

André J. Hubert\*) und Hans Reimlinger

## Thermolyse von $\nu$ -Triazolyl-Derivaten

Aus Union Carbide European Research Associates, B-1180 Brüssel

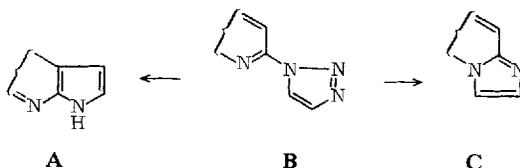
(Eingegangen am 30. Juli 1970)

Heterocyclen mit Chlor in Nachbarstellung zum Ringstickstoff reagieren bei 60–160° mit  $\nu$ -Triazol zu den entsprechenden  $\nu$ -Triazolyl-(1)-Derivaten (**3**) oder weiter unter Stickstoffabspaltung zum kondensierten Imidazo-Heterocyclus. Von den  $\nu$ -Triazolyl-(1)-Derivaten konnte nur das Pyrimidin-Derivat **3c** durch Thermolyse in Polyphosphorsäure in das entsprechende Imidazo-pyrimidin **4** übergeführt werden. Die übrigen erleiden andersartige, zu undefinierten Produkten führende Zersetzung.

### Thermolysis of $\nu$ -Triazolyl Derivatives

Reaction of heterocycles bearing a chlorine adjacent to a ring nitrogen atom with  $\nu$ -triazole at 60–160° results in the formation of 1- $\nu$ -triazolyl-derivatives (**3**) or in subsequent elimination of nitrogen and formation of condensed imidazo heterocycles. Of the 1- $\nu$ -triazolyl-derivatives only the pyrimidine derivative **3c** can be transformed into the corresponding imidazo pyrimidine **4**. The others undergo another kind of decomposition, which leads to undefined products.

Kürzlich berichteten wir über die Darstellung von Benzotriazolyl-(1)-Derivaten sowie deren Thermolyse und Photolyse<sup>1)</sup>. Beim Versuch,  $\nu$ -Triazolyl-(1)-Derivate (**B**) aus halogensubstituierten Heterocyclen (**2**) und  $\nu$ -Triazol (**1**) zu bereiten, beobachteten wir in manchen Fällen gleichzeitig Stickstoffabspaltung unter Bildung kondensierter Derivate. Als Endprodukt dieser Thermolyse kämen nach bisherigen Erfahrungen<sup>1, 2)</sup> kondensierte Imidazole (**C**) oder kondensierte Pyrrole (**A**) in Betracht.



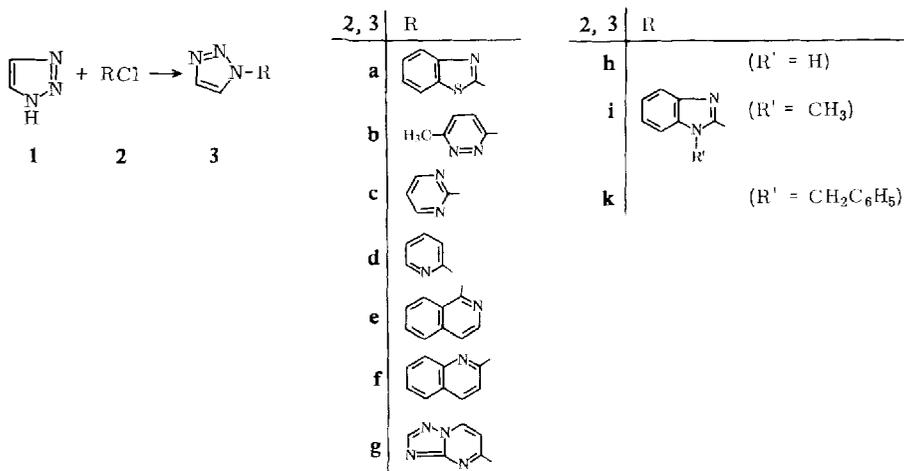
Aus einer Auswahl von zehn bekannten Halogen-Derivaten ließen sich sechs  $\nu$ -Triazolyl-(1)-Derivate (**3a–c** und **h–k**) bereiten. Die Verbindungen **3d–g** zer-

\*) Jetzige Adresse: Universität Lüttich, Institut de Chimie Physique, Sart Tilman, B-4000 Liège.

1) A. Hubert, J. chem. Soc. [London] C 1969, 134.

2) A. Hubert und H. Reimlinger, Chem. Ber. 103, 2828 (1970).

fielen unter den Reaktionsbedingungen (Erhitzen der Komponenten bei 60–160°) und lieferten ausschließlich kondensierte Imidazole. In keinem Fall wurde die Bildung eines kondensierten Pyrrols beobachtet.



Bei der Photolyse von **3a–c** und **h–k** unter den beschriebenen Bedingungen<sup>1)</sup> wurden entweder die Ausgangsprodukte oder undefinierte, polymere Zersetzungsprodukte isoliert. Die Thermolyse in Polyphosphorsäure führte nur beim 2-[ $\nu$ -Triazolyl-(1)]-pyrimidin (**3c**) zum kondensierten Imidazol (**4**), in allen anderen Fällen zu undefinierten, nicht kristallinen Produkten.



Imidazo[1,2-*a*]pyrimidin (**4**) war bereits beschrieben<sup>3)</sup>; ebenso das aus **1** und 2-Chlorpyridin (**2d**) zu 27% als Hydrochlorid entstehende Imidazo[1,2-*a*]pyridin (**5**)<sup>4)</sup>. Die thermische Instabilität des intermediär entstehenden 2-[ $\nu$ -Triazolyl-(1)]-pyridins (**3d**) war überraschend. *Huisgen* et al.<sup>5)</sup> konnten nämlich zeigen, daß bei der 1,5-Dipolaren Ringöffnung<sup>6)</sup> von Tetrazolo[1,5-*a*]pyridin der 1,5-Dipol mit einem 1,3-Dipolarophil abgefangen werden kann, und zwar bei Temperaturen von 150–180° unter Bildung von methoxycarbonyl- oder phenylsubstituierten  $\nu$ -Triazol-Derivaten. Ob der bei unserer Reaktion gleichzeitig entstehende Chlorwasserstoff einen katalytischen Einfluß auf den Zerfall ausübt, sei dahingestellt.

Das unsubstituierte Imidazo[2,1-*a*]isochinolin (**6a**), als Hydrochlorid bei der Reaktion von **1** mit 1-Chlorisochinolin (**2e**) direkt zu 89% anfallend, war noch unbekannt; lediglich Darstellung und Strukturbeweis des 2-Phenyl-Derivates waren be-

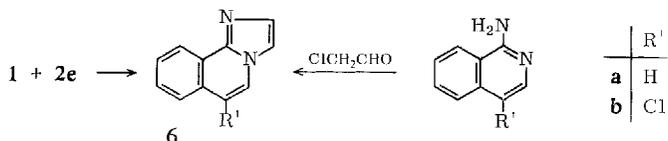
<sup>3)</sup> *W. L. F. Armarego*, *J. chem. Soc. [London] C* **1965**, 2778.

<sup>4)</sup> *E. Kopp* und *J. Smidt*, *Liebigs Ann. Chem.* **693**, 125 (1966).

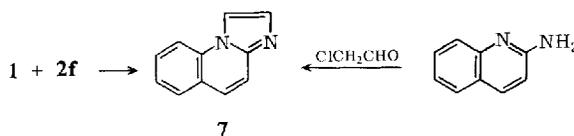
<sup>5)</sup> *R. Huisgen*, *K. V. Fraunberg* und *H. J. Sturm*, *Tetrahedron Letters [London]* **1969**, 2589.

<sup>6)</sup> *H. Reimlinger*, *Chem. Ber.* **103**, 1900 (1970).

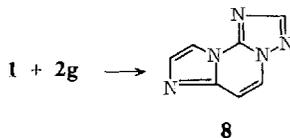
schrieben<sup>7)</sup>. Wir bereiteten **6a** auf unabhängigem Wege aus 1-Amino-isochinolin und Chloracetaldehyd, analog der bekannten Darstellungsmethode von **5**<sup>4,8)</sup>, in 10proz. Ausbeute. Auch bei der Reaktion von 4-Chlor-1-amino-isochinolin<sup>9)</sup> mit Chloracetaldehyd wurde 6-Chlor-imidazo[2.1-*a*]isochinolin (**6b**) nur zu 15% erhalten.



Das Hydrochlorid des Imidazo[1.2-*a*]chinolins (**7**) entstand beim Erwärmen von 2-Chlor-chinolin (**2f**) mit **1** in 47proz. Ausbeute; es wurde mit Natriummethanolat in Methanol in **7** übergeführt. Identifiziert wurde das bisher unbekannte **7** durch unabhängige Synthese aus 2-Amino-chinolin und Chloracetaldehyd (6% Ausb.).



5-Chlor-*s*-triazolo[1.5-*a*]pyrimidin<sup>10)</sup> (**2g**) reagierte mit **1** zu 7% Imidazo[1.2-*c*]-*s*-triazolo[1.5-*a*]pyrimidin (**8**), einem neuen heterocyclischen System. Seine Struktur ist durch die Abwesenheit einer NH-Absorptionsbande im IR-Spektrum sowie durch



sein charakteristisches NMR-Spektrum gekennzeichnet. Es weist das Singulett ( $\tau$  1.73) im Triazolteil, die beiden Dubletts im Pyrimidinteil (1.59 und 2.75;  $J = 7.5$  Hz) sowie die Dubletts im Imidazolteil (1.90 und 2.40;  $J = 1.5$ ) auf.

Da wir im Falle des 2-Chlor-4-oxo-9-methyl-4*H*-pyrido[1.2-*a*]pyrimidins (**9**)<sup>11)</sup> nicht auf direktem Wege zum  $\nu$ -Triazolyl-(1)-Derivat **12** gelangten, wählten wir einen Umweg. **9** ließ sich zu 55% in das Hydrazino-Derivat **10** und dieses in das Azido-Derivat **11** (89%) überführen. **11** vereinigte sich mit Acetylen im Autoklaven bei 120° zu 25% **12**.

Diese Darstellungsmethode für Verbindungen des Typs **B** läßt sich jedoch nur bei Azido-Derivaten anwenden, die nicht der 1.5-Dipolaren Cyclisierung unterliegen<sup>6)</sup>. Beim Versuch, 3-Azido-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin (**13**)<sup>6)</sup> an Acetylen zu addieren, erfolgte der bekannte<sup>6)</sup> Zerfall in die Azo- (**14**) und Amino-Verbindung (**15**). Die Thermolyse von **12** lieferte keine definierten Zersetzungsprodukte.

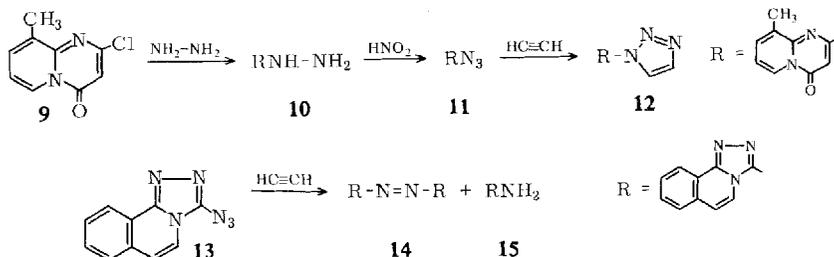
<sup>7)</sup> F. Kröhnke und W. Zecher, Chem. Ber. **95**, 1128 (1962).

<sup>8)</sup> A. E. Tschitschibabin, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 1704 (1925).

<sup>9)</sup> Über Synthesen von Imidazo-isochinolinen und deren Ausgangsprodukten wird gesondert berichtet.

<sup>10)</sup> H. Reinlinger, Chem. Ber. **103**, 3278 (1970); E. Makisumi, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **9**, 801 (1961), C. A. **57**, 16606 (1962).

<sup>11)</sup> G. R. Lappin, Q. R. Petersen und C. E. Wheeler, J. org. Chemistry **15**, 377 (1950).



Für die Aufnahme und Diskussion der NMR-Spektren danken wir Herrn Dipl.-Ing. R. Merényi.

## Beschreibung der Versuche

(Mitbearbeitet von M. L. Hubert, L. Kumps und F. Billiau)

Die Schmp. sind unkorrigiert. Die Registrierung der IR-Spektren erfolgte — wenn nicht anders angegeben — von KBr-Preßlingen mit dem Perkin-Elmer-Gerät PE 21. NMR-Spektren wurden mit dem Varian A 60 (Tetramethylsilan als innerer Standard) aufgenommen, die UV-Spektren mit dem Cary 14 registriert. Die Elementaranalysen führte Herr F. E. Goes in unserem Institut nach der Ultramikro-Schnellmethode<sup>12)</sup> aus.

### 1-Substituierte $\nu$ -Triazole (3a–c, h–k)

*Allgemeine Arbeitsweise:* Äquimolare Mengen  $\nu$ -Triazol und Chlor-Derivat des Heterocyclus (2a–c, 2-Chlor-benzimidazol (2h), sowie dessen 1-Methyl- (2i) und 1-Benzyl-Derivat (2k) erwärmte man bis zum Entweichen von Chlorwasserstoff — im Falle von 2-Chlor-benzimidazol und 2-Chlor-pyrimidin in siedendem Propanol — auf 60–115°. Die Hydrochloride wurden aus Äthanol umkristallisiert und zur Darstellung der freien Basen in Methanol mit Kalilauge behandelt. Danach dampfte man das Solvens ab und extrahierte mit Äther. Ausbb., Analysendaten und Schmp. sind in Tab. 1, Absorptionsmaxima der UV- und IR-Spektren in Tab. 2 aufgeführt.

Tab. 1. Ausbb., Schmp. und Analysenwerte der dargestellten 1-substituierten  $\nu$ -Triazole 3a–c und h–k

| Ausgangsprodukt   | Endprodukt   | % Ausb. | Schmp. | Summenformel (Mol.-Gew.)                                  | Elementaranalyse         |              |                |
|-------------------|--|---------|--------|---|--------------------------|--------------|----------------|
|                   |  |         |        |   | C                        | H            | N              |
| 2a <sup>13)</sup> | 2-[ $\nu$ -Triazolyl-(1)]-benzthiazol (3a)           | 30      | 154°   | C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> S<br>(202,2) | Ber. 53,46<br>Gef. 53,34 | 2,99<br>3,04 | 27,72<br>26,99 |
| 2b <sup>14)</sup> | 3-Methyl-6-[ $\nu$ -triazolyl-(1)]-pyridazin (3b)    | 1       | 208°   | C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub><br>(161,2)   | Ber. 52,16<br>Gef. 51,89 | 4,38<br>4,27 | 43,46<br>43,62 |
| 2c <sup>15)</sup> | 2-[ $\nu$ -Triazolyl-(1)]-pyrimidin (3c)             | 50      | 140°   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub><br>(147,1)   | Ber. 48,97<br>Gef. 48,84 | 3,43<br>3,59 | 47,60<br>47,69 |
| 2h <sup>16)</sup> | 2-[ $\nu$ -Triazolyl-(1)]-benzimidazol (3h)          | 30      | 258°   | C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub><br>(185,2)   | Ber. 58,37<br>Gef. 58,64 | 3,81<br>3,92 | 37,82<br>37,43 |
| 2i <sup>17)</sup> | 1-Methyl-2-[ $\nu$ -triazolyl-(1)]-benzimidazol (3i) | 20      | 121°   | C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub><br>(199,2)  | Ber. 60,29<br>Gef. 59,96 | 4,55<br>4,52 | 35,16<br>34,82 |
| 2k <sup>17)</sup> | 1-Benzyl-2-[ $\nu$ -triazolyl-(1)]-benzimidazol (3k) | 15      | 109°   | C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub><br>(275,3) | Ber. 69,80<br>Gef. 69,60 | 4,76<br>4,88 | 25,44<br>25,65 |

<sup>12)</sup> W. Walisch, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

<sup>13)</sup> Produkt der City Chemical Corporation (New York).

<sup>14)</sup> O. Poppenberg, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 3265 (1901).

<sup>15)</sup> Org. Synthesis, Coll. Vol. IV, S. 182 (1963).

<sup>16)</sup> A. Ricci und P. Vivarelle, Gazz. chim. ital. **97**, 758 (1967).

<sup>17)</sup> N. P. Bednyagina und I. Y. Postovskii, Zhur. Obschei. Khim. **30**, 1431 (1960), C. A. **55**, 1586 (1961).

Tab. 2. UV- und IR-Absorptionsmaxima der 1-substituierten  $\nu$ -Triazole **3a–c** und **h–k**

| Produkt   | UV-Absorptionen in Äthanol<br>nm ( $\epsilon$ ) | IR-Absorptionen (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ )        |
|-----------|---|---|
| <b>3a</b> | 284 (13 300)                                    | 1540; 1450; 967; 760                              |
| <b>b</b>  | 242 (10 700)                                    | 1575; 1465; 1380; 1240; 1032; 861; 830            |
| <b>c</b>  | 245 (15 100); 220 Sch (10 400)                  | 1575; 1465; 1402; 1233; 1032; 787                 |
| <b>h</b>  | 290 (15 700)                                    | 3288; 1630; 1570; 1522; 1245; 1020; 798; 760; 740 |
| <b>i</b>  | 285 (13 000)                                    | 1550; 1521; 1250; 995; 804; 742                   |
| <b>k</b>  | 285 (13 500)                                    | 1542; 1460; 1245; 1007; 802; 750; 730; 690        |

*Imidazo[1.2-a]pyrimidin (4) aus 3c*: Die Thermolyse von 1.0 g (6.8 mMol) 2-[ $\nu$ -Triazolyl-(1)]-pyrimidin (**3c**) in 10 ccm Polyphosphorsäure nach l. c.<sup>2)</sup> ergab 0.62 g (77%) **4**; Schmp. 132° (Petroläther 80–100°) (Lit.<sup>3)</sup>: 129–130°. Identifiziert durch Spektrenvergleich.

#### Kondensierte Imidazole **5**, **6a**, **7** und **8**

*Imidazo[1.2-a]pyridin (5)*: Wie **3a** aus 5.65 g (50 mMol) 2-Chlor-pyridin (**2d**) und 3.45 g (50 mMol)  $\nu$ -Triazol bei 160°: 2.10 g (27%) Hydrochlorid von **5**; Schmp. 162°. Dieses fügte man zu Na-Methanolat in Methanol, dampfte ein und extrahierte mit Äther. 0.20 g (11%) **5**, Flüssigkeit mit Sdp.<sub>0.05</sub> 60–61° (Lit.<sup>4)</sup>: Sdp.<sub>0.05</sub> 60–61°. Identifiziert durch Spektrenvergleich.

*Imidazo[2.1-a]isochinolin (6a)*: Wie **3a** aus 3.26 g (20 mMol) 1-Chlor-isochinolin<sup>18)</sup> (**2e**) und 1.40 g (20 mMol)  $\nu$ -Triazol bei 150°: 3.60 g (89%) Hydrochlorid von **6a**; Zers.-P. 220°. Wie oben in **6a** übergeführt. Schmp. 94–96° (Petroläther 80–100°).

UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  294 ( $\epsilon = 4700$ ), 280 (7300), 252 (55000), 243 (38000) und 214 nm (8000).

IR: 1515, 1450, 1315, 1090, 800, 745 und 700/cm.

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2$  (168.2) Ber. C 78.55 H 4.79 N 16.66 Gef. C 78.79 H 4.78 N 16.40

*Imidazo[1.2-a]chinolin (7)*: Entsprechend **3a** aus 3.26 g (20 mMol) 2-Chlor-chinolin<sup>19)</sup> (**2f**) und 1.40 g (20 mMol)  $\nu$ -Triazol bei 150°: 1.92 g (47%) Hydrochlorid von **7**; Schmp. 228° (Äthanol). Wie oben in **7** übergeführt. Sdp.<sub>0.5</sub> 136–138°.

UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  326 ( $\epsilon = 7220$ ), 311 (9540), 301 (8760), 259 (7210), 248 (11860), 232 (30150) und 222 nm (35300).

IR (Film): 3110, 1618, 1562, 1145, 804 und 750/cm.

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2$  (168.2) Ber. C 78.55 H 4.79 N 16.66 Gef. C 78.34 H 4.90 N 16.39

*Imidazo[1.2-c]-s-triazolo[1.5-a]pyrimidin (8)*: Wie **3a** aus 1.4 g (9 mMol) 5-Chlor-s-triazolo[1.5-a]pyrimidin<sup>10)</sup> (**2g**) und 0.7 g (10 mMol)  $\nu$ -Triazol bei 115°. Das Hydrochlorid wurde wie oben direkt in **8** übergeführt. Schmp. 199° (Äthanol); Ausb. 7%.

<sup>18)</sup> S. Gabriel und J. Colman, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 980 (1900).

<sup>19)</sup> P. Friedlaender und H. Ostermaier, Ber. dtsch. chem. Ges. **15**, 333 (1882).

UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  292 ( $\epsilon = 4100$ ), 282 (6500), 272 (6600), 236 (6000), 226 (9300) und 214 nm (22500).

IR: 1640, 1575, 1440, 1195, 795 und 720/cm.

$C_7H_5N_5$  (159.2) Ber. C 52.82 H 3.17 N 44.01 Gef. C 52.84 H 3.09 N 44.86

**6a** aus *1-Amino-isochinolin* und *Chloroacetaldehyd*: Zu 14.4 g (0.10 Mol) *1-Amino-isochinolin* in 100 ccm Acetonitril gab man bei Raumtemp. 13 ccm (0.13 Mol) *Chloroacetaldehyd-hydrat* in 50 ccm Wasser, wobei Erwärmung auf 45° eintrat. Nach 15 Stdn. fügte man 50 ccm konz. *Kalilauge* zu, extrahierte mit Methylenchlorid, verdünnte mit Wasser und filtrierte danach den Niederschlag ab. 1.7 g (10%) **6a**; Schmp. 94°. Identifiziert durch IR-Vergleich.

*6-Chlor-imidazo[2.1-a]isochinolin (6b)*: Analog **6a** aus 4.5 g (25 mMol) *4-Chlor-1-amino-isochinolin*<sup>8)</sup> und 2.5 g (25 mMol) *Chloroacetaldehyd-hydrat*, Ausb. 15%; Schmp. 106–107° (Wasser).

$C_{11}H_7ClN_2$  (202.6) Ber. C 65.20 H 3.48 N 13.82 Gef. C 65.09 H 3.61 N 13.12

**7** aus *2-Amino-chinolin* und *Chloroacetaldehyd*: Wie **6a**, ausgehend von 14.2 g (99 mMol) *2-Amino-chinolin* und 13 ccm (0.13 Mol) *Chloroacetaldehyd-hydrat*. Ausb. 6%; Sdp.<sub>0.5</sub> 136 bis 138°.

*4-Oxo-2-hydrazino-9-methyl-4H-pyrido[1.2-a]pyrimidin (10)*: 1.5 g (7.7 mMol) *2-Chlor-4-oxo-9-methyl-4H-pyrido[1.2-a]pyrimidin*<sup>11)</sup> (**9**) in 10 ccm Äthanol und 10 ccm (0.10 Mol) *Hydrazinhydrat* wurden vereinigt und 3 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. 0.80 g (55%); Schmp. 208°.

$C_9H_{10}N_4O$  (190.2) Ber. C 56.83 H 5.30 N 29.46 O 8.41

Gef. C 56.97 H 5.38 N 29.39 O 8.92

*2-Azido-4-oxo-9-methyl-4H-pyrido[1.2-a]pyrimidin (11)*: 7.0 g (37 mMol) **10** wurden in 10 ccm 2*n* HCl gelöst und 5.0 g (72 mMol) *Natriumnitrit* in 10 ccm Wasser zugefügt. Den roten Niederschlag kristallisierte man aus Äthanol um. 6.5 g (89%); Schmp. 163°. — IR: 2170/cm ( $N_3$ ).

$C_9H_7N_5O$  (201.2) Ber. C 53.73 H 3.51 N 34.81 O 7.95

Gef. C 53.74 H 3.68 N 34.56 O 8.26

*4-Oxo-9-methyl-2-[ $\nu$ -triazolyl-(1)]-4H-pyrido[1.2-a]pyrimidin (12)*: Auf 3.5 g (17.4 mMol) **11** in 50 ccm Aceton preßte man im Rührautoklaven techn. *Acetylen* (12–15 at) aus der Stahlflasche und erhitze unter Rühren 2 Stdn. auf 120°. Danach wurde das Solvens abgedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. 1.0 g (25%); Schmp. 196°.

$C_{11}H_9N_5O$  (227.2) Ber. C 58.14 H 3.99 N 30.82 O 7.04

Gef. C 57.93 H 3.90 N 31.12 O 7.57

*3,3'-Azo-s-triazolo[3.4-a]isochinolin (14)* und *3-Amino-s-triazolo[3.4-a]isochinolin (15)*: **13** wurde mit *Acetylen* (12 at) wie bei der Thermolyse von **13**<sup>6)</sup> behandelt. Ausb. 8% **15** mit Schmp. 277–280° und 72% **14**. Beide Verbindungen wurden durch IR-Vergleich identifiziert.