

Albert Heesing und Karl Hoppe

Die Fearon-Farbstoffe und ihre Reaktionen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster/Westf.

(Eingegangen am 26. Mai 1967)

Bei der Fearon-Reaktion — der Umsetzung von monosubstituierten Guanidinen mit Thymol und Hypobromit — entstehen Farbstoffe ähnlich denen der Sakaguchi-Reaktion. — Ihr alkalischer Abbau stellt eine komplexe Fragmentierung dar, die Redoxreaktionen und Hydrolysen einschließt, wie aus den vollständig erfaßten Spaltprodukten hervorgeht; unter anderem entsteht hierbei elementarer Stickstoff und ein Azofarbstoff.

Für die Struktur der Farbstoffe der mit der Fearon-Reaktion eng verwandten Sakaguchi-Reaktion sind eine Reihe ganz verschiedener Vorschläge gemacht worden ^{1a–1f}.

Unsere Untersuchungen über diese Produkte ²⁾ wurden neben der schlechten Zugänglichkeit vor allem durch die geringe Löslichkeit der Farbstoffe sehr erschwert, welche die Reaktionen uneinheitlich ablaufen ließ.

Bei der Wiederaufnahme dieser Untersuchungen fanden wir die Kombination von *n*-Butylguanidin und Thymol als optimal hinsichtlich Farbstoffbildung, Extrahierbarkeit, Vermeidung von Nebenprodukten und vor allem der Löslichkeit des sich bildenden Farbstoffes. Das Thymol hatte schon *Fearon* ^{1c)} aus analytischen Gründen dem α -Naphthol vorgezogen.

Die Daten dieses Fearon-Farbstoffes zeigten weitgehende Ähnlichkeit mit denen der Sakaguchi-Farbstoffe. Vor allem das Molgewicht bestätigte unsere Befunde ²⁾, daß die Farbstoffe 1:1-Addukte aus Phenol und Guanidin sind.

Außerdem wurde der Farbstoff aus Methylguanidin hergestellt. Er entsprach völlig dem Butylderivat. Wegen der weit besseren Löslichkeit wurde im folgenden nur letzteres verwendet.

Bei vorsichtiger Hydrierung wurde ein Mol Wasserstoff aufgenommen. Die farblose Dihydroform war autoxydabel, besonders in alkalischer Lösung, wobei sich der Fearon-Farbstoff quantitativ zurückbildete. In einer gegen Sauerstoff unempfindlichen Form ließ sich die Dihydroform als Monoacetat gewinnen, wenn man sie mit

1) 1a) S. Sakaguchi, J. Biochemistry [Tokyo] 5, 25 (1925), C. 1925 II, 1547; 1b) K. Poller, Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 1927 (1926); 1c) W. R. Fearon, Sci. Proc. Roy. Dublin Soc., Ser. A, 22, 415 (1941), C. A. 35, 7319 (1941); 1d) H. Kraut, E. von Schrader-Beitelstein und M. Weber, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 286, 248 (1950); 1e) K. R. Bhattacharya, J. Datta und D. K. Roy, Arch. Biochem. Biophysics 77, 297 (1957); 1f) K. Nijima und T. Okuyama, Seikagaku [Tokyo] 36, 95 (1964).

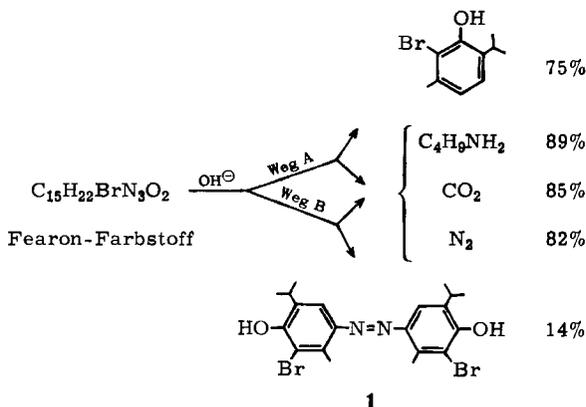
2) A. Heesing, Chem. Ber. 96, 2170 (1963).

einem Mol Acetanhydrid umsetzte. Unter energischeren Bedingungen entstand ein Gemisch höherer Acetate. Durch alkalische Hydrolyse an der Luft bildete sich wieder der Fearon-Farbstoff schnell zurück.

Als interessanteste Reaktion erwies sich die alkalische Zersetzung, welche hier wegen der guten Löslichkeit des Fearon-Farbstoffes viel einheitlicher verlief als bei den Sakaguchi-Farbstoffen. Für diese Zersetzung ist nur Alkali erforderlich, nicht auch noch Hypobromit, wie von *Niijima* und *Okuyama*^{1b)} angegeben.

Die Spaltprodukte konnten zu etwa 90% isoliert werden. Die Seitenkette des Guanidins wurde als Amin, das Thymol als 2-Brom-Derivat wiedergefunden. Ein Mol CO₂ dürfte durch Hydrolyse des ursprünglichen Guanidin-Systems entstanden sein.

Dagegen traten dessen beide restliche Stickstoffatome nicht als Ammoniak auf, sondern weitgehend als elementarer Stickstoff. Es mußte ein Redoxvorgang abgelaufen sein, bei dem das chinoide System des Farbstoffes zum Phenol reduziert wurde unter Oxydation zweier Stickstoffatome zu N₂ (Weg A).



Als weiteres überraschendes Produkt isolierten wir zu 14% einen neuen Farbstoff **1** (Weg B). Seine Eigenschaften sowie die irreversible Reduktion mit Dithionit sprachen für einen Hydroxy-Azofarbstoff. Bei der reduktiven Spaltung wurde nur ein Amin als Hydrochlorid gefunden, bei dem es sich um 2-Brom-4-amino-thymol-hydrochlorid handeln mußte. Für dieses werden in der Literatur³⁾ andere Daten angegeben, auch ist die Synthese nicht strukturbeweisend. Wir haben daher das Amin auf zwei unabhängigen Wegen hergestellt. Es war mit dem Spaltprodukt von **1** identisch.

Zur Synthese von **1** wurde 2-Brom-4-amino-thymol in sein Benzylidenderivat übergeführt. Durch Acetylierung und anschließende Abspaltung des Benzylidenrestes erhielt man das 2-Brom-4-amino-*O*-acetyl-thymol. Durch Diazotierung und Kuppelung mit 2-Brom-thymol gelangte man zum 2,2'-Dibrom-4,4'-azothymol (**1**).

Damit war erstmals die relative Stellung von Halogen-, Sauerstoff- und Stickstoff-Funktionen am aromatischen Ring der Farbstoffe geklärt, die bisher nur indirekt dargelegt werden konnte^{1d, 2)}. Das Thymol erwies sich auch hierbei als günstiger als das α -Naphthol, da die relative Stellung der neuen Substituenten besser festzulegen war.

³⁾ *G. Mazzara, Gazz. chim. ital.* **19**, 64 (1889).

Die Entstehung von elementarem Stickstoff und einem Azofarbstoff läßt sich mit keinem der bisherigen Strukturvorschläge vereinbaren, die alle ein unverändertes Guanidin-System enthalten. Man muß vielmehr schon bei der Bildung der Farbstoffe eine Umlagerung fordern⁴⁾.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie*.

Beschreibung der Versuche

Fearon-Farbstoff aus n-Butylguanidin: 100 g Natriumhydroxid, 2,5 g Butylguanidiniumsulfat und 3,75 g Thymol löste man in 2,5 l Wasser und gab 0,5 kg Eis hinzu. Unter heftigem Rühren wurden in einem Guß eine Hypobromit-Lösung (aus 40 g Natriumhydroxid, 450 ccm Eis/Wasser und 12,5 ccm Brom) sowie genau 10 Sek. später eine Thiosulfat-Lösung (aus 125 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ und 250 ccm Wasser) hinzugegeben. Die dunkelbraune Lösung wurde mit 1 l n-Butanol extrahiert und der Auszug anschließend sofort mit 2 n HCl angesäuert. Man schüttelte mit Wasser aus, bis die wäbr. Phase pH 5–6 hatte. Die Butanollösung wurde mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt und i. Vak. bei 40° zum Sirup eingengt. Man versetzte mit Methanol und engte erneut ein, worauf bald Kristallisation eintrat. Umkristallisiert wurde aus Methanol oder Benzol. Ausb. 1,42 g (26%, bez. auf eingesetztes Guanidin), gelbe Nadeln, Zers.-P. 204–205°, gelbe Lösung in Methanol, $\epsilon_{370} = 2.50 \cdot 10^4$.

Die Ausb. ist der Guanidinmenge in den Grenzen von 0,4 g bis 2,5 g proportional.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_2$ (356.3) Ber. C 50.57 H 6.22 Br 22.42 N 11.82 O 8.98
Gef. C 50.58 H 6.38 Br 22.69 N 11.38 O 9.09

Mol.-Gew. 362 (kryoskop. in Eisessig)
355 (kryoskop. in Phenol)
690 (osmometr. in Benzol); bei 35° in den
Konzentrationsgrenzen 8 bis 29 g/l.

$\text{pK}'_{\text{B}} = 8.9$ (in 75proz. Tetrahydrofuran mit Farbumschlag gelb-orange).

Fearon-Farbstoff aus Methylguanidin: Es wurde nach obiger Vorschrift gearbeitet. Ausb. 35% (bez. auf eingesetztes Guanidin), Zers.-P. 230–231° (aus Methanol).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2$ (313.2) Ber. C 46.10 H 5.14 Br 25.55 N 13.42
Gef. C 45.45 H 5.13 Br 25.13 N 13.26

Dihydroform des Fearon-Farbstoffes: Bei der katalytischen Hydrierung mit PtO_2 in Äthanol wurde ein Mol Wasserstoff aufgenommen, dagegen führte die Hydrierung mit Palladium stets unter erheblicher Bromid-Abspaltung zu einem Gemisch mehrerer Substanzen. — Zur Isolierung der Dihydroform wurde die Lösung von 100 mg Fearon-Farbstoff und 150 mg Natrium-dithionit in 20 ccm 0,01 n NaOH bei 20° gerührt, bis sie farblos war. Mit verd. Essigsäure wurde auf pH 9 eingestellt. Farblose Blättchen aus wäbr. Methanol. Ausb. 80 mg (80%), Schmp. 107°.

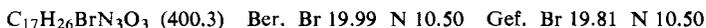
$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_2$ (358.3) Ber. Br 22.30 N 11.73 Gef. Br 22.22 N 11.68

In wäbr.-alkalischer Lösung bildet sich der Farbstoff an der Luft zu 95% zurück.

Monoacetat der Dihydroform: Eine Lösung von 500 mg der Dihydroform in 1 ccm Pyridin und 150 mg Acetanhydrid wurde nach 12 Stdn. bei Raumtemp. i. Vak. zum Sirup eingengt

⁴⁾ A. Heesing und K. Hoppe, Chem. Ber. 100, 3649 (1967), nachstehend.

und dieser vorsichtig mit Äther aufgenommen. Das *Monoacetat* schied sich in feinen, farblosen Nadeln ab. Ausb. 540 mg (96%); Zers.-P. 177–178° (aus Methanol/Wasser).

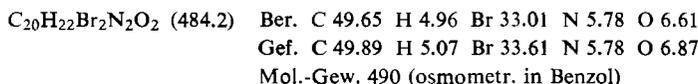


In wäßr.-alkalischer Lösung bildete sich der Farbstoff an der Luft zu 86% zurück.

Alkalischer Abbau des Fearon-Farbstoffes: In 500 ccm 1.5 n NaOH wurden im Sieden unter gutem Rühren 5 g feingepulvertér Farbstoff eingetragen. Die Gasentwicklung war nach 10 Min. beendet; nach weiteren 20 Min. wurde abgekühlt und mit konz. Salzsäure angesäuert.

a) *2-Brom-thymol:* Die Lösung wurde mit Wasserdampf destilliert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 2.41 g (75%, bez. auf eingesetztes Brom) *2-Brom-thymol* erhalten. Sdp.₁₄ 125°, n_D^{20} 1.5440. Es war identisch mit authent. Material⁵⁾.

b) *2,2'-Dibrom-4,4'-azothymol (1):* Der in Wasser unlösliche Rückstand der Wasserdampfdestillation wurde mehrfach aus Methanol umkristallisiert. Orangefarbene Nadeln. Ausb. 0.47 g (14%, bez. auf eingesetztes Brom), Zers.-P. 212–213°.



$pK_B = 9.3$ (in 75proz. Tetrahydrofuran mit Farbumschlag gelb-orange).

Reduzierende Spaltung von 1: Die Lösung von 100 mg 1 in 20 ccm 5 n NaOH und wenig Aceton wurde mit 100 mg Natriumdithionit versetzt und bis zur Entfärbung erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Amin als Hydrochlorid aus Methanol/Äther umkristallisiert. Ausb. 80 mg (69%), Zers.-P. 256°. Es ist mit dem unten beschriebenen *2-Brom-4-aminothymol-hydrochlorid* identisch.

c) *Butylamin:* Die verbliebene salzsaure Hydrolysenlösung wurde mit überschüss. Natronlauge versetzt, das Butylamin mit Wasserdampf in verd. Salzsäure abgetrieben (1.87 g Hydrochlorid, 89%) und als *2,4-Dinitro-butylanilin* identifiziert⁶⁾.

d) *Bestimmung der gasförmigen Produkte*

d₁) *Stickstoff:* 100 mg Farbstoff wurden unter CO₂ mit 10 ccm 2.5 n NaOH umgesetzt und der entstandene Stickstoff nach Waschen mit verd. Salzsäure im Azotometer aufgefangen: 5.12 ccm (unter Normalbedingungen) (82%, bez. auf zwei Stickstoffatome des Farbstoffes).

d₂) *Kohlendioxid:* 100 mg des Farbstoffs wurden wie oben, aber unter N₂, zersetzt. Anschließend wurde angesäuert, das Kohlendioxid abgetrieben und gravimetrisch bestimmt: 10.5 mg (85%).

2,2'-Dibrom-4,4'-azothymol (1) durch Synthese

a) *3-Brom-thymochinon-(1.4)-I-oxim:* Das Oxim wurde zum Beweis der Struktur auf zwei Wegen dargestellt:

1. *Thymol* wurde zum *2,4-Dibrom-thymol* bromiert und dieses zum *3-Brom-thymochinon-(1.4)* oxydiert. Umsetzung mit *Hydroxylaminhydrochlorid* führte zum gesuchten *Oxim*⁷⁾.

2. *Thymol* wurde zunächst in 4-Stellung nitrosiert⁸⁾ und dann in 2-Stellung bromiert⁹⁾.

Die beiden Produkte waren identisch.

⁵⁾ A. Claus und E. Krause, J. prakt. Chem. [2] 43, 347 (1891).

⁶⁾ E. J. van der Kam, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 45, 732 (1926).

⁷⁾ F. Kehrmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 22, 3264, 3266 (1889).

⁸⁾ E. Kremer, N. Wakeman und R. M. Hixon, Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 511.

⁹⁾ G. Mazzara und G. Discalzo, Gazz. chim. ital. 16, 196 (1886).

b) *2-Brom-4-amino-thymol-hydrochlorid*: 15.0 g *3-Brom-thymochinon-(1.4)-1-oxim* wurden unter Stickstoff in 200 ccm 2*n* NaOH unter Rühren mit 30 g Natriumdithionit bei etwa 50° reduziert. Die freie Base fiel beim Ansäuern auf pH 9 aus. Ausb. 13.2 g (93%), Schmp. 93° (aus Methanol/Wasser).

Das *2-Brom-4-amino-thymol* wurde in das *Hydrochlorid* übergeführt. Zers.-P. 256–257° (Lit.³⁾: 185°).

C₁₀H₁₅BrNOJCl (280.6) Ber. Br 28.50 Cl 12.65 N 4.99 Gef. Br 28.47 Cl 12.76 N 5.02

Dieses Hydrochlorid ist identisch mit dem oben beschriebenen Spaltprodukt von 1.

c) *2-Brom-4-benzylidenamino-thymol*: Zu 29.2 g *2-Brom-4-amino-thymol* wurden in 200 ccm Methanol unter Stickstoff bei 50° unter Rühren 14.0 g *Benzaldehyd* getropft. Nach 5 Min. wurde i. Vak. zum Sirup eingeengt. Nach Aufnehmen mit 20 ccm Petroläther bildeten sich langsam grobe, ockerfarbene Kristalle. Ausb. 34.2 g (87%), Schmp. 63.5–64°.

C₁₇H₁₈BrNO (332.3) Ber. Br 24.02 N 4.22 Gef. Br 23.68 N 4.24

d) *2-Brom-4-amino-O-acetyl-thymol*: 16.0 g *2-Brom-4-benzylidenamino-thymol* wurden in 25 ccm *Pyridin* und 6.0 g *Acetanhydrid* 16 Std. bei Raumtemp. belassen. Die Lösung wurde in Eis/Wasser gegossen und mit 250 ccm Chloroform extrahiert, der Extrakt dreimal mit je 200 ccm Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. zum Sirup eingeengt. Dieser wurde in einer Mischung von 30 ccm Methanol, 25 ccm Wasser und 5.5 ccm konz. *Salzsäure* 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser wurde der Benzaldehyd ausgeäthert und das Produkt nach Neutralisieren der wäßr. Phase ausgefällt. Ausb. 9.73 g (69%), Schmp. 124° (aus Methanol/Wasser).

C₁₂H₁₆BrNO₂ (286.3) Ber. Br 27.95 N 4.90 Gef. Br 28.25 N 4.98

e) *2.2'-Dibrom-4.4'-azothymol (1)*: 0.5 g *2-Brom-4-amino-O-acetyl-thymol* wurde diazotiert und mit 0.4 g *2-Brom-thymol* in verd. *Natronlauge* gekuppelt. Die Acetylgruppe wurde dabei gleichzeitig verseift. Ausb. 0.73 g (86%), Zers.-P. 211° (aus Toluol).

Der Farbstoff war mit dem durch Spaltung des Fearon-Farbstoffs erhaltenen Produkt 1 identisch.