Scientia Pharmaceutica (Sci. Pharm.) **71**, 263–279 (2003)

© Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft m.b.H., Wien, Printed in Austria

Struktur und Eigenschaften des Benzidinblau-Chromophors N,N´-unsubstituierter Benzidine

H.-J. Kallmayer* und B. Trojan

Pharmazeutische Chemie, Universität des Saarlandes,
Postfach 11 50, D-66041 Saarbrücken

Zusammenfassung

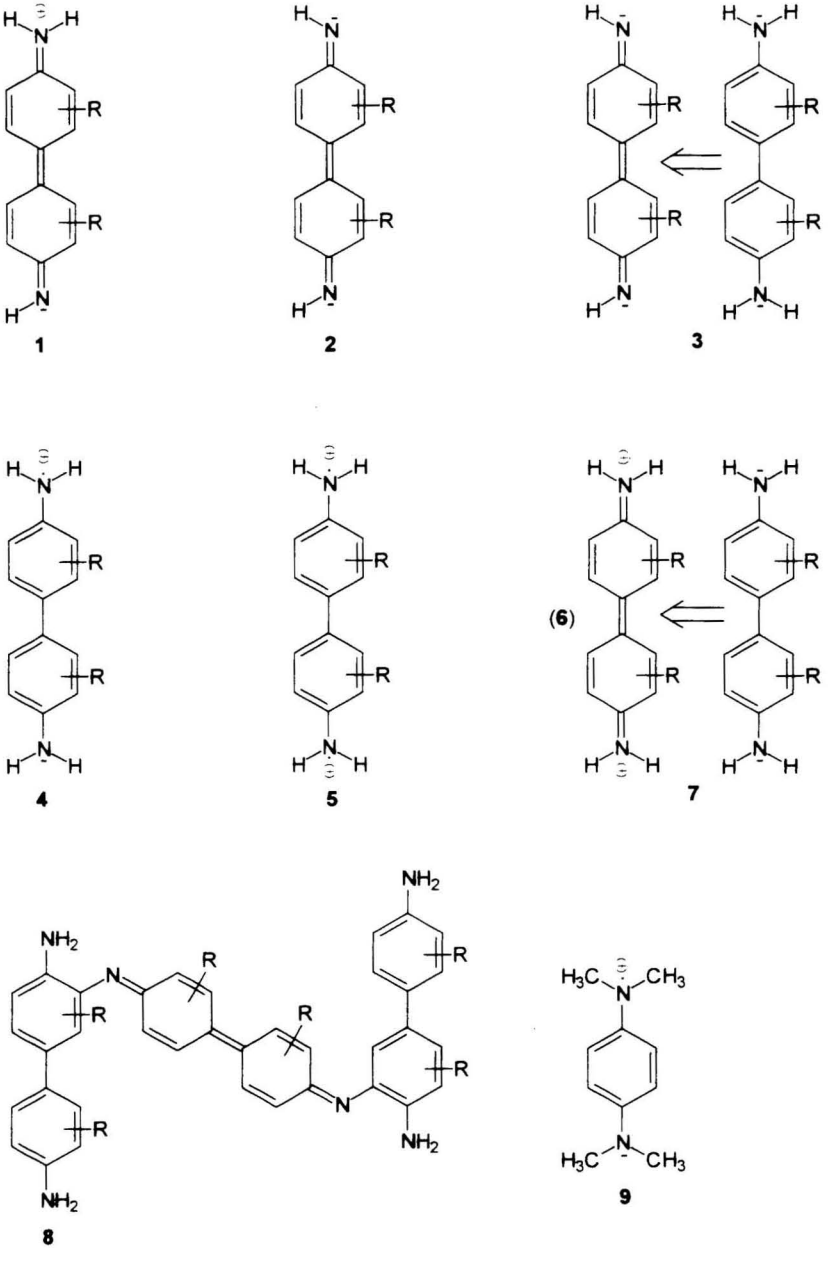
Die Benzidine **A-E** werden mit verschiedenen Oxidationsmitteln oxidiert und die entstehenden Benzidinblau-Chromophore isoliert. Spektrale Daten, Löseeigenschaften sowie die Farbigkeit und deren pH-Abhängigkeit charakterisieren die Benzidinblau-Chromophore als CT-Komplexe **7** und nicht als Radikalkationen **4**.

Schlagwörter

Benzidinblau-Reaktion, Benzidinblau-Chromophore, CT-Komplexe.

Einleitung

Benzidin und seine Derivate werden von den verschiedensten Oxidationsmitteln zu meist blauen Farbprodukten oxidiert bzw. dehydriert von denen die Reaktion ihren Namen Benzidinblau-Reaktion hat [1-4]. Moderne Arzneibücher wie das Europäische Arzneibuch, die Amerikanische und die Britische Pharmakopoee identifizieren mit dieser Farbreaktion Psychopharmaka wie Desipramin, Antiphlogistika wie Diclofenac und weisen mit verschiedenen Benzidinderivaten Nitrat nach, auch als Hydrolyseprodukt des Glyceroltrinitrats. Darüber hinaus hat die Benzidinblau-Reaktion Bedeutung als Farbreaktion der Immunoassays zum Nachweis spezifischer Antikörper beim HIV- und Hepatitis C-Test und beim Glukosenachweis im Harn mit Teststäbchen [5]. In der Literatur gibt es viele Vorschläge zur Struktur



Schema 1

des Benzidin-Chromophors, die in Schema 1 zusammengestellt sind und für alle im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten Benzidine gelten. Diese Strukturen könnten alle, gedanklich nachvollziehbar, bei der Oxidation eines Benzidins entstehen und würden auch durch das eine oder andere Argument gestützt. Im Vordergrund steht die Frage, ob Benzidinblau als Radikalkation **4** und/oder **5** vorliegt oder nicht radikalisch als charge-transfer/CT-Komplex **3** und/oder **7**. Unter Berücksichtigung der Argumentationen in der Literatur und unter Nutzung aller zur Verfügung stehenden, modernen Analysenmethoden haben wir uns bemüht, die Struktur des Benzidinblaus zu ermitteln. Die vorliegende Mitteilung beschäftigt sich zunächst mit den Benzidin-Chromophoren von Benzidinen mit freien, unsubstituierten Aminfunktionen, die keine nukleofugen Methoxy-, Amin- oder Halogen-Abgangsgruppen tragen, aber anelliert oder phenylog erweitert sein können wie **D** und **E**.

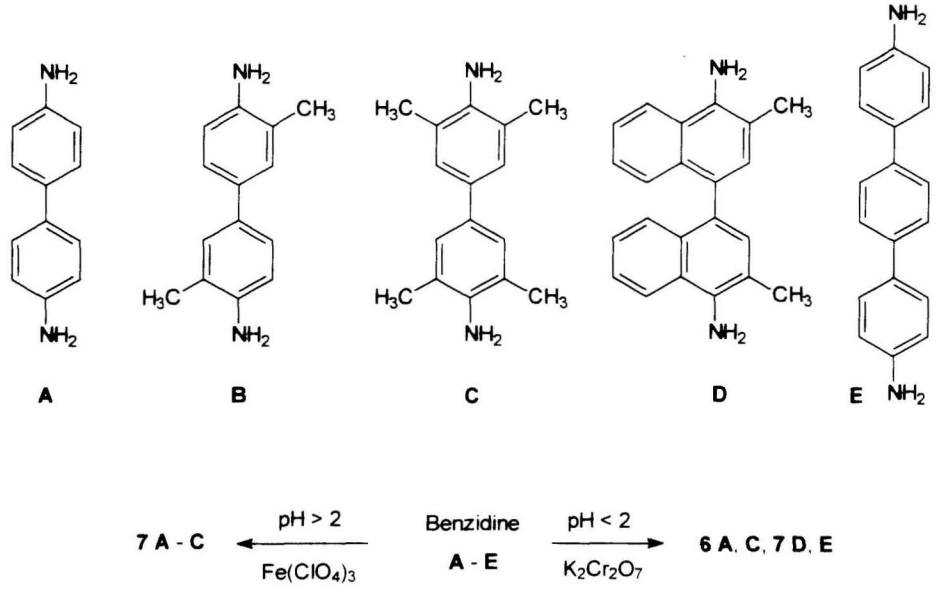
Ergebnisse und Diskussion

Darstellung und Identifizierung der Benzidinblau-Chromophore

Die eingesetzten Benzidine **A-C** sowie **D** und **E**, Benzidine im weiteren Sinne, sind in Schema 2 zusammengestellt. Die isolierten Benzidinblau-Chromophore werden mit der entsprechenden Strukturziffer aus Schema 1 und dem Großbuchstaben **A-E** des oxidierten Benzidins aus Schema 2 bezeichnet.

Die Benzidine **A-E** werden zunächst in schwach saurer Lösung bei pH > 2 mit Eisen(III)-perchlorat oxidiert, wobei das hydratisierte Eisen(III)-ion als Kationsäure und als Oxidans fungiert. Die Lösungen nehmen dabei eine blaue bis blauviolette Farbe an und scheiden dunkelblaue Niederschläge ab, die in 20 bis 90%iger Ausbeute isoliert und als CT-Komplexe **7A-C** identifiziert werden. Die Lösungen der Benzidinderivate **D** und **E** färben sich unter gleichen Reaktionsbedingungen unansehnlich braun. Farbige Reaktionsprodukte konnten aus diesen Lösungen weder ausgefällt noch chromatografisch isoliert werden. Die Benzidine **A-E** werden auch mit Eisen(III)-chlorid, Eisen(III)-nitrat, Kaliumhexacyanoferrat(III) und Natriumhypochlorit oxidiert, wobei die gleichen Benzidin-Chromophore **7A-C** isoliert werden wie

mit Eisen(III)-perchlorat. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden diese nicht im experimentellen Teil aufgeführt, sondern nur gegebenenfalls im Text erwähnt. Die



Schema 2

Oxidation des Benzidins **C** mit den verschiedenen Eisen(III)-Salzen zeigt eine auffallende Abhängigkeit der Ausbeute vom jeweiligen Oxidationsmittel bzw. vom jeweiligen Anion des Salzes **7**. So wird der CT-Komplex **7C** bei der Oxidation des Benzidins **C** mit Eisen(III)-perchlorat in 40%iger, mit Eisen(III)-chlorid in 32%iger und mit Eisen(III)-nitrat in 92%iger Ausbeute erhalten.

Mit Kaliumdichromat werden die Benzidine **A-E** in stark schwefelsaurer Lösung bei pH < 2 oxidiert, wobei die Lösungen der Benzidine **A-C** eine intensive orange Farbe annehmen und orangerote Niederschläge abscheiden, die in Ausbeuten zwischen 70 und 85 Prozent isoliert und als Diphenochinondiiminiumsalze **6A** und **C** identifiziert werden. Aus der blauvioletten Lösung des Benzidins **D** fällt in 42 %iger Ausbeute der dunkelblaue CT-Komplex **7D** aus, aus der violetten Lösung des Benzidins **E** in 55 %iger Ausbeute der dunkelviolette CT-Komplex **7E**.

Die isolierten Benzidin-Chromophore **7A-E** sind nach dem Waschen mit 1%iger, wässriger Salzsäure, mit Wasser und Trocknen über Schwefelsäure monatelang stabil, lösen sich aber nur noch schwer in protischen Lösungsmitteln. Sie enthalten immer noch Lösungsmittel und/oder Oxidationsmittel, weshalb bei den Elementaranalysen teilweise nur angenähert brauchbare Werte erhalten werden, bezogen auf den CT-Komplex **7**. Bestätigt werden die Elementaranalysen jedoch durch die Ionenchromatografie, die eine Möglichkeit bietet, den Anionengehalt der Benzidin-Chromophore zu bestimmen. Dazu werden diese mit Ultraschall in Methanol/ Wasser gelöst, mit Natronlauge bis zur Bildung eines braunen Niederschlages versetzt und nach Abtrennen des organischen Anteils über Sephadex, das klare, wässrige Filtrat ionenchromatografiert. Die erhaltenen Werte belegen ein Benzidin-Anion-Verhältnis 1:1.

Die Massenspektren der Benzidin-Chromophore sind in ihren intensiven Molpeaks und ihren Fragmentierungen identisch mit denen der Benzidine **A-E**, weshalb die Bandrowski´sche Base **8** als Benzidin-Chromophor ausscheidet [4].

Die IR-Spektren zeigen gegebenenfalls eine intensive Perchlorat-Bande bei 1100 cm^{-1} sowie meist nur eine NH-Valenzschwingung bei 3300 cm^{-1}, die also zwischen den NH-Absorptionen der Benzidine **A-E** und denen der entsprechenden Diphenochinondiiminiumkationen **6A-E** liegt. Aromatensignale erscheinen zwischen 1500 und 1600 cm^{-1}, im Vergleich zu denen der Benzidine **A-E** um 10-30 cm^{-1} zu größeren Wellenzahlen verschoben. Die NH- und Aromatensignale sprechen für einen zu-nehmenden Doppelbindungscharakter in Richtung Diphenochinondiimine **6**.

Als Lösungsmittel zur Aufnahme von ^{1}H-NMR-Spektren bieten sich deuteriertes Methanol und deuteriertes Wasser an, weil sie die verschiedenen Benzidin-Chromophore zumindest kurzfristig mit der ursprünglichen Farbe lösen, bevor diese über gelbgrün nach gelb wechselt. Die Aufnahmen scheitern jedoch am Radikalgehalt der Lösungen und an der sehr geringen Löslichkeit der Benzidin-Chromophore **7**. In DMSO-d_6 lösen sich alle Benzidin-Chromophore gut, aber mit oranger Farbe, das blaue Benzidin-Chromophor **7** existiert also in DMSO nicht mehr. Die ^{1}H-NMR-Spektren dieser orangen Lösungen zeigen zwar keine NH-Signale, aber zwei

intensive Dubletts bei δ = 6.95 und δ = 7.45, die wir dem Hydrazobenzidin **11** in Schema 3 zuordnen.

Von den ausgefallenen Benzidin-Chromophoren **7** werden Festkörper-ESR-Spektren aufgenommen und von einigen der Radikalgehalt quantitativ bestimmt, wobei Radikalgehalte von < 0,05 % erfasst werden. Als Standard wird das ESR-Spektrum von Wurster's Blau (**9**) verwendet, das, wie in Schema 1 formuliert, als Radikalkation vorliegt [6-8]. Die gefundenen Radikalgehalte sind im experimentellen Teil angegeben und liegen meist deutlich unter einem Prozent. Dies zeigt, dass die Farbe der isolierten Benzidin-Chromophore keinesfalls auf Radikale zurückgeführt werden kann.

Von den Lösungen der Benzidinblau-Chromophore **7B** und **C** in entgastem Methanol/Wasser konnten wir ESR-Spektren mit Hyperfeinstruktur aufnehmen. Die Radikale von **7A** sind in Lösung zu instabil und **7D** und **E** sind zu wenig löslich. In solchen Fällen kann die *continous flow*-Technik eingesetzt werden, doch wollten wir kein ESR-Spektrum des ganzen Reaktionsansatzes aufnehmen, sondern nur eines des isolierten Benzidinblau-Chromophors **7** [9]. Die Spektren von **7B** und **C** bestehen zu 30 bzw. 90 Prozent aus den Festkörperspektren der ungelösten Benzidinblau-Chromophore. An Hand dieser wurden Differenzspektren erstellt, die mit den nach der *continous flow*-Technik gewonnenen übereinstimmen [10,11]. Die g-Faktoren 2,002920/**7B** und 2,002855/**7C** liegen nahe bei 2,0023, dem g-Faktor des freien Elektrons und zeigen eine starke Delokalisierung des π-Systems und eine Verteilung des Radikalelektrons über das ganze Molekül an. Da die Lösungen aber nicht mehr blau sind, sondern grüngelb oder gelb, haben die Radikalkationen **4** wohl eine gelbe Farbe und keine blaue.

Für die Aufnahme der Elektronenspektren bieten sich wieder Wasser oder Methanol an, weil sie die Benzidin-Chromophore zumindest kurzfristig mit blauer Farbe lösen, die in sehr verdünnten Säuren stabiler ist als in reinem Wasser. Die längstwelligen und farbgebenden Absorptionsmaxima liegen zwischen 605 und 665 nm. Abbildung 1 zeigt das Elektronenspektrum des Benzidin-Chromophors **7A** mit dem farbgebenden CT-Maximum bei 611 nm und dessen Intensitätsabnahme. Nach Abbildung

2 wird die blaue Farbe offenbar stabilisiert durch die von **A** über **B** zu **C** zunehmende Methylsubstitution. Das längstwellige und farbgebende Absorptionsmaximum von **7C** liegt bei 652 nm und ist über Stunden stabil, selbst in reinem Wasser. Die Elektronenspektren der Benzidin-Chromophore **7D** und **E** geben ein anderes Bild. Das längstwellige Absorptionsmaximum des blauvioletten **7D** liegt bei 549 nm

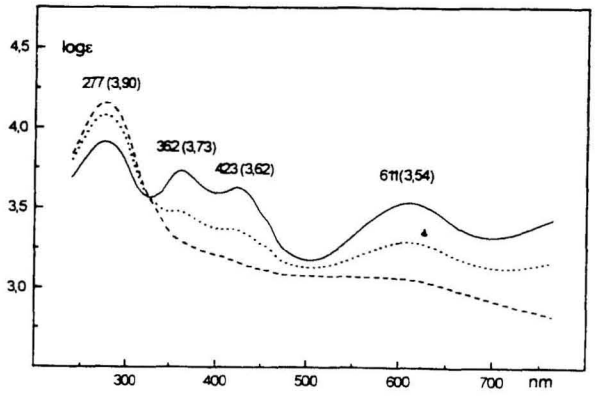


Abbildung 1: UV/Vis-Spektren von **7A** in 0,0003 M-$HClO_4$, gemessen sofort ———, nach 10 Minuten ····· und nach 40 Minuten – – – – –

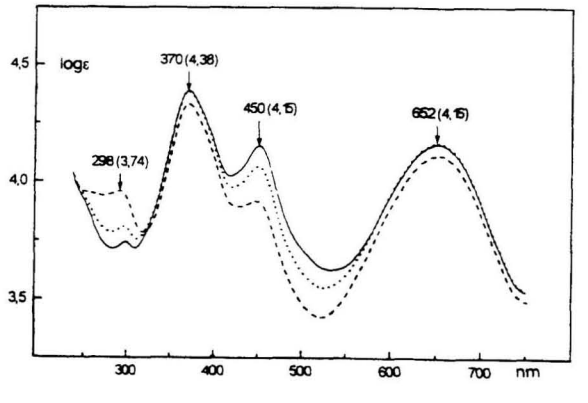


Abbildung 2: UV/Vis-Spektren von **7C** in Wasser, gemessen sofort ———, nach 35 Minuten ····· und nach 165 Minuten – – – – –

und eine Abnahme seiner Intensität konnte auch nach Tagen nicht beobachtet werden. Die blauviolette Farbe von **7E** hingegen ist so wenig beständig, dass das zugehörige Absorptionsmaximum nicht zu messen war. Das längstwellige Absorptionsmaximum seines Elektronenspektrums liegt bei 419 nm und entspricht gelber Farbe und nicht der blauen des festen Benzidin-Chromophors **7E**.

Diskussion der Ergebnisse

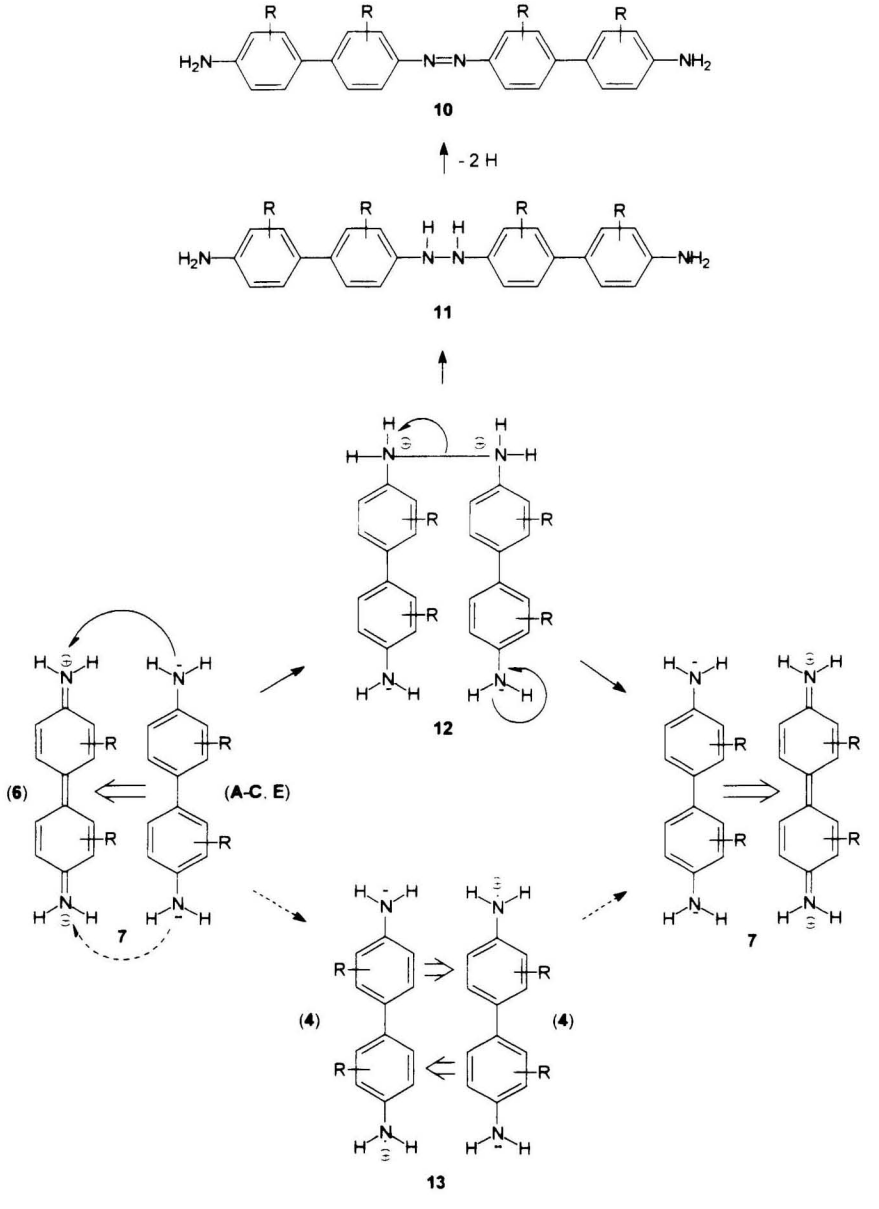
Die Elementaranalysen und die ionenchromatografischen Bestimmungen der Anionen zeigen, dass die festen, blauen Benzidin-Chromophore Salze sind mit einem Benzidin-Kation-Verhältnis 1:1. Es kann sich bei ihnen also weder um die ungeladene Bandrowski´sche Base **8** [4] handeln noch um den nichtionischen CT-Komplex **3** [4] oder das Diradikaldikation **5** [12] bzw. das entsprechende Diphenochinon-diiminiumkation **6** [13] oder um den nicht in Schema 1 formulierten CT-Komplex des Radikalkations **4** mit Benzidin [14]. Quantitative ESR-Messungen einiger fester Benzidin-Chromophore mit intensiver und beständiger Blaufärbung zeigen einen Radikalgehalt von maximal 4,8 Prozent, meist von weniger als 0,05 Prozent, bezogen auf das Radikalkation **4**. Danach kann es sich beim Benzidinblau weder um das Radikalkation **4** noch um das Diradikaldikation **5** handeln oder um deren CT-Komplex mit sich selbst oder mit einem Benzidin. Übereinstimmend sind in der Literatur blaue Benzidin-Chromophore in Gelatinefolien beschrieben, die überhaupt keine Radikale enthalten [15]. In diesem Sinne verläuft auch die literaturbekannte cyclovoltammetrische Oxidation von Benzidinen: Blaufärbung wird erst nach der zweiten voltammetrischen Stufe beoachtet, also nach Abgabe eines zweiten Elektrons, wobei, nach unserer Auffassung über ein Diradikal **5** das literaturbekannte, orange Diphenochinondiiminiumkation **6** entstanden ist [16]. Das radikalische Wurster´sche Blau (**9**) hingegen entsteht bei der cyclovoltammetrischen Oxidation des N,N,N´,N´-Tetramethyl-1,4-phenylendiamins bereits nach der ersten voltammetrischen Stufe, also nach Abgabe eines Elektrons zum Radikal **9**. Die naheliegende Annahme bei den Benzidin-Chromophoren handele es sich

jeweils um Phenyloge des Wurster'schen Blaus **9** hat also nur einen geringen heuristischen Wert und trägt nicht. Wir folgen daher der hundertjährigen Schlenk'-schen Vorstellung [17], nach der **6** als Elektronen-Akzeptor mit einem nicht oxidierten Benzidin als Elektronen-Donator einen CT-Komplex **7** bildet und betrachten diesen als das blaue Chromophor der Benzidine **A-E**. Deren Reduktion nach Schlenk verbraucht unter Verlust der blauen Farbe ein Reduktionsäquivalent pro Benzidin-Molekül und zwei Reduktionsäquivalente pro CT-Komplex **7**, womit das Diradikaldikation **5**, das Diphenochinondiiminiumkation **6** und auch das im Hinblick auf seine mesomere Formulierung als Nitreniumkation angesprochene **1** als Benzidin-Chromophore ausscheiden.

Die CT-Struktur der Benzidin-Chromophore **7A-E** erklärt anschaulich deren Verhalten beim Lösen, in Abhängigkeit von deren Löslichkeit. Die Benzidin-Chromophore **7A-C** lösen sich in Lösungsmitteln mit niedriger Dielektrizitätszahl wie Dioxan (ε = 2,3) und Chloroform (ε = 4,8), die Ionenpaare und CT-Komplexe stabilisieren, mit blauer Farbe, in solchen mit hoher Dielektrizitätszahl wie DMSO (ε = 46,0) unter Verlust der blauen Farbe. Wasser (ε = 84,0) löst dieselben Benzidin-Chromophore unter Beibehaltung der blauen Farbe, offenbar auf Grund seiner besonderen Fähigkeit Wasserstoffbrücken ausbilden zu können. Blaue Lösungen von **7A-C** und **E** zeigen beim Verdünnen einen Farbwechsel vom Blau von **7** über die "blau-gelbe" Mischfarbe Grün von **7** und **6** zum Gelb von **6**, wobei sich beim Einengen oder Verdunsten wieder die blauen Benzidin-Chromophore **7** zurückbilden und abscheiden. Umgekehrt entsteht beim Mischen der farblosen Lösung eines Benzidins **A-E** mit der gelborangen Lösung des entsprechenden Diphenochinondiiminiumkations **6** sofort das entsprechende blaue Benzidin-Chromophor **7A-E**. Der CT-Komplexe **7D** und das radikalische Wurster'sche Blau (**9**) zeigen diesen Verdünnungeffekt nicht und behalten ihre ursprüngliche violette bzw. blaue Farbe. Wir führen dies bei **7D** auf dessen besondere Stabilität zurück und nicht auf den Radikalgehalt von weniger als 0,05 Prozent.

Die UV/Vis-Spektren der Benzidin-Chromophore **7A-E** werden in 0,0003 molarer, wässriger Perchlorsäure aufgenommen und stimmen auf anschauliche Weise mit dem CT-Komplex **7** überein. Das Elektronenspektrum von **7A** in Abbildung 1 zeigt zwischen 250 und 300 nm das Absorptionsmaximum des Benzidin-Donators **A** und zwischen 400 und 450 nm das des Diphenochinondiiminium-Akzeptors **6** (**6A** [18], **6C** siehe experimenteller Teil). Das Absorptionsmaximum bei 362 nm ist eine CT-Absorption, die keinen Beitrag zur Farbe liefert, während die zweite CT-Absorption bei 611 nm farbgebend ist. Beide CT-Banden fehlen in den Spektren der CT-Komponenten **A** und **6A**. Beim Ansäuern der blauen Lösungen der Benzidin-Chromophore **7** wechselt deren blaue Farbe nach orangegelb und die CT-Absorptionen bei 362 und 611 nm verschwinden. Im sichtbaren Bereich bleibt nur die Absorptionsbande der gelborangen Akzeptor-Komponente **6** bei 423 nm. Gleichzeitig wird der Benzidin-Donator **A** protoniert und sein UV-Maximum um 30 nm hypsochrom von 277 nach 247 nm verschoben. Beim Lösen der Benzidin-Chromophore **7** in 0,1 M-Salzsäure erscheinen die CT-Absorptionsmaxima bei 362 und 611 nm überhaupt nicht. Dieses Verhalten in saurer Lösung schließt ein Nitreniumkation **1** als Struktur der Benzidin-Chromophore **7** aus, weil bei dessen Protonierung das literaturbekannte, gelborange **6** entstünde. Gleiches gilt für die Elektronenspektren der übrigen Benzidin-Chromophore **7B-E**.

Die ^{1}H-NMR-Spektren der orangen DMSO-Lösungen der Benzidin-Chromophore zeigen zwar keine NH-Signale, aber zwei intensive Dubletts bei δ = 6.95 und 7.45, die wir dem Hydrazobenzidin **11** in Schema 3 zuordnen. Es ist gesichert und wir werden darüber berichten, dass der Benzidin-Donator **A-E** und der entsprechende Akzeptor **6** des CT-Komplexes **7** in Lösungsmitteln, die keine CT-Wechselwirkung tolerieren, sofort auf dem Wege der oxidativen Kupplung über das Hydrazobenzidin **11** zur orangen Azoverbindung **10** reagieren. Wir haben Verbindungen **10** synthetisiert, deren Aromaten-Dubletts bei δ = 6.7, 7.5, 7.75 und 7.9 in den ^{1}H-NMR-Spektren der orangen DMSO-Lösungen der Benzidin-Chromophore deutlich zu erkennen sind. Die IR-Spektren der Benzidin-Chromophore **7** liefern kein direkt greifendes



Schema 3

Argument, doch liegen ihre NH-, Aryl-Amin- und Aryl-Aryl-Signale zwischen den entsprechenden Banden der Donatoren **A-E** und denen der Akzeptoren **6**, was für einen Einfach-/Doppelbindungs-Ausgleich zwischen **A-E** und **6** spricht, dem auch Wechselwirkung der Benzidin-Chromophore **7** en detail vorstellen kann. Gedanke und Fragestellung wurden schon zu Anfang des letzten Jahrhunderts erörtert und können auch heute nur diskutiert werden [19, 20]. Denkbar ist die in Schema 3 mit ausgezogenen Pfeilen formulierte Ausbildung einer Kovalenz zu **12** und die mit unterbrochenen Pfeilen formulierte radikalische CT-Wechselwirkung zum Radikalkationen-CT-Komplex **13**. **12** kann anschaulich das Verhalten der blauen CT-Komplexe **7** gegenüber Basen und Säuren erklären. Bei Zugabe von Basen zu den blauen Lösungen von **7** verlieren diese ihre blaue Farbe und es fallen braune Niederschläge aus. Dabei wird **12** deprotoniert zu **11**, das seinerseits zu den Azoverbindungen **10A-C** und den Ausgangsbenzidinen **A-C** disproportioniert. Diese haben wir säulenchromatografisch aus den braunen Niederschlägen isoliert und sie werden Gegenstand einer folgenden Publikation sein. Bei Zugabe von Säure zu den blauen Lösungen von **7** verlieren die Donatoren **A-C**, **E** durch Protonierung ihre Donatorkapazität und die Lösungen zeigen nur noch die gelbe Farbe der Akzeptoren **6**. Der CT-Komplex **13** erklärt die Massenspektren der Benzidin-Chromophore **7**, die in Molpeak und in Fragmentierung identisch sind mit denen der Ausgangsbenzidine **A-E** und die IR-Spektren, die einen Ausgleich zwischen Einfach- und Doppelbindung anzeigen, welcher der mesomeren, chinoiden Formulierung der Radikalkationen **4** von **13** entspricht. **13** kann auch die Tatsache erklären, dass von den blauen Benzidin-Chromophoren **7** keine ^{1}H-NMR-Spektren erhalten werden, weil **13** aus Radikalkationen **4** besteht. Die Radikalkationen **4** von **13** sollten allerdings als formal Phenyloge zum Wurster'schen Blau **9** beim Protonieren wie dieses farblos werden, doch nehmen die Lösungen von **7** beim Ansäuern eine gelbe Farbe an.

Danksagung

Für die Aufnahme der ESR-Spektren sind wir der Fachrichtung Biophysik der Unversität des Saarlandes, Homburg, zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben und Geräte:

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop Thermopan, Reichert, Wien. IR-Spektren (KBr-Presslinge): 2000 FT-IR, Perkin-Elmer. ^{1}H-NMR-Spektren: AM 400, Bruker (400 MHz), TMS-Standard. Massenspektren: MAT 311, Varian. Elektronenspektren: Lambda-2 UV/Vis-Spektrophotometer, Perkin-Elmer. ESR-Spektren: ER 420, Bruker, Wurster´s Blau Standard. Geräteparameter: MW.Frequenz [GHz] = 9,75475, MWP [dB] = 30,0; M.Ampl. [G] = 0,5. Flüssig-ESR-Spektren: ESP 380e, Bruker. Ionenchromatographie: HPLC-Pumpe Waters 500, Detektor Waters 432, IC-Pak Anion 4,6x50 mm, Autosampler Waters 717plus, Eluent: Borat-Gluconat-Puffer. Dc: Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254}, 20 x 20, Schichtdicke 0,2 mm, Merck, Macherey-Nagel. Sc: Kieselgel 60 (0,063-0,200), Merck, Macherey-Nagel.

*meri-Benzidinochinon-diimoniumperchlorate **7A-E***

*meri-Benzidinochinon-diimoniumperchlorat (**7A**)*

Die Lösung von 1,0 mmol Benzidin (**A**) in 20 ml Ethanol wird mit 2 ml Eisen(III)-perchlorat-Lösung versetzt, der entstehende blaue Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Ausbeute: 175 mg (57,1 %) dunkelblaues Pulver vom Schmpt. > 300°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3435, 3336, 3225, 2735, 1641, 1611, 1547, 1507, 1383, 1318, 1184, 1087, 984, 839. ESR: Radikalgehalt 1,35 %. UV/Vis (nm, λ_{max} (log ε) (MeOH): 203 (4,52), 285 (4,16), 424 (3,71), 443 (3,68), 460 (3,68); (H_2O): 200 (4,58), 279 (4,21), 459

(3,15), 606 (3,17); (0,3 mmol. $HClO_4$): 277 (3,90), 362 (3,73), 423 (3,62), 611 (3,54); (3,0 mmol. $HClO_4$): 247 (4,03), 424 (4,13), 622 (2,96).

$C_{12}H_{12}N_2ClO_4$ Ber. C 50.81, H 4.26, N 9.88; Gef. C 50.75, H 4.39, N 9.84.

*meri-3,3´-Dimethylbenzidinochinon-diimoniumperchlorat (**7B**)*

Die Lösung von 0,94 mmol 3,3´-Dimethylbenzidin (**B**) in 30 ml Ethanol wird mit 2 ml Eisen(III)-perchlorat-Lösung versetzt, der entstehende blaue Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

Ausbeute: 60 mg (20,4 %) dunkelblaues Pulver vom Schmpt. > 300°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3460, 3353, 3231, 2726, 1636, 1565, 1523, 1369, 1269, 1157, 1090, 917, 658, 625. ESR: Radikalgehalt < 0,046 %. UV/Vis (nm, λ_{max} (log ε) (MeOH): 207 (4,55), 284 (4,08), 428 (4,20), 461 (4,29); (H_2O): 207 (4,45), 279 (4,04), 366 (3,76), 631 (3,52). Nitratgehalt für **7B** als Nitrat: Ber. 21.21; Gef. 19.95

$C_{14}H_{16}N_2ClO_4$ Ber. C 53.94, H 5.17, N 8.98; Gef. C 53.68, H 5.29, N 8.82.

*meri-3,3´,5,5´-Tetramethylbenzidinochinon-diimoniumperchlorat (**7C**)*

Die Lösung von 0,27 mmol 3,3´5,5´-Tetramethylbenzidin (**C**) in 10 ml Ethanol und 2 ml Dioxan wird mit 1 ml Eisen(III)-perchlorat-Lösung versetzt, der entstehende blaue Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

Ausbeute: 36 mg (38,7 %) blaues Pulver vom Schmpt. > 300°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3446, 3351, 3239, 1644, 1572, 1481, 1365, 1287, 1185, 1094, 1075, 1019, 942, 625. ESR: Radikalgehalt 4,88 %. UV/Vis (nm, λ_{max} (log ε) (MeOH): 211 (4,55), 286 (4,13), 429 (4,20), 461 (4,33); (H_2O): 210 (4,15), 370 (3,95), 450 (3,72), 652 (3,71). Chloridgehalt für **7C** als Chlorid: Ber. 11,37, Gef. 12,35

$C_{16}H_{20}N_2ClO_4$ Ber. C 53.71, H 6.20, N 7.83; Gef. C 54.50, H 6.64, N 7.84.

*meri-3,3´-Dimethylnaphthidinochinon-diimoniumperchlorat (**7D**)*

Die Lösung von 0,27 mmol 3,3´-Dimethylnaphthidin (**D**) in 5 ml Dioxan und 4 ml Eisessig/Wasser/Perchlorsäure (185:35:30) wird mit der Lösung von 27 mmol

Kaliumdichromat in 2 ml Eisessig/Wasser (70:30) versetzt und der entstehende weißliche Niederschlag abfiltriert. Nach Zugabe von 20 ml Eisessig und 10 ml Diethylether wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, der braungrüne Niederschlag abgesaugt, mit wenig Eisessig/Diethylether gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

Ausbeute: 60,3 mg (42,1 %) blaues Pulver vom Schmpt. > 300°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3311, 3134, 1682, 1588, 1506, 1413, 1297, 1098, 1067, 786, 624. ESR: Radikalgehalt < 0,046 %. UV/Vis (nm, λ_{max} (log ε) (MeOH): 214 (4,77), 242 (4,61), 308 (3,98), 546 (2,98); (H_2O): 207 (4,53) 242 (4,49), 333 (3,67), 403 (3,89), 545 (4,46).

$C_{22}H_{20}N_2ClO_4$ x $HClO_4/H_2O$ Ber. C 49.83, H 4.37, N 5.28; Gef. C 49.72, H 4.18, N 5.29.

*meri-4,4´´´-Diamino-p-terphenylochinon- diimoniumperchlorat (**7E**)*

Die Lösung von 0,27 mmol 4,4´´-Diamino-p-terphenyl (**E**) in 4 ml Eisessig/ Wasser/Perchlorsäure (185:35:30) wird mit der Lösung von 0,27 mmol Kaliumdichromat in 2 ml Eisessig/Wasser (70:30) versetzt und der entstehende blaue Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

Ausbeute: 110 mg (55,5 %) blaues Pulver vom Schmpt. > 300°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3422, 1595, 1489, 1094, 1002, 812, 669, 622. ESR: Radikalgehalt < 0,046 %. UV/Vis (nm, λ_{max} (log ε) (MeOH): 303 (3,04), 419 (2,64). (3,0 mmol. $HClO_4$): 303 (3,17), 373 (3,18).

$C_{18}H_{16}N_2ClO_4$ x 3,7 $HClO_4$ Ber. C 29.56, H 2.72, N 3.83; Gef. C 29.67, H 2.71, N 3.53.

*Benzidinochinon-diimoniumperchlorate **6***

Die Lösung von 0,27 mmol Benzidin **A** oder **C** im 3 ml Eisessig/Wasser/-Perchlorsäure (185:35:30) wird mit 0,2 mmol Kaliumdichromat in 2 ml Eisessig/-Wasser (70:30) versetzt. Der orangerote Niederschlag wird abgesaugt, viermal mit

je 10 ml Eisessig und zweimal mit je 10 ml Diethylether gewaschen und bei -20°C aufbewahrt.

*Benzidinochinon-diimoniumperchlorat (**6A**)* [18]

*3,3',5,5'-Tetramethylbenzidinochinon-diimoniumperchlorat (**6C**)*

Ausbeute: 100 mg (84,3 %) orangerote Kristalle vom Schmpt. > 300°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3316, 3176, 1638, 1572, 1515, 1481, 1386, 1229, 1135, 910. UV/Vis (nm, λ_{max} (log ε) (MeOH): 321 (3,56), 457 (4,74). (H_2O): 207 (4,22), 371 (4,07), 450 (4,24).

$C_{16}H_{20}N_2Cl_2O_8$ Ber. C 43.75, H 4.59, N 6.38; Gef. C 43.13, H 4.65, N 6.36.

Literatur

[1] Hartke K, Hartke H, Mutschler E, Rücker G, Wichtl M, Kommentar zum Europäischen Arzneibuch, Reagenzien, *Diphenylamin R*, Stuttgart:Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2002

[2] Werner W, Qualitative anorganische Analyse, 2. Aufl., Stuttgart:Georg Thieme Verlag, 1990:171

[3] Eger K, Troschütz R, Roth H J, Arzneistoffanalyse, 4. Aufl., Stuttgart:Deutscher Apotheker Verlag, 1999:102

[4] Kakac B, Vejdelek Z J, Handbuch der photometrischen Analyse organischer Verbindungen, Bd. 2, Weinheim:Verlag Chemie, 1974:1039

[5] Kallmayer H-J, Trojan B, Sci. Pharm. 2002;70:1

[6] Awano H, Ohigashi H, Synth. Met. 1989;32:389

[7] Awano H, Murakami T, Yamashita H, Ohigashi H, Ogata T, Synth. Met. **39**, 327 (1991)

[8] Awano H, Ohigashi H, Bull. Chem. Soc. Jpn. **63**, 2101 (1990)

[9] Allara D L, Gilbert B C, Norman, R. O. C., Chem. Commun. 1965;14:319

[10] Josephy P D, Eling T, Mason R P, J. Biol. Chem. 1983;258:5561

[11] Josephy P D, Fed. Proceed. 1986;45:2465

[12] Bishop E, Hartshorn L G, Analyst 1971;96:26

[13] Hartke K, Hartke H, Mutschler E, Rücker G, Wichtl M, Kommentar zum Europäischen Arzneibuch, *Mefenaminsäure*, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2002

[14] Van Duijn P, Rec. Trav. Chim. 1955;74:771

[15] Mohr P, Hanke T, Kuhn W, Ebert B, Biomed. Biochim. Acta 1983;42:663

[16] Kuwana T, Strojek J W, Discuss. Faraday. Soc. 1968;45:134

[17] Schlenk W, Liebig´s Ann. Chem. 1908;363:313

[18] Wise R W, Zenser T V, Davis B B, Carcinogenesis 1984;5:1499

[19] Weitz E, Angew. Chem. 1925;38:1110

[20] Staab H A, Einführung in die theoretische organische Chemie, 2. Aufl., Weinheim:Verlag Chemie, 1960:701-703

Eingelangt am 14. August 2003
Angenommen am 29. September 2003