

Hans Reimlinger, Willy R. F. Lingier und Robert Merényi

Kondensierte Isochinoline, II¹⁾

Struktur und Stabilität der *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinoline

Aus Union Carbide European Research Associates, B-1180 Brüssel

(Eingegangen am 3. August 1970)

Die strukturellen Beziehungen zwischen Trifluormethyl-Derivaten des *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinolins (1) und seinem [5,1-*a*]-Isomeren (2) wurden durch oxydativen Abbau zur identischen Säure (4) aufgezeigt. Reaktionen von *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinolinen mit Basen oder Säuren sowie ihre thermische Behandlung zeigten, daß unter den üblichen Darstellungsbedingungen keine Umlagerung zu den [5,1-*a*]-Isomeren stattfinden kann. Zur Charakterisierung des *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinolins und seiner Derivate eignen sich besonders die NMR-Spektren. Das Proton in 3-Stellung weist sauren Charakter auf und kann sowohl im basischen als auch im sauren Medium gegen Deuterium ausgetauscht werden.

Condensed Isoquinolines, II¹⁾

Structure and Stability of *s*-Triazolo[3,4-*a*]isoquinolines

The structural relationship between trifluoromethyl derivatives of *s*-triazolo[3,4-*a*]isoquinoline and its [5,1-*a*]-isomer was demonstrated by oxidative degradation to the identical acid. Reactions of *s*-triazolo[3,4-*a*]isoquinolines with bases or acids as well as their thermal treatment revealed that isomerization cannot take place under the conditions of their preparation. For the characterization of *s*-triazolo[3,4-*a*]isoquinoline and its derivatives the n. m. r. spectra are particularly suitable. The proton in 3-position shows an acidic character and can be exchanged for deuterium in acidic and basic solution.

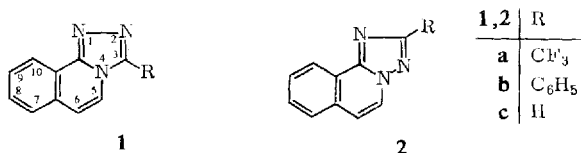
A. Stabilität des *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinolin-Systems

Kürzlich beschrieben wir verschiedene Synthesen von *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinolinen (1)¹⁾. Sie wurden unter sauren oder schwach alkalischen Bedingungen und meist bei erhöhter Temperatur durchgeführt. Da kondensierte Triazole ähnlicher Struktur mehr oder weniger leicht thermisch oder unter dem Einfluß von Alkali oder Säuren umgelagert werden²⁾, versuchten wir zu zeigen, daß unter den Darstellungsbedingungen keine Umlagerung in die [5,1-*a*]-Isomeren (2) stattfand. Isomerisierungen dieser Art waren bislang nicht umkehrbar. Die Beobachtung, daß bei Durchführung derselben

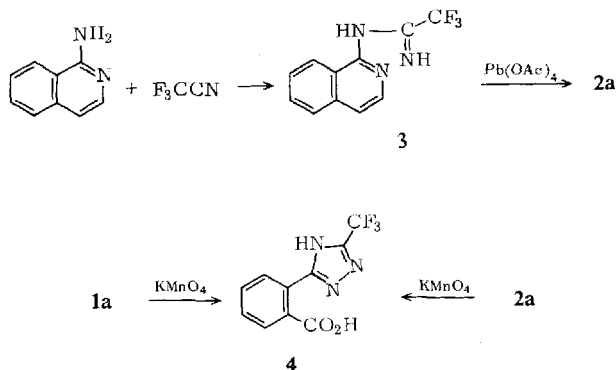
¹⁾ I. Mittel.: H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle und W. R. F. Lingier, Chem. Ber. 103, 1960 (1970).

²⁾ 2a) C. F. H. Allen, H. R. Beilfuss, D. M. Burness, G. A. Reynolds, J. F. Tinker und J. A. van Allan, J. org. Chemistry 24, 779, 787, 793, 796 (1959); C. F. H. Allen, G. A. Reynolds, J. F. Tinker und L. A. Williams, ebenda 25, 361 (1970); K. Sirakawa, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 78, 1395 (1958); 79, 1487 (1969); 80, 956, 1542 (1960); G. W. Miller und F. L. Rose, J. chem. Soc. [London] 1963, 5642; 1965, 3357, 3369; 2b) K. T. Potts, H. R. Burton und S. K. Roy, J. org. Chemistry 31, 265 (1966).

Reaktionen unter strengeren Bedingungen dasselbe Produkt erhalten wurde, war jedoch kein Strukturbeweis für das „stabile“ [5.1-*a*]-Isomere. Wir versuchten daher, ein Isomeres **2** auf unabhängigem Wege zu synthetisieren.



Die von *Bower* und *Ramage*³⁾ erstmalig durchgeführte Synthese eines kondensierten Triazol-Systems durch oxydative Cyclisierung eines entsprechenden Amidins ließ sich auch auf das Isochinolin-System übertragen. Die erforderlichen Amidine wurden aus 1-Amino-isochinolin und dem entsprechenden Nitril bereitet⁴⁾. Trifluoracetonitril reagierte bereits bei Raumtemperatur ohne Katalysator zum Amidin **3**, das durch oxydative Cyclisierung mit Bleitetraacetat in 2-Trifluormethyl-*s*-triazolo[5.1-*a*]-isochinolin (**2a**) übergeführt wurde und das verschieden war von dem von uns bereits beschriebenen¹⁾ 3-Trifluormethyl-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin (**1a**). Die strukturellen Beziehungen zwischen beiden Isomeren gaben sich beim oxydativen Abbau zur identischen Säure **4** zu erkennen. Mit Kaliumpermanganat in Pyridin/Wasser entstand aus beiden Verbindungen in fast quantitativer Ausbeute 3-Trifluormethyl-5-[*o*-carboxyphenyl]-*s*-triazol (**4**).



Die mit **1a–c** durchgeführten Reaktionen mit Basen oder Säuren zeigten, daß unter den Darstellungsbedingungen¹⁾ keine Umlagerung stattfinden konnte. **1a–c** wurden nach 72stdg. Erhitzen in Piperidin auf 160° im Druckrohr quantitativ zurückgewonnen⁵⁾. **1b** wurde weder bei 60stdg. Erhitzen in siedender, 10proz. Natronlauge noch bei 24stdg. Erhitzen in siedender, 50proz. Natronlauge isomerisiert, sondern praktisch quantitativ zurückgewonnen⁵⁾. **1a** erlitt bei 60stdg. Erhitzen in 10proz. Natronlauge Ringöffnung⁶⁾. Neben nicht identifizierten Spaltprodukten entstand

³⁾ *J. D. Bower* und *G. R. Ramage*, *J. chem. Soc. [London]* **1957**, 4506.

⁴⁾ Über weitere Synthesen von *s*-Triazolo[5.1-*a*]isochinolin wird später berichtet.

⁵⁾ Bei sämtlichen Isomerisierungsversuchen wurden die Fraktionen dünnschichtchromatographisch mit dem Isomeren verglichen.

⁶⁾ Über Ringöffnungsreaktionen dieser Art wird in einer späteren Mitteil. berichtet.

Isocarbostryl, das in 49proz. Ausbeute isoliert wurde. Das isomere **2a** konnte nicht nachgewiesen werden⁵⁾. Nach 48stdg. Erhitzen von **1c** in siedender, 10proz. Natronlauge zeigte das Dünnschichtchromatogramm Spuren des Isomeren **2c**⁷⁾ an. **1c** wurde jedoch praktisch quantitativ zurückerhalten. Nach 16stdg. Erhitzen von **1c** in siedendem 2.5*n* Natriumäthylat konnte jedoch keine Spur des Isomeren entdeckt werden.

Auf den entscheidenden Einfluß der Elektronendichte am C-5 auf die Isomerisierungstendenz kondensierter *s*-Triazole wiesen bereits *Potts et al.*^{2b)} hin. Der für *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinolin berechnete *q*-Wert^{8,9)} liegt zwischen dem des Pyridin-Analogen und dem des Pyrazin-Derivates (Tab. 1), dem beobachteten Gang^{2b)} der Isomerisierungstendenz folgend.

Tab. 1. π -Elektronendichten in 5-Stellung kondensierter *s*-Triazole

Verbindung	<i>q</i> -Wert ⁹⁾
<i>s</i> -Triazolo[4.3- <i>c</i>]pyrimidin	0.779 ^{a)}
<i>s</i> -Triazolo[4.3- <i>a</i>]pyrimidin	0.830 ^{a)}
<i>s</i> -Triazolo[4.3- <i>a</i>]pyridin	0.908 ^{a)}
<i>s</i> -Triazolo[3.4- <i>a</i>]isochinolin	0.920 ^{b)}
<i>s</i> -Triazolo[4.3- <i>a</i>]pyrazin	0.926 ^{a)}

a) Werte berechnet von S. L. Cooke, Jr. 2b).

Beim Einsatz starker Basen und relativ hoher Temperatur erfolgte jedoch, abhängig von der Substitution, mehr oder weniger leicht Isomerisierung oder (und) Spaltung des Triazol-Ringes, wie in einer nachfolgenden Arbeit gezeigt werden wird.

Sämtliche Versuche einer thermischen Isomerisierung der *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinoline verliefen negativ. **1a** und **1b** wurden nach 60stdg. Erhitzen in siedendem Trichlorbenzol (225°) quantitativ wiedergewonnen⁵⁾, und **1c** zeigte nach 16stdg. Erhitzen auf 160° (Schmp. 131 – 133°) unter Stickstoff keine Veränderung⁵⁾. Diese Stabilität war jedoch nicht überraschend, denn bislang wurde eine thermische Isomerisierung kondensierter Triazolo-Derivate nur dann beobachtet, wenn die Ringöffnungsprodukte eine Mesomerie-Stabilisierung erfahren, wie z. B. im Falle kondensierter Pyrimidone¹⁰⁾. Auch bei den *s*-Triazolo[4.3-*c*]chinazolinen¹¹⁾, den Benzo-Analogen Triazolo-pyrimidonen, wäre eine entsprechende thermische Isomerisierung zum [1.5-*c*]-Isomeren zu erwarten.

In physikalischer Hinsicht eignen sich besonders die NMR-Spektren zur Charakterisierung der *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinoline. Zur besseren Übersicht werden im folgenden die Spektren einer Anzahl von Derivaten diskutiert, deren Darstellung z. T. noch nicht beschrieben wurde¹²⁾.

⁷⁾ Die unabhängige Darstellung von **2c** erfolgte durch Isomerisierung von **1c** unter strengeren Bedingungen nach C. Hoogzand, unveröffentlicht.

⁸⁾ J. M. Gilles und G. Anthoine, unveröffentlicht. Das Moleküldiagramm von **1c** wird in der nachfolgenden Mitteil. beschrieben.

⁹⁾ M. J. S. Dewar, The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry, S. 92, McGraw-Hill Book Comp., New York 1969.

¹⁰⁾ H. Reimlinger und M. A. Peiren, Chem. Ber. **103**, 3266 (1970).

¹¹⁾ G. S. Sidhu, G. Thyagarajan und N. Rao, Naturwissenschaften **50**, 732 (1963); R. Huisgen, H. J. Sturm und M. Seidel, Chem. Ber. **94**, 1555 (1966).

¹²⁾ S. nachfolgende Mitteilungen.

B. Spektroskopische Eigenschaften der *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinoline

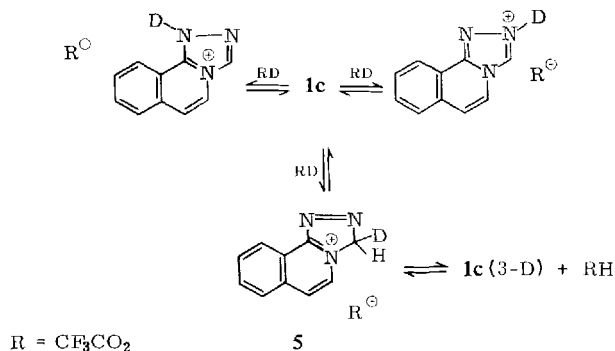
a) *UV-Spektren*: Die UV-Spektren der *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinoline erinnern erwartungsgemäß viel mehr an die der Isocarbostyrile als an die der Isochinoline¹⁾. Man findet wie bei den Isocarbostyriolen vier Gruppen von Banden im ungefähr gleichen Bereich (s. Tab. 2). Die β -Banden liegen relativ kurzwellig mit Maxima z. T. < 200 bis 211 nm, und der Bereich der ρ -Banden reicht von 220 bis 256 nm mit λ_{\max} hoher Intensität zwischen 240 und 249 nm ($\epsilon = 38-48 \times 10^3$). Zu den α -Banden gehören drei Maxima zwischen 259 und 289 nm ($\epsilon = 3.0-8.8 \times 10^3$).

b) *IR-Spektren*: In den IR-Spektren von neun untersuchten *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinolininen treten sieben charakteristische Absorptionen hervor, die in den Bereichen von 1634–1649, 1515–1529, 1475–1495, 1430–1461, 1396–1430, 1354–1381 und 952–961/cm liegen, und zwar mit wechselnder Intensität.

c) *NMR-Spektren*: In Tab. 3 sind die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten aus den NMR-Spektren von 23 *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinolininen wiedergegeben. Sie sind durch die folgenden charakteristischen Merkmale ausgezeichnet: Hoher Wert der Kopplungskonstanten $J_{5,6}$, Signal für 3-H bei niedrigem Feld ($\tau < 1$) und Fern-Kopplung $^5J_{6,10}$.

Wie bereits gezeigt¹³⁾, fügt sich der hohe Wert für $J_{5,6}$ (7.0–7.5 Hz) zwanglos in die Reihe der Isocarbostyrile und 1.2-kondensierten Isochinoline ein. Der so angezeigte hohe Doppelbindungscharakter der 5.6-Bindung wurde außerdem durch spezifische Reaktionen bestätigt¹²⁾.

Das Auftreten des 3-H-Signals bei tiefem Feld (τ 0.6–0.9) weist auf den sauren Charakter des Protons hin. In CD₃OD-Lösung wurden bei 35° in 15 Std. 50% der 3-H-Protonen ausgetauscht¹⁴⁾. In saurer Lösung, in CF₃CO₂D, verlor das 3-H-Signal bei 100° erst nach 75 Std. die Hälfte seiner Intensität. Im basischen Medium (CH₃OD/CD₃ONa) gelangte man zu demselben Austauschgrad bereits nach 3 Minuten.



¹³⁾ H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle, G. S. D. King, W. R. F. Lingier und R. Merényi, Chem. Ber. 103, 1918 (1970).

¹⁴⁾ Im Gegensatz zum 5-H-Austausch bei den [5.1-*a*]-Isomeren. Über die charakteristischen Spektraldaten der [5.1-*a*]-Isomeren wird später⁴⁾ berichtet.

Tab. 2. UV-Absorptionsbanden (nm) und ϵ -Werte (in Klammern) der Spektren von *s*-Triazolol[3,4-*a*]isochinolinen in Äthanol

<i>s</i> -Triazolol- [3,4- <i>a</i>]- isochinolin	unsubstituiert	3-Methyl-	3-Trifluor- methyl-	3-Chlor- ¹⁵⁾	5-Chlor-	6-Chlor-	7-Chlor- ¹²⁾
β -Banden	201 (14 250)	Max < 200 210s *) (12150)	Max < 200	203 (16350)	Max < 200 206s (15250)	211 (16 550)	Max < 200 210s (13050)
p-Banden	237 (41 200) 241 (42 700) 244 (41 100)	236 (29 000) 242 (37 750) 248 (38 100)	232 (40 250) 240 (42 400) 245 (34 350)	235s (35 200) 241 (44 400) 249 (45 730)	238 (43 100) 244 (48 300) 252 (14 580)	220 (15 000) 240 (41 000) 247 (44 500) 256s (15 000)	243 (38 600) 249 (42 600)
α -Banden	263 (7080) 270 (6270) 283 (3230)	268 (5600) 276 (5030) 289 (3030)	260 (8830) 270 (8350) 280 (5160)	267 (8540) 277 (6530) 288 (3740)	269 (8540) 278 (8930) 288 (6660)	268 (6900) 278 (6000) 288s (3590)	259 (8375) 269 (6710) 288 (4260)
α' -Banden	305 (1710) 319 (1650)	303 (1520) 321 (1250)	292 (1420) 305 (2300) 318 (2630)	308 (2055) 321 (1775)	309 (1735) 321s (1250) 322 (1528)	309 (1540) 322 (1040)	312 (1300) 326 (1145)

*) s — Schulter.

15) G. S. Siddhu, S. Naqvi und D. S. Jyengar, Ind. J. chem. **3**, 158 (1966).

Tab. 3. NMR-Signale (τ -Werte in ppm) und Kopplungskonstanten ($J_{5,6}$) von *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinolinen in DMSO- d_6 ^{a)}

<i>s</i> -Triazolo[3.4- <i>a</i>]- isochinolin	3-H ^{b)}	5-H ^{c)}	6-H ^{c)}	7-H ^{d)}	8-H ^{d)}	9-H ^{d)}	10-H ^{d)}	$J_{5,6}$
(unsubstituiert)	0.62	1.60	2.63	-----	2.1 - 2.3	-----	1.42	7.3
3-Methyl-	---	1.87	2.72	-----	2.2 - 2.3	-----	1.50	7.3
3-Methylmercapto- ¹²⁾	---	1.92	2.65	-----	2.0 - 2.45	-----	1.50	7.0
3-Brom- ¹²⁾	---	1.90	2.54	-----	2.1 - 2.3	-----	1.50	7.4
3-Chlor- ¹⁵⁾	---	1.90	2.62	-----	2.1 - 2.3	-----	1.53	7.4
3-Äthyl-	---	1.79	2.68	-----	2.1 - 2.3	-----	1.43	7.2
3-Trifluormethyl-	---	1.58	2.35	-----	1.9 - 2.2	-----	1.33	7.2
3-Amino-	---	1.99	2.88	-----	2.25 - 2.35	-----	1.62	7.3
3-Äthoxycarbonyl-	---	1.18	2.41	-----	2.0 - 2.2	-----	1.25	7.4
5-Chlor-	0.73	---	2.53 ^{b)}	-----	2.3	-----	1.55	---
5-Methoxy- ¹²⁾	0.70	---	3.33 ^{b)}	-----	2.15 - 2.35	-----	1.48	---
5-Piperidino- ¹²⁾	0.90	---	3.30 ^{b)}	-----	2.2 - 2.4	-----	1.42	---
6-Chlor-	0.85	1.33 ^{b)}	---	---	2.1	-----	1.42	---
7-Chlor- ¹²⁾	0.72	1.58	2.59	---	2.2	-----	1.50	7.5
7-Brom- ¹²⁾	0.73	1.59	2.62	---	2.03 ^{e)}	2.40 ^{f)}	1.48	7.5
7-Nitro-	0.60	1.41	2.33	---	1.54 ^{e)}	1.98 ^{f)}	1.08	7.3
7-Amino- ¹²⁾	0.67	1.65	2.38	---	2.92 ^{e)}	2.43 ^{f)}	2.10	7.5
8-Methoxy-	0.75	1.65	2.73	2.57	---	2.62	1.52	7.3
9-Methoxy-	0.70	1.73	2.74	2.15	2.60	---	1.97	7.4
9-Hydroxy-	0.74	1.81	2.76	2.20	2.68	---	2.01	7.4
9-Chlor-	0.66	1.60	2.64	2.01 ^{b)}	2.20 ^{e)}	---	1.51	7.3
8,9-Dimethoxy- ¹²⁾	0.93	1.85	2.86	2.62 ^{b)}	---	---	2.10 ^{b)}	7.0
5-Chlor-3-methyl-	---	---	2.65 ^{b)}	-----	2.2	-----	1.5	---

a) Bei der Bezeichnung der Multiplizität sind Kopplungskonstanten von $J = 0.5$ Hz vernachlässigt. b) Singulett. c) Dublett. d) Multiplett. e) Doppel-Dublett. f) Triplett.

Die Metallierung von *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinolin in 3-Stellung bei -70° mit Butyllithium¹⁶⁾ steht ebenfalls im Einklang mit dem basenkatalysierten Deuterium-Austausch. Ob dabei das freie Anion auftritt, sei jedoch dahingestellt.

Der Deuterium-Austausch in Gegenwart schwacher oder starker Säuren erfolgt sehr wahrscheinlich über das Chinoliniumsalz.

Zur Festlegung der Substituentenstellung sind neben den bisher betrachteten Eigenschaften der Spektren (Singulett für 3-H bei $\tau \approx 0.7$, AB-Quartett von 5-H und 6-H mit $J_{5,6} \approx 7.3$ Hz) noch die folgenden erwähnenswert: So beobachtet man für 10-H ein Multiplett bei $\tau \approx 1.5$ (wenn kein Substituenteneffekt vorliegt), während die Signale von 7-H, 8-H und 9-H meistens überlappt sind. Substitutionen in 7-, 8- und 9-Stellung geben sich eindeutig durch Abschirmeffekt und Multiplizität zu erkennen. Die Fern-Kopplung $^5J_{6,10} = 0.3 - 0.5$ Hz beobachtet man bei allen Verbindungen, und zwar meistens als geringe Verbreiterung der Banden des 6-H-Dubletts.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden von Herrn *F. E. Goes* in unserem Institut nach der Ultramikro-Schnellmethode¹⁷⁾ durchgeführt. Die Registrierung der IR-Spektren geschah mit einem Perkin-Elmer-Gerät PE 21. Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian A 60 (TMS als innerer Standard) aufgezeigt. Die UV-Spektren wurden mit einem Cary 14 registriert.

¹⁶⁾ Über metallorganische Reaktionen dieser Lithium-Verbindung sowie deren Stabilität wird gesondert berichtet.

¹⁷⁾ *W. Walisch*, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

N-[*Isochinolyl*-(1)]-trifluoracetamidin (**3**): In die Lösung von 14.4 g (0.10 Mol) *l*-Aminoisochinolin in 200 ccm Acetonitril leitete man langsam unter Rühren 15.0 g (0.16 Mol) *Trifluoracetonitril* ein. Danach ließ man 65 Stdn. bei Raumtemp. stehen, verdampfte das Solvens und kristallisierte aus wenig Cyclohexan um. 17.9 g (75%); Schmp. 58–59°.

$C_{11}H_8F_3N_3$ (239.2) Ber. C 55.23 H 3.37 N 17.57 Gef. C 55.11 H 3.60 N 17.18

2-Trifluormethyl-*s*-triazolo[5.1-*a*]isochinolin (**2a**): 11.2 g (47 mMol) **3** und 51 g (115 mMol) *Bleitetetraacetat* (15% Essigsäure-Gehalt) in 750 ccm Benzol erhitzte man 20 Min. unter Rühren und unter Rückfluß, kühlte auf Raumtemp. ab, filtrierte und wusch das Filtrat mit 30proz. Natronlauge. Die Benzol-Schicht trennte man ab, trocknete und verdampfte das Solvens. Den Rückstand chromatographierte man über Silicagel. Mit Äther/Cyclohexan (1 : 5) eluierte man 4.0 g (36%) **3** und danach **2a**, das aus Cyclohexan umkristallisiert wurde. 2.91 g (40%, ber. auf umgesetztes **3**); Schmp. 130–132°.

$C_{11}H_6F_3N_3$ (237.2) Ber. C 55.69 H 2.55 N 17.72 Gef. C 55.40 H 2.74 N 16.89

3-Trifluormethyl-5-[*o*-carboxy-phenyl]-*s*-triazol (**4**)

a) Aus **1a**: Zu 4.0 g (17 mMol) 3-Trifluormethyl-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin (**1a**) in 100 ccm Pyridin fügte man während 1 Stde. unter Rühren bei Raumtemp. 14.0 g (88 mMol) *Kaliumpermanganat* in 400 ccm Wasser, rührte noch 30 Min. bei Raumtemp. und säuerte unter Kühlung mit 50proz. *Schwefelsäure* an. Die mit Wasserstoffperoxid entfärbte Lösung extrahierte man kontinuierlich mit Äther. Nach Abdampfen des Äthers aus Benzol 3.81 g (96%); Schmp. 207°.

$C_{10}H_6F_3N_3O_2$ (257.2) Ber. C 46.70 H 2.35 N 16.34 Gef. C 46.63 H 2.51 N 16.18

b) Aus **2a**: Wie oben. Ausb. 98% vom Schmp. 207°; identifiziert durch IR-Vergleich.

Isomerisierungsversuche

Unter alkalischen Bedingungen

a) Mit *Piperidin*: 10 mMol **1a** (oder **1b**, **1c**) und 85 ccm (0.86 Mol) *Piperidin* erhitzte man im Druckrohr 72 Stdn. auf 160°, dampfte ein und untersuchte den Rückstand dünnschichtchromatographisch auf Silicagel. Entwickelt wurde im Falle von **1a** und **2a** mit Chloroform/Benzol (15 : 85), bei **1b**, **1c**, **2b** und **2c** mit Isopropylalkohol/Benzol (10 : 90). Die Ausgangsprodukte wurden praktisch quantitativ zurückgewonnen. **2a**, **2b** oder **2c** konnten nicht nachgewiesen werden.

b) Mit 10proz. *Natronlauge*: 2.0 g (8.4 mMol) **1a** erhitzte man in 100 ccm (0.25 Mol) wäßriger, 10proz. *Natronlauge* 60 Stdn. unter Rückfluß, kühlte ab, filtrierte den Niederschlag und extrahierte das Filtrat mit Chloroform. Niederschlag und Chloroform-Rückstand wurden vereint aus Benzol umkristallisiert: 0.60 g (49%) *Isocarboxystyryl* vom Schmp. 209–210° (Lit.¹⁸⁾: 209–210°), identifiziert durch IR-Vergleich mit authent. Produkt. In den Dünnschichtchromatogrammen (s. oben) der Fraktionen war **2a** nicht nachweisbar.

Entsprechend wurden 2.4 g (10 mMol) **1b** in 100 ccm (0.25 Mol) wäßriger, 10proz. *Natronlauge* erhitzt und aufgearbeitet. Im Dünnschichtchromatogramm (s. oben) konnte **2b** nicht nachgewiesen werden. **1b** wurde praktisch quantitativ zurückerhalten.

1.7 g (10 mMol) **1c** erhitzte man 48 Stdn. in 100 ccm (0.25 Mol) wäßriger, 10proz. *Natronlauge* und arbeitete wie oben auf. **1c** wurde prakt. quantitativ zurückgewonnen. Das Dünnschichtchromatogramm (s. oben) zeigte die Anwesenheit von Spuren von **2c**¹⁾ an.

¹⁸⁾ A. E. Tschitschibabin und A. I. Kourssanova, J. Russ. phys. chem. Soc. **62**, 1211 (1930), C. A. **25**, 2727 (1931).

c) Mit 50proz. Natronlauge: 2.4 g (10 mMol) **1b** erhitzte man 24 Stdn. in 100 ccm (1.25 Mol) wäßriger, 50proz. Natronlauge unter Rückfluß. **1b** wurde praktisch quantitativ zurückgewonnen; im Dünnschichtchromatogramm (s. oben) konnte **2b** nicht entdeckt werden.

d) Mit 2.5 n Natriumäthylat: 1.7 g (10 mMol) **1c** erhitzte man 16 Stdn. in einer 2.5 n NaOC_2H_5 -Lösung in Äthanol unter Rückfluß. Danach fügte man Wasser zu, dampfte ein und extrahierte den Rückstand mit Chloroform. Aus dem Extrakt wurde **1c** praktisch quantitativ zurückgewonnen. In den Dünnschichtchromatogrammen (s. oben) der Fraktionen war **2c** nicht nachweisbar.

Unter sauren Bedingungen

1 g **1a** (oder **1b**, **1c**) erhitzte man 20 Stdn. in 250 ccm konz. Salzsäure (d 1.19) unter Rückfluß, dampfte ein, machte den Rückstand alkalisch und extrahierte mit Chloroform. Aus dem Extrakt wurden ca. 80% **1a** (oder **1b**, **1c**) zurückgewonnen. **2a** (oder **2b**, **2c**) war in den Dünnschichtchromatogrammen nicht nachweisbar.

Thermisch

a) 0.5 g **1a** (oder **1b**) erhitzte man in 50 ccm Trichlorbenzol 60 Stdn. unter Rückfluß und verdampfte anschließend das Solvens. Quantitat. Ausb. an **1a** (oder **1b**). Im Dünnschichtchromatogramm war **2a** (oder **2b**) nicht nachweisbar.

b) 0.5 g **1c** erhitzte man 16 Stdn. unter Stickstoff auf 160°; es trat keine Veränderung ein, wie dünnschichtchromatographisch gezeigt wurde.

[279/70]