

Aminoalkylierung von Formazanen und Ringerweiterung von Tetrazoliumsalzen zu Verdazylen

(9. Mitt. über Verdazyle¹)

Von

R. Kuhn, F. A. Neugebauer und H. Trischmann

Aus dem Max-Planck-Institut für medizinische Forschung,
Institut für Chemie, Heidelberg

(Eingegangen am 21. März 1966)

Formazane reagieren mit Formaldehyd und sekundären Aminen zu Verdazylen, die in 6-Stellung den N-haltigen Substituenten tragen. Diese Substituenten wirken, wie auch $\text{—C}\equiv\text{CH}$ und Phenyl in 6-Stellung, hypsochrom. Die unter Verwendung sekundärer Amine erhaltenen Verdazyle werden durch Säure nicht in stabile violette Kationen verwandelt, sondern unter Entfärbung zerstört. Aus Triphenyltetrazoliumchlorid wurden mit CH_2N_2 -Lösungen von 1,3,5-Triphenyl-verdazyl erhalten.

Formazans react with formaldehyde and secondary amines to give verdazyls, having the N-containing substituent in position 6. These substituents cause hypsochromic shift, as do $\text{—C}\equiv\text{CH}$ and phenyl in position 6. The verdazyls obtained through reaction with secondary amines are not discharged to stable violet cations with acid but are decolourized and simultaneously destroyed. Triphenyltetrazolium chloride reacts with CH_2N_2 to yield solutions of 1.3.5-triphenylverdazyl.

Die α -Aminoalkylierung von NH-aciden Verbindungen ist an einer sehr großen Zahl von Beispielen untersucht worden², doch scheinen Formazane dieser Reaktion noch nicht unterworfen worden zu sein. Aus Analogiegründen konnte man erwarten, daß z. B. Triphenylformazan (1)

¹ Vorgetragen am 25. 6. 1965 aus Anlaß des 60. Geburtstages von Herrn Prof. Dr. *Eugen Müller* vor dem Ortsverband Tübingen der Gesellschaft Deutscher Chemiker in Tübingen; 8. Mitt.: *F. A. Neugebauer* und *H. Trischmann*, Mh. Chem. **97**, 554 (1966).

² *H. Hellmann* und *G. Opitz*, α -Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1960, S. 49—79.

$$\begin{array}{ccccc}
 \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}=\text{N}-\text{NH}-\text{R} \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \quad \quad \quad \text{N}=\text{N}-\text{R} \end{array} & \longrightarrow & \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{NC}_5\text{H}_{10} \\ | \\ \text{R}-\text{C}=\text{N}-\text{N}-\text{R} \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \quad \quad \quad \text{N}=\text{N}-\text{R} \end{array} & \longrightarrow & \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}-\text{C} \quad \text{CH}-\text{NC}_5\text{H}_{10} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R} \end{array} \\
 \mathbf{1} & & \mathbf{2} & & \mathbf{3}
 \end{array}$$

So wie Piperidin geben auch andere sekundäre Amine (Diäthylamin, Pipecoline, Piperazin) grüne Radikallösungen beim Erhitzen mit Triphenylformazan + Paraformaldehyd in Dimethylformamid (*DMF*). Präparativ dargestellt wurden neben der Piperidino-Verbindung **3** das 6-[4-Methyl-piperidino]- und das 6-Pyrrolidino-1,3,5-triphenyl-verdazyl. Bei der katalytischen Hydrierung von **3** wird unter Aufnahme von 1,5 Mol H₂ glatt Piperidin abgespalten und die Leukoverbindung des 1,3,5-Triphenyl-verdazyls gebildet, die an der Luft das grüne Radikal ohne Piperidinorest liefert.

Es war schon bekannt³, daß ein Phenylrest in 6-Stellung nicht wie in anderen Fällen bathochrom, sondern hypsochrom wirkt. Wie wir nunmehr fanden, gilt das auch für den Äthynylrest in 6-Stellung. Das 6-Äthynyl-

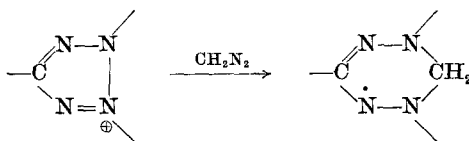
³ R. Kuhn und H. Trischmann, Mh. Chem. **95**, 457 (1964).

1,3,5-triphenyl-verdazyl — ein grünes paramagnetisches Acetylen vom Schmp. 183—184° — haben wir aus Triphenylformazan mit Propargylbromid und die entsprechende 6-Äthenyl-Verbindung mit Hilfe von Allylbromid erhalten. Die Lage der Absorptionsmaxima in Dioxan zeigt, daß ungesättigte Substituenten in 6-Stellung nicht in das π -Elektronensystem der Radikale einbezogen werden,

Tabelle 1. In 6-Stellung durch R substituierte 1,3,5-Triphenylverdazyle; $\lambda_{\max_1}$ -Werte in Dioxan

R	$\lambda_{\max_1}(\text{m}\mu)$	R	$\lambda_{\max_1}(\text{m}\mu)$
—H	720 ³	—C ₆ H ₅	697 ³
—CH ₃	727 ³	—NC ₄ H ₈	688
—CH ₂ —CH ₃	720 ³	—NC ₅ H ₁₀	688
—(CH ₂) ₄ —CH ₂ J	720	—NC ₅ H ₉ CH ₃ -(4)	684
—CH=CH ₂	720		
—C $\equiv$ CH	705		

Neben α -Aminoalkylierungen² sind in Tübingen Ringerweiterungen (Homologisierungen) zahlreicher carbocyclischer Verbindungen mit Diazomethan von E. Müller und seinen Mitarbeitern eingehend untersucht worden⁴. Auch hierfür fanden wir im Bereich der Verdazyle ein Beispiel. Versetzt man die farblose Lösung von Triphenyltetrazoliumchlorid mit äther. Diazomethan, so färbt sie sich nach ca. 1 Stunde rot und wird nach 2 Tagen grün. Die grüne Lösung zeigt im ESR-Spektrum die 9 Linien des Verdazyls ($\alpha_N = 5,98$ Gauß in Benzol) und gibt mit Säure Violettfärbung (Bildung des Verdazylum-Kations). Die Bildung des grünen Radikals beobachtet man auch in Gegenwart von Kupfersalzen⁴. Der Umsatz ist gering. Da Triphenylformazan unter denselben Bedingungen mit Diazomethan kein Verdazyl liefert, scheint es sich um eine Erweiterung des fünfgliedrigen Ringes des Tetrazoliumsalzes zum sechsgliedrigen Ring des Verdazyls zu handeln:



Wir danken Fr. M. Röhm für die experimentelle Mitarbeit.

⁴ E. Müller, R. Bertele, M. Bauer und W. Kiedaisch, Ann. Chem. **689**, 65 (1965); E. Müller, B. Zeh und R. Heischkeil, Ann. Chem. **677**, 47 (1964); E. Müller, H. Kessler, H. Fricke und W. Kiedaisch, Ann. Chem. **675**, 63 (1964).

Experimenteller Teil

1,3,5-Triphenyl-6-piperidino-verdazyl (3)

a) 2 g Triphenylformazan, 5 g Piperidin und 5 g Paraformaldehyd in 200 cm³ DMF wurden 1 Tag bei Raumtemp. gerührt. Die grüne Reaktionsmischung wurde in Benzol aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen. Den Abdampfrückstand (i. Vak.) behandelten wir mit wenig Methanol und saugten ab: 400 mg dunkelgrüne Prismen (3), Schmp. 159—160° (aus DMF/Methanol 1:10), Schmp. 170—171°.

C₂₅H₂₆N₅. Ber. C 75,72, H 6,60, N 17,66.

Gef. C 75,96, H 6,61, N 17,96.

Absorptionsmaxima in Dioxan, m μ (ϵ): 243 (13 300), 276 (21 600), 319 (15 200), 405 (9450), 420 s (9100), 688 (4350).

Mikrohydrierung: 5,13 mg Substanz in 2 cm³ DMF + 8,1 mg 5proz. Pd/BaSO₄. Nach 2 Min. 0,57 Mol H₂, nach 24 Stdn. 1,49 Mol H₂ (Endwert).

b) Gleicher Ansatz wie a); statt 5 g Paraformaldehyd wurden 5 cm³ 40proz. Formaldehyd verwendet: 220 mg 3, Schmp. 152—153°.

Die Mutterlaugen von a) und b) wurden vereinigt, i. Vak. abgedampft und der Rückstand bei 10⁻³ Torr im Kugelrohr destilliert. Die Fraktion 170—210° lieferte aus Methanol/Wasser 2,4 g der Base C₂₀H₁₆N₄, Schmp. 105—107° (Mischprobe mit der Base aus dem thermischen Abbau⁵ des 1,3,5-Triphenyl-verdazyls; IR-Spektrum identisch).

C₂₀H₁₆N₄. Ber. C 76,90, H 5,16, N 17,94.

Gef. C 76,58, H 5,26, N 18,07.

Pikrat: Schmp. 167—168° (Mischprobe mit dem Pikrat der Base aus dem thermischen Abbau).

C₂₆H₁₉N₇O₇. Ber. C 57,67, H 3,54, N 18,11.

Gef. C 57,48, H 3,82, N 17,91.

c) Eine Lösung von 4 g Triphenylformazan und 4 g Piperidinomethanol (N-Hydroxymethyl-piperidin) in 100 cm³ DMF wurden nach einem Tag auf Eis gegossen und der grüne Niederschlag abgesaugt. Aus DMF/Wasser 700 mg dunkelgrüne Prismen von 3, Schmp. 154°.

Hydrierung

300 mg 3 wurden mit 2 g 5proz. Pd/BaSO₄⁵ in 30 cm³ DMF hydriert (Endwert 1,5 Mol H₂, nach ca. 24 Stdn.). Nach Abfiltrieren des Katalysators trennten wir die farblose Lösung zwischen Wasser und Benzol auf. Die wäßr. Phase wurde nach Zusatz von 1 cm³ 2*n*-HCl i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert: 20 mg Piperidin · HCl, Schmp. 225° (Mischprobe; IR-Spektrum). Der Abdampfrückstand der Benzolphase (230 mg) lieferte aus Methanol 120 mg 1,3,5-Triphenyl-verdazyl, Schmp. 140—141° (Mischprobe).

Umsetzung mit 2*n*-HCl und 2*n*-NaOH

400 mg 3 in 100 cm³ DMF wurden mit 1 cm³ 2*n*-HCl versetzt (Farbumschlag grün → schwach rot) und 6 cm³ 2*n*-NaOH zugegeben (Farbumschlag schwach rot → dunkelrot). Das Reaktionsprodukt fällten wir mit Wasser,

⁵ R. Kuhn und I. Butula, unveröffentlicht.

saugten ab und kristallisierten aus Aceton/Methanol/Wasser um: 220 mg Triphenylformazan, Schmp. 172—173° (Mischprobe).

1,3,5-Triphenyl-6-pyrrolidino-verdazyl

4 g Triphenylformazan, 10 cm³ Pyrrolidin und 10 g Paraformaldehyd in 200 cm³ DMF wurden auf 80° erhitzt, die abfiltrierte Lösung mit Eiswasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt und aus Aceton/Wasser umkristallisiert: 600 mg, Schmp. 146°. Aus Benzol/Benzin grüne Nadeln, Schmp. 148—149°.

C₂₄H₂₄N₅. Ber. C 75,36, H 6,32, N 18,31.
Gef. C 75,34, H 6,10, N 18,41.

Absorptionsmaxima in Dioxan, m μ (ϵ): 244 (14 800), 276 (21 600), 319 (15 100), 407 (9900), 420 s (9700), 688 (4600).

1,3,5-Triphenyl-6-[4-methyl-piperidino]-verdazyl

4 g Triphenylformazan, 10 g Paraformaldehyd und 8 cm³ 4-Methylpiperidin in 100 cm³ DMF wurden 12 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Die grüne Reaktionsmischung wurde filtriert, das Filtrat mit der 3fachen Menge Methanol versetzt und mit Wasser gefällt: 400 mg grüne Kristalle, Schmp. 136°. Aus Aceton/Wasser, dann aus Benzol/Benzin: Schmp. 154—155°.

C₂₆H₂₈N₅. Ber. C 76,07, H 6,87, N 17,06.
Gef. C 75,88, H 6,64, N 17,15.

Absorptionsmaxima in Dioxan, m μ (ϵ): 243 (14 000), 275 (21 800), 318 (15 600), 404 (9700), 420 s (9300), 688 (4500).

6-Äthynyl-1,3,5-triphenyl-verdazyl

In einem 300cm³-Weithalslerlenmeyerkolben wurden 5 g Triphenylformazan, 20 g pulv. BaO, 1,2 g Ba(OH)₂ · 8 H₂O und 20 cm³ Propargylbromid in 100 cm³ DMF bei Raumtemp. (Wasserbad) gerührt.

Nach ca. 90 Min. färbte sich die Reaktionsmischung grün (der Zeitpunkt ist abhängig von der Rührgeschwindigkeit und von der Reinheit des Triphenylformazans). 2 Min. nach Eintritt der Grünfärbung wurde Benzol (200 cm³) zugesetzt, die Benzollösung abdekantiert, 4mal mit Wasser gewaschen und i. Vak. (Badtemp. < 50°) abgedampft. Der Rückstand lieferte aus Benzol/Ligroin 1 g (18%) dunkelgrünes Radikal, Schmp. 179—181°; nochmals aus Benzol/Benzin: Schmp. 183—184°.

C₂₂H₁₇N₄. Ber. C 78,31, H 5,07, N 16,60, akt. H 0,296.
Gef. C 78,21, H 5,16, N 16,54, akt. H 0,295.

Mikrohydrierung: 4,32 mg Substanz in 2 cm³ DMF + 7,5 mg 5proz. Pd/BaSO₄. Nach 40 Min. 2,62 Mol H₂ (Endwert).

Absorptionsmaxima in Dioxan, m μ (ϵ): 705 (5000), 384 (9700), 320 (12 000), 270 (26 000), 243 (15 700).

Weiterer Zusatz von Ligroin zur Mutterlauge ergab eine braune Fällung, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol/Benzin orangebraune Nadeln vom Schmp. 108—109° (Zers.), N-[Propin-(1)-yl-(3)]-N,N',C-triphenylformazan, lieferte.

C₂₂H₁₈N₄. Ber. C 78,08, H 5,36, N 16,56.
Gef. C 78,30, H 5,64, N 16,52.

Absorptionsmaxima in Dioxan, $m\mu$ (ϵ): 388 (18 000), 281 (10 500), 249 (16 000).

6-Äthenyl-1,3,5-triphenyl-verdazyl

2 g Triphenylformazan, 10 g pulv. BaO, 600 mg $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ und 15 cm^3 Allylbromid wurden in 200 cm^3 DMF 5 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionsmischung nahmen wir mit Benzol auf; die Benzollösung wurde mit Wasser neutral gewaschen und i. Vak. abgedampft. Der Rückstand lieferte aus Aceton/Methanol/Wasser 1,4 g (62%) dunkelgrüne Kristalle, Schmp. 172—173°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4$. Ber. C 77,84, H 5,64, N 16,51.

Gef. C 77,62, H 5,58, N 16,42.

Mikrohydrierung: 2,96 mg Substanz in 2 cm^3 DMF + 9,1 mg 5proz. Pd/BaSO₄. Nach 6 Min. 1,51 Mol H₂ (Endwert).

Absorptionsmaxima in Dioxan, $m\mu$ (ϵ): 720 (4650), 415 s (9100), 398 (9500), 318 (13 200), 281 (24 900), 244 (12 900).

6-Äthyl-1,3,5-triphenyl-verdazyl

a) 340 mg 6-Äthenyl-1,3,5-triphenyl-verdazyl wurden mit 200 mg 5proz. Pd/BaSO₄ in 20 cm^3 DMF bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme (1,5 Mol H₂) hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat mit 100 mg Carboraffin 10 Stdn. unter Luftzutritt gerührt. Wasserzusatz zur filtrierten Lösung ergab 320 mg dunkelgrüne Kristalle, Schmp. 187—188°.

b) 380 mg 6-Äthynyl-1,3,5-triphenyl-verdazyl wurden wie oben hydriert (Wasserstoffaufnahme 2,5 Mol H₂) und aufgearbeitet: 320 mg, Schmp. 192—193°.

Die Mischprobe mit 6-Äthyl-1,3,5-triphenyl-verdazyl, dargestellt durch Umsetzung von Triphenylformazan mit Propionaldehyd³, ergab keine Depression.

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_4$. Ber. C 77,37, H 6,20, N 16,41.

Gef. C 77,48, H 6,17, N 16,38

Absorptionsmaxima in Dioxan, $m\mu$ (ϵ): 720 (4500), 429 (8800), 406 (9000), 319 (15 400), 283 (24 000), 246 (14 400).

6-(5-Jod-pentyl)-1,3,5-triphenyl-verdazyl

3 g Triphenylformazan, 15 g BaO, 1,5 g $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ und 15 g 1,6-Dijod-hexan in 200 cm^3 DMF wurden 2 Stdn. gerührt; die Reaktionsmischung wurde mit Benzol aufgenommen, die Benzollösung mit Wasser neutral gewaschen und i. Vak. abgedampft. Das Öl nahmen wir mit 30 cm^3 DMF auf, erhitzen auf 80° (Umlagerung, Farbumschlag braun → grün) und trennten wieder zwischen Benzol und Wasser auf. Die 3mal mit Wasser gewaschene Benzollösung wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit 50 cm^3 Benzin (60—80°) behandelt. Die Benzinlösung wurde abgegossen und der ölige Rückstand über Al₂O₃ (Brockmann, durch Stehen an der Luft inaktiviert) chromatographiert:

Mit Benzol : Benzin = 8 : 2 erhielt man ein erstes grünes Eluat; aus Methanol 2,4 g (47%) dunkelgrüne Stäbchen, Schmp. 105—106°.

$C_{25}H_{26}N_4$. Ber. C 58,94, H 5,14, N 11,00.
Gef. C 59,02, H 4,98, N 10,94.

Mikrohydrierung: 9,62 mg Substanz in 2 cm³ DMF + 9,3 mg 5proz. Pd/BaSO₄. Nach 2 Stdn. 0,53 Mol H₂ (Endwert).

Absorptionsmaxima in Dioxan, m μ (ϵ): 720 (4600), 427 (9000), 405 (9200), 319 (15 600), 283 (25 000), 244 (12 900).

Mit Benzol : Benzin = 1 : 1 wurde ein zweites grünes Eluat erhalten; aus DMF/Methanol 510 mg 1,4-Bis-[1,3,5-triphenyl-verdazyl-6-yl]-butan⁶, Schmp. 204—205°.

⁶ R. Kuhn, F. A. Neugebauer und H. Trischmann, Mh. Chem. **97**, 525 (1966).