

## ÜBER ROTE FARBSTOFFE, DIE SICH VOM 2-PHENYL-IMIDAZOLON-4(5) ABLEITEN

THEODOR WIELAND und HANS BIENER

Institut für Organische Chemie an der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

(Received 23 May 1961)

**Zusammenfassung** Die aus Glycylbenzimid-hydrobromid (I) entstehenden roten Farbstoffe bilden sich über 2-Phenyl-imidazolone-4(5) (II), das als Benzylidenverbindung abgefangen werden kann. Diese Farbstoffe werden unter Anwendung der Hochspannungs-Papiererelektrophorese in einem speziellen Puffer mit anderen, in der Literatur zum Teil schon beschriebenen, verglichen. Sie sind nicht mit dem Ruhemannschen Glyoxalinrot verwandt.

**Abstract**—Aqueous solutions of glycyl-benzoyl-imide (I) become dark red on standing for several days or on heating. The red pigments are formed via 2-phenyl-imidazolone-4(5) (II), which can be trapped by reaction with benzaldehyde. Paper electrophoresis using a special buffer system enabled comparison with other red products described in the literature or synthesized otherwise by us. None of them proved to be identical with the "glyoxaline red" of Ruhemann and Stapleton.

GLYCYLBENZIMID-HYDROBROMID (I), das von Wieland und Hennig<sup>1</sup> durch Kondensation von Azidoacetylchlorid mit Benzamid und Reduktion der Azidogruppe mit Bromwasserstoff/Eisessig erhalten wurde, ist ein farbloses, kristallines Salz, das bei längerem Aufbewahren, durch Erhitzen auf 140° oder in wässriger Lösung eine interessante Umwandlung erfährt. Es bildet sich dabei neben zahlreichen farblosen Zersetzungsprodukten wie Glycin, Glycinamid, Benzoesäure, Hippuramid in kleiner Menge ein intensiv roter Farbstoff. Er ist in Wasser, Äther, Chloroform nahezu unlöslich, besser löslich in Essigester, Alkohol, gut in Butanol (mit dem man ihn aus alkalischer Lösung ausschütteln kann) und Dimethylformamid. Während die Löslichkeit in Säuren nur schwach ausgeprägt ist, lösen Alkalien und Pyridin ausgezeichnet mit tief permanganatroter Farbe. Die Farbintensität ist mehrfach so gross wie die einer Permanganatlösung gleicher Konzentration.

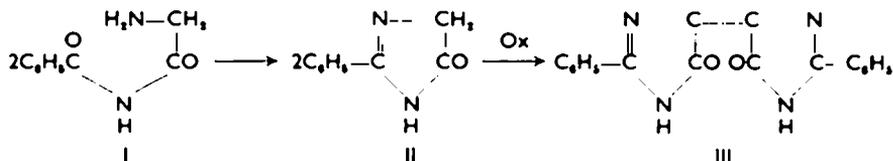
Der rote Körper fällt amorph an; es gelang nicht, ihn aus irgendeinem Lösungsmittel kristallin zu erhalten. Zur Analyse mussten wir uns deshalb chromatographischer Methoden und der Hochspannungs-Papiererelektrophorese bedienen.

Eine Erklärung für die Entstehung des Farbstoffes bot die Annahme, dass das Glycylbenzimid (I) unter Wasserabspaltung Ringschluss erleidet zum 2-Phenyl-imidazolone-4(5) (II). Die grosse formale Ähnlichkeit dieser Verbindung mit Indoxyl legt die Vermutung nahe, dass auch hier leicht Oxydation eintreten könne unter Bildung der indigoide Verbindung (III), die 1900 von Ruhemann und Stapleton<sup>2</sup> aus

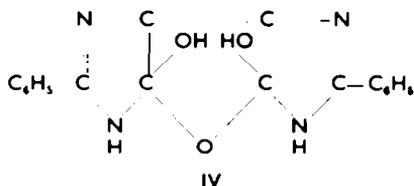
<sup>1</sup> Th. Wieland und H. J. Hennig, *Chem. Ber.* **93**, 1236 (1960).

<sup>2</sup> S. Ruhemann und H. E. Stapleton, *J. Chem. Soc.* **77**, 804 (1900).

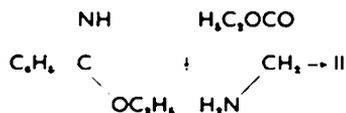
Acetylendicarbonsäure-bzw. Chlorfumarsäure-diäthylester und Benzamidin hergestellt und "glyoxaline red" genannt wurde.



Charakteristisch für das "Glyoxalinrot" ist die sehr leicht durch Kochen mit Eisessig erfolgende Umwandlung in eine gelbe, gut kristallisierende Substanz, die unter Aufnahme von einem Mol Wasser entstanden ist und nach Ruhemann und Stapleton die Konstitution (IV) besitzt.\* Wir fanden, dass die Umwandlung auch in wasserhaltigem Phosphorsäure-tris-dimethylamid beim Erwärmen vor sich geht.



Das hier zur Erklärung der Farbstoffbildung postulierte farblose 2-Phenylimidazolon-4(5) (II) wurde 1953 von Kjaer<sup>3</sup> aus Benziminoäthylester und Glycinäthylester, nach einer Methode, die schon 1907 von H. Finger angegeben worden war, hergestellt:



Finger hatte es, allerdings nicht in reiner Form, in Händen und beobachtete eine tiefe Rotfärbung seiner Lösung in Eisessig. Er nahm an, dass aus dem Imidazolon das Ruhemannsche Glyoxalinrot (III) entstanden war und wollte die Identität der Farbstoffe beweisen.<sup>4</sup> Die angekündigte Arbeit ist nicht erschienen; dafür berichtete Kjaer<sup>3</sup>, dass beim Durchleiten von Luft durch eine Lösung des 2-Phenylimidazolons in Eisessig das Glyoxalinrot entstände.

Bei einem Vergleich des Ruhemannschen Farbstoffes mit dem von uns aus Glycylbenzimid-hydrobromid erhaltenen stellten wir fest, dass es sich um verschiedene Stoffe handelt, wenn sie auch in den Farbstoffeigenschaften, der Alkalilöslichkeit, der Empfindlichkeit gegen naszierenden Wasserstoff übereinstimmen. So erfährt nur das Glyoxalinrot beim Kochen in Eisessig oder Phosphorsäure-tris-dimethylamid eine Umwandlung; es ist in jedem nicht-basischen Lösungsmittel schwerlöslich und wandert bei der Papierelektrophorese erst bei  $p_{11}12$ , und zwar zur *Anode*. Der aus Glycylbenzimid entstehende Farbstoff dagegen bleibt in alkalischem und neutralem

\* Sie lässt sich aus der prozentualen Zusammensetzung ableiten, ist aber nicht durch irgendwelche Reaktionen gesichert.

<sup>3</sup> A. Kjaer, *Acta Chem. Scand.* 7, 1030 (1953).

<sup>4</sup> H. Finger, *J. Prakt. Chem.* 76, 94 (1907).

Medium liegen, während er von  $p_{H}4$  ab, mit steigender  $H^+$ -Ionenkonzentration immer besser, unter Aufspaltung in mehrere rote Banden zur Kathode wandert. Es handelt sich also um ein Gemisch mässig basischer roter Stoffe. Ihre Anzahl hängt von den Darstellungsbedingungen ab. Auch ein am Start zurückbleibender gelbroter Rückstand enthält kein Glyoxalinrot, was sich durch Betupfen mit konz. Ammoniak zeigen lässt: Die Farbe bleibt unverändert, während das Papier sonst an Stellen, die den Ruhemannschen Farbstoff in kleinster Konzentration enthalten, violett wird.

Eine rasche Feststellung des günstigsten  $p_{H}$ -Bereichs für die pherographische Untersuchung gelang mit Hilfe des Lindsay Johnsonschen Universalpuffers,<sup>5</sup> der durch allmähliche Zugabe von Natronlauge zu einer Stammlösung von Zitronensäure, Borsäure, primärem Kaliumphosphat und Veronal in Wasser eine sukzessive Erhöhung des  $p_{H}$ -Wertes von 2,6 bis 12 gestattet, die in Tabellen normiert ist.

Schwierigkeiten verursachte die Schwerlöslichkeit der aus Glycylbenzimid gewonnenen roten Stoffe in den üblichen sauren, stark wasserhaltigen Puffern. Eine befriedigende Lösung bot die Verwendung zweier Puffersysteme, die auch die pherographische Untersuchung anderer schwerlöslicher Stoffe, soweit sie mit Protonen reagieren, ermöglichen dürften: Ameisensäure-Eisessig-Wasser-Dimethylformamid 20:13:40:40 ( $p_{H}1.8$ ) und Ameisensäure-Wasser-Dimethylformamid 9:15:16 ( $p_{H}1.9$ ). Der Gehalt von rund 40% Dimethylformamid setzt die Azidität genügend herab und erhöht zugleich die Löslichkeit so weit, dass eine einwandfreie Trennung möglich wird.

Wir haben mit Hilfe dieser Technik das aus dem 2-Phenylimidazol-4(5) nach Finger<sup>4</sup> und Kjaer<sup>3</sup> entstehende rote Produkt pherographisch untersucht. Dabei fanden wir, dass es sich um eine ganze Reihe roter Substanzen handelt, die sich durch ihre Wanderungsgeschwindigkeit zur Kathode hin unterscheiden. Dagegen liess sich, entgegen den Angaben Kjaers, kein Ruhemannsches Glyoxalinrot nachweisen. Die Vermutung, dass wenigstens einige der roten Stoffe aus dem Phenylimidazol (II) mit den aus Glycylbenzimid entstehenden identisch sind, bestätigte sich: Je zwei wiesen im Papierchromatogramm (Lösungsmittel sek. Butanol/Ameisensäure/Wasser 15:3:2) praktisch gleiche  $R_f$ -Werte auf, und die U.V.-Spektren der mit Dimethylformamid eluierten Banden waren identisch. Damit war schon der Beweis erbracht, dass die Bildung der roten Farbstoffe aus Glycylbenzimid über das 2-Phenylimidazol-4(5) verläuft. Trotzdem wurde sein direkter Nachweis versucht.

Bei seiner Unbeständigkeit war eine Isolierung unter den Bedingungen der Farbstoffbildung nicht möglich. Wir versuchten deshalb, das Imidazol abzufangen, bevor es zu den roten Produkten weiterreagiert. Das gelang mit Benzaldehyd: Beim Erwärmen einer wässrigen Lösung von Glycylbenzimid-hydrobromid mit dem Aldehyd tritt nur eine schwache Rotfärbung auf; dafür fällt eine gelbe Verbindung aus, die durch Mischschmelzpunkt, I.R.-Spektrum und ihre charakteristische Fluoreszenz in alkoholischer Natronlauge als 2-Phenyl-4(5)-benzyliden-imidazol-5(4) (V) identifiziert wurde. Diese Verbindung war von Erlenmeyer<sup>6</sup> aus dem Amid der Benzoylaminosäure, von Ekeley und Ronzio<sup>7</sup> aus Benzamidin, Glyoxal und Benzaldehyd\*

\* Ekeley und Ronzio hielten die Substanz für das isomere 2-Phenyl-4-benzoyl-imidazol. Williams *et al.* wiesen jedoch durch Hydrierung der C=C-Doppelbindung nach, dass es sich um die oben angegebene Substanz handelt.\* Wir haben diesen Befund durch Vergleich der I.R.-Spektren bestätigen können.

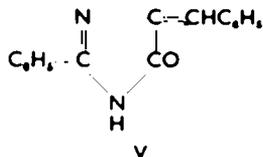
<sup>5</sup> W. C. Johnson und A. J. Lindsay, *Analyst* **64**, 490 (1939).

<sup>6</sup> E. Erlenmeyer, jr., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **33**, 2036 (1900).

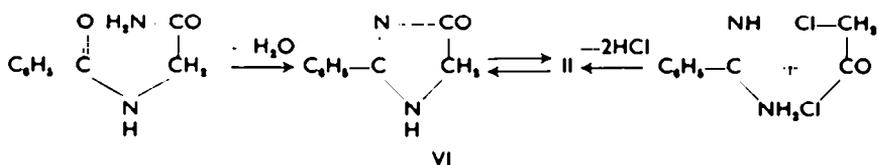
<sup>7</sup> J. B. Ekeley und A. R. Ronzio, *J. Amer. Chem. Soc.* **57**, 1353 (1935).

<sup>8</sup> D. L. Williams, F. L. Symonds, J. B. Ekeley und A. R. Ronzio, *J. Amer. Chem. Soc.* **67**, 1157 (1945).

und von Kjaer<sup>3</sup> direkt aus dem 2-Phenyl-imidazol-4(5) mit Benzaldehyd erhalten worden.



Wenn das Imidazol (II) Zwischenprodukt der Farbstoffbildung ist, so sollten alle Reaktionen, die II ergeben, auch zur Bildung der basischen roten Farbstoffe führen. Deshalb wurde die intramolekulare Kondensation des Hippursäureamids—das entstehende Produkt (VI) wäre mit dem Imidazol II tautomer- und der Aufbau des Fünfrings aus Benzamidin und Chloracetylchlorid versucht.



Beim Hippuramid, das sich vom Glycylbenzimid formal nur durch die Vertauschung der Methyl- und Carbonylgruppe unterscheidet, muss die Mesomeriestabilisierung der Säureamide einen Ringschluss erschweren. Die Kondensation wurde, als Modell einer Polypeptidanhydrisierung, von Karrer und Gränacher versucht.<sup>9</sup> Das Phenylimidazol, das sie als weiße, sehr beständige Substanz beschreiben, und aus dem Miyamichi mit Glycerin und Bariumhydroxyd "proteinähnliche" Produkte erhielt,<sup>10</sup> wurde jedoch von Kjaer<sup>11</sup> als Hippursäurenitril erkannt, das mit dem Phenylimidazol die Summenformel gemeinsam hat.

Nach dem Erhitzen von Hippuramid mit Polyphosphorsäure gelang es uns, photographisch die Bildung der roten Farbstoffe nachzuweisen. Im Gegensatz zum Glycylbenzimid-hydrobromid sind sie jedoch hier nicht durch thermische Zersetzung erhältlich, da dabei Verkohlung eintritt. In recht guter Ausbeute konnten wir sie aber aus Hippuramid durch Erhitzen auf 170° nach Zusatz basischer Stoffe wie Kaliumcarbonat oder Natriumacetat gewinnen. Die Farbstoffbildung aus Glycylbenzimid (I) wird durch Natriumacetat sehr erleichtert und gelingt dann schon bei 60°.

Die Reaktion von Chloracetylchlorid mit Benzamidin führt ebenfalls zu beträchtlichen Mengen des Farbstoffgemisches, von dem auch schon beim Erhitzen von Benzamidin-monochloracetat mit Natriumacetat kleine Mengen gebildet werden.

In diesem Zusammenhang erscheint eine Untersuchung von Ekeley und Ronzio<sup>12</sup> über rote Kondensationsprodukte aus Benzamidin und Glyoxal bemerkenswert. Die Autoren erhielten das Ruhemannsche Glyoxalinrot aus einer Benzamidin-Glyoxal-Additionsverbindung durch Erhitzen in alkoholischer Natriumäthylatlösung. Ihr Farbstoff wird jedoch beim Kochen in Eisessig nicht gelb, sondern braunrot, und das Hydratationsprodukt färbt sich bei Zugabe von Alkalien, im Gegensatz zu dem nach Ruhemann und Stapleton hergestellten, sofort rot. In wässrig-alkalischer Lösung

<sup>9</sup> P. Karrer und Ch. Gränacher, *Helv. Chim. Acta* 7, 765 (1924).

<sup>10</sup> E. Miyamichi, *J. Pharm. Soc. Japan* 50, 1100 (1930); *Chem. Abstr.* 25, 1247 (1931).

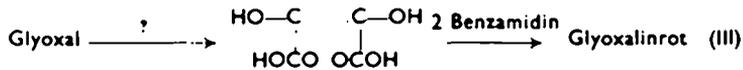
<sup>11</sup> A. Kjaer, *Acta Chem. Scand.* 3, 647 (1949).

<sup>12</sup> J. B. Ekeley und A. R. Ronzio, *J. Amer. Chem. Soc.* 59, 1313 (1937)

dagegen bildet sich aus Benzamidin und Glyoxal kein Glyoxalinrot, sondern eine ganze Reihe anderer roter Stoffe, von denen mindestens zwei mit von uns untersuchten identisch scheinen. Das Imidazol (II) lässt sich auch hier durch Abfangen mit Benzaldehyd (s. Fussnote S. 2) nachweisen.

Wir haben das abweichende Verhalten des nach Ekeley und Ronzio hergestellten Hydratationsproduktes (IV) durch pherographische Untersuchung aufklären können. Neben dem Glyoxalinrot entstehen dort immer in kleiner Menge zwei rote Farbstoffe, die sich bei der Elektrophorese und im Chromatogramm wie die von uns hergestellten basischen verhalten. Sie werden durch die Behandlung mit Eisessig nicht verändert und färben die gelbe Verbindung IV braunrot an. Im Alkalischen erzeugen sie sofort die von den Autoren beschriebene tiefröte Farbe.

Bei keiner der von uns gefundenen Bildungsweisen roter Produkte liess sich Glyoxalinrot nachweisen; die ursprünglich vermutete oxydative Dimerisierung des 2-Phenyl-imidazol-4(5) haben wir in keinem Fall feststellen können. Es ist deshalb auch nicht anzunehmen, dass das nach Ekeley und Ronzio aus Benzamidin und Glyoxal in absolut-alkoholischer Lösung erhältliche Glyoxalinrot durch Oxydation des Imidazolons (II) entsteht. Vielleicht wird es nach einem von den beiden Autoren vorgeschlagenen Mechanismus<sup>12</sup> aus Benzamidin und der nicht isolierten Oxalglykolsäure gebildet.



Die vorliegende Untersuchung zeigt, welche zentrale Stellung dem 2-Phenyl-imidazol-4(5) (II) bei den auf so verschiedenen Wegen gewonnenen roten Farbstoffen zukommt. Wir wissen allerdings noch nicht, wie diese farblose Verbindung zu den roten Produkten weiterreagiert. Das allgemeine Verhalten der Farbstoffe lässt auf gleiche Funktionen bei unterschiedlicher Molekülgrösse schliessen, was am leichtesten durch eine mehrfache Kondensation desselben Bausteins erklärt werden kann. Der Benzolring muss dabei eine entscheidende Rolle spielen, denn die entsprechenden Methyl- und Benzylimidazolone sind stabile Verbindungen, die keine Farbstoffe liefern.

Eine Sonderstellung nimmt ein nur in wässriger Lösung aus Glycylbenzimid-hydrobromid (I) entstehender, mehr violetter, ebenfalls basischer Farbstoff ein, der bei keinem der anderen Verfahren auftritt. Durch Zugabe von Pyrrolidon wird seine Bildung sehr beschleunigt, und er erscheint dabei in Form mikroskopischer Kristalle mit grünem Oberflächenglanz, die kaum noch durch die anderen Farbstoffe verunreinigt sind.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### *Darstellung des roten Farbstoffgemisches*

*Aus Glycylbenzimid in wässriger Lösung.* Eine Lösung von 2 g des Hydrobromids in 50 ml Wasser wird von etwa ungelösten Flocken abfiltriert und 15 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Sie färbt sich dabei rot. Man lässt noch zwei Tage bei Raumtemperatur stehen, sammelt den schwarz-roten, flockigen Niederschlag auf einem kleinen Filter und wäscht ihn mit Wasser, wenig Methanol und schliesslich mit Äther. Dann wird er in möglichst wenig Dimethylformamid gelöst und mit Petroläther wieder ausgefällt. Ausbeute: 30 mg.

*Aus Glycylbenzimid durch Erhitzen mit Natriumacetat.* 1 g des Hydrobromids wird mit der 2,5-fachen Menge wasserfreiem Natriumacetat fein verrieben und in einem Verbrennungsrohr kurze

Zeit auf 150 erhitzt. Die Masse färbt sich unter Schmelzen tiefrot. Sie wird noch heiss in möglichst wenig Methanol gelöst. Bei Zusatz von Wasser fällt das Farbstoffgemisch flockig aus. Man zentrifugiert den Niederschlag ab, wäscht mit viel Wasser, Alkohol und digeriert mit Äther. Eine weitere Reinigung ist durch Lösen in verdünnter Natronlauge und Ausfällen mit Säuren möglich. Man erhält so 120 mg.

*Aus Hippursäureamid*. Das Verfahren ist dasselbe wie beim Glycylbenzimid-hydrobromid, doch genügt hier, da das Amid neutral ist, die 1,5-fache Menge Natriumacetat. Das Reaktionsprodukt wird in Methanol gelöst, nach Zusatz von Wasser und etwas Essigsäure, die die Zusammenballung des Niederschlags erleichtert, abzentrifugiert und wie oben aufgearbeitet. Die Ausbeute ist etwas geringer als bei der Darstellung aus Glycylbenzimid-hydrobromid.

*Aus Benzamidin und Chloracetylchlorid*. Aus einer konzentrierten wässrigen Lösung von Benzamidinhydrochlorid wird die Base mit Natronlauge in Freiheit gesetzt. Es muss ein Überschuss an NaOH vorhanden sein. Man schüttelt gut durch und versetzt die Emulsion tropfenweise mit der berechneten Menge Chloracetylchlorid. Unter starker Erwärmung färbt sich die Lösung tiefrot. Nach dem Abkühlen wird mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuert, der Niederschlag abzentrifugiert, mit viel Wasser gewaschen, getrocknet und mit Äther digeriert. Aus 1 g Benzamidin können etwa 100 mg Farbstoffgemisch gewonnen werden.

*2-Phenyl-4(5)-benzyliden-imidazolol-5(4)*. 1 g Glycylbenzimid-hydrobromid wird in 10 ml Wasser gelöst, die filtrierte Lösung mit 0,5 g Benzaldehyd versetzt und gut durchgeschüttelt. Sie färbt sich dabei rotorange. Man erhitzt 10 Minuten auf dem Wasserbad, lässt abkühlen, filtriert den voluminösen Niederschlag ab und wäscht den überschüssigen Benzaldehyd mit viel Äther heraus. Das Glyoxalidonderivat wird zweimal aus n-Butanol umkristallisiert. Es schmilzt bei 270° zu einer roten Flüssigkeit und zeigt keine Schmelzpunktsdepression mit dem nach Lit.<sup>9</sup> oder Lit.<sup>11</sup> synthetisierten Produkt (Gef. C 77,50, H 5,23, N 11,17, C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ON<sub>3</sub> erfordert C 77,39, H 4,87, N 11,28%).