

Albert Heesing und Karl Hoppe

Sakaguchi- und Fearon-Reaktion: Die Struktur der Farbstoffe, ihr Bildungsmechanismus und die Spezifität der Reaktion

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

(Eingegangen am 26. Mai 1967)

Die Reaktionen der Farbstoffe und ihrer Derivate sowie ihre NMR-Spektren führen zur Formulierung als Chinonsemicarbazone **1** bzw. **3**. Diese Strukturen werden durch Synthese bewiesen. — Der Mechanismus der Farbstoffbildung enthält die Umwandlung eines *N*-Halogen-guanidins in ein Semicarbazon-System. Er erklärt zugleich die Spezifität der Reaktion für monosubstituierte Guanidine. — Der komplexe alkalische Abbau läßt sich über die Zwischenstufe eines Hydroxyphenyl-diimins deuten.

1. Die Struktur der Fearon-Farbstoffe

Im Gegensatz zu den bisherigen Strukturvorschlägen (Lit. s. l. c.¹⁾) war nach unseren Befunden bei der Bildung der Farbstoffe eine Umlagerung des Guanidins in ein System mit benachbarten Stickstoffatomen anzunehmen¹⁾. Wir fanden zwei Reaktionen, die dies bestätigten.

Der Fearon-Farbstoff **1** aus *n*-Butylguanidin und Thymol hatte sich mit Natriumdithionit in eine Dihydroform überführen lassen¹⁾. Erhöhte man aber die Temperatur, so trat eine irreversible Spaltung der primär gebildeten Dihydroform ein. Als Spaltstück fanden wir das 2-Brom-4-amino-thymol.

Führte man eine katalytische Hydrierung mit PtO₂ in Gegenwart von Salzsäure durch, so wurde ebenfalls dieses Amin in Form des Hydrochlorids isoliert. Dies war aber keine hydrierende Spaltung einer N–N-Bindung wie beim Dithionit. Vielmehr wurde die Dihydroform auch in Abwesenheit eines Reduktionsmittels durch ein Mol Salzsäure schon geringster Konzentration so schnell disproportioniert, daß sich das Salz der Dihydroform nicht fassen ließ. Dabei wurde zur Hälfte der Farbstoff zurückgebildet, zur Hälfte entstand das obige Amin.

NMR-Spektroskopische Untersuchungen des Fearon-Farbstoffs und seiner Derivate gaben einen weiteren Einblick in die Konstitution. Neben den trivialen Banden bekannter Gruppen waren folgende Ergebnisse von Interesse (Tab.):

a) Das durch Deuterierung mit D₂O nicht gelöschte Signal bei $\tau = 2.25$ im Fearon-Farbstoff **1** — bzw. $\tau = 3.14$ und 3.07 in den hydrierten, benzoiden Derivaten **10** und **11** — war einem Proton am Ring zuzuschreiben.

¹⁾ A. Heesing und K. Hoppe, Chem. Ber. 100, 3644 (1967), vorstehend.

b) Das Triplett bei $\tau = 3.52$ ($J = 6$ Hz) entsprach der Gruppe $X = \underset{\cdot}{\text{C}} - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{R}$, womit die Lage eines Protons an diesem Stickstoffatom bewiesen war. Die seltene Aufspaltung des NH-Signals entspricht dem Fehlen basischer Eigenschaften im Fearon-Farbstoff²⁾. Bei den hydrierten, deutlich basischen Derivaten **10** und **11** traten dagegen breite NH-Signale auf, welche keine genaue Deutung zuließen.

c) Das Signal bei $\tau = -1.79$ (1 acides H) führten wir auf die Gruppe $= \text{N} - \text{NH} - \underset{\cdot}{\text{C}} = \text{X}$ zurück.

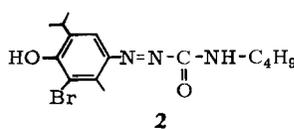
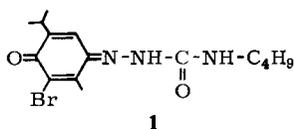
d) Im Monoacetat **10** der Dihydroform war die phenolische Gruppe acetyliert: die entsprechenden Banden fehlten in den NMR- und IR-Spektren, die Carbonylbande lag kurzweilig bei 1761/cm (5.68 μ) (Phenolester).

NMR-Daten des Fearon-Farbstoffs und seiner Derivate

Verbindung	Lage in τ (Multiplizität; Integration)			
1	-1.79 (s; 1)	2.25 (s; 1)		3.52 (t; 1)
1 (deut.)	0	2.30 (s; 1)		0
10		3.14 (s; 1)	3.56 (br; 1)	4.23 (br; 2)
10 (deut.)		3.13 (s; 1)	0	0
11		3.07 (s; 1)	3.47 (br; 1)	4.10 (br; 1)
11 (deut.)		3.21 (s; 1)	0	0
Zuordnung	$= \text{N} - \text{NH} - \text{C} = \text{X}$	>H	>NH-	>OH
				$\text{X} = \text{C} - \text{NH} - \text{CH}_2 -$ und/oder $\text{X} = \text{C} \begin{matrix} \text{NH-} \\ \text{NH-} \end{matrix}$

deut. = deuteriert; 0 = durch Deuterierung gelöscht Signal; br = breites Signal.

Aus den Abbaureaktionen und den NMR-Spektren war somit für den Fearon-Farbstoff die Struktur eines Chinonsemicarbazons **1** zu fordern.



Diese wurde durch Synthese aus 3-Brom-thymochinon-(1.4) und 4-Butyl-semicarbazid-hydrochlorid bewiesen.

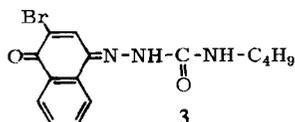
Auch die bevorzugte tautomere Form dieses Systems ergibt sich aus den IR- und NMR-Spektren (gemessen in KBr bzw. CDCl_3): Eine Azostruktur **2** ist auszuschließen. Im IR-Spektrum fehlt eine phenolische OH-Bande (bei der Dihydroform: 3436/cm (2.91 μ); H-Brücke zum *o*-ständigen Brom), ebenso im NMR-Spektrum. Beim analog

²⁾ J. V. Lowe, R. D. Barefoot und A. S. Tompa, J. org. Chemistry **31**, 3315 (1966).

gebauten 2,6-Dimethyl-benzochinon-(1,4)-4-[4-butyl-semicarbazon] sind die H-Atome in 3- und 5-Stellung magnetisch nicht gleichwertig ($\tau = 2.15$ und 3.02). Diese Befunde lassen sich nur mit einer Chinonsemicarbazon-Struktur deuten.

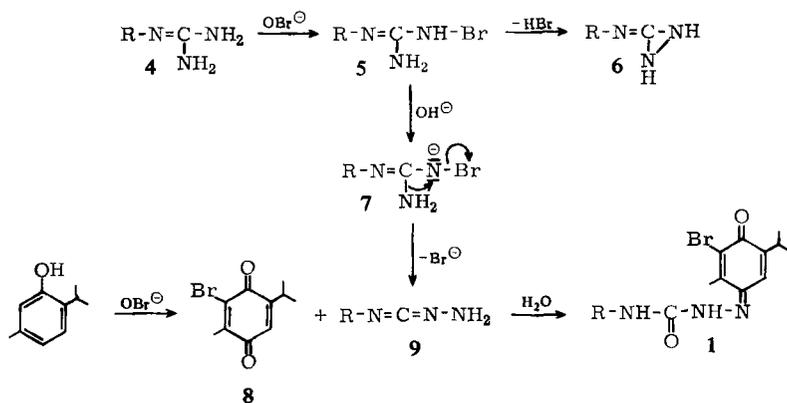
2. Die Struktur der Sakaguchi-Farbstoffe

Aus der Ähnlichkeit der IR-Spektren und der Reaktionen der Fearon- mit denen der Sakaguchi-Farbstoffe war für diese die Struktur **3** zu fordern. Sie wurde für den Sakaguchi-Farbstoff aus Butylguanidin durch Synthese aus 2-Brom-naphthochinon-(1,4) und 4-Butyl-semicarbazid-hydrochlorid bewiesen.



3. Bildungsmechanismus

In den Farbstoffen liegt das ursprüngliche Guanidin-System nicht mehr vor. Der eigentlichen Farbstoffbildung ist eine Umlagerung des Guanidins in ein Semicarbazid-System vorausgegangen. Hierfür nehmen wir folgenden Mechanismus an:



Das monosubstituierte Guanidin **4** reagiert zunächst mit dem Hypobromit zum *N*-Brom-guanidin **5**. Daraus könnte durch γ -Eliminierung von HBr zwar ein Diaziridon-Derivat **6** entstehen, wie es z. B. bei den *N*-Chlor-harnstoffen beschrieben wird³⁾. Doch ist eine Ringöffnung nur bei Säurekatalyse zu erwarten^{3,4)}. Somit kann die bei einem $\text{pH} > 14$ erfolgende Umlagerung des Guanidins nicht über diese Zwischenstufe verlaufen sein⁵⁾.

³⁾ F. D. Greene, J. Amer. chem. Soc. **86**, 3569 (1964).

⁴⁾ E. Schmitz, Advances Heterocyclic Chem. **2**, 104 (1963).

⁵⁾ Die von K. Nijima und T. Okuyama, Seikagaku [Tokyo] **36**, 95 (1964), formulierte reversible Ringöffnung des tautomeren Alkylaminodiazirins zu einem Form-amidrazon entfällt daher auch.

Vielmehr ist anzunehmen, daß eine α -Eliminierung von HBr erfolgt — analog zum Hofmannschen Abbau. Es entsteht intermediär das Anion **7** der *N*-Brom-Verbindung. Dies kann sich aber nicht durch Wanderung eines Kohlenstoffrestes an das Stickstoffatom stabilisieren, wie es bei Umlagerungen der *N*-Chlor-amide^{6,7)} und *N*-Chloramidine⁸⁾ geschieht. Statt dessen löst sich eine Aminogruppe vom Kohlenstoff und tritt an den Stickstoff, unter gleichzeitiger Abspaltung des Bromid-Ions. Das intermediäre Produkt ist entsprechend ein Aminocarbodiimid **9**, welches unter diesen Bedingungen eine nur geringe Beständigkeit besitzt. Diesen Mechanismus konnten wir durch Untersuchungen an Modellsubstanzen bestätigen⁹⁾.

Gleichzeitig wird bei der Fearon-Reaktion das Thymol durch das Hypobromit zum 3-Brom-thymochinon-(1.4) (**8**) oxydiert und bromiert. **8** kann ebenfalls schnell weiter verändert werden¹⁰⁾. Nur wenn durch sorgfältige Auswahl der Versuchsbedingungen¹¹⁾ eine synchrone Bildung von **8** und **9** erreicht wird, können diese zum Farbstoff **1** reagieren.

4. Deutung der Spezifität der Farbreaktionen

Sakaguchi- und Fearon-Reaktion sind — wie jetzt eindeutig feststeht — streng spezifisch für monoalkylierte Guanidine¹¹⁾. Dies läßt sich aus dem Mechanismus der Farbstoffbildung deuten:

a) Unsubstituiertes Guanidin¹¹⁾ sowie Arylguanidine¹²⁾ werden durch Natriumhypobromit oxydativ verändert.

b) Bei zweifach- oder höhersubstituierten Guanidinen ist entweder die Umlagerung zu substituierten Aminocarbodiimiden oder zumindest deren Kondensation mit **8** unmöglich.

Allein bei den monoalkylsubstituierten Guanidinen sind alle Voraussetzungen für die Farbstoffbildung gegeben.

5. Die Reaktionen der Farbstoffe

Nach der Klärung der Struktur der Farbstoffe lassen sich deren Reaktionen wie folgt darstellen:

Die Dihydroform ist das dem Semicarbazon entsprechende Semicarbazid **11**, das sich reduzierend zum Amin spalten läßt. Erstaunlich ist seine Disproportionierung, die unter dem Einfluß sehr verdünnter Mineralsäuren schnell erfolgt, dagegen nicht oder sehr langsam im neutralen Bereich. Bisher wurde bei Hydrazin-Derivaten vor allem die thermische Disproportionierung beobachtet, säurekatalysierte Spaltungen traten nur unter Veränderungen an den Substituenten ein¹³⁾. Hier konnten dagegen

⁶⁾ E. S. Wallis und J. F. Lane, *Org. Reactions* **3**, 267 (1946).

⁷⁾ L. Rand und R. J. Dolinski, *J. org. Chemistry* **30**, 48 (1965).

⁸⁾ E. Haruki, T. Inaiki und E. Imoto, *Bull. chem. Soc. Japan* **38**, 1806 (1965), C. A. **63**, 17960e (1965).

⁹⁾ A. Heesing und H. Schulze, *Angew. Chem.* **79**, 688 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.*, im Druck.

¹⁰⁾ C. J. Moye, *Tetrahedron Letters* [London] **1964**, 2411.

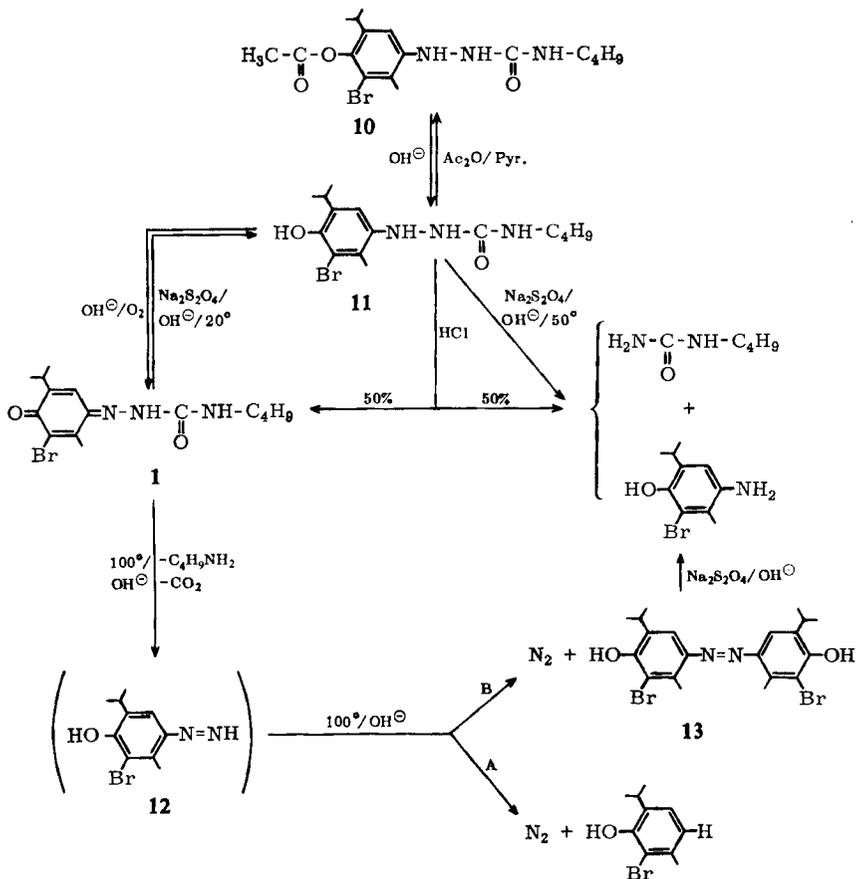
¹¹⁾ J. Goerdeler und M. Willig, *Chem. Ber.* **88**, 1071 (1955).

¹²⁾ A. Heesing und U. Wernicke, *Z. Naturforsch.* **20b**, 1165 (1965).

¹³⁾ P. A. S. Smith, *The Chemistry of Open-Chain Nitrogen Compounds*, Bd. II, W. A. Benjamin, Inc., New York 1966.

die unveränderten Spaltstücke (2-Brom-4-amino-thymol und Butylharnstoff) gefunden werden. Wir untersuchen diese Reaktion weiter.

Beim alkalischen Abbau von **1** wird zunächst Butylamin hydrolytisch abgespalten. Das Salz der Hydroxyphenyl-azocarbonsäure wird decarboxyliert unter Bildung des



Hydroxyphenyl-diimins **12**. Dieses zerfällt bevorzugt in Stickstoff und ein Phenol (A). Daneben entsteht ein Azofarbstoff **13** (B), dessen Bildungsweg noch weiter untersucht wird.

Struktur, Reaktionen, Bildungsmechanismus und Spezifität sind somit widerspruchlos miteinander vereinbar.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Forschungsbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

Die *NMR-Spektren* wurden mit einem Kernresonanzspektrometer der Firma Varian, Typ 56/60 aufgenommen. Die Deuterierung erfolgte durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Tetrahydrofuran/D₂O.

Saure Disproportionierung der Dihydroform 11: 110 mg **11**¹⁾ wurden unter nachgereinigtem Stickstoff in 25 ccm absol. Methanol nach Zusatz von 1.1 ccm 1-proz. methanol. *Salzsäure* 1/2 Stde. zum Sieden erhitzt. Es wurde i. Vak. zur Trockne eingeengt und mit Äther/Wasser aufgenommen. Aus der Ätherphase isolierte man 50 mg *3-Brom-thymochinon-(1.4)-1-[4-butyl-semicarbazon]* (**1**) (91%). Die wäßr. Phase wurde mit NaHCO₃ bis zum pH 8.5 versetzt und mit Äther extrahiert. Aus dieser Ätherphase isolierte man 30 mg (80%) *2-Brom-4-amino-thymol*. Nach Einengen der wäßr. Phase bis zur Trockne wurde mit absol. Benzol aufgenommen. Daraus erhielt man 16 mg (89%) *n-Butylharnstoff*. - In Abwesenheit von Säure ist **11** in siedendem Methanol beständig.

Reduzierende Spaltung von 1: **1** wurde, fein gemörsert, in 200 ccm 0.2 n NaOH gelöst. Nach Versetzen mit 1.5 g *Natriumdithionit* und schnellem Erwärmen auf 50° war die Lösung nach 5 Min. farblos. Man neutralisierte mit verd. Essigsäure und isolierte 0.60 g (89%) *2-Brom-4-amino-thymol*.

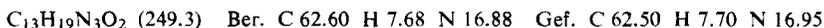
4-Butyl-semicarbazid-hydrochlorid: Zu einer Lösung von 8.0 g *Hydrazinhydrat* in 200 ccm absol. Methanol wurden bei 0° unter gutem Rühren 12.5 g *Butylisocyanat* in 50 ccm Benzol getropft. Ausb. 12.8 g (61%), Zers.-P. 202–203° (aus Äthanol/Äther).



3-Brom-thymochinon-(1.4)-1-[4-butyl-semicarbazon] (**1**): 1.0 g *3-Brom-thymochinon-(1.4)*¹⁴⁾ und 0.69 g *4-Butyl-semicarbazid-hydrochlorid* wurden in 25 ccm absol. Methanol 12 Stdn. bei Raumtemp. belassen. Das *Semicarbazon* kristallisierte langsam aus. Ausb. 0.98 g (66%), Zers.-P. 204–205°. **1** war identisch mit dem bei der Fearon-Reaktion aus Thymol und Butylguanidin entstandenen Farbstoff.

2-Brom-naphthochinon-(1.4)-4-[4-butyl-semicarbazon] (**3**): 1.0 g *2-Brom-naphthochinon-(1.4)*¹⁵⁾ in 50 ccm absol. Äthanol wurde mit einer heißen Lösung von 0.78 g *4-Butyl-semicarbazid-hydrochlorid* in 10 ccm absol. Äthanol versetzt. Ausb. 1.15 g (78%), Zers.-P. 250 bis 251° (aus Tetrahydrofuran). **3** war identisch mit dem bei der Sakaguchi-Reaktion aus α -Naphthol und Butylguanidin entstandenen Farbstoff.

2.6-Dimethyl-benzochinon-(1.4)-4-[4-butyl-semicarbazon]: 80 mg *2.6-Dimethyl-benzochinon-(1.4)*¹⁶⁾ wurden mit 98 mg *4-Butyl-semicarbazid-hydrochlorid* in 5 ccm absol. Methanol umgesetzt. Ausb. 85 mg (58%), Zers.-P. 190–191° (aus Methanol).



¹⁴⁾ F. Kehrman, Ber. dtsh. chem. Ges. **22**, 3264 (1889).

¹⁵⁾ C. Liebermann und S. Schloßberg, Ber. dtsh. chem. Ges. **32**, 546 (1899).

¹⁶⁾ E. Nölting und Th. Baumann, Ber. dtsh. chem. Ges. **18**, 1151 (1885).