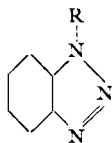


177. Richard Kuhn und Otto Westphal: Über Invertseifen VI; Triazoliumsalze.

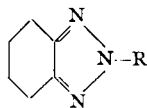
[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]

(Eingegangen am 18. September 1940.)

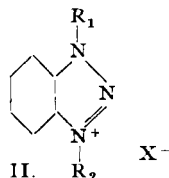
Benztriazol-Alkalisalze reagieren mit Halogenalkylen und Dialkylsulfaten unter Bildung von 1- und 2- Alkyl-benztriazolen (I), doch geht die Reaktion unter gewissen Bedingungen bis zu 1.3-Dialkyl-benztriazoliumsalzen (II) weiter¹⁾. Die 1-Alkyl-benztriazole sind bekanntlich auch aus *N*-monosubstituierten *o*-Phenylendiaminen und Salpetriger Säure oder deren Estern erhältlich. Durch Addition von Halogenalkyl lassen sich daraus Benztriazoliumsalze gewinnen, bei denen die beiden, wahrscheinlich in 1- und 3-Stellung befindlichen Reste R verschieden sind (II).



Ia.



Ib.



II.

Es war zu erwarten, daß solche Triazoliumsalze, in denen mindestens einer der beiden Reste R langkettig ist, die biologischen Wirkungen von Invertseifen zeigen würden. Daß dabei neben dem quartären N-Atom noch 2 weitere N-Atome im Molekül enthalten sind, war von Interesse im Hinblick auf die von R. Kuhn und H.-J. Bielig²⁾ festgestellte p_{H} -Abhängigkeit der Einwirkung auf Proteine, Chromoproteide und Symplexe.

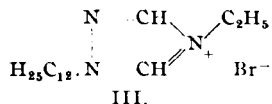
Zur Darstellung der höheren Alkyl-triazole, bei denen es sich vermutlich um die 1-Derivate handelt, hat sich die Umsetzung von 1-Chlor-paraffinen mit Benztriazol-kalium bzw. Benztriazol-natrium in Alkohol bei 100—120° als bestes Verfahren erwiesen. Die Ausbeuten betragen 60—80% d. Th., und aus den Mutterlaugen dürften sich noch 2-Alkyl-Derivate gewinnen lassen. Verwendet man die 1-Brom-paraffine, so erhält man — auch bei Anwendung von nur 1 Mol — unter denselben Bedingungen unmittelbar die 1.3-Dialkyl-benztriazolium-bromide (II, $R_1 = R_2$), von denen wir die Diäthyl-, Dibutyl-, Dioctyl-, Dilauryl- und Dibenzyl-Verbindung dargestellt haben. Der Unterschied in der Reaktionsfähigkeit von Alkylchlorid und Alkylbromid ist hier sehr ausgeprägt³⁾.

¹⁾ Th. Zincke u. Mitarbb., A. **240**, 130 [1887]; A. **249**, 350 [1888]; A. Nietzki u. E. Braunschweig, B. **27**, 3382 [1894]; 2-Derivate: F. Krollpfeiffer, A. Rosenberg u. C. Mühlhausen, A. **515**, 113 [1935]. Zur Konstitution der Triazole und Triazoliumsalze vergl. ferner F. Krollpfeiffer, H. Pötz u. A. Rosenberg, B. **71**, 596 [1938]; K. v. Auwers, B. **71**, 604 [1938]; K. W. F. Kohlrausch u. R. Seka, B. **73**, 162 [1940].

²⁾ B. **73**, 1080 [1940].

³⁾ Aus 2 Mol. Dodecylchlorid und 1 Mol. Benztriazol-kalium konnten nur etwa 10% 1.3-Didodecyl-benztriazolium-chlorid (Schmp. 118—119°) erhalten werden; auch dies nur, wenn die Reaktion nicht in absol. Alkohol sondern in feuchtem Methanol (100°, 40 Stdn.) vorgenommen wurde. Mit Dodecylbromid ist die Ausbeute nahezu quantitativ.

Zum Vergleich mit den Benzo-1.2.3-triazoliumsalzen haben wir auch das 1.2.4-Triazol durch Umsetzung des Kaliumsalzes mit Laurylchlorid und anschließende Addition von Äthylbromid in eine Invertseife (III) verwandelt.



Bei der Prüfung an Milchsäurebakterien (*Streptobacterium plantarum*), für die wir Hrn. Dr. E. F. Möller zu danken haben, ergab sich, daß 1.3-Diäthyl-, Dibutyl- und Dibenzyl-benztriazoliumbromid (II, R = C₂H₅, C₄H₉, CH₂C₆H₅) praktisch unwirksam sind. Die höchste Wirksamkeit entfaltete das 1.3-Dioctyl-benztriazoliumbromid (vollständige Hemmung 1:1600000), das doppelt so wirksam war wie die Didodecyl-Verbindung⁴⁾. Der Größenordnung nach unterschied sich jedoch an den Milchsäurebakterien keines der geprüften Triazoliumsalze (Tafel 1) von den gewöhnlichen Invertseifen, z. B. dem Dodecyl-dimethyl-benzyl-ammoniumbromid, das als Standard stets mitgetestet wurde (vollständige Hemmung 1:600000).

Tafel 1. Einwirkung auf Milchsäurebakterien.

Substanz	Vollständige Hemmung	Ungehemmtes Wachstum
Standard*)	1: 600000	1:3 200000
1.3-Diäthyl-benztriazolium-bromid	unwirksam	unwirksam
1.3-Dibutyl-benztriazolium-bromid	unwirksam	unwirksam
1.3-Dioctyl-benztriazolium-bromid	1:1600000	1:6400000
1.3-Didodecyl-benztriazolium-bromid	1: 800000	1:1600000
1.3-Dibenzyl-benztriazolium-bromid	unwirksam	unwirksam
1-Dodecyl-3-methyl-benztriazolium-methosulfat	1: 600000	1:1600000
1-Dodecyl-3-äthyl-benztriazolium-bromid	1:1200000	1:4800000
1-Cetyl-3-methyl-benztriazolium-methosulfat	1: 400000	1:1600000
1-Cetyl-3-äthyl-benztriazolium-bromid	1: 400000	1:1600000
N-Dodecyl-1.2.4-triazolium-bromäthylat	1: 400000	1:4800000

*) Lauryl-dimethyl-benzyl-ammoniumbromid.

Gegenüber pathogenen Erregern, die Frl. Dr. M. von Czernucki-Hrebeljanowitsch am Hygienischen Institut der Universität Heidelberg geprüft hat, zeigte sich (Tafel 2), daß auch hier unter den 1.3-Dialkyl-benztriazolium-Salzen mit R₁ = R₂ die Dioctyl-Verbindung an der Spitze steht. Anders als bei den Milchsäurebakterien ist aber der Absolutwert des Desinfektionsvermögens der Dioctyl-Verbindung demjenigen der Standardseife erheblich überlegen.

Tafel 2. Tötungsgrenzen.
1.3-Dialkyl-benztriazolium-Salze (R₁ = R₂).

R	X ⁻	Staph.	Parat. B.	Coli	Dipht.	Friedl.	Streptok.
2 × C ₂ H ₅	Br ⁻	1: 1600	1: 1600	1: 1600	1: 2400	1: 1600	1: 2400
2 × C ₄ H ₉	Br ⁻	1: 3200	1: 1600	1: 1600	1: 2400	1: 1600	1: 3200
2 × C ₈ H ₁₇	Br ⁻	1:76800	1:38400	1:51200	1:76800	1:51200	1:51200
2 × C ₁₂ H ₂₅ . . .	Br ⁻	1: 4800	1: 2400	1: 3200	1:19200	1: 1200	—
2 × CH ₂ .C ₆ H ₅	Cl ⁻	1: 240	1: 240	1: 240	1: 240	1: 1200	—

⁴⁾ Vergl. dazu R. Kuhn, D. Jerchel u. O. Westphal, B. **73**, 1095 [1940].

Ganz auffallend in Erscheinung tritt diese Überlegenheit bei den in Tafel 3 angeführten Triazoliumsalzen, die 2 verschiedene R-Reste tragen. Hier hebt sich besonders hervor, das 1-Lauryl-3-äthyl-benztriazolium-bromid, das Staphylokokken noch in einer Verdünnung von 1:600000, Paratyphus B von 1:38500, Colibazillen von 1:200000, Diphtheriebazillen von 1:600000, Friedländer-Bakterien von 1:300000 und Streptokokken von 1:300000 bei 10 Min. Einwirkung tötet. Ein so starkes Desinfektionsvermögen ist mit anderen Invertseifen bisher nicht annähernd erreicht worden. Es ist wohl anzunehmen, daß man durch systematische Abänderung der Substituenten Verbindungen wird herstellen können, die gegenüber bestimmten Bakterien noch wirksamer sind.

Tafel 3. Tötungsgrenzen (T) und Wachstumsgrenzen (W).
Triazoliumsalze ($R_1 \neq R_2$). F = Formel.

F	Substanz	Test	Staph.	Parat. B.	Coli	Dipht.	Friedl.	Streptok.
—	Standard*)	T	1: 1200	1: 3200	1: 9600	1: 4800	1: 6400	—
		W	1: 12800	1: 4800	1: 12800	1: 25600	1: 12800	—
II	$R_1 = C_{12}H_{25}$, $R_2 = C_2H_5$, $X^- = Br^-$	T	1: 615000	1: 38500	1: 205000	1: 615000	1: 307200	1: 307200
		W	1: 3277000	1: 102000	1: 307200	1: 3277000	1: 1223000	1: 614400
II	$R_1 = C_{16}H_{33}$, $R_2 = C_2H_5$, $X^- = Br^-$	T	1: 38400	1: 25600	1: 6400	1: 76800	1: 4800	1: 38400
		W	1: 153000	1: 102400	1: 25600	1: 153600	1: 25600	1: 153600
III	$R_1 = C_{12}H_{25}$, $R_2 = C_2H_5$, $X^- = Br^-$	T	1: 102400	1: 102400	1: 102400	1: 25600	1: 102400	—
		W	1: 204800	1: 204800	1: 204800	1: 51200	1: 204800	—

*) Lauryl-dimethyl-benzyl-ammonium-bromid.

An die bemerkenswerte Feststellung von Hrn. Dr. F. Moewus, daß es mit Hilfe des in dieser Abhandlung beschriebenen 1-Lauryl-3-äthyl-benztriazolium-bromids möglich ist, Mutationen hervorzubringen²⁾, sei an dieser Stelle erinnert.

Beschreibung der Versuche.

1) *N*-Dodecyl-1.2.4-triazol.

7.5 g 1.2.4-Triazol⁵⁾ wurden mit der berechneten Menge Kaliumalkoholat in das Kaliumsalz verwandelt, das auf Zusatz von Äther zur alkoholischen Lösung in weißen Kryställchen (10.9 g) ausfiel. Das Kaliumsalz haben wir mit 22 g Dodecylchlorid (1-Chlor-*n*-dodecan, 1.1 Mol.) und 16 ccm Äthylalkohol im Rohr 16 Std. auf 110° erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Methanol wurde vom Kaliumchlorid abgesaugt, verdampft und mit Eis gekühlt, wobei das *N*-Dodecyl-triazol strahlig erstarrte. Ausb. 10 g nach dem Abpressen auf Ton. Zur Analyse wurde aus wenig Petroläther umkrystallisiert. Perlmutterglänzende rhombische Täfelchen vom Schmp. 39° (Kofler).

3.906 mg Sbst.: 10.10 mg CO₂, 4.00 mg H₂O. — 2.933 mg Sbst.: 0.461 ccm N₂ (24°, 741 mm).

C₁₄H₂₇N₃ (237.2). Ber. C 70.83, H 11.47, N 17.70. Gef. C 70.52, H 11.46, N 17.60.

⁵⁾ G. Pellizzari, Gazz. chim. Ital. **24**, 222 [1894]; **41**, 20 [1910].

Die Substanz ist in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich. In Wasser löst sie sich nicht, wohl aber in verd. Säuren, wobei stark schäumende Lösungen erhalten werden.

2) *N*-Dodecyl-1.2.4-triazol-bromäthylat.

2 g Dodecyl-triazol und 1 g Äthylbromid (1.1 Mol.) wurden in 2 ccm Alkohol 14 Stdn. bei 100° gehalten. Beim Erkalten erstarrte das Reaktionsgemisch. Die großen blättrigen Krystalle wurden aus Essigester-Alkohol (5:1) umkrystallisiert. Schmp. 150—152° (Kofler). Ausb. quantitativ.

3.885 mg Sbst.: 7.77 mg CO₂, 3.20 mg H₂O.

C₁₆H₃₂N₃Br (346.3). Ber. C 55.44, H 9.33. Gef. C 55.54, H 9.38.

3) *N*-Dodecyl-benztriazol.

8g Benztriazol-kalium, 10.4g Dodecylchlorid und 10ccm Alkohol wurden 20 Stdn. bei 100° gehalten. Nach dem Verdünnen mit Äther wurde vom KCl abfiltriert und verdampft. Das zurückgebliebene Öl erstarrte bald zu glänzenden Blättchen, die auf Ton abgepreßt (10.5 g) und aus sehr wenig Petroläther umkrystallisiert wurden. Schmp. 44—46°.

3.760 mg Sbst.: 10.34 mg CO₂, 3.42 mg H₂O. — 3.258 mg Sbst.: 0.412 ccm N₂ (26°, 752 mm).

C₁₈H₂₉N₃ (287.2). Ber. C 75.21, H 10.16, N 14.62. Gef. C 75.00, H 10.18, N 14.28.

4) Quartäre Salze aus *N*-Dodecyl-benztriazol.

a) Methosulfat: 1.5 g Dodecyl-benztriazol, 0.55 ccm Dimethylsulfat und 4 ccm Benzol wurden 7 Stdn. auf 110° im Rohr erhitzt. Das 1-Dodecyl-3-methyl-benztriazolium-methosulfat (1.9 g) krystallisierte bei 0° aus Äther-Petroläther, dem man ein klein wenig Essigester zufügte, in großen Blättchen vom Schmp. etwa 25°.

3.660 mg Sbst.: 0.320 ccm N₂ (22°, 758 mm).

C₂₀H₃₅O₄N₃S (413.3). Ber. N 10.14. Gef. N 10.21.

b) Bromäthylat: Dieses bildete sich quantitativ, als man 0.01 Mol. Dodecylbenztriazol mit 0.015 Mol. Äthylbromid in 6 ccm Alkohol 14 Stdn. auf 110° erwärmte. Es erstarrte beim Kühlen auf 0° in großen blättrigen Krystallen vom Schmp. 27°.

3.537 mg Sbst.: 0.334 ccm N₂ (25°, 747 mm).

C₂₀H₃₄N₃Br (396.3). Ber. N 10.60. Gef. N 10.63.

c) Brombutylat: Diese dem Bromäthylat entsprechend dargestellte Verbindung krystallisierte aus Essigester, dem man bei 0° Petroläther zusetzte, in rosettenförmig angeordneten Blättchen vom Schmp. 33°.

3.710 mg Sbst.: 8.44 mg CO₂, 3.11 mg H₂O. — 4.210 mg Sbst.: 0.351 ccm N₂ (27°, 754 mm).

C₂₂H₃₈N₃Br (424.3). Ber. C 62.22, H 9.03, N 9.90. Gef. C 62.05, H 9.38, N 9.42.

5) *N*-Cetyl-benztriazol.

Nach der für die Laurylverbindung beschriebenen Arbeitsweise wurden aus 6 g Benztriazol-kalium 10 g *N*-Cetyl-benztriazol erhalten. Aus

Alkohol flache rechtwinklige Täfelchen vom Schmp. 62° (Ausbeute etwa 70% d. Th.).

3.770 mg Sbst.: 10.610 mg CO₂, 3.69 mg H₂O. — 3.456 mg Sbst.: 0.382 ccm N₂ (28°, 749 mm).

C₂₂H₃₇N₃ (343.3). Ber. C 76.90, H 10.86, N 12.24. Gef. C 76.67, H 10.95, N 12.35.

6) Quartäre Salze aus *N*-Cetyl-benztriazol.

a) Methosulfat: Aus den Komponenten in Benzol bei 110° (16 Stdn.) Rhomboeder vom Schmp. 76—77° (aus Essigester).

3.670 mg Sbst.: 8.215 mg CO₂, 3.07 mg H₂O. — 3.228 mg Sbst.: 0.258 ccm N₂ (27°, 739 mm).

C₂₂H₄₄N₃O₄S (470.4). Ber. C 61.20, H 9.44, N 8.93. Gef. C 61.05, H 9.36, N 8.84.

b) Bromäthylat: Aus den Komponenten in Alkohol bei 110° (10 Stdn.). Das Rohprodukt löste man in wenig Essigester-Petroläther und gab bis zur Trübung Äther zu. Bei 0° fiel das Salz aus, das man zur Analyse aus Essigester umkrystallisierte. Sternförmig angeordnete lanzettförmige Blättchen vom Schmp. 96—97°.

3.890 mg Sbst.: 9.065 mg CO₂, 3.18 mg H₂O. — 3.670 mg Sbst.: 0.314 ccm N₂ (28°, 752 mm).

C₂₄H₄₂N₃Br (452.3). Ber. C 63.67, H 9.35, N 9.29. Gef. C 63.43, H 9.24, N 9.63.

7) 1,3-Dioctyl-benztriazolium-bromid.

5 g Benztriazol-kalium⁶⁾, 12.3 g (2 Mol.) Octylbromid und 10 ccm Alkohol wurden 15 Stdn. bei 100—110° gehalten. Nach Zusatz von Methanol saugten wir vom KBr ab, verdampften und krystallisierten aus Essigester um. Das quartäre Salz wurde in schillernden Blättchen vom Schmp. 147—148° erhalten. Ausb. 11 g.

3.840 mg Sbst.: 8.75 mg CO₂, 3.185 mg H₂O. — 3.517 mg Sbst.: 0.295 ccm N₂ (22°, 765 mm).

C₂₂H₃₈N₃Br (424.3). Ber. C 62.22, H 9.02, N 9.90. Gef. C 62.06, H 9.28, N 9.64.

8) 1,3-Dilauryl-benztriazolium-bromid.

Die der Dioctyl-Verbindung entsprechend gewonnene Verbindung krystallisierte aus Essigester in seidenglänzenden verfilzten Nadelchen vom Schmp. 141—143°.

3.625 mg Sbst.: 8.910 mg CO₂, 3.17 mg H₂O. — 3.164 mg Sbst.: 0.215 ccm N₂ (21°, 752 mm).

C₃₀H₅₄N₃Br (536.4). Ber. C 67.11, H 10.14, N 7.82. Gef. C 67.03, H 9.78, N 7.81.

9) 1,3-Dibenzyl-benztriazolium-chlorid.

Aus 1 Mol. Benztriazol-kalium und 2 Mol. Benzylchlorid in absol. Alkohol bei 100° (16 Stdn.). Man fällte Kaliumchlorid und quartäres Salz durch Äther⁷⁾, nahm in heißem Äthanol-Essigester auf und filtrierte. Beim Erkalten fiel die Substanz in weißen würfelförmigen Krystallen aus, die zwischen Nicols keine Auslöschung zeigten und stark bitter schmeckten. Schmp. 207—209°.

3.715 mg Sbst.: 9.03 mg CO₂, 1.88 mg H₂O. — 3.045 mg Sbst.: 0.327 ccm N₂ (27°, 751 mm).

C₂₀H₁₈N₃Cl (335.6). Ber. C 71.51, H 5.39, N 12.51. Gef. C 71.29, H 5.66, N 12.27.

Frl. A. Seeliger haben wir für eifrige Mitarbeit bei Darstellung der Präparate zu danken.

⁶⁾ Umsetzungen dieser Art können auch mit freiem Benztriazol in nahezu gleicher Ausbeute durchgeführt werden.

⁷⁾ Vergl. Th. Zincke u. Mitarbb., A. **240**, 130 [1887]; A. **249**, 350 [1888].