

Hans Reimlinger, Jan J. M. Vandewalle und Willy R. F. Lingier

Kondensierte Isochinoline, I

## Synthesen von *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinolinen

Aus der Union Carbide European Research Associates, B-1180 Brüssel

(Eingegangen am 21. Januar 1970)



Zahlreiche Synthesen kondensierter *s*-Triazole, ausgehend von stickstoffhaltigen Heterocyclen, werden auf wenige generelle Schemata zurückgeführt und einige neue Darstellungsmethoden am Beispiel der *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinoline beschrieben. Synthesen und spektroskopische Eigenschaften einer Serie, der als Ausgangsprodukte dienenden Isocarbostryrile und 1-Chlor-isochinoline, werden diskutiert.

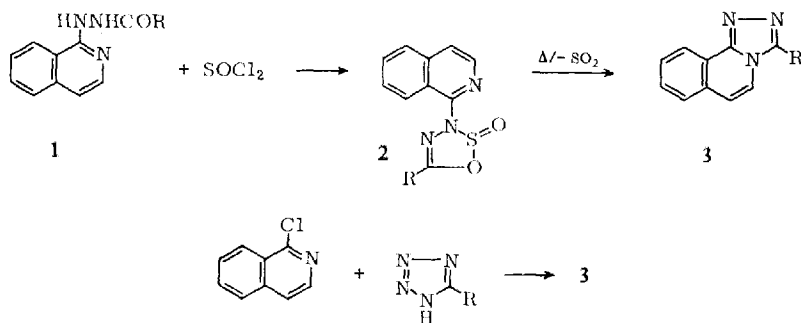
### Condensed Isoquinolines, I

#### Syntheses of *s*-Triazolo[3,4-*a*]isoquinolines

The large number of syntheses of condensed *s*-triazoles from nitrogen-containing heterocycles are grouped into a few general schemes. Some new preparative methods are described using *s*-triazolo[3,4-*a*]isoquinolines as examples. The syntheses and the spectra of isocarbostryrils and 1-chloroisoquinolines used as starting materials are discussed.

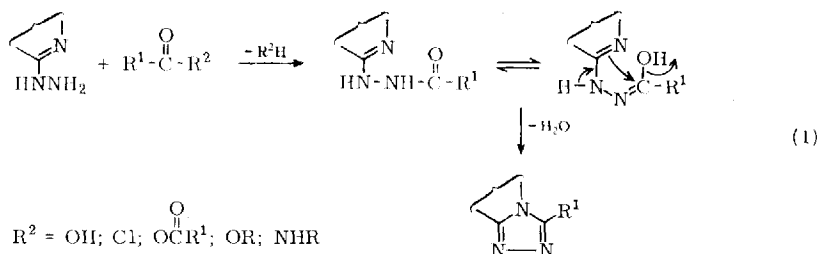


Im Zusammenhang mit Untersuchungen von 3-[Isochinolyl-(1)]-3*H*-1.2.3.4-oxathiazol-*S*-oxiden (2) als Vorstufen für 1.5-Dipole<sup>1)</sup>, ausgehend von 1-[2-Acyl-hydrazino]-isochinolinen (1), sowie bei der Reaktion von 1-Chlor-isochinolin mit Tetrazolen<sup>1)</sup> erhielten wir substituierte *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinoline (3).



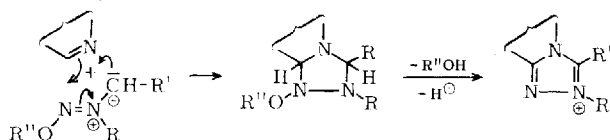
<sup>1)</sup> H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle, G. S. D. King, W. R. F. Lingier und R. Merényi, Chem. Ber. 103, 1918 (1970).

Bei Beginn unserer Arbeit war lediglich ein Tetrahydroderivat von **3** beschrieben, dargestellt durch 1,3-Dipolare Addition von Diphenylnitrilimin an 3,4-Dihydro-isochinolin<sup>2)</sup>. Später folgte die erste Beschreibung eines *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinolins durch *Naqui* und *Srinivasan*<sup>3)</sup>, bereitet durch oxydative Cyclisierung von Aldehyd-[isochinolyl-(1)-hydrazonen]. Über weitere Synthesen von und mit *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinolinen mit Substituenten in 3-Stellung berichteten *Sidhu* et al.<sup>4)</sup>. Kürzlich wurde ein Patent erteilt<sup>5)</sup> über die Darstellung von *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinolin und dessen 3-Alkylderivate aus 1-Hydrazino-isochinolin (**7a**) und Ameisensäure bzw. aus **7a** und Säureanhydrid oder Säurechlorid, durch Erhitzen mit oder ohne Hilfsbase oder Dehydratisierungsmittels.



Synthesen kondensierter *s*-Triazole, die dem Schema (1) folgen, sind schon seit langem bekannt, und Beispiele mit verschiedenen cyclischen Amidrazonen sind bis in die neueste Zeit beschrieben. Die erste Cyclokondensation dieser Art geht auf *Marckwald* und *Meyer*<sup>6)</sup> zurück, die *s*-Triazolo[4,3-*a*]chinolin durch Erhitzen von 2-Hydrazino-chinolin mit Ameisensäure darstellten.

Vor einigen Monaten berichteten *Hünig* und Mitarbb.<sup>7)</sup> über eine Einstufensynthese der N<sup>2</sup>-Quartärsalze von *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinolin und dessen 3-Alkyl- oder -Aryl-Derivaten mit Ausbeuten von 17–70%, aus Isochinolin und einem Alkoxy-diazoniumsalz. Dabei addiert sich das intermediär entstehende Azomethinimin 1,3-dipolar an die C=N-Bindung des Isochinolins. Der neue Cyclus stabilisiert sich durch Alkohol- und Hydrid-Abspaltung.



Wir beschreiben im folgenden Reaktionen, die im Typus bekannt sind, sowie neue Reaktionen zur Synthese kondensierter *s*-Triazole, und zwar am Beispiel des Typs **3**.

### Darstellung der Ausgangsprodukte

1-Hydrazino-isochinolin (**7a**), das Ausgangsprodukt für unsere Synthesen von **3**, kann nach einer Variation der *Tschitschibabinschen* Aminsynthese direkt aus Isochinolin und dem Na-Salz des Hydrazins dargestellt werden<sup>8)</sup>. Zur gefahrlosen Handhabung größerer Ansätze bedarf es jedoch eines erheblichen apparativen Aufwandes.

<sup>2)</sup> *R. Huisgen, R. Grashey, H. Knupfer, R. Kunz und M. Seidel*, Chem. Ber. **97**, 1085 (1964).

<sup>3)</sup> *S. Naqui und V. Srinivasan*, Indian J. Chem. **3**, 162 (1965), C. A. **63**, 8345 (1965).

<sup>4)</sup> *G. S. Sidhu, S. Naqui und D. S. Iyengar*, J. heterocycl. Chem. **3**, 158 (1966).

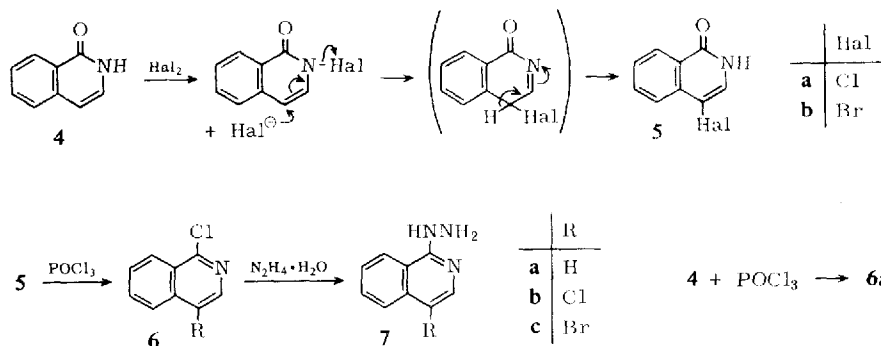
<sup>5)</sup> *Geigy*, Chem. Corp. (Erf. *J. E. Francis*), Amer. Pat. 3354 164 (1967), C. A. **69**, 36 142 (1968).

<sup>6)</sup> *W. Marckwald und E. Meyer*, Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, 1885 (1900).

<sup>7)</sup> *T. Eicher, S. Hünig, H. Hansen und P. Nikolaus*, Chem. Ber. **102**, 3159 (1969).

<sup>8)</sup> *T. Kauffmann, J. Hansen, C. Kosel und W. Schoeneck*, Liebigs Ann. Chem. **656**, 103 (1962).

Wir bedienen uns daher des leicht darstellbaren Isocarbostyrils (**4**) als Ausgangsprodukt. **4** wird durch Erhitzen in Phosphoroxychlorid nahezu quantitativ in das 1-Chlor-isochinolin (**6a**) übergeführt<sup>9</sup>). Zur Darstellung von **7a** aus **6a** und Hydrazinhydrat erwies sich *n*-Butanol als sehr geeignetes Solvens. Aus **4** und einer Lösung von Chlor oder Brom in Tetrachlorkohlenstoff bereitet man in Eisessig bei 70–80° in quantitativer Ausbeute das 4-Chlor- bzw. 4-Brom-isocarbostyril (**5**).



Ob diese Reaktion — vielleicht vergleichbar mit der Überführung des *N*-Tosyloxyisocarbostyrils in das 4-Hydroxyisocarbostyryl in Wasser<sup>10</sup> — auf einem nucleophilen Angriff des Halogen-Anions auf das Enamid beruht, sei dahingestellt. Dieser Reaktionstyp ist für Enamine außergewöhnlich und scheint vom Vorhandensein einer geeigneten anionischen Austrittsgruppe am Stickstoff abzuhängen.

**4** liegt in der Amidstruktur vor (s. nachstehende Diskussion der Spektren) und kann nicht direkt in 1-Alkoxyisochinoline übergeführt werden. Es reagiert nicht mit Diazomethan in Äthersuspension oder in Äther/Pyridin-Lösung und geht aus der Behandlung mit Dimethylsulfat in siedendem Benzol nach 16 Stdn. unverändert hervor. Mit Methyljodid und NaOH in Dimethylsulfoxid erhält man 66% *N*-Methyl-Derivat<sup>11</sup>), welches auch durch Oxydation von *N*-Methylisochinoliniumsalzen mit Kalium-hexacyanoferrat(III) dargestellt wird<sup>12</sup>). Entsprechend wurde von uns aus **5a** das noch unbekannte 4-Chlor-*N*-methylisocarbostyryl bereitet.

Die 4-Halogenisocarbostyryle **5** werden wie **4** in guten Ausbeuten in die 1-Chlor-4-halogenisochinoline (**6**) übergeführt<sup>9</sup>). Homophthalimid liefert mit Phosphoroxychlorid im Autoklaven das 1,3-Dichlorisochinolin<sup>13</sup>). Einfacher erhielten wir die Verbindung mit 63% Ausbeute durch Erhitzen mit Phosphorsäurephenylesterdichlorid bei Normaldruck<sup>14</sup>). Kürzlich fand *Simchen*<sup>15</sup>) eine elegante Methode zur Darstellung von 1,3-Dichlorisochinolin in sehr guten Ausbeuten aus *o*-Cyanmethyl-

<sup>9</sup>) S. Gabriel und J. Colman, Ber. deutsch. chem. Ges. **33**, 980 (1900).

<sup>10</sup>) M. M. Robinson und B. L. Robinson, J. org. Chemistry **21**, 1337 (1956); J. Amer. chem. Soc. **80**, 3442 (1958).

<sup>11</sup>) s. a. A. Fernau, Mh. Chem. **14**, 59 (1893).

<sup>12</sup>) H. Decker, J. prakt. Chem. [2] **47**, 28 (1893); N. I. Fischer und F. M. Hamer, J. chem. Soc. [London] **1934**, 1905; A. Albert und J. N. Phillips, ebenda **1956**, 1303.

<sup>13</sup>) S. Gabriel, Ber. deutsch. chem. Ges. **19**, 2354 (1886).

<sup>14</sup>) s. a. M. M. Robinson, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5481 (1958).

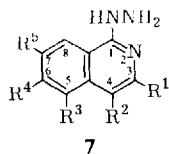
<sup>15</sup>) G. Simchen, Angew. Chem. **78**, 674 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 663 (1966).

benzoesäure und  $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$ . Die Bereitung des 4-Chlor-1-hydrazino-isochinolins (**7b**) verläuft wegen der verschiedenen Reaktivität des Halogens in 1- und 4-Stellung ohne Schwierigkeiten. Im Falle des 1-Chlor-4-brom-isochinolins (**6c**) wird dagegen bei der Reaktion mit Hydrazinhydrat bei  $115^\circ$  das Brom in 4-Stellung entfernt unter Bildung von **7a**. In siedendem Methanol erhält man jedoch 76% **7c**. Bei der Darstellung des 3-Chlor-1-hydrazino-isochinolins (**7d**) bedarf es der genauen Einhaltung der Versuchsbedingungen, um befriedigende Ausbeuten ( $\sim 50\%$ ) zu erzielen.

s-Triazolo[3.4-a]isochinoline werden ausschließlich in 7- und 9-Stellung nitriert oder sulfoniert<sup>16)</sup>. Zur Synthese der übrigen Substitutionsprodukte benötigt man die entsprechend substituierten 1-Chlor-isochinoline. Die eleganteste Methode zur Darstellung von Isocarbostyriolen, die in 5-, 6- oder 7-Stellung substituiert sind, wurde kürzlich an unserem Institut von *Deryckere* und *Eloy*<sup>17)</sup> entwickelt. Die entsprechend substituierten Benzaldehyde werden dabei in drei Stufen mit sehr guten Ausbeuten in die Styryl-isocyanate übergeführt und diese thermisch zu den Isocarbostyriolen cyclisiert. 1-Chlor-5-nitro-isochinolin erhält man am einfachsten durch Nitrierung von **6a**<sup>18)</sup>.

Außer den bereits erwähnten 1-Hydrazino-isochinolin-Derivaten **7a–d** bereiten wir das 3-Methyl- (**7e**), das 5-Nitro- (**7f**)<sup>19)</sup>, das 6-Methoxy- (**7g**) und das 7-Methoxy-Derivat (**7h**) ganz entsprechend aus den 1-Chlor-isochinolinen in guten Ausbeuten. Das 1-Hydrazino-4-methoxy-isochinolin<sup>20)</sup> (**7i**) erhält man aus wasserfreiem Hydrazin und der 1-Chlor-Verbindung durch Erhitzen der Komponenten ohne Solvens in 93proz. Ausbeute.

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
<b>d</b>	Cl	H	H	H	H
<b>e</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H
<b>f</b>	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H
<b>g</b>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H
<b>h</b>	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>
<b>i</b>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H



## Spektroskopische Eigenschaften substituiertes Isochinoline und Isocarbostyriole

### a) UV-Spektren

Die Isochinoline besitzen drei typische Bandengruppen ( $\alpha$ -,  $p$ - und  $\beta$ -Banden drei verschiedener  $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergänge, s. Tab. 1). Bereich der  $\beta$ -Banden: 198–237 nm mit einer oder zwei Banden (Hauptmaxima  $\epsilon = 43000 - 76000$ ); Bereich der  $p$ -Banden: 248–317 nm mit zwei oder drei Banden (zusätzlich eine oder zwei Schultern)

<sup>16)</sup> H. Reimlinger und J. J. M. Vandewalle, unveröffentlichte Versuche.

<sup>17)</sup> A. M. Deryckere und F. Eloy, *Helv. chim. Acta* **52**, 1755 (1969).

<sup>18)</sup> B. Elpern und C. S. Hamilton, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 1436 (1946).

<sup>19)</sup> G. Buchman und J. Schuman, *Wiss. Z. Techn. Hochschule Chem. Leuna-Merseburg* **4**, 1 (1961–1962); *C. A.* **58**, 4520 (1963). Diese Autoren geben  $185^\circ$  als Schmp. an, der mit dem Ausgangsprodukt 1-Chlor-5-nitro-isochinolin übereinstimmt.

<sup>20)</sup> M. M. Pesson und D. Richter, *C. R. hebdom. Séances Acad. Sci., Ser. C* **262**, 1719 (1966); *Lab. Roger Bellon*, Neuilly (Erf. M. M. Pesson), *Franz. Pat. M 3589* (1965), *C. A.* **64**, 8156 (1966).

Tab. 1. UV-Absorptionsbanden (nm) und  $\epsilon$ -Werte (in Klammern) der Spektren von Isochinolin, 1-Chlor-isochinolin und substituierten 1-Chlor-isochinolinen in Äthanol

-isochinolin (unsubstit.)	1-Chlor- <sup>9)</sup>	1,3-Dichlor- <sup>13)</sup>	1,4-Dichlor- <sup>9)</sup>	1,5-Dichlor- <sup>21)</sup>	1-Chlor-6-methoxy- <sup>21)</sup>	1-Chlor-7-methoxy- <sup>21)</sup>	
$\beta$ -Banden	216 (75900)	218 (55600)	198 (22000) 225 (54000)	220 (47000)	222 (49200)	237 (51000)	227 (42900)
$p$ -Banden	248 (2820)s*) 259 (3740) 267 (4000) 273 (2890)s	253 (2980) 263 (4150) 272 (4900) 283 (4080)	258 (2800)s 266 (3790) 277 (4800) 289 (4250)	270 (5050)s 280 (6200) 293 (5960)	268 (4540)s 279 (6120) 291 (5830)	284 (4380) 291 (4400) 303 (3270)s 317 (1160)s	260 (5590) 269 (6160) 277 (4290)s
$\alpha$ -Banden	292 (1435)s 300 (1810)s 305 (2660) 313 (2420) 318 (3660)	298 (1830)s 310 (3180) 316 (2360) 321 (3660)	306 (1870)s 319 (3580) 329 (3730) 333 (3860)	309 (3020)s 315 (4080) 323 (400)s 328 (4770)	315 (3850) 324 (3660) 329 (4650)		330 (3630) 342 (3700)

\*) s = Schulter.

(Hauptmaxima  $\epsilon = 4000 - 6200$ ); Bereich der  $\alpha$ -Banden: 292 - 342 nm mit zwei oder drei Banden, manchmal mit einer oder zwei Schultern, wobei die längstwellige Bande die höchste Intensität besitzt (Hauptmaxima  $\epsilon = 3660 - 4770$ ). Überraschenderweise findet man beim 1-Chlor-6-methoxy-isochinolin anstelle der charakteristischen  $\alpha$ -Banden zwei langwellige Schultern im  $p$ -Banden-Bereich. Die UV-Spektren verschieden substituierter Isochinoline gestatten nicht den Ort der Substitution zu bestimmen, wenn man vom 6-Methoxyderivat absieht. Es hat keine  $\alpha$ -Banden und besitzt die höchste Wellenlänge der Maxima der  $p$ - und  $\beta$ -Banden der Serie. Der Vergleich mit anderen 6-substituierten Isochinolinen muß zeigen, ob es sich um ein generelles Phänomen handelt.

Tab. 2. UV-Absorptionsbanden (nm) und  $\epsilon$ -Werte (in Klammern) der Spektren von Isocarbostyryl und substituierten Isocarbostyrylen in Äthanol

-isocarbostyryl (unsubstit.)	3-Chlor- <sup>15)</sup>	4-Chlor- <sup>27)</sup> (5a)	5-Chlor- <sup>17)</sup>	6-Methoxy- <sup>17)</sup>	7-Chlor- <sup>17)</sup>	
$\beta$ -Banden	205 (34200)	205 (20100)	207 (34300)	211 (30650)	204 (17300)	210 (31200)
$p$ -Banden	225 (14400) 239 (8680) 248 (7650)	228 (11150) 240 (6620) 249 (5940)	222 (13650)s*) 228 (12500)s 245 (7380) 255 (7730)	237 (10910) 246 (9300) 255 (8900)	245 (42200) 249 (42000) 258 (16300)s	222 (17980)s 227 (14800)s 244 (7220) 253 (6080)
$\alpha$ -Banden	277 (7800) 285 (7720)	279 (6860) 288 (6500)	290 (8410) breit	284 (9700) 293 (9910)	280 (5320) 291 (5620)	283 (9700) 292 (9320)
$\alpha'$ -Banden	312 (3560)s 324 (4420) 338 (2940)s	316 (2450)s 328 (4660) 343 (1960)s	318 (4400)s 328 (4700) 345 (3030)s	320 (3880)s 331 (4810) 345 (3380)s	312 (3350) 329 (2760)	323 (3140)s 335 (3410) 349 (2300)s

\*) s = Schulter.

Bei den Isocarbostyrylen (Tab. 2) beobachtet man vier typische Banden. Die  $\beta$ -Banden (204 - 211 nm; Hauptmaxima  $\epsilon = 17300 - 34300$ ; eine Bande), die  $p$ -Banden (222 - 258 nm; zwei oder drei Banden mit manchmal einer oder zwei Schultern, deren kürzestwellige Bande die höchste Intensität zeigt; Hauptmaxima  $\epsilon = 10910$  bis 42200) und die  $\alpha$ -Banden (Hauptmaxima 277 - 293 nm;  $\epsilon = 5620 - 9700$ ; zwei Banden) sind wahrscheinlich auf  $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergänge zurückzuführen. Der Bereich der  $\alpha'$ -Banden (wahrscheinlich  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergänge) liegt zwischen 312 und 349 nm

21) R. A. Robinson, J. Amer. chem. Soc. 69, 1939 (1947).

(Hauptmaxima  $\epsilon = 3350-4810$ ). Hier fällt wiederum das in 6-Stellung substituierte Derivat aus der Reihe. Sein Maximum der  $p$ -Banden ist ungefähr dreimal intensiver als das der übrigen Derivate und außerdem nach höheren Wellenlängen verschoben. Die Intensität der  $\alpha$ -Banden ist dagegen kleiner als die der anderen Derivate. Die Tatsache, daß beim Übergang vom neutralen zum basischen oder sauren Medium keine bathochrome Verschiebung erfolgt, kann als Beweis für das Vorliegen der Oxoforn gewertet werden<sup>22)</sup>.

### b) IR-Spektren


Eine Bandenzuordnung im IR-Spektrum des Isochinolins wurde bereits durchgeführt<sup>23)</sup>. Aus den IR-Spektren von neun substituierten 1-Chlor-isochinolinen gingen sechs charakteristische Absorptionen hervor in den Bereichen von 1616–1629, 1572–1597, 1548–1567, 1477–1493, 1441–1464 und 1083–1157/cm.

Die IR-Spektren der Isocarbostyrile sind durch ihre breite NH-Absorption charakterisiert, als Wasserstoffbrückeneffekt abhängig vom Solvens und der Konzentration. Neun charakteristische Absorptionen resultieren aus dem Vergleich mehrerer verschieden substituiertes Isocarbostyrile in den Bereichen 1650–1675, 1625–1647, 1597–1613, 1543–1563, 1490–1513, 1468–1477, 1425–1456, 1325–1348 und 680–702/cm.

### c) NMR-Spektren

In Tab. 3 sind die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten aus den NMR-Spektren von Isochinolin und sieben substituierten Isochinolinen wiedergegeben. Charakteristisch sind die niedrigen  $\tau$ -Werte der zum Stickstoff  $\alpha$ -ständigen Protonen und die komplexe Bandengruppe der Protonen in 5-, 6- und 7-Stellung, deren Zuordnung wegen zu geringer Auflösung in einigen Fällen nicht möglich war.

Tab. 3. NMR-Signale ( $\tau$ -Werte in ppm) von Isochinolin und substituierten Isochinolinen in  $\text{CDCl}_3$


 -isochinolin	Chemische Verschiebungen (Multiplizität)							Kopplungskonstanten (Hz)				
	1-H	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	$J_{3,4}$	$J_{4,8}$	$J_{7,8}$	$J_{5,8}$	$J_{5,7}$
(unsubstit.)	0.75 (s)	1.48 (d)	2.10–2.45				(~2.05) (m)	5.6				
1-Chlor- <sup>9)</sup>	—	1.77 (d)	2.20–2.40				1.70 (m)	5.4				
4-Chlor- <sup>13)</sup>	0.92 (s)	1.48 (s)	—	2.00–2.50			(~1.90) (m)					
1,3-Dichlor- <sup>13)</sup>	—	—	2.25–2.6				~1.75 (m)					
1,4-Dichlor- <sup>9)</sup>	—	1.70 (s)	—	~1.85 (m)	2.10–2.35		~1.72 (m)					
1,5-Dichlor- <sup>21)</sup>	—	1.63 (d)	2.04 (m)	—	2.20–2.50		1.75 (m)	5.8	0.7			
1-Chlor-6-methoxy- <sup>21)</sup>	—	1.84 (d)	2.54 (m)	2.96 (m)	—	2.75 (m)	1.84 (m)	5.8	~0.6	9.3	0.4	2.4
1-Chlor-7-methoxy- <sup>21)</sup>	—	1.88 (d)	~2.60 (m)	2.34 (m)	~2.60 (m)	—	~2.60 (m)	5.8	$(J_{5,6} \sim 8.5 \text{ Hz})$			

<sup>22)</sup> s. a. G. W. Ewing und E. A. Steck, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2181 (1946).

<sup>23)</sup> H. Luther, D. Mootz und F. Radwitz, J. prakt. Chem. **5**, 242 (1958).

Die Anwesenheit eines Chloratoms in 1-Stellung bewirkt eine Verschiebung des 3-H-Signals nach höherem Feld und verringert den Einfluß des Stickstoffs auf das  $\alpha$ -Proton. Chlor in 4-Stellung hat jedoch nur einen geringen Einfluß auf die chemische Verschiebung von 3-H. Interessant ist die Fernkopplung zwischen 4-H und 8-H. Während die Substitution im Pyridinteil des Moleküls leicht erkannt wird, ist die Stellung des Substituenten im Benzolteil schwieriger zu lokalisieren. Bei Substitution in 8-Stellung ist das 4-H-Signal nicht verbreitert. Eine 4,8-Kopplung ohne zusätzliche *ortho*-Kopplung zeigt Substitution in 7-Stellung an. Bei Substitution in 5-Stellung treten Multipletts mit Triplett- und Dublettstruktur auf, im Falle der 6-Stellung dagegen mit Singulett- und Dublettstruktur.

Tab. 4. NMR-Signale ( $\tau$ -Werte in ppm) von Isocarbostyryl und substituierten Isocarbostyrylen in  $F_3CCO_2D$

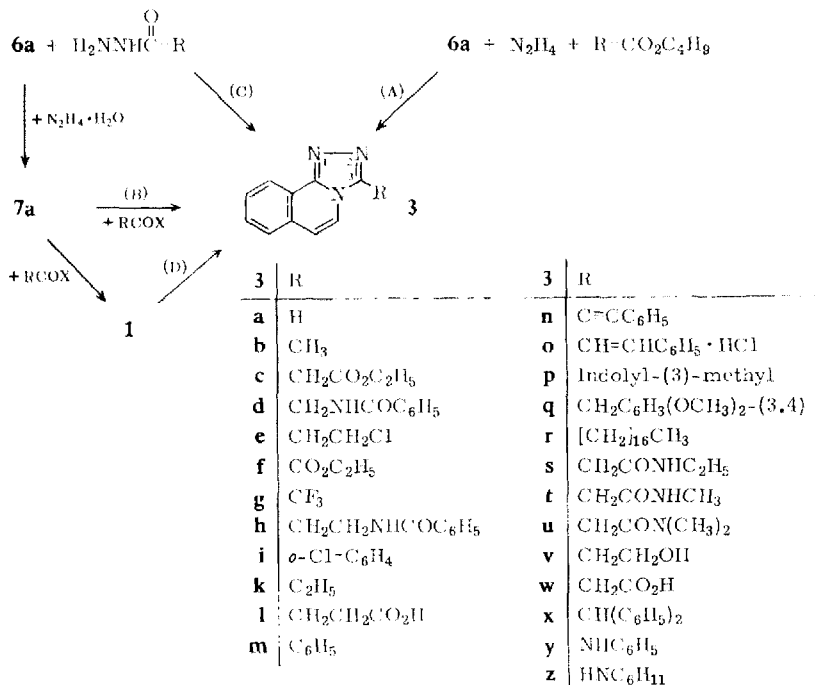
	3-H	Chemische Verschiebungen (Multiplizität)					Kopplungskonstanten (Hz)			
		4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	$J_{3,4}$	$J_{7,8}$	$J_{6,7}$	$J_{4,8}$
										
-isocarbostyryl										
(unsubstit.)	2.22 (d)	2.45 (d)	1.90—2.10			1.36	~7			
3-Chlor- <sup>15</sup>	—	2.78 (s)	2.00—2.30			1.57				
4-Chlor- <sup>27</sup>	2.27 (s)	—	1.80—2.30			1.48				
5-Chlor- <sup>17</sup> (In DMSO)	~2.20 (2.72 d)	2.34 3.34 dd	—	1.95 2.23 dd	~2.20 2.58 t	1.53 1.82)	~7.5 (7.3		7.6	0.6)
6-Methoxy- <sup>17</sup>	2.24 (d)	2.45—2.65		—	2.45 2.65	1.53	7.0	8.8		
7-Chlor- <sup>17</sup>	2.25 (d)	2.45	2.07 (breites s)		—	1.50 (breites s)	6.5			

Die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten aus den NMR-Spektren von Isocarbostyryl und einigen Derivaten sind in Tab. 4 zusammengestellt. Die relativ hohen  $\tau$ -Werte der 3-H- und 4-H-Signale sowie der niedrige  $\tau$ -Wert von 8-H sind charakteristisch. Man beobachtet ebenfalls die 4,8-Fernkopplung. Die Lokalisierung der Substituenten resultiert entsprechend den Isochinolinen.

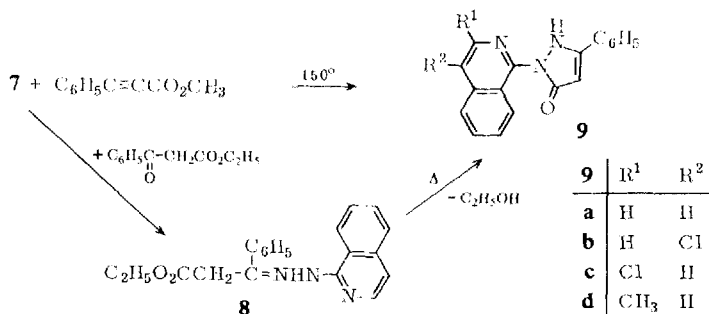
### Synthesen von *s*-Triazol[3.4-*a*]isochinolinen

Zur Darstellung von **3** sind zahlreiche Methoden geeignet, wovon vier auf das bereits angeführte Schema (1) (S. 1961) zurückgehen, und zwar die Einstufensynthese aus **6a**, Hydrazin und einem Butylester einer Carbonsäure in Butanol (Methode A), die am häufigsten angewandte Darstellung aus **7a** und einer Carbonsäure oder einem Carbonsäurederivat (Methode B), die Reaktion von **6a** mit einem Säurehydrazid (Methode C) und schließlich die Synthese aus **1**, rein thermisch im inerten Solvens oder in Phosphoroxchlorid oder Polyphosphorsäure (Methode D). Sie führten zu den Produkten **3a—r**.

Die Zweistufenreaktion (Methode D) über **1**, ausgehend von **7a** und dem entsprechenden Säurehalogenid, wird immer dann bevorzugt, wenn eine reaktive Gruppe mit der Säurefunktion im gleichen Molekül um die Hydrazinogruppe von **7a** oder dessen

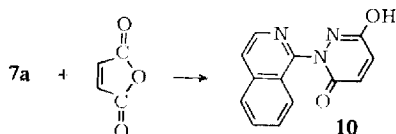


Derivaten konkurrieren kann. Z. B. führt die Reaktion von Phenylpropionssäuremethyl ester mit **7a** bzw. **7b**, **7d** und **7e** zu 3-Phenyl-1-[isochinolinyl-(1)]-pyrazolon-(5) (**9a**), bzw. dem 4-Chlorderivat **9b**, dem 3-Chlorderivat **9c** und dem 3-Methylderivat **9d**. Während **9c** farblose Kristalle bildet, sind **9a**, **b** und **d** orangefarben. Auf unabhängigem Wege wurde **9a** aus Benzoylessigsäure-äthylester und **7a** über das Hydrazone **8** dargestellt. Bei Hydrazino-isochinolininen, deren Ringstickstoff durch  $\alpha$ -ständiges Chlor desaktiviert ist, führt das Erhitzen mit Säuren oder Säurederivaten (Methode B) nicht direkt zu den Triazolo-isochinolininen, sondern bleibt auf der Stufe der *N*-Acylhydrazinderivate stehen. Anschließendes Erhitzen in Phosphoroxychlorid oder Polyphosphorsäure führt in den meisten Fällen zum cyclischen Kondensationsprodukt. Auf Synthesen via **2** wurde bereits hingewiesen<sup>1)</sup>.

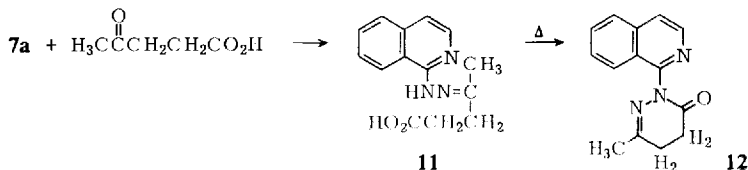




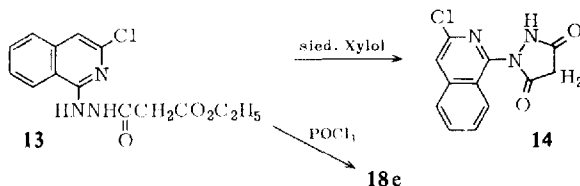
Aus **7a** und Maleinsäureanhydrid in siedendem Benzol entsteht 34% 3-Hydroxy-6-oxo-1-[isochinoly(1)]-1,6-dihydro-pyridazin (**10**).



**7a** reagiert mit Lävulinsäure in siedendem Äthanol unter Bildung von 78% des Hydrazons **11**, welches in siedendem Xylol in **12** übergeführt wird.

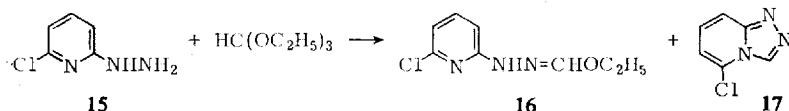


Das aus Malonsäure-äthylester-chlorid und **7d** dargestellte Hydrazid **13** geht in siedendem Xylol in das Dioxo-pyrazolidin **14** über, während beim Erhitzen in Phosphoroxychlorid das Triazolo-isochinolin **18e** gebildet wird.



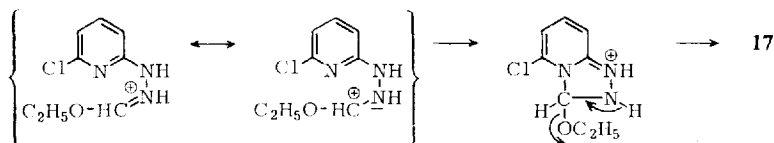
Über weitere Reaktionen von **7a** mit Säurederivaten, die zu *as*-Triazino[3.4-*a*]-isochinolinen führen, wird gesondert berichtet<sup>24)</sup>.

Bei den Reaktionen von 1-Hydrazino-isochinolinen mit Ameisensäure oder Tri-äthylorthoformiat konnten weder ein *N*-Formyl- noch ein *N*-Äthoxymethylen-Derivat gefaßt werden. In beiden Fällen wurde ausschließlich das Triazolo-isochinolin isoliert. Beim 6-Chlor-2-hydrazino-pyridin (**15**) konnten wir jedoch das intermediäre Hydrazon (**16**) zu 55% neben 13% 5-Chlor-*s*-triazolo[4.3-*a*]pyridin (**17**) isolieren.



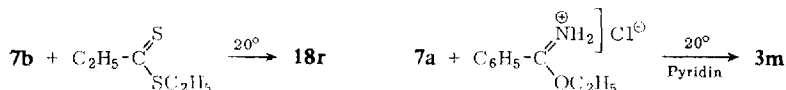
Die Überführung von **15** in **17** erfolgt quantitativ in Gegenwart katalytischer Mengen einer Säure (Schwefelsäure oder Essigsäure).

<sup>24)</sup> H. Reimlinger und J. J. M. Vandewalle, unveröffentlichte Versuche.



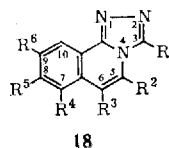
**3a** wird ebenfalls katalytisch mit Spuren Essigsäure aus **7a** und Orthoameisensäure-triäthylester bereits bei Raumtemperatur gebildet.

Mit Dithiopropionsäure-äthylester reagiert **7b** bereits bei Raumtemperatur zu **18r**. Ebenfalls entsteht **3m** aus **7a** und dem Hydrochlorid des Benzimidssäure-äthylesters in Pyridin bei Raumtemperatur.



Die Verbindungen **3s—u** wurden aus **3c** und den entsprechenden Aminen bereitet, **3v** durch Reduktion von **3c** mit Lithiumaluminiumhydrid, und **3w** ist das Verseifungsprodukt von **3c**.

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (R <sup>4</sup> -R <sup>6</sup> =H)
<b>a</b>	H	Cl	H
<b>b</b>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H
<b>c</b>	CF <sub>3</sub>	Cl	H
<b>d</b>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
<b>e</b>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H
<b>f</b>	<i>o</i> -O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	H
<b>g</b>	<i>o</i> -CH <sub>3</sub> S-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	H
<b>h</b>	H	CH <sub>3</sub>	H
<b>i</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
<b>j</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H
<b>k</b>	<i>o</i> -H <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	H
<b>l</b>	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H
<b>m</b>	H	H	Cl
<b>n</b>	CH <sub>3</sub>	H	Cl
<b>o</b>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl
<b>p</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>
<b>q</b>	H	H	OH
<b>r</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl

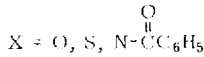
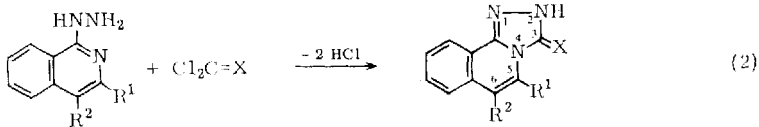


	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	(R <sup>2</sup> =R <sup>3</sup> =H)
<b>s</b>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	
<b>t</b>	CF <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H	H	
<b>u</b>	H	OH	H	H	
<b>v</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	
<b>w</b>	H	H	OH	H	(Hydrochlorid)
<b>x</b>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	
<b>y</b>	H	H	H	Cl	
<b>z</b>	H	H	H	OH	
<b>aa</b>	<i>α</i> -Pyridyl	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	
<b>bb</b>	<i>γ</i> -Pyridyl	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	

Ausgehend von substituierten 1-Chlor-isochinolinen bzw. 1-Hydrazino-isochinolinen wurden die Verbindungen **18a—j**, **m—p**, **s**, **t**, **v**, **x**, **y**, **aa** und **bb** synthetisiert.

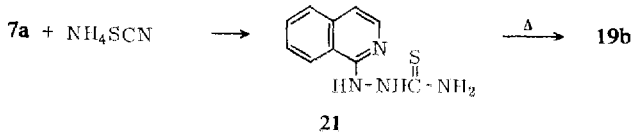
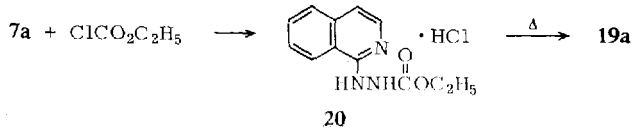
Die Verbindungen **18q**, **u**, **w** und **z** sind Produkte der Ätherspaltungsreaktionen aus den entsprechenden OCH<sub>3</sub>-Derivaten in siedender, 48proz. Bromwasserstoffsäure. **18k** wird aus **18f** durch Reduktion mit Eisen in verd. Essigsäure bereitet. **18l** entsteht aus **18e** und Benzylamin in siedendem Äthanol.

Nach Schema (2) wurden die Verbindungen **19a**—**f** dargestellt.



	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>19a</b>	O	H	H
<b>b</b>	S	H	H
<b>c</b>	O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
<b>d</b>	O	Cl	H
<b>e</b>	O	H	Cl
<b>f</b>	NCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H
<b>g</b>	NH	H	H

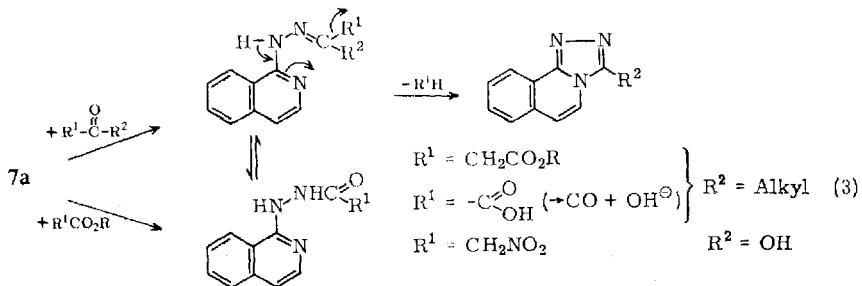
**19a** erhält man auch aus Chlorameisensäureester und **7a** via *N*-Amino-urethanhydrochlorid **20** und **19b** aus **7a** über das Thiosemicarbazid **21**.



**19f** wird durch  $6n$  HCl in **19g** und Benzoesäure gespalten.

Auf die Alkylierung von **19g** am Ringstickstoff wurde bereits in anderem Zusammenhang hingewiesen<sup>25)</sup>. Über Synthesen mit **19a**, **b** und **g** wird gesondert berichtet.

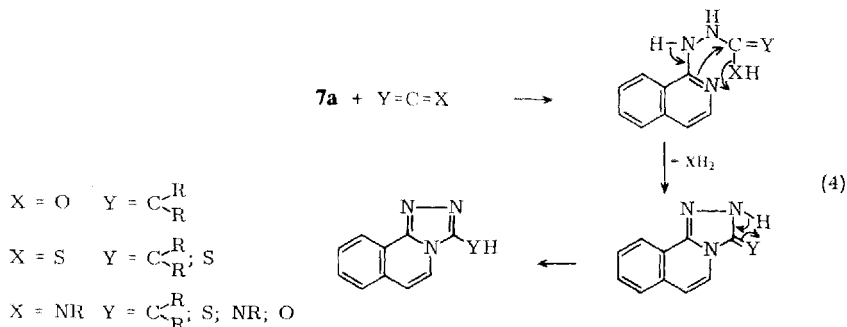
Bei den nach Schema (1) reagierenden Verbindungen war bislang die Austrittsgruppe mit einem Heteroatom am Kohlenstoff gebunden und daher leicht anionisch abspaltbar (S. 1961). Die im Schema (3) aufgeführten Gruppen R<sup>1</sup> erwiesen sich ebenfalls als geeignet.



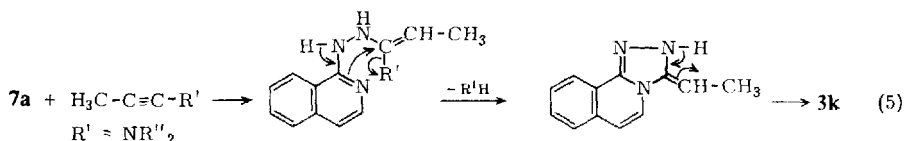
<sup>25)</sup> S. I. c. 1).

Auf diesem Wege wurden dargestellt: **3b** aus Acetessigsäure-äthylester bzw. Brenztraubensäure und **7a**, sowie **19a** aus **7a** und Nitroessigsäure-äthylester.

Nach dem folgenden Schema (4) wurden das 3-Oxo-Derivat **19a** aus Phenylisocyanat und **7a** bereitet, sowie **3x** aus **7a** und Diphenylketen oder -thioketen oder *N*-Tolyl-diphenylketenimin. **19b** entstand aus **7a** und Schwefelkohlenstoff oder Phenylsenföl und **3y** und **3z** wurden aus **7a** und Diphenyl- bzw. Dicyclohexylcarbodiimid dargestellt.



Ganz analog wird nach Schema (5) bei der Reaktion von **7a** mit Inaminen die gleiche Zwischenstufe durchlaufen. Man erhält so aus **7a** und 1-Diäthylamino-propin(1) **3k** in guten Ausbeuten.



Die in obigen Schemata aufgeführten Reaktionen sind z. T. neu und generell anwendbar, wie in einer gesonderten Mitteilung gezeigt wird. Über spektroskopische Eigenschaften, Strukturbeweis und Reaktionen von *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinolinen wird ebenfalls gesondert berichtet.

Für die Aufnahme und Diskussion der NMR-Spektren danken wir Herrn Dipl.-Ing. R. Merényi und Herrn Dr. F. Eloy für die Überlassung von Produkten.

### Beschreibung der Versuche<sup>26)</sup>

(Mitbearbeitet von F. Billiau, M. Peiren und E. S. Szalai)

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Registrierung der IR-Spektren erfolgte vom Film bzw. KBr-Preßling mit dem Perkin-Elmer-Gerät PE 21. NMR-Spektren wurden mit dem Varian A 60 (Tetramethylsilan als innerer Standard) aufgenommen, die UV-Spektren mit einem Cary 14 registriert.

<sup>26)</sup> Die Elementaranalysen wurden von Fräulein D. Graf und Herrn F. E. Goes in unserem Institut nach der Ultramikro-Schnellmethode von W. Walisch, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961), durchgeführt.

**4-Chlor-isocarbostyryl (5a):** 8.7 g (0.06 Mol) *Isocarbostyryl* (4) und 35 ccm Eisessig wurden auf 65–75° erwärmt und in 15 Min. 4.7 g (0.067 Mol) *Chlor* in 40 ccm CCl<sub>4</sub> zugefügt. Man erwärmte 2 Stdn. auf 70–80°, destillierte das Solvens bis zur Kristallisation, filtrierte bei Raumtemperatur und wusch mit kaltem Wasser und Methanol. 10.7 g (100%); Schmp. 240° (Lit.<sup>27</sup>): 236–238°).

**4-Brom-isocarbostyryl (5b):** Wie 5a. Aus 1.45 g (0.010 Mol) 4 in 10 ccm Eisessig und 0.55 ccm (0.011 Mol) *Brom* in 10 ccm CCl<sub>4</sub>. Ausb. 2.18 g (97%); Schmp. 255° (Lit.<sup>27</sup>): 246–248° (Zers.).

**2-Methyl-isocarbostyryl:** 10 g (0.25 Mol) *NaOH* und 29 g (0.20 Mol) 4 in 25 ccm Wasser und 50 ccm Dimethylsulfoxid wurden auf 100° erwärmt und 30 g (0.21 Mol) *Methyljodid* in 15 Min. unter Rühren zugefügt. Man erwärmte 30 Min. auf 100°, kühlte auf Raumtemperatur ab, fügte 100 ccm Wasser zu und extrahierte mit Äther. Nach Abziehen des Solvens wurde der Rückstand destilliert. Ausb. 66%; Sdp.<sub>0.2</sub> 119–120°; Schmp. 56° (Lit.<sup>12</sup>): 57°).

**4-Chlor-2-methyl-isocarbostyryl:** Wie oben, aus 10 g (0.25 Mol) *NaOH*, 17.95 g (0.10 Mol) 5a und 17 g (0.12 Mol) *Methyljodid*. Ausb. 11.0 g (57%); Schmp. 115–116°.

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClNO (193.6) Ber. C 62.02 H 4.16 N 7.23 Gef. C 62.23 H 4.28 N 7.04

**1,3-Dichlor-isochinolin:** 322 g (2.00 Mol) *Homophthalimid* und 850 g (4.00 Mol) *Phosphorsäure-phenylester-dichlorid* wurden 3 Stdn. auf 160° erwärmt. Nach Abkühlung wurde auf 2 kg Eis/Wasser gegossen, filtriert, mit verd. *Kalilauge* und Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. 247 g (63%); Schmp. 120° (Lit.<sup>13</sup>): 120°).

#### 1-Hydrazino-isochinolin (7a)

a) Aus *1-Chlor-isochinolin* (6a): 8 l (165 Mol) *Hydrazinhydrat* und 4 l Butanol wurden auf 160° erhitzt und 2.3 kg (14 Mol) *1-Chlor-isochinolin* (6a) in 1.5 l Butanol 45 Min. unter Rühren und unter Stickstoff zugefügt. Danach wurde 90 Min. bei 106° gerührt, nach Abkühlen abfiltriert und mit Wasser und kaltem Methanol gewaschen. 1.824 kg (81%); Schmp. 172° (Lit.<sup>8</sup>): 172°).

b) Aus *1-Chlor-4-brom-isochinolin* (6c): 6 g (0.025 Mol) 6c und 25 ccm *Hydrazinhydrat* (0.52 Mol) erhitzte man 2 Stdn. unter Rückfluß, filtrierte nach dem Abkühlen und kristallisierte aus Benzol. Ausb. 2.0 g (51%); Schmp. 172°. Identifiziert durch IR-Vergleich.

**3-Chlor-1-hydrazino-isochinolin (7d):** Die Suspension von 37.0 g (0.187 Mol) *1,3-Dichlor-isochinolin* in 93 ccm Methanol und 63 ccm (1.30 Mol) *Hydrazinhydrat* wurde auf dem Ölbad auf 90–100° erwärmt. Nach einigen Minuten entstand eine klare Lösung und nach 15 Min. ein Niederschlag. Die Reaktion wurde sofort durch Abkühlen auf Raumtemperatur unterbrochen und der Niederschlag filtriert. 17 g (46%); Schmp. 160° (Zers.) (Lit.<sup>28</sup>): nicht erwähnt).

**Substituierte 1-Hydrazino-isochinoline:** Die Arbeitsweise bei der Darstellung der in Tab. 5 aufgeführten Verbindungen ist bei 7a beschrieben. 7i wurde ohne Solvens mit wasserfreiem Hydrazin dargestellt.

***N*-[*Isochinolyl*-(1)]-*N'*-äthoxycarbonyl-hydrazin-hydrochlorid (20):** 9.6 g (0.06 Mol) 7a in 65 ccm (0.81 Mol) *Chlorameisensäure-äthylester* wurden 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde abfiltriert, in Äthanol gelöst und mit Äther gefällt. 12.0 g (75%); Schmp. 270° (Zers.).

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]Cl (267.7) Ber. C 53.84 H 5.27 N 15.69 O 11.95

Gef. C 54.10 H 5.42 N 15.53 O 12.32

<sup>27</sup>) M. M. Robison und B. L. Robison, J. org. Chemistry **23**, 1071 (1958).

<sup>28</sup>) F. Gross, W. Schuler, J. Tripod und R. Meier, Experientia [Basel] **8**, 229 (1952), C. A. **46**, 11261 (1952); W. Schuler und E. Wyss, Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. **128**, 431 (1960), C. A. **55**, 11654 (1961).

Tab. 5. Analysen, Reaktionsbedingungen, Ausb. und Schmp. der substituierten 1-Hydrazinoisochinoline

-1-hydrazinoisochinolin	Ausgangsprodukt	Reaktionsbedingungen	% Ausb.	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.) und Elementaranalysen
4-Chlor-	7b 6b + N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O (Überschuß)	30 Min. in sied. Butanol	51	188–190° (Benzol)	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> (193.6) Ber. C 55.84 H 4.17 N 21.70 Gef. C 56.29 H 4.15 N 22.07
4-Brom-	7c 6c + N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O (Überschuß)	30 Min. in sied. Methanol	76	210° (Benzol)	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> BrN <sub>3</sub> (238.1) Ber. C 45.40 H 3.39 N 17.65 Gef. C 45.31 H 3.30 N 17.39
3-Methyl-	7e 1-Chlor-3-methylisochinolin <sup>1)</sup> + N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O (Überschuß)	60 Min. in sied. Butanol	95	151–152° (Butanol)	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> (173.2) Ber. C 69.34 H 6.40 N 24.26 Gef. C 69.12 H 6.40 N 24.68
5-Nitro-	7f 1-Chlor-5-nitroisochinolin <sup>16)</sup> + N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O (Überschuß)	3 Stdn. in sied. Butanol	65	260° (Butanol)	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (204.2) Ber. C 52.94 H 3.95 N 27.44 Gef. C 52.83 H 4.07 N 27.11
6-Methoxy-	7g 1-Chlor-6-methoxyisochinolin <sup>19)</sup> + N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O (Überschuß)	30 Min. in sied. Butanol	83	184° (Benzol)	(zersetzlich)
7-Methoxy-	7h 1-Chlor-7-methoxyisochinolin <sup>19)</sup> + N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O (Überschuß)	3 Stdn. in sied. Butanol	49	156° (Benzol)	(zersetzlich)
4-Methoxy-	7i 1-Chlor-4-methoxyisochinolin <sup>2)</sup> + wasserfreies N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (Überschuß)	35 Min. Rückfluß ohne Solvens	93	129–130° (Benzol)	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O (189.2) Ber. C 63.47 H 5.86 N 22.21 Gef. C 64.52 H 5.89 N 22.35

1-[Isochinolyl-(1)]-thiosemicarbazid (**21**): 7.0 g (0.044 Mol) **7a** wurden in 44 ccm *n* HCl und 200 ccm Wasser gelöst, auf 100° erwärmt und 3.3 g (0.044 Mol) *Ammoniumrhodanid* in 10 ccm Wasser zugefügt. Nach 30 Min. filtrierte man heiß, kühlte das Filtrat ab und kristallisierte den Niederschlag aus Wasser um. 7.3 g (76%); Schmp. 200–201°.

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S (218.3) Ber. C 55.04 H 4.62 N 25.68 Gef. C 55.06 H 4.55 N 25.65

5-Chlor-*s*-triazolo[4,3-*a*]pyridin (**17**) und 6-Chlor-2-äthoxymethylenhydrazino-pyridin (**16**): 10.0 g (0.07 Mol) 6-Chlor-2-hydrazino-pyridin<sup>29)</sup> und 100 ccm (0.60 Mol) Triäthylorthoformiat wurden unter Stickstoff 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, überschüssiges Triäthylorthoformiat abgezogen und der Rückstand i. Vak. destilliert. Im Destillat entstanden farbl. Kristalle, die abfiltriert wurden. 1.3 g (12.5%) **17**; Schmp. 89–92°.

C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>ClN<sub>3</sub> (153.6) Ber. C 46.91 H 2.63 N 27.36 Gef. C 47.41 H 2.90 N 27.13

Das verbleibende Öl wurde i. Vak. destilliert. 7.6 g (55%) **16**; Sdp.<sub>0.6</sub> 128°.

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O (199.6) Ber. C 48.13 H 5.05 N 21.05 Gef. C 48.12 H 4.83 N 20.88

Bei Zugabe einiger ccm *Eisessig* oder konz. *Schwefelsäure*, bei sonst gleicher Arbeitsweise, erhielt man **17** in quantitativer Ausbeute.

### *s*-Triazol[3,4-*a*]isochinoline nach Schema (1)

#### 3-Methyl-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin (**3b**)

a) *Nach Methode A*: 8.2 g (0.050 Mol) **6a**, 12 ccm (0.38 Mol) wasserfreies *Hydrazin*, 20 ccm (0.151 Mol) *n*-Butylacetat und 20 ccm Butanol wurden 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. 1.6 g Hydrazinhydrochlorid wurden abfiltriert, das Solvens i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit wenig Wasser gewaschen und mit heißem Benzol extrahiert. Nach Abdampfen des Solvens kristallisierte man aus Benzol um. Ausb. 47%; Schmp. 168–169° (Lit.<sup>4)</sup>: 170–172°).

<sup>29)</sup> H. Reimlinger, Chem. Ber. 103, 1900 (1970).

b) Nach Methode B (mit Säureanhydrid): 4.70 g (0.029 Mol) **7a** und 15 ccm (0.158 Mol) Acetanhydrid wurden 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, überschüssiges Acetanhydrid i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. 4.50 g (83%); Schmp. 168–169°.

c) Nach Methode C: 16.3 g (0.100 Mol) **6a** und 7.40 g (0.115 Mol) Acetylhydrazid in 100 ccm Benzol wurden unter Rühren 75 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach einigen Minuten entstand ein Niederschlag. Man filtrierte ab, destillierte das Solvens ab und löste die Rückstände in Wasser. Nach Neutralisation mit 2*n* KOH wurde mehrmals mit Äther ausgezogen, die wäßr. Phase eingedampft und der Rückstand mit Benzol extrahiert. Beim Eindampfen kristallisierte **3b**. Ausb. 77%; Schmp. 168–169°.

3-Trifluormethyl-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin (**3g**) nach Methode B (mit Säure): 4.00 g (0.025 Mol) **7a** und 15 ccm (0.210 Mol) Trifluoressigsäure wurden 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen überschüssiger Trifluoressigsäure wurde der Rückstand mit Wasser gewaschen und aus Petroläther umkristallisiert. 4.00 g (76%); Schmp. 147–150°.

$C_{11}H_6F_3N_3$  (237.2) Ber. C 55.69 H 2.55 N 17.22 Gef. C 55.65 H 2.67 N 17.76

3-Phenyl-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin (**3m**) nach Methode B (mit Säurechlorid): 21.5 g (0.135 Mol) **7a**, 15.6 ccm (0.135 Mol) Benzoylchlorid und 200 ccm Pyridin wurden 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur 6.0 g *N*-Benzoyl-*N'*-[isochinolinyl-(1)]-hydrazin (**1**, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) abfiltriert. Das Filtrat wurde abgedampft, bis die sich abscheidende, ölige Phase erstarrte. Die feste Fraktion wurde abgetrennt und aus Acetonitril umkristallisiert. 8.0 g (29.2%) **3m**, Schmp. 186–187° (Lit.<sup>3</sup>): 182°.

*s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinolin-essigsäure-(3)-äthylester (**3c**) nach Methode B (mit Ester): 6.50 g (0.041 Mol) **7a** und 100 ccm (0.660 Mol) Malonsäure-diäthylester wurden 1 Stde. auf 160° erwärmt, überschüssiges Diäthylmalonat i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit wenig Äthanol angerieben und zweimal aus Wasser umkristallisiert. 4.2 g (40%); Schmp. 124–126°.

$C_{14}H_{13}N_3O_2$  (255.3) Ber. C 65.85 H 5.13 N 16.46 Gef. C 65.67 H 5.19 N 16.05

*s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinolin-essigsäure-(3)-äthylamid (**3s**): 2.90 g (0.011 Mol) Äthylester **3c** wurden in 70 ccm einer 33proz. Lösung von Äthylamin (0.40 Mol) in Äthanol gelöst und 15 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 Stde. schieden sich farbl. Kristalle ab, die abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert wurden. 2.3 g (80%); Schmp. 246–248°.

$C_{14}H_{14}N_4O$  (254.3) Ber. C 66.12 H 5.55 N 22.04 Gef. C 66.24 H 5.49 N 22.17

*s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinolin-essigsäure-(3)-methylamid (**3t**): Wie **3s**, jedoch mit Methylamin, Ausb. 87%; Schmp. 257–260°.

$C_{13}H_{12}N_4O$  (240.3) Ber. C 64.97 H 5.03 N 23.32 Gef. C 64.97 H 5.25 N 23.31

*s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinolin-essigsäure-(3)-dimethylamid (**3u**): Wie **3s**, jedoch mit Dimethylamin, Ausb. 85%; Schmp. 202°.

$C_{14}H_{14}N_4O$  (254.3) Ber. C 66.12 H 5.55 N 22.04 Gef. C 65.42 H 5.53 N 21.90

*s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinolin-essigsäure-(3) (**3w**): Durch Verseifung des Esters **3c** mit 10proz. Natronlauge. Ausb. 65%; Schmp. 164°.

$C_{12}H_9N_3O_2$  (227.2) Ber. C 63.43 H 3.99 N 18.49 Gef. C 63.52 H 4.05 N 18.87

3-[2-Hydroxy-äthyl]-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin (**3v**): 5.10 g (0.020 Mol) **3c** wurden in einem Soxhlet-Apparat kontinuierlich extrahiert und einer Suspension von 1.14 g (0.030 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 250 ccm absol. Äther zugeführt. Nach 20 Stdn. wurde mit Wasser

hydrolysiert, abfiltriert, eingedampft und der Rückstand mit Toluol kontinuierlich extrahiert. 1.60 g (38%); Schmp. 191—192°.

$C_{12}H_{11}N_3O_2$  (213.2) Ber. C 67.60 H 5.20 N 19.71 O 7.50  
Gef. C 67.75 H 5.16 N 19.47 O 7.62

*5-Chlor-3-[o-amino-phenyl]-triazolo[3,4-a]isochinolin (18k)*: Zu 2.3 g (0.007 Mol) **18f** in 15 ccm Eisessig gab man bei 90° portionsweise 3 g (0.054 Mol) Eisen-Pulver und 10 ccm Wasser (in 1 Stde.). Nach 90 Min. fügte man 50 ccm Wasser zu und extrahierte mit  $CH_2Cl_2$ . Die mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat und zuletzt nochmals mit Wasser gewaschene Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. 1.1 g (53%); Schmp. 252° (Zers.).

$C_{16}H_{11}ClN_4$  (294.7) Ber. C 65.21 H 3.76 N 19.01 Gef. C 64.96 H 3.79 N 19.08

*3-Phenyläthynyl-s-triazolo[3,4-a]isochinolin (3n) nach Methode D (thermisch)*: Die Suspension von 5.0 g (0.017 Mol) *N*-[3-Chlorisochinoly-(1)]-*N'*-phenyläthynylcarbonyl-hydrazin<sup>1)</sup> in 250 ccm Xylol wurde 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, bis alles gelöst war, und das Reaktionswasser kontinuierlich abgetrennt. Nach Abdestillieren von 120 ccm Xylol kristallisierte das Produkt beim Abkühlen. Es wurde aus Wasser/Äthanol (1:1) umkristallisiert. 3.5 g (75%); Schmp. 194°.

IR (KBr): 2190/cm (—C=C—).

$C_{18}H_{11}N_3$  (269.3) Ber. C 80.28 H 4.12 N 15.61 Gef. C 80.03 H 4.15 N 15.88

*5-Chlor-3-methyl-s-triazolo[3,4-a]isochinolin (18d) nach Methode D (in  $POCl_3$ )*: 5.0 g (0.021 Mol) *N*-[3-Chlorisochinoly-(1)]-*N'*-acetyl-hydrazin<sup>1)</sup> und 75 ccm Phosphoroxychlorid wurden 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen überschüssigen Phosphoroxychlorids i. Vak. wurde zuerst mit Wasser, dann mit konz. Kalilauge bis zur basischen Reaktion behandelt. Den Niederschlag filtrierte man ab und kristallisierte aus Wasser um. 4.0 g (87%); Schmp. 170—171°.

$C_{11}H_8ClN_3$  (217.6) Ber. C 60.68 H 3.71 N 19.31 Gef. C 61.02 H 3.70 N 19.27

*N*-[3-Chlorisochinoly-(1)]-*N'*-trifluoressigsäure: 4.0 g (0.023 Mol) **7d** und 15 ccm (0.21 Mol) Trifluoressigsäure wurden 90 Min. unter Rückfluß erhitzt. Überschüssige Trifluoressigsäure wurde i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit Wasser angerieben und aus Isooctan umkristallisiert. 4.2 g (82%); Schmp. 147—150°.

$C_{11}H_7ClF_3N_3O$  (289.6) Ber. C 45.62 H 2.43 N 14.51 Gef. C 46.19 H 2.54 N 14.61

*5-Chlor-3-trifluormethyl-s-triazolo[3,4-a]isochinolin (18c) nach Methode D (in Polyphosphorsäure)*: 1.20 g (0.004 Mol) *N*-[3-Chlorisochinoly-(1)]-*N'*-trifluoressigsäure und 6 g Polyphosphorsäure wurden 1 Stde. auf 100° und anschließend 90 Min. auf 150° erwärmt. Überschüssige Polyphosphorsäure wurde mit siedendem Wasser entfernt und der Rückstand aus Isooctan umkristallisiert. 0.80 g (69%); Schmp. 204—206°.

$C_{11}H_5ClF_3N_3$  (271.6) Ber. C 40.64 H 1.86 N 15.47 Gef. C 40.74 H 2.00 N 14.81

*6-Chlor-3-äthyl-s-triazolo[3,4-a]isochinolin (18r)*: 1.4 g (0.01 Mol) **7b** und 1.4 g (0.01 Mol) Dithiopropionsäure-äthylester wurden unter Stickstoff in 50 ccm Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur 50 Stdn. aufbewahrt, das Solvens i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. 1.8 g (80%); Schmp. 196°.

$C_{12}H_{10}ClN_3$  (231.7) Ber. C 62.20 H 4.32 N 18.15 Gef. C 62.11 H 4.38 N 18.16

**3a** durch Säurekatalyse bei Raumtemperatur: Zur Suspension von 1.6 g (10 mMol) **7a** in Benzol fügte man 3.0 g (20 mMol) Triäthylorthoformiat und 1% Eisessig zu und rührte bei



Raumtemperatur. Nach 20 Stdn. wurde eine Probe entnommen. Dünnschichtchromatographisch war nur **3a** und keine Spur von **7a** nachweisbar. Nach Abtrennen des Solvens, Ausb. quantit., Schmp. 130--131° (Lit.<sup>4</sup>): 113--117°).

**3m** aus dem Hydrochlorid des Benzimidazole-äthylesters bei Raumtemperatur: 16.0 g (0.10 Mol) **7a** wurden in 175 ccm Pyridin suspendiert, auf 0° abgekühlt und 20.3 g (0.11 Mol) Benzimidazole-äthylester-hydrochlorid zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 20 Stdn. gerührt, in Wasser gegossen und der Niederschlag filtriert. 16 g (52%); Schmp. 186° (Benzol) (Lit.<sup>3</sup>): 182°).

5-Chlor-s-triazolo[3,4-a]isochinolin-essigsäure-(3)-benzylamid (**18l**): 5.00 g (0.0167 Mol) **18e**, 50 ccm (0.460 Mol) Benzylamin und 50 ccm Äthanol wurden 20 Stdn. auf 100° erwärmt. Man filtrierte ab und kristallisierte aus viel Äthanol um. 3.00 g (50%); Schmp. 256--257°.

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O (350.8) Ber. C 65.05 H 4.31 N 15.97 Gef. C 65.48 H 4.44 N 15.77

9-Hydroxy-s-triazolo[3,4-a]isochinolin (**18z**): 5.50 g (0.028 Mol) **18x** und 180 ccm 48proz. Bromwasserstoffsäure (ca. 1.6 Mol) wurden 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen filtrierte man ab und wusch den Niederschlag mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser; aus Äthanol 4.10 g (80%); Schmp. 325--330° (Zers.).

C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O (185.2) Ber. C 64.86 H 3.81 N 22.69 Gef. C 65.08 H 3.92 N 22.49

Die Mutterlaugen der Kristallisation von **18x** enthielten 7-Methoxy-s-triazolo[3,4-a]isochinolin, welches nicht rein isoliert werden konnte. Durch Ätherspaltung der Mutterlaugen, wie bei **18z** und mehrere Umkristallisationen aus Äthanol, erhielt man reines **18u**. Schmp. 355° (Zers.).

C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O (185.2) Ber. C 64.86 H 3.81 N 22.69 Gef. C 64.29 H 3.78 N 22.25

6-Hydroxy-s-triazolo[3,4-a]isochinolin (**18q**): Entsprechend wie **18z**, jedoch aus **18p**. Ausb. 75%; Schmp. 360° (Zers.).

C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O (185.2) Ber. C 64.85 H 3.81 N 22.69 Gef. C 65.18 H 3.90 N 21.89

8-Hydroxy-s-triazolo[3,4-a]isochinolin-hydrochlorid (**18w**): Entsprechend wie **18z**, jedoch aus **18v**. Ausb. 80%; Schmp. 318--325° (Zers.).

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>OCl (221.7) Ber. C 54.19 H 3.64 N 18.95 O 7.22  
Gef. C 54.37 H 3.69 N 18.72 O 7.64

N-[Isochinolyl-(1)]-N'-cinnamoyl-hydrazin: Zu 15.9 g (0.100 Mol) **7a** in 200 ccm Pyridin tropfte man die Lösung von 20.0 g (0.120 Mol) Zimtsäurechlorid in 50 ccm Chloroform bei 15--20° langsam zu. Der gelbe Niederschlag wurde nach 30 Min. abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. 22.0 g (70%); Schmp. 210--212°.

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (289.3) Ber. C 74.72 H 5.23 N 14.73 Gef. C 74.45 H 5.26 N 14.63

Weitere s-Triazolo[3,4-a]isochinoline, dargestellt nach Schema (1), sind in Tab. 6 aufgeführt.

#### s-Triazolo[3,4-a]isochinoline nach Schema (2)

3-Oxo-2,3-dihydro-s-triazolo[3,4-a]isochinolin (**19a**): Zu 3.70 g (0.037 Mol) Phosgen in 50 ccm CHCl<sub>3</sub> fügte man gleichzeitig 4.00 g 1-Hydrazino-isochinolin (0.025 Mol) in 200 ccm CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 10.5 g (0.075 Mol) Triäthylamin unter Rühren bei Raumtemperatur. Man dampfte ein, fügte 200 ccm Trichlorbenzol zu und erhitzte 4 Stdn. unter Rückfluß. Anschließend wurde abfiltriert, das Solvens abgedampft und der Rückstand aus Butanol umkristallisiert. 2.05 g (47%); Schmp. 270--271°.

C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O (185.2) Ber. C 64.85 H 3.81 N 22.69 Gef. C 64.71 H 3.64 N 23.16

Tab. 6. Synthesen und Eigenschaften von *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinolinen, dargestellt nach Schema (I)

<i>s</i> -Triazolo[3,4- <i>a</i> ]- isochinolin	Darstellungs- methode	Schmp.	% Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H N
3-Benzaminomethyl-	3 d B (Säure)	266°	71	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O (303.3)	Ber. 71.51 4.67 18.52 Gef. 71.28 4.59 18.56
3-[2-Chlor-äthyl]-	3 e B (Säurechlorid)	184°	79	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> (231.7)	Ber. 62.20 4.35 18.14 Gef. 62.74 4.63 18.30 Ber. Cl 15.30 Gef. Cl 15.18
3-Äthoxycarbonyl-	3 f B (Ester)	188 – 191°	52	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (241.2)	Ber. 64.73 4.60 17.43 Gef. 65.53 4.80 17.37
3-[2-Benzamino-äthyl]-	3 h B (Säure)	215 – 216°	48	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O (316.3)	Ber. 69.10 5.46 16.10 Gef. 68.99 5.24 16.30
3-[ <i>o</i> -Chlor-phenyl]-	3 i B (Säurechlorid)	173 – 174°	85	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>3</sub> (280.7)	Ber. 68.69 3.57 15.02 Gef. 68.76 3.73 15.08
3-[2-Carboxy-äthyl]-	3 l B (Säure)	262 – 265°	48	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (241.2)	Ber. 64.72 4.60 17.42 Gef. 65.10 4.46 17.55
3-Styryl- (Hydrochlorid)	3 o D (in POCl <sub>3</sub> )	207 – 209°	90	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> Cl (307.8)	Ber. 70.24 4.59 13.65 Gef. 70.43 4.75 13.45
3-[Indolyl-(3)-methyl]-	3 p B (Säure)	230°	37	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> (298.3)	Ber. 76.50 4.73 18.78 Gef. 76.43 4.63 19.03
3-[3,4-Dimethoxy-benzyl]-	3 q B (Säurechlorid)	155°	31	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (317.3)	Ber. 71.45 5.37 13.16 Gef. 71.05 5.46 13.41
3-Heptadecyl-	3 r B (Säure)	103 – 105°	30	C <sub>27</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> (407.6)	Ber. 79.56 10.14 10.31 Gef. 79.17 10.05 10.50
5-Chlor-	18 a B (Orthoester)	215°	65	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub> (203.6)	Ber. 58.97 2.97 20.63 Gef. 58.48 2.95 20.18
5-Chlor-3- äthoxycarbonyl-	18 b B (Ester)	174°	61	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (252.7)	Ber. 56.63 3.61 15.25 Gef. 56.69 3.60 15.21
5-Chlor-3-[ <i>o</i> -nitro- phenyl]-	18 f Thermolyse von 2-Oxo-isochi- nolyl-(1)- 1,2,3,4-oxathia- diazol-Derivat <sup>1)</sup>	239°	54	C <sub>16</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (324.7)	Ber. 59.18 2.79 17.25 Gef. 59.61 2.79 17.41
5-Chlor-3-[ <i>o</i> -methyl- mercapto-phenyl]-	18 g „	188°	55	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> S (325.8)	Ber. 62.67 3.71 12.90 Gef. 62.95 3.67 13.46
5-Methyl-	18 h B (Orthoester)	204°	44	C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> N <sub>3</sub> (183.2)	Ber. 72.11 4.95 22.94 Gef. 72.22 5.09 22.77
3,5-Dimethyl-	18 i B (Anhydrid)	186°	87	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> (197.2)	Ber. 73.07 5.62 21.31 Gef. 72.38 5.70 20.86
5-Methyl-3-äthyl-	18 j B (Anhydrid)	188°	49	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> (211.3)	Ber. 73.90 6.20 19.89 Gef. 73.93 6.01 19.93
6-Chlor-	18 m B (Orthoester)	246 – 247°	65	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub> (203.6)	Ber. 58.97 2.97 20.63 Gef. 58.91 2.93 20.61
6-Chlor-3-methyl-	18 n B (Anhydrid)	195°	79	C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub> (217.7)	Ber. 60.68 3.71 19.31 Gef. 60.78 3.72 19.30 Ber. Cl 16.28 Gef. Cl 16.56
6-Chlor-3-äthoxy- carbonylmethyl-	18 o B (Säurechlorid)	193°	50	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (289.7)	Ber. 58.00 4.15 14.50 Gef. 57.86 4.09 14.43
6-Methoxy-	18 p B (Orthoester)	226°	63	C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O (199.2)	Ber. 66.32 4.55 21.10 Gef. 67.01 4.65 21.53
7-Nitro-	18 s B (Säure)	270 – 274°	67	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (214.2)	Ber. 56.07 2.82 26.16 Gef. 56.40 2.91 25.68
7-Nitro-3-trifluor- methyl-	18 t B (Säure)	218 – 220°	50	C <sub>11</sub> H <sub>5</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (282.2)	Ber. 46.82 1.80 19.86 Gef. 46.56 1.72 20.20
8-Methoxy-	18 v B (Orthoester)	173°	81	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O (199.2)	Ber. 66.32 4.55 21.10 Gef. 66.62 4.54 20.87
9-Methoxy-	18 x B (Orthoester)	212 – 213°	55	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> N <sub>3</sub> O (199.2)	Ber. 66.32 4.55 21.10 Gef. 66.57 4.64 21.52
9-Chlor-	18 y *) B (Orthoester)	260 – 261°	55	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub> (203.6)	Ber. 58.97 2.97 20.63 Gef. 58.83 3.26 20.78
8,9-Dimethoxy- 3-[ $\alpha$ -pyridyl]-	18 a a *) D (in POCl <sub>3</sub> )	259 – 262°	70	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (306.3)	Ber. 66.65 4.61 18.29 Gef. 66.73 4.44 17.94
8,9-Dimethoxy- 3-[ $\gamma$ -pyridyl]-	18 b b *) D (in POCl <sub>3</sub> )	263 – 265°	12	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (306.3)	Ber. 66.65 4.61 18.29 Gef. 65.61 4.77 17.62

\*) Die Ausgangsprodukte 7-Chlor-1-hydrazino-isochinolin und 6,7-Dimethoxy-1-hydrazino-isochinolin wurden von F. Eloy (unveröffentlichte Versuche) zur Verfügung gestellt.

**19a** aus **7a** und Chlorameisensäure-äthylester: 9.6 g (60 mMol) **7a** und 65 g (600 mMol) Chlorameisensäure-äthylester erhitzte man 8 Stdn. unter Rückfluß, filtrierte bei Raumtemp. ab und kristallisierte aus Äthanol um. 12 g (75%) 1-[Isochinolyl-(1)-2-äthoxycarbonylhydrazin-hydrochlorid (**20**), Schmp. 270—272°.

$C_{12}H_{14}N_3O_2[Cl]$  (267.7) Ber. C 53.84 H 5.27 N 15.69 O 11.95

Gef. C 54.10 H 5.42 N 15.53 O 12.32

3.0 g (13 mMol) 1-[Isochinolyl-(1)-2-äthoxycarbonylhydrazin, dargestellt aus 3.5 g (13 mMol) **20** mit 10proz. Natronlauge, erhitzte man in 100 ccm *o*-Dichlorbenzol 2 Stdn. unter Rückfluß, filtrierte bei Raumtemp. ab und kristallisierte aus *n*-Butanol um. 1.3 g (55%) **19a**, Schmp. 270—271°. Identifiziert durch IR-Vergleich.

Weitere 3-Oxo- und 3-Thioxo-2,3-dihydro-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinoline, dargestellt nach Schema (2), sind in Tab. 7 aufgeführt.

Tab. 7. Analysen, Reaktionsbedingungen, Ausb. und Schmp. von 3-Oxo- und 3-Thioxo-2,3-dihydro-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolinen **19**

-2,3-dihydro- <i>s</i> -triazolo[3,4- <i>a</i> ]isochinolin	Ausgangsprodukt	Reaktionsbedingungen	% Ausb.	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.) und Elementaranalyse
3-Thioxo-	<b>19b</b> $7a + Cl_2C=S$	Methylenchlorid/ Raumtemp.	20	262—264°	$C_{10}H_7N_3S$ (201.2) Ber. C 59.69 H 3.50 N 20.98 S 15.93 Gef. C 60.03 H 3.58 N 20.96 S 16.19
3-Oxo-5-methyl-	<b>19c</b> $7e + Cl_2C=O$	Pyridin/ Raumtemp.	62	296—297°	$C_{11}H_9N_3O$ (199.2) Ber. C 66.32 H 4.56 N 21.10 Gef. C 66.60 H 4.62 N 21.06
5-Chlor-3-oxo-	<b>19d</b> $7d + Cl_2C=O$	Pyridin/ Raumtemp.	55	302—303°	$C_{10}H_8ClN_3O$ (219.6) Ber. C 54.69 H 2.75 N 19.14 Gef. C 55.05 H 2.86 N 19.03
6-Chlor-3-oxo-	<b>19e</b> $7b + Cl_2C=O$	Pyridin/ Raumtemp.	61	281°	$C_{10}H_8ClN_3O$ (219.6) Ber. C 54.69 H 2.75 N 19.14 O 16.15 Gef. C 54.70 H 2.76 N 19.10 O 16.25

3-Benzamino-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin (**19f**): Zur Lösung von 16.0 g (0.095 Mol) **7a** in 1 l Äthylacetat tropfte man bei Raumtemperatur unter Rühren 20.2 g (0.10 Mol) *N*-Dichlormethylbenzamid in 100 ccm Äthylacetat und erwärmte langsam auf 70°. Man filtrierte den Niederschlag ab, wusch mit Äthylacetat und Wasser und kristallisierte aus Pyridin um. 23 g (80%); Schmp. 265—267°.

$C_{17}H_{12}N_4O$  (288.3) Ber. C 70.82 H 4.20 N 19.44 Gef. C 70.64 H 4.14 N 19.50

3-Amino-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin (**19g**): Aus **19f** durch 2stdg. Erhitzen mit 6*n* HCl. Ausb. 60%; Schmp. 250—255° (Zers.).

$C_{10}H_8N_4$  (184.2) Ber. C 52.29 H 4.39 N 24.39 Gef. C 52.11 H 4.25 N 24.48

### *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinoline nach Schema (3)

**3b** aus **7a** und Acetessigsäure-äthylester: 4.20 g (0.025 Mol) **7a** und 4.80 g (0.037 Mol) Acetessigsäure-äthylester in 50 ccm *o*-Dichlorbenzol wurden 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, das Solvens abgezogen und der flüssige Rückstand mit Hexan angerieben, bis sich Kristalle bildeten, die aus Benzol umkristallisiert wurden. 1.05 g (20%); Schmp. 168—170°. Identifiziert durch IR-Vergleich.

**3b** aus **7a** und Brenztraubensäure: Zur Suspension von 8.60 g (0.051 Mol) **7a** in 600 ccm Äther wurden 4.80 g (0.067 Mol) Brenztraubensäure in 50 ccm Äther tropfenweise zugefügt, wobei sofort ein Niederschlag entstand. Danach erwärmte man 30 Min. auf 30°, filtrierte ab, wusch mit Äther und trocknete. Das rohe Hydrazon (11.7 g; 0.051 Mol) wurde 1 Stde. in

Xylol unter Rückfluß erhitzt und der Niederschlag in der Kälte abfiltriert. 6.60 g (68%); Schmp. 168°. Identifiziert durch IR-Vergleich.

**19a aus 7a und Nitroessigsäure-äthylester:** 15.9 g (0.093 Mol) **7a** und 13.3 g (0.088 Mol) *Nitroessigsäure-äthylester* in 150 ccm Xylol wurden 90 Min. unter Rückfluß erhitzt. Danach filtrierte man ab, wusch mit Methanol und kristallisierte aus Pyridin um. 7.10 g (44%); Schmp. 270°. Identifiziert durch IR-Vergleich.

#### *s*-Triazolol[3.4-*a*]isochinoline nach Schema (4) und (5)

**19a aus 7a und Phenylisocyanat:** 15.9 g (0.093 Mol) **7a** und 11.9 g (0.100 Mol) *Phenylisocyanat* in 60 ccm 1.2.4-Trichlor-benzol wurden 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Bei Raumtemperatur filtrierte man ab, wusch mit Benzol und kristallisierte aus Butanol um. 15.0 g (81%); Schmp. 270–271°. Identifiziert durch IR-Vergleich.

#### *3-Benzhydryl-s-triazolo[3.4-a]isochinolin (3x)*

a) **Aus 7a und Diphenylketen:** 1.6 g (0.01 Mol) **7a** und 1.9 g (0.01 Mol) *Diphenylketen* in 20 ccm *o*-Xylol wurden unter Rückfluß während 1 Stde. erhitzt. 2.0 g (60%) Rohprodukt. Zur vollständigen Reinigung wurde an Silicagel in Essigester/Cyclohexan (1:1) chromatographiert. 0.7 g (21%); Schmp. 226–229°.

$C_{23}H_{17}N_3$  (335.4) Ber. C 82.36 H 5.11 N 12.53 Gef. C 82.47 H 5.09 N 12.47

b) **Aus 7a und *N*-Tolyl-diphenylketenimin:** Wie oben, aus 0.80 g (0.005 Mol) **7a** und 1.40 g (0.005 Mol) *N*-Tolyl-diphenylketenimin in 50 ccm Xylol (3 Stdn. Rückfluß). Umkristallisiert wurde aus Benzol/Petroläther und an Silicagel chromatographiert. 0.80 g (48%); Schmp. 226–229°. Identifiziert durch IR-Vergleich.

c) **Aus 7a und Diphenylthioketen:** Aus 1.60 g (0.010 Mol) **7a** und 1.35 g (0.010 Mol) *Diphenylthioketen* in siedendem Xylol (3 Stdn.). 1.21 g (60%); Schmp. 262–264°. Identifiziert durch IR-Vergleich.

**19b aus 7a und Schwefelkohlenstoff:** 80 g (0.47 Mol) **7a**, 2 l Äthanol, 100 ccm (1.61 Mol) *Schwefelkohlenstoff* und 28 g (0.50 Mol) KOH in 200 ccm Wasser wurden 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach destillierte man das Äthanol bis zur Kristallbildung ab. Bei Zugabe von Wasser schieden sich 15 g **7a** ab, die nicht reagiert hatten. Das Filtrat wurde mit konz. HCl angesäuert und der Niederschlag aus Äthanol umkristallisiert. 82 g (81%); Schmp. 262–264°.

**19b aus 7a und Phenylsenföl:** 4.9 g (31 mMol) **7a** und 4.2 g (31 mMol) *Phenylsenföl* erhitzte man in 20 ccm Trichlorbenzol 3 Stdn. unter Rückfluß, filtrierte bei Raumtemp. ab und wusch den Rückstand mit Benzol. 5.3 g (86%), Schmp. 262–264°. Identifiziert durch IR-Vergleich.

**3-Anilino-s-triazolo[3.4-a]isochinolin (3y):** Aus 5.0 g (0.029 Mol) **7a** und 7.0 g (0.036 Mol) *Diphenylcarbodiimid* in siedendem Benzol (15 Min.). 8.3 g (95%); Schmp. 240–241° (Methanol).

$C_{16}H_{12}N_4$  (260.3) Ber. C 73.83 H 4.65 N 21.53 Gef. C 73.45 H 4.77 N 21.86

**3-Cyclohexylamino-s-triazolo[3.4-a]isochinolin (3z):** Aus 5.0 g (0.029 Mol) **7a** und 8.0 g (0.039 Mol) *Dicyclohexylcarbodiimid* in siedendem Xylol (3 Stdn.). 9.8 g (80%); **3z** schmilzt bei 120°, erstarrt wieder, um bei 187–188° endgültig zu schmelzen.

$C_{16}H_{18}N_4$  (266.3) Ber. C 72.15 H 6.81 N 21.04 Gef. C 72.15 H 6.83 N 21.06

3-Äthyl-s-triazolo[3,4-a]isochinolin (**3k**): 5.0 g (0.029 Mol) **7a** und 4.0 g (0.03 Mol) *1-Di-äthylamino-propin-(1)* in 50 ccm Benzol wurden 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. 0.3 g (5%); Schmp. 109--110° (Benzol).

$C_{12}H_{11}N_3$  (197.2) Ber. C 73.07 H 5.62 N 21.31 Gef. C 73.08 H 5.55 N 21.75

### Isochinolyl-(1)-substituierte Heterocyklen

3-Phenyl-1-[isochinolyl-(1)]-pyrazolon-(5) (**9a**): 6.0 g (0.035 Mol) **7a** und 12 g (0.069 Mol) *Phenylpropionsäure-äthylester* wurden 15 Min. auf 150° im Ölbad erhitzt. 2.5 g (23%); Schmp. 116--117° (Hexan); orangefarbene Kristalle.

$C_{18}H_{13}N_3O$  (287.3) Ber. C 75.24 H 4.56 N 14.67 Gef. C 75.54 H 4.55 N 14.50

Weitere analog dargestellte Derivate von **9a** sind in Tab. 8 aufgeführt.

Tab. 8. Schmp., Ausbeute und Analysen von Isochinolyl-(1)-pyrazolonen

-3-phenyl- pyrazolon-(5)	Schmp.	% Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	Analyse H N		
1-[4-Chlor- isochinolyl-(1)]-	<b>9b</b>	119--120°	53	$C_{18}H_{12}ClN_3O$ (321.8)	Ber. 67.19 Gef. 67.19	3.76 3.77	13.06 12.90
1-[3-Chlor- isochinolyl-(1)]-	<b>9c</b>	149--150°	57	$C_{18}H_{12}ClN_3O$ (321.8)	Ber. 67.19 Gef. 67.17	3.76 3.86	13.06 12.99
1-[3-Methyl- isochinolyl-(1)]-	<b>9d</b>	141--143°	35	$C_{19}H_{15}N_3O$ (301.3)	Ber. 75.73 Gef. 75.93	5.02 5.08	13.95 13.99

**9a** aus **7a** und Benzoylessigsäure-äthylester: a) *Benzoylessigsäure-äthylester-[isochinolyl-(1)-hydrazon]* (**8**): Aus 9.70 g (0.06 Mol) **7a** und 11.7 g (0.06 Mol) *Benzoylessigsäure-äthylester* in 250 ccm siedendem, absol. Äthanol (4 Stdn.). 12.2 g (60%); Schmp. 157--160° (Zers.) (Methanol).

$C_{20}H_{19}N_3O_2$  (333.4) Ber. C 72.05 H 5.74 N 12.61 Gef. C 71.98 H 5.75 N 13.01

b) **9a**: 6.50 g (0.020 Mol) des *Hydrazons* wurden 15 Min. in 25 ccm *o*-Dichlorbenzol unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie üblich. 4.95 g (88%); Schmp. 116--117°. Identifiziert durch IR-Vergleich.

3-Hydroxy-6-oxo-1-[isochinolyl-(1)]-1,6-dihydro-pyridazin (**10**): 7.90 g (0.046 Mol) **7a** und 4.90 g (0.050 Mol) *Maleinsäureanhydrid* wurden in 400 ccm Benzol 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das Solvens wurde abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. 3.20 g (34%); Schmp. 243--245°.

$C_{13}H_9N_3O_2$  (293.2) Ber. C 65.26 H 3.79 N 17.57 Gef. C 65.42 H 3.78 N 17.88

6-Oxo-3-methyl-1-[isochinolyl-(1)]-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin (**12**): a) *Lävulinsäure-[isochinolyl-(1)-hydrazon]* (**11**): 11.0 g (0.064 Mol) **7a** und 8.0 g (0.069 Mol) *Lävulinsäure* in 150 ccm Äthanol wurden 22 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Solvens abgezogen, der Rückstand mit Äthanol angerieben, abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert. 14 g (78%); Schmp. 144--145°.

$C_{14}H_{15}N_3O_2$  (257.3) Ber. C 65.35 H 5.88 N 16.33 Gef. C 65.36 H 6.06 N 16.31

b) **12**: 2.0 g (0.008 Mol) **11** wurden in 100 ccm Xylol 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Solvens kristallisierte man unter Zugabe von Norit aus Benzol um. 1.30 g (70%); Schmp. 197--199°.

$C_{14}H_{13}N_3O$  (239.3) Ber. C 70.27 H 5.48 N 17.56 Gef. C 70.06 H 5.48 N 17.60

3,5-Dioxo-1-[3-chlor-isochinolyl-(1)]-pyrazolidin (**14**): a) *N-[3-Chlor-isochinolyl-(1)]-N'-äthoxymalonyl-hydrazin* (**13**): Aus 12.1 g (0.063 Mol) **7d** und 10.0 g (0.067 Mol) *Malon-*

*säure-äthylester-chlorid* in 500 ccm siedendem Methylenchlorid (3 Stdn.). 8.55 g (44%); Schmp. 157—159° (Benzol/Hexan).

$C_{14}H_{14}ClN_3O_3$  (307.7) Ber. C 54.64 H 4.57 N 13.66 Gef. C 54.64 H 4.60 N 13.98

**b) 14:** Aus 5.0 g (0.017 Mol) **13** in 100 ccm siedendem Xylol (90 Min.). 1.2 g (28%); Schmp. 149—151° (Toluol).

$C_{12}H_8ClN_3O_2$  (261.6) Ber. C 55.08 H 3.08 N 16.06 Gef. C 55.38 H 3.47 N 15.98

*5-Chlor-3-äthoxycarbonylmethyl-s-triazolo[3,4-a]isochinolin (18e)*: 5.0 g (0.019 Mol) *N*-/*3-Chlor-isochinolinyl-(1)j*-*N'*-äthoxymalonyl-hydrazin (**13**) wurden in 40 ccm Phosphoroxychlorid 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie bei **18d**. 3.3 g (70%); Schmp. 140—142° (Isooctan).

$C_{14}H_{12}ClN_3O_2$  (277.7) Ber. C 58.04 H 4.18 N 14.51 Gef. C 58.38 H 4.21 N 14.32

[26/70]