

anzuwenden ist. Als Resultat der Transformation von Molalitäten in Molenbrüche folgt

$$\frac{x^\phi}{1-x^\phi} = K \cdot \frac{M_L^\phi}{M_L^\sigma} \cdot x^\sigma, \quad (34)$$

also eine Verteilungsisotherme, die nicht mehr linear ist (vgl. Fig. 3). Es kann demnach im System mit Molenbrüchen auch nicht weiter von einer idealen NERNST'schen Verteilung die Rede sein.

Schliesslich soll zur Anwendung der besprochenen Verteilungsgesetze auf die Theorie der Färbegleichgewichte, wo in gewissen Fällen gerade mit Verteilungsisothermen vom Typ (34) zu rechnen ist, noch folgendes bemerkt werden. Bis jetzt wurde auf den wahren Sinn von M_L^ϕ in bezug auf ein textiles Substrat kaum geachtet. Es ist aber sehr ungewiss, was für ein Wert dem Molgewicht des Substrates zugeschrieben werden soll, um das Substrat anhand eines Flüssigkeitsmodelles behandeln zu können. Es drängt sich daher auf, $\alpha \cdot M_L^\phi$ zu setzen, wobei M_L^ϕ eines der mittleren Molgewichte des makromolekularen Substrates (bestimmt in Lösungen dieser Makromolekeln) und α sehr wahrscheinlich eine für jedes System (Substrat und Färbebad) charakteristische Konstante ist. Demnach kann, ohne Ermittlung des Wertes von α , auch nicht ein sicherer Wert für die Standardaffinität im System mit Molenbrüchen gegeben werden, d. h. die Standardaffinitäten für verschiedene Farbstoffe können nur an ein und demselben System Färbebad-Substrat sinnvoll verglichen werden.

SUMMARY

The laws of mixtures are given in terms of absolute activities. The saturated solution as a new reference state is discussed and the usefulness of this concept for the definition of the standard affinity of partition equilibria is pointed out. The difficulties arising in the application of a partition equilibrium between two immiscible solvents as a model for dyeing equilibria are discussed.

CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Zentrale für Applikationstechnik

165. In 1- und in 2-Stellung dialkylaminoalkylierte Benztriazole

von I. Molnar

Herrn Prof. Dr. THEODOR WAGNER-JAUREGG zum 60. Geburtstag gewidmet

(24. IV. 63)

Bis vor kurzem waren von Benztriazolen mit basischer Seitenkette nur das 1-Dimethylaminoäthyl-benztriazol¹⁾ und das 2-Dimethylaminoäthyl-4, 5, 6, 7-tetrachlor-benztriazol²⁾ bekannt. Im Rahmen einer arzneimittelchemischen Studie beschäftigen wir uns mit weiteren, an einem der N-Atome basisch substituierten Benztriazolen. Ein Jahr nach unseren eigenen Untersuchungen³⁾ erschien eine Arbeit

¹⁾ J. B. WRIGHT, J. Amer. chem. Soc. 71, 2036 (1949).

²⁾ R. H. WILEY & K. H. HUSSING, J. Amer. chem. Soc. 79, 4395 (1957).

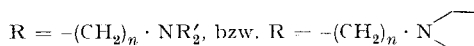
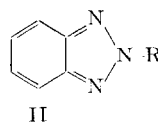
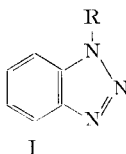
³⁾ Schweiz. Patentanmeldung 5233/61 d. SIEGFRIED AG vom 4. 5. 1961; Erfinder: I. MOLNAR, TH. WAGNER-JAUREGG & O. BÜCH.

italienischer Forscher⁴⁾ mit ähnlicher Zielsetzung. Wir teilen im folgenden unsere Ergebnisse, soweit sie neu sind, mit.

Seit langem bekannte Alkylierungsprodukte des Benztriazols sind 1- und 2-Hydroxyäthyl-benztriazol, die durch Umsetzung von Benztriazol mit Äthylenchlorhydrin in alkalischem Milieu erhalten werden. Die Trennung der gleichzeitig entstandenen Isomeren gelingt auf Grund ihrer verschiedenen Basizität⁵⁾. WILEY und Mitarbeiter²⁾ fanden, dass aus 4,5,6,7-Tetrachlorbenztriazol durch Alkylierung vorwiegend 2-substituierte Produkte entstehen. Sie erklären dies durch sterische Hinderung des Stickstoffatoms-1 infolge der Chlorsubstitution an den Kohlenstoff-Atomen 4 und 7.

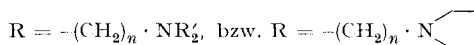
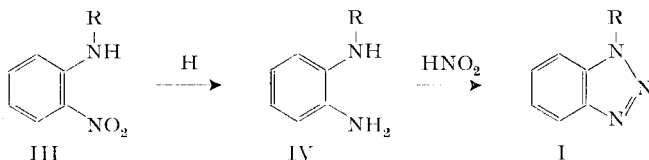
Nach den vorliegenden Berichten über Elektronenspektren 1- und 2-alkylierter Benztriazole^{2) 5) 6)} liefern die beiden Typen isomerer Alkylbenztriazole voneinander deutlich unterschiedene Absorptionskurven, welche bei den im Benzolring substituierten Derivaten erheblich verschoben sind, aber immer charakteristische Maxima aufweisen.

In der vorliegenden Arbeit wird die Herstellung neuer Dialkylaminoalkyl-substituierter Benztriazole der Formel I und II nach folgenden Verfahren beschrieben:



a) Das Benztriazol wird in wasserfreiem Milieu (Dimethylformamid) durch Behandlung mit NaH in das Natriumsalz umgewandelt und die Lösung vom Benztriazolnatrium mit einem Dialkylamino-alkylchlorid versetzt. Nach kurzem Erwärmen entsteht das entsprechende 1-Dialkylaminoalkyl-benztriazol I, begleitet von dem in 2-Stellung alkylierten Isomeren II. Das so erhaltene Gemisch wird dann durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum (0,005–0,05 Torr) getrennt.

b) 1-Substituierte Benztriazole werden aus 1-(Dialkylaminoalkyl-amino)-2-nitrobenzolen (III), über die entsprechenden 1-Amino-2-(dialkylaminoalkyl-aminobenzole (IV) bei Behandlung der letzteren mit HNO_2 erhalten:



⁴⁾ F. SPARATORE & F. PAGANI, *Il Farmaco*, Ed. sc. 17, 414 (1962).

⁵⁾ F. KRÖLLPFEIFFER, H. PÖTZ & A. ROSENBERG, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 71, 596 (1938).

⁶⁾ H. SPERBER & H. GAWOSCH, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 75, 1338 (1942).

Die Auswertung von Elektronenspektren hat einwandfrei bewiesen, dass die N-1-Alkylierungsprodukte in ihrem Ringsystem die Bindungsverhältnisse des unsubstituierten Benzotriazols aufweisen (Formel I). Im Ringsystem der 2-alkylierten Benzotriazole könnte die Verteilung der Bindungselektronen gemäss II gestaltet sein; die chemischen Eigenschaften dieser Verbindungen stimmen aber nicht gut mit einer *o*-chinoiden Struktur überein⁷⁾.

Um die Konstitution unserer neuen 1- bzw. 2-substituierten Benzotriazole zu bestimmen und im besonderen um festzustellen, ob unsere in 2-Stellung mit basischen Seitenketten substituierten, neuen Benzotriazole sich restlos von den 1-substituierten Isomeren befreien liessen, bedienten wir uns der IR.-Spektroskopie. Gemäss der deutlichen Strukturunterschiede zwischen I und II sind ja bei den IR.-Spektren der Isomeren charakteristische Unterschiede zu erwarten. In den IR.-Absorptionskurven^{8) 9)} von am N unsubstituierten oder von 1-substituierten Benzotriazolen wird als besonders charakteristisch eine scharfe Doppelbande zwischen den Wellenzahlen 1630–1590 cm^{-1} angesehen, welche im Spektrum des in 1-Stellung unsubstituierten Benzotriazols etwas stärker ausgebildet ist als in den 1-Alkyl-Derivaten. Der linke Schenkel dieser Doppelbande wurde dem aromatischen Ring, der rechte der $-\text{N}=\text{N}-$ Streckung zugeteilt⁹⁾.

IR.-Spektren, an KBr-Pesslingen (mit KBr 100-fach verdünnt) aufgenommen

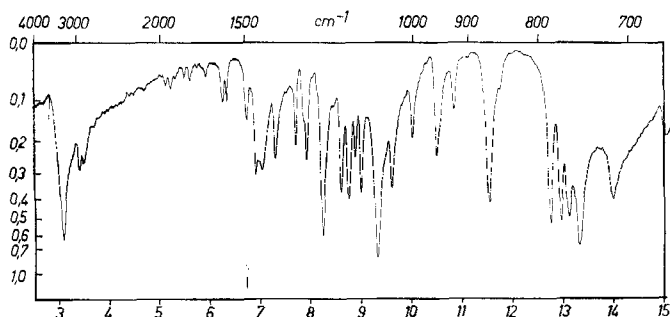


Fig. 1. 1-(2-Hydroxyäthyl)-benzotriazol

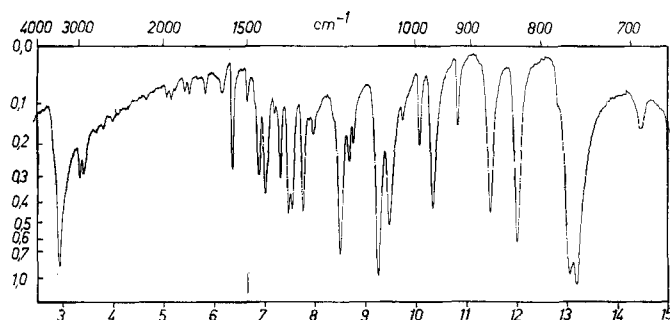


Fig. 2. 2-(2-Hydroxyäthyl)-benzotriazol

⁷⁾ R. H. WILEY, K. H. HUSSUNG & J. MOFFAT, J. Amer. chem. Soc. 77, 5105 (1955).

⁸⁾ D. G. O'SULLIVAN, J. chem. Soc. 1960, 3653.

⁹⁾ H. HOPFF, U. WYSS & A. LÜSSI, Helv. 43, 1967, 1960.

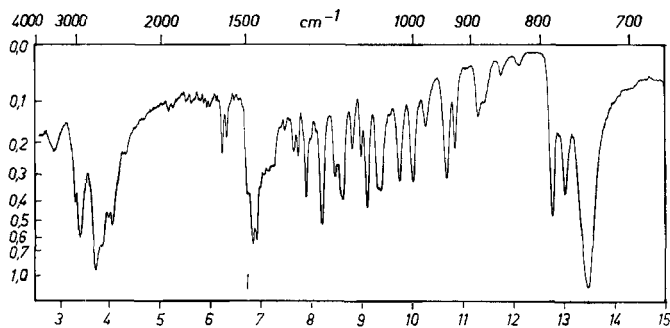


Fig. 3. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-benztriazol

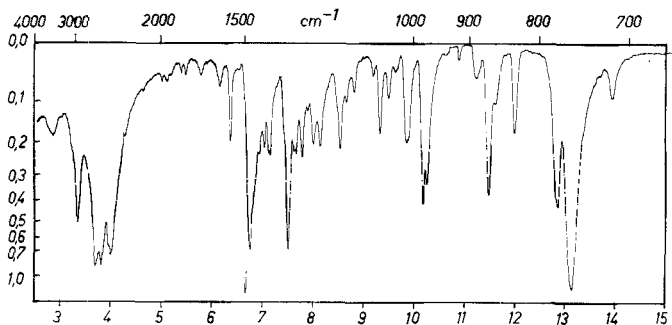


Fig. 4. 2-(3-Dimethylaminopropyl)-benztriazol

IR.-Absorptionskurven 2-substituierter Benztriazole lagen bisher nicht vor. Wir haben jetzt die IR.-Spektren von 5 Paaren 1- und 2-substituierter Benztriazole in Chloroformlösung und in Form von KBr-Presslingen aufgenommen. Als Standardsubstanzen dienten 1- und 2-(2-Hydroxyäthyl)-benztriazol, welche durch Hochvakuumdestillation, Kristallisieren und Chromatographie mit scharfem Schmelzpunkt erhalten wurden. In den Spektren der 2-substituierten Benztriazole (Beispiele s. Fig. 2 und 4) findet man die erwähnte —N=N— -Vibration nicht mehr, wohl aber eine neue, mittelstarke Absorptionsbande zwischen den Wellenzahlen $1570\text{--}1550\text{ cm}^{-1}$, welche einer cyclischen, α,β -ungesättigten —C=N— -Gruppe, gemäss Strukturformel II, entsprechen könnte. Ausserdem liess sich eine weitere, starke Bande bei $1530\text{--}1525\text{ cm}^{-1}$ feststellen. Letztere sehen wir als charakteristisch für das konjugierte Ringsystem der 2-alkylierten Benztriazole an. Die beiden neuen Absorptionsbanden kommen besonders deutlich in Chloroformlösung zur Geltung. Durch Ermittlung der Extinktion bei 1330 cm^{-1} in CHCl_3 -Lösungen von Gemischen der 1- und 2-Isomeren kann das Mischungsverhältnis an Hand von Eichkurven ermittelt werden.

Experimenteller Teil

a) *Direkte Alkylierung von Benztriazolnatrium.*—1- und 2-(2-Hydroxyäthyl)-benztriazol (I bzw. II; $\text{R} = \text{—CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). Nach KROLLPFEIFFER, PÖTZ & ROSENBERG⁵⁾ wurde durch Einwirkung von Äthylenchlorhydrin auf eine wässrige Lösung von Benztriazolnatrium das Gemisch von I und II hergestellt. Bei der Destillation bei 0,05 Torr ging das 2-(2-Hydroxyäthyl)-benztriazol als

leichter siedende Fraktion zwischen 106–120° über; nach Erstarren Smp. 67–69°. Durch Chromatographie an Al_2O_3 (Aktiv. Nr. I) mit Chloroform als Elutionsmittel erhält man es rein mit dem Smp. 71–72°.

Der etwas braun gefärbte Destillationsrückstand enthielt das 1-(2-Hydroxyäthyl)-benztriazol vom Smp. 85–87°; nach zweimaliger Kristallisation aus der 10-fachen Menge Toluol Smp. 90–90,5°.

1- und 2-(2-Hydroxypropyl)-benztriazol (I bzw. II; $\text{R} = \text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{-}$). Das durch Einwirkung von 2-Hydroxy-1-chlor-propan auf eine wässrige Lösung von Benztriazolnatrium (aus 48 g Benztriazol) erhaltene Gemisch wurde bei 0,02 Torr fraktioniert. Das in 2-Stellung substituierte Isomere ging zwischen 110–125° über. Bei einer zweiten Destillation wurde die bei 116–120°/0,02 Torr übergangende Fraktion aufgefangen. Durch Kühlen und Anreiben erhielt man Kristalle vom Smp. 46–48°; nach Umlösen aus Äther-Petroläther Smp. 49–50°. Ausbeute 9,8 g.

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ON}_3$ (177,2) Ber. C 60,98 H 6,25% Gef. C 60,74 H 6,25%

Der Rückstand der ersten Destillation (1-substituiertes Produkt) wurde auf einer Aloxsäule durch Waschen mit Benzol-Petroläther-Gemisch gereinigt und mit Chloroform eluiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Äther umkristallisiert: 28 g vom Smp. 57–58°.

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ON}_3$ (117,2) Ber. C 60,98 H 6,25% Gef. C 60,70 H 6,4%

1- und 2-(3-Dimethylamino-propyl)-benztriazol (I und II; $\text{R} = (\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{-}$). Eine Lösung von 30 g Benztriazol in 100 ml abs. Dimethylformamid wurde portionenweise mit 12 g einer 50-proz. Ölsuspension von Natriumhydrid versetzt. Dann gab man 30 g 3-Dimethylamino-1-chlor-propan zu und erhitze 1 Std. auf 110°. Nach Abfiltrieren von Natriumchlorid wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand bei 0,01 Torr fraktioniert. Nach geringem Vorlauf erhielt man zwischen 91 und 93° Fr. I, 17,2 g; zwischen 93–100° 6 g Mittelfraktion; zwischen 100–114° Fr. II, 19,6 g. Die Fraktionen I und II wurden jeweils in Alkohol mit der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure versetzt. Nach Zusatz von abs. Äther lieferten sie 12,5 g, bzw. 14,8 g kristalline Hydrochloride vom Smp. 158–159° bzw. 151°. Die IR.-Spektren (Fig. 3 und 4) beweisen, dass die höher schmelzende Verbindung das 2-, die niedriger schmelzende das 1-substituierte Benztriazol war.

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{Cl}$ (240,75)	Ber. C 54,8	H 7,12	Cl 14,73%
Prod. vom Smp. 158°	Gef. „ 54,5	„ 7,2	„ 14,47%
Prod. vom Smp. 151°	„	„	„ 14,5 %

1- und 2-(2-Diäthylaminoäthyl)-benztriazol (I und II; $\text{R} = (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{-}$). Das Isomeren-gemisch wurde aus Benztriazol und 2-Diäthylaminoäthylchlorid in Dimethylformamid wie im vorangehenden Beispiel hergestellt. Die beiden Isomeren wurden durch fraktionierte Destillation getrennt; jede der beiden Hauptfraktionen wurde noch einmal destilliert.

2-(2-Diäthylaminoäthyl)-benztriazol: Sdp. 132–135°/0,01 Torr; $n_D^{20} = 1,5391$;

1-(2-Diäthylaminoäthyl)-benztriazol: Sdp. 129–132°/0,02 Torr; $n_D^{20} = 1,5411$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4$ (218,55)	Ber. C 65,92	H 8,41%
2-substit. Produkt	Gef. „ 66,1	„ 8,63%
1-substit. Produkt	„ „ 66,1	„ 8,36%

1- und 2-(2-Pyrrolidinoäthyl)-benztriazol (I und II; $\text{R} = \text{N}(\text{CH}_2)_2$) wurden aus Benztriazol und N-(2-Chloräthyl)-pyrrolidin ähnlich oben beschrieben hergestellt. 2-(2-Pyrrolidinoäthyl)-benztriazol: 138–142°/0,02 Torr. 1-(2-Pyrrolidinoäthyl)-benztriazol: 155–162°/0,02 Torr.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4$ (216,28)	Ber. C 66,62	H 7,46%
2-Isomeres	Gef. „ 66,2	„ 7,90%
1-Isomeres	„ „ 66,2	„ 7,54%

Laut IR.-Spektrum lag das 1-Isomere rein vor, während das 2-Isomere noch etwas vom 1-Isomeren enthielt.

b) Darstellung von 1-substituierten Benztriazolen aus 1-(Dialkylaminoalkyl)-amino-2-nitro-benzolen (III). – 1) 1-(2-Pyrrolidinoäthylamino)-2-nitrobenzol (III; $\text{R} = \text{N}(\text{CH}_2)_2$). 36 g (0,23 Mol) o-Chlor-nitrobenzol und 23 g 2-Pyrrolidinoäthylamin werden in 120 ml Xylol unter Rückfluss im Ölbad (150°) über Nacht erhitzt. Nach Abkühlen wird die entstandene Nitrobase

in 250 ml 2N HCl übergeführt, der saure Extrakt mit 50 ml 10N NaOH versetzt und mit 300 ml Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand des Ätherextraktes geht im Vakuum bei 162°/0,04 Torr rein über. Ausbeute 21,0 g (44,7% d. Th.).

$C_{12}H_{17}O_2N_3$ (235,3) Ber. C 61,24 H 7,31% Gef. C 61,3 H 7,64%

1-Amino-2-(2-pyrrolidinoäthylamino)-benzol (IV; $R = \text{—N(CH}_2\text{)}_2\text{—}$) wird aus dem vorstehend beschriebenen Produkt durch Reduktion mit SnCl_2 in konz. HCl hergestellt. Die Base wird durch Destillation rein erhalten. Ausbeute fast quantitativ. Sdp. 130°/0,01 Torr. $n_D^{20} = 1,5843$.

$C_{12}H_{19}N_3$ (205,3) Ber. C 70,2 H 9,39% Gef. C 69,0 H 9,75%

1-(2-Pyrrolidinoäthyl)-benzotriazol (I: $R = \text{—N(CH}_2\text{)}_2\text{—}$). Man löst 13 g der Base IV [$R = \text{—N(CH}_2\text{)}_2\text{—}$] in 22 ml konz. HCl und 140 ml Wasser, gibt 560 g Eis, dann 4,7 g in 80 ml Wasser gelöstes NaNO_2 zu und lässt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Nachher wird die

Tabelle 1. Verbindungen der Formel III: C_6H_4 $\begin{matrix} \text{NH} \cdot R & (1) \\ \text{NO}_2 & (2) \end{matrix}$

R	Sdp./Torr	Smp. Salz	Formel	Berechnet %			Gefunden, %		
				C	H	Cl	C	H	Cl
C_2H_5 C_2H_5 $\text{N} \cdot (\text{CH}_2)_3$ ¹⁰⁾		176–8° (HCl)	$C_{13}H_{22}N_3O_2Cl$			12,32			12,27
$\text{—N} \cdot (\text{CH}_2)_3$	175–82°/ 0,015		$C_{13}H_{19}N_3O_2$	62,63	7,68		62,6	7,78	
C_2H_5 C_2H_5 $\text{N} \cdot (\text{CH}_2)_3(\text{CH}_3)\text{CH}$	165°/0,05		$C_{15}H_{25}N_3O_2$	64,48	9,02		64,1	9,6	
C_2H_5 C_2H_5 $\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2$	178–82°/ 0,005		$C_{13}H_{21}N_3O_2$	58,41	7,92		58,25	8,24	

Tabelle 2. Verbindungen der Formel IV: C_6H_4 $\begin{matrix} \text{NHR} & (1) \\ \text{NH}_2 & (2) \end{matrix}$

R	Sdp./Torr	Smp.	Formel	Berechnet %		Gefunden %	
				C	H	C	H
C_2H_5 C_2H_5 $\text{N} \cdot (\text{CH}_2)_3$	131–2°/0,015		$C_{13}H_{23}N_3$	70,54	10,47	70,40	10,54
$\text{—N} \cdot (\text{CH}_2)_3$	112–20°/0,01	48–50°	$C_{13}H_{21}N_3$	71,19	9,9	70,45	9,56
C_2H_5 C_2H_5 $\text{N} \cdot (\text{CH}_2)_3(\text{CH}_3)\text{CH}$	145–8°/0,01		$C_{15}H_{27}N_3$	72,2	10,9	71,5	11,1
C_2H_5 C_2H_5 $\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2$	178–83°/0,01		$C_{13}H_{23}N_3O$	In rohem Zustand aufgearbeitet			

¹⁰⁾ FR. KIPNIS, N. WEMER & P. E. SPOERRI, J. Amer. chem. Soc. 66, 1446, (1944).

Lösung mit NaOH stark alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Ätherextrakt wird nach dem Trocknen über K_2CO_3 destilliert; die gewünschte Base geht bei 139–142°/0,01 Torr über. Aus Alkohol-Äther erhält man das gut kristallisierende Hydrochlorid, Smp. 161–162°.

$C_{12}H_{17}N_4Cl$ (249,75) Ber. Cl 14,2% Gef. Cl 13,95%

2) Weiter wurden so die in Tabelle 1 aufgeführten 1-Dialkylaminoalkyl-benztriazole aus den entsprechenden Zwischenprodukten (Tab. 2 und 3) hergestellt.

Tabelle 3. 1-Dialkylamino-alkyl-benztriazole (I)

R	Sdp./Torr	Smp. Salz bzw. Base	Formel	Berechnet %			Gefunden %		
				C	H	N	C	H	N
$\begin{array}{c} C_2H_5 \\ \diagdown \\ N \cdot (CH_2)_3 \\ \diagup \\ C_2H_5 \end{array}$	117–20°/ 0,005	129–30° (H ₃ PO ₄)	C ₁₃ H ₂₃ N ₄ O ₄ P	47,26	7,02		47,0	7,15	
$\begin{array}{c} \square \\ \diagdown \\ N \cdot (CH_2)_3 \\ \diagup \end{array}$	149–52°/ 0,01	42–44° (Base) 103–5° (HCl)	C ₁₃ H ₁₉ N ₄ Cl			24,36			24,20
$\begin{array}{c} C_2H_5 \\ \diagdown \\ N \cdot (CH_2)_3(CH_3)CH \\ \diagup \\ C_2H_5 \end{array}$	138–40°/ 0,03		C ₁₅ H ₂₇ N ₄	69,16	9,29		69,35	9,42	
$\begin{array}{c} C_2H_5 \\ \diagdown \\ N \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot CH_2 \\ \diagup \\ C_2H_5 \end{array}$	215–30°/ 0,01	74–75° (Base)	C ₁₃ H ₂₀ N ₄ O	62,88	8,12		62,60	8,28	

Herrn Professor Dr. TH. WAGNER-JAUREGG danke ich herzlichst für seine wertvolle Hilfe bei der Durchführung dieser Arbeit. Dem Leiter des analytischen Laboratoriums der Siegfried AG, Zofingen, Herrn Dr. ERICH HÄBERLI, sowie Herrn PETER BLASER bin ich für die Aufnahme der IR.-Spektren und die Ausführung der Analysen zu Dank verpflichtet.

ZUSAMMENFASSUNG

Durch Aminoalkylierung von Benztriazol im wasserfreien Milieu erhält man ein Gemisch der entsprechenden 1- und 2-Dialkylaminoalkyl-benztriazole, die sich durch fraktionierte Destillation trennen lassen. Zur Identifizierung und Reinheitsprüfung eignen sich die IR.-Spektren; die 2-alkylierten Benztriazole unterscheiden sich durch je eine charakteristische Absorptionsbande im Bereich von 1570–1550 cm^{-1} und 1330–1325 cm^{-1} von den 1-Isomeren, die an Stelle der ersten Bande eine Doppelbande (1618 und 1588 cm^{-1}) aufweisen, während die zweite Bande fehlt.

Eine Anzahl 1-dialkylaminoalkylierter Benztriazole wurde auch durch Behandlung entsprechend substituierter 1,2-Phenylendiamine mit salpetriger Säure hergestellt.

Forschungsabteilung der
SIEGFRIED AKTIENGESellschaft,
Zofingen