

# Aminoalkylierung von Formazanen und Ringerweiterung von Tetrazoliumsalzen zu Verdazylen

(9. Mitt. über Verdazyle<sup>1</sup>)

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  $\text{CH}_2\text{N}_2$ -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  $\text{CH}_2\text{N}_2$  to yield solutions of 1.3.5-triphenylverdazyl.

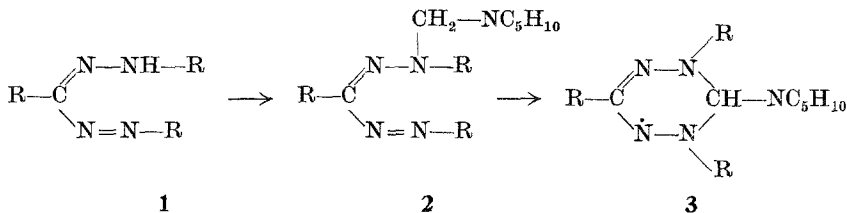
Die  $\alpha$ -Aminoalkylierung von NH-aciden Verbindungen ist an einer sehr großen Zahl von Beispielen untersucht worden<sup>2</sup>, doch scheinen Formazane dieser Reaktion noch nicht unterworfen worden zu sein. Aus Analogiegründen konnte man erwarten, daß z. B. Triphenylformazan (1)

---

<sup>1</sup> 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).

<sup>2</sup> *H. Hellmann* und *G. Opitz*,  $\alpha$ -Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1960, S. 49—79.

mit Piperidin und Formaldehyd die vermutlich orangerote Verbindung **2** bilden werde. Die Umsetzung führte jedoch zu einem in dunkelgrünen Prismen kristallisierenden, paramagnetischen Radikal der Formel  $C_{25}H_{26}N_5$ , das bei  $170\text{--}171^\circ$  schmilzt. Offenbar unterliegt die primär gebildete Verbindung **2** unter Dehydrierung spontan einem Ringschluß, wobei das 1,3,5-Triphenyl-6-piperidino-verdazyl (**3**) gebildet wird:



Das freie Radikal **3** zeigt im ESR-Spektrometer ein 9-Linien-Spektrum (4 äquivalente N,  $\alpha_N = 5,48$  Gauß in Benzol) wie 1,3,5-Triphenyl-verdazyl (**3**, H an Stelle von  $\text{NC}_5\text{H}_{10}$ ). Es unterscheidet sich aber von diesem in auffälliger Weise dadurch, daß es durch Säuren (Essigsäure, verd. Mineralsäure) nicht in ein violettes Kation übergeführt, sondern rasch entfärbt wird. Die nahezu farblose Lösung wird auf Zusatz von Natronlauge tiefrot, wobei Triphenylformazan gebildet wird. Neben dem photochemischen Abbau von Verdazylumsalzen<sup>3</sup> ist damit ein weiterer Weg gefunden, der die Rückverwandlung eines Verdazyls in ein Formazan ermöglicht.

So wie Piperidin geben auch andere sekundäre Amine (Diäthylamin, Pilocpine, 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  $\text{H}_2$  glatt Piperidin abgespalten und die Leukoverbindung des 1,3,5-Triphenyl-verdazyls gebildet, die an der Luft das grüne Radikal ohne Piperidinrest liefert.

Der nur geringe Einfluß, den Substituenten in 6-Stellung auf die Lage der längstwelligsten Absorptionsbande von Verdazylen ausüben, zeigt sich bei den durch die Aminoalkylierungsreaktion gewonnenen Radikalen erneut. Sie absorbieren kürzerwellig als die Stammsubstanz mit der  $\text{CH}_2$ -Brücke.

Es war schon bekannt<sup>3</sup>, 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-

<sup>3</sup> 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  $\pi$ -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 <sup>3</sup>	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	697 <sup>3</sup>
—CH <sub>3</sub>	727 <sup>3</sup>	—NC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	688
—CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	720 <sup>3</sup>	—NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	688
—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —CH <sub>2</sub> J	720	—NC <sub>5</sub> H <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> -(4)	684
—CH=CH <sub>2</sub>	720		
—C $\equiv$ CH	705		

Neben  $\alpha$ -Aminoalkylierungen<sup>2</sup> sind in Tübingen Ringerweiterungen (Homologisierungen) zahlreicher carbocyclischer Verbindungen mit Diazomethan von E. Müller und seinen Mitarbeitern eingehend untersucht worden<sup>4</sup>. 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 Kupfersalzen<sup>4</sup>. Der Umsatz ist gering. Da Triphenylformazan unter denselben Bedingungen mit Diazomethan kein Verdazyl liefert, scheint es sich um eine Erweiterung des fünfgliedrigen Ringes des Tetrazoliumsalses zum sechsgliedrigen Ring des Verdazyls zu handeln:



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

<sup>4</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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°.

C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>. Ber. C 75,72, H 6,60, N 17,66.  
Gef. C 75,96, H 6,61, N 17,96.

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

Mikrohydrierung: 5,13 mg Substanz in 2 cm<sup>3</sup> DMF + 8,1 mg 5proz. Pd/BaSO<sub>4</sub>. Nach 2 Min. 0,57 Mol H<sub>2</sub>, nach 24 Stdn. 1,49 Mol H<sub>2</sub> (Endwert).

b) Gleicher Ansatz wie a); statt 5 g Paraformaldehyd wurden 5 cm<sup>3</sup> 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<sup>-3</sup> Torr im Kugelrohr destilliert. Die Fraktion 170—210° lieferte aus Methanol/Wasser 2,4 g der Base C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>, Schmp. 105—107° (Mischprobe mit der Base aus dem thermischen Abbau<sup>5</sup> des 1,3,5-Triphenyl-verdazyls; IR-Spektrum identisch).

C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>. 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).

C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>. 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 cm<sup>3</sup> 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/BaSO<sub>4</sub><sup>5</sup> in 30 cm<sup>3</sup> DMF hydriert (Endwert 1,5 Mol H<sub>2</sub>, nach ca. 24 Stdn.). Nach Abfiltrieren des Katalysators trennten wir die farblose Lösung zwischen Wasser und Benzol auf. Die wäbr. Phase wurde nach Zusatz von 1 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> DMF wurden mit 1 cm<sup>3</sup> 2*n*-HCl versetzt (Farbumschlag grün → schwach rot) und 6 cm<sup>3</sup> 2*n*-NaOH zugegeben (Farbumschlag schwach rot → dunkelrot). Das Reaktionsprodukt fällten wir mit Wasser,

<sup>5</sup> 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 cm<sup>3</sup> Pyrrolidin und 10 g Paraformaldehyd in 200 cm<sup>3</sup> 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°.

C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>. Ber. C 75,36, H 6,32, N 18,31.  
Gef. C 75,34, H 6,10, N 18,41.

Absorptionsmaxima in Dioxan, m $\mu$  ( $\epsilon$ ): 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 cm<sup>3</sup> 4-Methylpiperidin in 100 cm<sup>3</sup> 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°.

C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>. Ber. C 76,07, H 6,87, N 17,06.  
Gef. C 75,88, H 6,64, N 17,15.

Absorptionsmaxima in Dioxan, m $\mu$  ( $\epsilon$ ): 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 300cm<sup>3</sup>-Weithalslerlenmeyerkolben wurden 5 g Triphenylformazan, 20 g pulv. BaO, 1,2 g Ba(OH)<sub>2</sub> · 8 H<sub>2</sub>O und 20 cm<sup>3</sup> Propargylbromid in 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>) 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°.

C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>. 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 cm<sup>3</sup> DMF + 7,5 mg 5proz. Pd/BaSO<sub>4</sub>. Nach 40 Min. 2,62 Mol H<sub>2</sub> (Endwert).

Absorptionsmaxima in Dioxan, m $\mu$  ( $\epsilon$ ): 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.

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 78,08, H 5,36, N 16,56.  
Gef. C 78,30, H 5,64, N 16,52.

Absorptionsmaxima in Dioxan,  $m\mu$  ( $\epsilon$ ): 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  $15 \text{ cm}^3$  Allylbromid wurden in  $200 \text{ cm}^3$  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  $2 \text{ cm}^3$  DMF + 9,1 mg 5proz. Pd/BaSO<sub>4</sub>. Nach 6 Min. 1,51 Mol H<sub>2</sub> (Endwert).

Absorptionsmaxima in Dioxan,  $m\mu$  ( $\epsilon$ ): 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/BaSO<sub>4</sub> in  $20 \text{ cm}^3$  DMF bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme (1,5 Mol H<sub>2</sub>) 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-Äthyl-1,3,5-triphenyl-verdazyl wurden wie oben hydriert (Wasserstoffaufnahme 2,5 Mol H<sub>2</sub>) und aufgearbeitet: 320 mg, Schmp. 192—193°.

Die Mischprobe mit 6-Äthyl-1,3,5-triphenyl-verdazyl, dargestellt durch Umsetzung von Triphenylformazan mit Propionaldehyd<sup>3</sup>, 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,  $m\mu$  ( $\epsilon$ ): 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  $200 \text{ cm}^3$  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  $30 \text{ cm}^3$  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  $50 \text{ cm}^3$  Benzin (60—80°) behandelt. Die Benzinlösung wurde abgossen und der ölige Rückstand über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (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 cm<sup>3</sup> DMF + 9,3 mg 5proz. Pd/BaSO<sub>4</sub>. Nach 2 Stdn. 0,53 Mol H<sub>2</sub> (Endwert).

Absorptionsmaxima in Dioxan, m $\mu$  ( $\epsilon$ ): 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]-butan<sup>6</sup>, Schmp. 204—205°.

---

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