd. Salzsäure leicht zu Chrysanilsäure.

2) 5 g Chrysanilsäure werden in 10 ccm Pyridin eingetragen, wobei sofort Lösung erfolgt. Nach Zusatz von 15 ccm Essigsäureanhydrid bleibt die Lösung 2 Stdn. stehen und wird dann verdunstet. Der Rückstand wird durch Waschen mit 2×10 ccm Benzol von etwas Harz befreit: 4.2 g. Aus 500 ccm Benzol werden 3 g farblose Krystalle + 1 Krystall-Benzol erhalten; Schmp. 212° . Die Benzol-Lösung ist farblos und zeigt deutliche violette Fluoreszenz. Löslichkeit in Benzol $80^{\circ}/20^{\circ} =$ etwa 0.95%: 0.25%. Das Produkt ist eine Diacetyl-chrysanilsäure.

$C_{20}H_{16}O_5N_2$. Ber. C 66.0, H 4.4, N 7.7. Gef. C 66.4, H 4.3, N 7.8.

Nach dem Verseifen der Diacetyl-chrysanilsäure mit verd. Lauge fällt durch Ansäuern eine sehr reine Chrysanilsäure, die man durch Umkrystallisieren aus Alkohol oder besser noch aus Eisessig in größeren Krystallen erhalten kann.

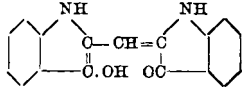
Darstellung von Anilblau.

Von dem blauschwarzen Zwischenprodukt werden aus Chrysanilsäure 33%, aus Indoxylaldehyd 66% erhalten⁴⁾. Zur Reindarstellung von Anilblau verfährt man am besten in der Weise, daß das gut mit Wasser ausgewaschene Zwischenprodukt mit wenig wäbr. Ammoniak übergossen und mit Luft bis zum Verschwinden der tiefblauen Lösung behandelt wird. Der schwarzblaue Niederschlag wird abgesaugt und mit der 100-fachen Menge Schwefelsäure 40° gelinde erwärmt. Es entsteht eine tiefblaue Lösung, welche nach dem Filtrieren durch Verdünnen mit Wasser nahezu reines Anilblau in einer Ausbeute von 60% des Zwischenproduktes auffallen läßt. Aus der 25-fachen Menge Benzol bzw. der 50-fachen Menge Eisessig oder der 15-fachen Menge Pyridin erhält man das Anilblau in großen, dem krystallisierten Indigo täuschend ähnlichen Krystallen. Schmp. unscharf unter heftigem Aufschäumen 238° . Konz. Schwefelsäure gibt eine grünblaue Lösung, beim Andunsten Krystalle eines Sulfats.

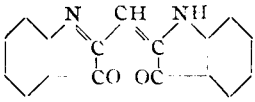
$C_{17}H_{10}O_2N_2$. Ber. C 74.45, H 3.65, N 10.22. Gef. C 74.5, 74.36, H 3.69, 3.7, N 9.9, 10.4.

Man kann danach annehmen, daß Indoxylaldehyd durch Kochen mit Mineralsäure unter Abspaltung von Ameisensäure teilweise in Indoxyl übergeführt wird, welches sich mit noch unverändertem Indoxylaldehyd sofort zum Zwischenprodukt kondensiert, das durch Luft-Oxydation das Anilblau liefert. Dieses besitzt hiernach die Konstitution III, während

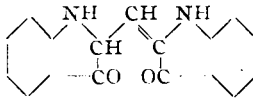
⁴⁾ Friedländer u. Schwenk, B. **43**, 1971 [1910] sowie Friedländer u. Kielbasinski, B. **44**, 3105 [1911], haben den in der Fritzscheschen Indigo-Schmelze sich bildenden Indoxylaldehyd durch Ansäuern der mit Äther überschichteten, vorher vom Indoxyl befreiten verd. Lösung isoliert. Sie haben auch das durch Kochen mit verd. Salzsäure sich primär bildende leicht zersetzliche Zwischenprodukt beobachtet, das unreine Produkt analysiert und als ein basisches HCl-Salz $2C_{17}H_{12}O_2N_2 + HCl$ bezeichnet

und in Analogie mit anderen Farbstoffen die Konstitution  vermutet. Sie geben aber im übrigen nur an, daß beim Schütteln der blauen, alkalischen Lösung mit Luft die Färbung unter völliger Zersetzung des Farbstoffes schließlich vollständig verschwindet.

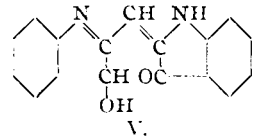
dem Zwischenprodukt als Leukoanilblau die Formel IV bzw. die tautomere Formel V zukommt.



III.



IV.



V.

Im Einklang mit dieser Konstitutionsformel kann man Anilblau auch direkt aus Indoxyl gewinnen, wenn man dieses nach der Reimerschen Aldehyd-Synthese mit Chloroform in Kalilauge behandelt. Beim Digerieren in der Kälte scheidet sich aus der vorübergehend blauen Lösung neben etwas Indigo das Anilblau ab, welches durch Schwefelsäure 40° zu reinigen ist.

Auch aus einer indoxylhaltigen Schmelze von Indigo mit 50-proz. Kalilauge bei 145° kann man Anilblau in ausnehmlicher Menge isolieren, namentlich wenn man die Schmelze zwecks Erhöhung des Indoxyl-Gehalts etwa 1 Stde. auf der angegebenen Temperatur hält, dann mit Wasser verdünnt, den größeren Teil der Kalilauge abstumpft und länger bei 60° digeriert, um so eine Kondensation zwischen Indoxylaldehyd und Indoxyl in schwach alkalischer Lösung sich vollziehen zu lassen.

Leukoanilblau: Mit Hydrosulfit in alkalischer Lösung erhält man aus Anilblau eine tiefblaue Küpe; eine Reduktion zu Indoxyl scheint selbst bei schwachem Erwärmen zunächst nicht zu erfolgen. Durch Luftoxydation erhält man Anilblau zurück. Bei Verwendung von 10-proz. Kalilauge erfolgt nach einiger Zeit aus der Küpenlösung Abscheidung eines schön krystallisierenden, in der Lauge schwer löslichen Kalisalzes.

Mit Hydrosulfit in 60-proz. Alkohol bildet sich eine tiefrote Küpe, welche allmählich Krystalle des Leukoanilblaus absetzt. Beim Verdünnen der roten Alkohol-Lösung mit Wasser scheidet sich durch eintretende schnelle Oxydation bald Anilblau in großen bronzeglänzenden Krystallen ab.

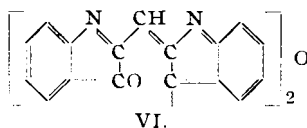
Bisulfit-Verbindung: Fein verteiltes Anilblau, wie es durch Fällen einer 1-proz. Lösung des Farbstoffs in Schwefelsäure 40° mit Wasser erhalten wird, löst sich bei gelinder Wärme in 20-proz. Bisulfit-Lösung; daraus wird durch Alkali Anilblau zum großen Teil regeneriert, während ein geringerer Teil des Farbstoffs in Isatin übergegangen ist.

Verhalten gegen alkoholisches Kali: In alkohol. Alkali (1 g in 8 ccm Alkohol, 0,5 ccm Kalilauge, 50°) löst sich Anilblau mit tiefblauer Farbe, welche an der Luft sofort einen tiefroten und nach mehrstdg. Stehenlassen unter völligem Verschwinden des Farbstoffs einen rötlichbraunen Ton mit grünem Überschein annimmt. Nach dem Abdunsten des Alkohols fällt beim Ansäuern der alkalisch-wäßr. Lösung eine hellbraune flockige, in Alkohol leicht lösliche Säure.

Verhalten gegen Schwefelsäure 40°: Mit dieser Säure bis zum Kochen erwärmt, gibt Anilblau eine grünliche Lösung, aus welcher sich bald schwarze Krystalle abscheiden, welche abfiltriert und mit Ammoniaklösung gewaschen eine tiefblaue Lösung geben. Aus dieser scheidet sich nach kurzer Zeit Anilblau ab. Es tritt demnach beim Erwärmen von Anilblau mit verd. Schwefelsäure eine Reduktion zu Leukoanilblau ein.

Verhalten gegen Pyridin: Wie schon oben bemerkt, kann man Anilblau aus der 15-fachen Menge Pyridin umkrystallisieren und erhält es so in prachtvollen großen Krystallen. Läßt man aber die Lösung mit dem in der Kälte wieder abgeschiedenen Anilblau länger stehen, so ist nach mehreren Monaten die blaue Farbe in Blaurot und schließlich in Rotbraun übergegangen. Die großen Anilblau-Krystalle sind verschwunden, und es haben sich kleine

bräunlichschwarze Krystalle abgeschieden, welche in Eisessig beim Kochen mit rotbrauner Farbe löslich sind und beim Erkalten als braune Blättchen



auskrystallisieren. Mit Pyridin werden aber auch diese durch weiteres Stehenlassen wieder verändert, so daß schließlich nach 2-jährigem Stehenlassen etwa 30% in Eisessig unlösliche, in Pyridin sehr schwer lösliche, fast schwarze Krystalle abgeschieden waren. Konz. Schwefelsäure gibt eine braun-olive Lösung, alkoholisches Kali löst mit rötlicher Farbe, welche auch bei längerem Stehenlassen nicht verschwindet. Die Analyse stimmt auf ein Produkt aus 2 Mol.—1H₂O.

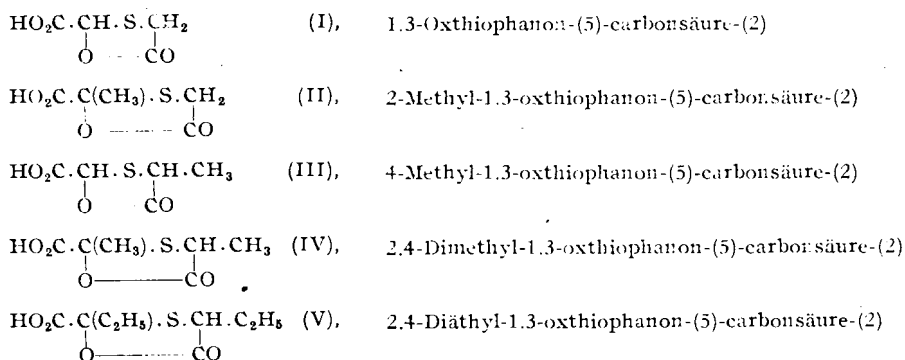
C₃₄H₁₈O₃N₄. Ber. C 76.98, H 3.39, N 10.57. Gef. C 76.74, H 3.55, N 10.47.

Man kann annehmen, daß es sich, ähnlich wie bei den von Oddo⁵⁾ und von Baudisch u. Hoschek⁶⁾ durch Belichten von Indolen erhaltenen Produkten, um einen Diindolyl-(3)-äther VI handelt.

139. Erik Larsson: Die Geschwindigkeit der alkalischen Hydrolyse einiger Alkylsubstitutionsderivate von 1.3-Oxthiophanon-(5)-carbon-säure-(2).

(Aus d. Organ.-chem. Laborat., Chalmers Techn. Hochschule, Gothenburg.
(Eingegangen am 10. Juli 1943.)

K. Jönsson¹⁾ hat die folgenden γ -Lactonsäuren dargestellt, deren Formeln aus der Einführung von Carboxyl- und Alkylgruppen in 1.3-Oxthiophanon-(5) hergeleitet werden können:



Die Moleküle und Ionen dieser schwefelhaltigen γ -Lactonsäuren werden in wäßriger Lösung in gleicher Weise hydrolysiert, wie diejenigen der γ -Lacton-

⁵⁾ Gazz. chim. Ital. **46** I, 325 [1916].

⁶⁾ B. **49**, 2580 [1916].

¹⁾ Über einige α -Thionylcarbon-säuren und ihre Umlagerungen, Dissertat. Lund 1929.