

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

Kondensierte Isochinoline, VI¹⁾

Reaktionen von 3-Oxo- und 3-Thioxo-2.3-dihydro-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin

Aus Union Carbide European Research Associates, B-1180 Brüssel*)

(Eingegangen am 12. Juli 1971)

Die Alkylierung des 3-Oxo-2.3-dihydro-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolins (**1**) mit Diazomethan führt zum *N*-Methyl-Derivat **2**, während die 3-Thioxo-Verbindung **9** mit Diazomethan oder Dimethylsulfat das *N*-Methyl- und das *S*-Methyl-Derivat liefert. Letzteres wird unter sauren Bedingungen selektiv zum Sulfon **7** oxydiert und **9** unter basischen Bedingungen in das Disulfid **11** übergeführt. α,ω -Dibrom-alkane ($\text{Br}[\text{CH}_2]_n\text{Br}$) reagieren mit **9**, unabhängig von *n*, zu cyclischen Oniumbromiden **12**, *n* = 2; *n* = 3 oder (und) den Substitutionsprodukten **13**, *n* = 2; *n* = 3, **14**, *n* = 2; *n* = 4, und **15**, *n* = 4; *n* = 5; *n* = 6, deren Strukturen mit Hilfe der NMR- und IR-Spektren gesichert werden.

Condensed Isoquinolines, VI¹⁾

Reactions of 3-Oxo- and 3-Thioxo-2.3-dihydro-*s*-triazolo[3.4-*a*]isoquinoline

Alkylation of 3-oxo-2.3-dihydro-*s*-triazolo[3.4-*a*]isoquinoline (**1**) with diazomethane leads to the *N*-methyl derivative **2** whereas the 3-thioxo compound **9** reacts with diazomethane or dimethyl sulfate to give the *N*-methyl and the *S*-methyl derivative. The latter is selectively oxidized to the sulfone **7** under acidic conditions and **9** is transformed into the disulfide **11** under basic conditions. α,ω -Dibromoalkanes ($\text{Br}[\text{CH}_2]_n\text{Br}$) react with **9**, not depending on *n*, to give cyclic onium bromides **12**, *n* = 2; *n* = 3, or (and) the substitution products **13**, *n* = 2; *n* = 3, **14**, *n* = 2; *n* = 4, and **15**, *n* = 4; *n* = 5; *n* = 6. Their structures are assigned with the help of n.m.r and i.r. spectra.

3-Oxo-2.3-dihydro-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin (**1**) wird aus 1-Hydrazino-isochinolin auf vier verschiedenen Wegen mit Ausbeuten von 42–81% bereitet²⁾. Wir fanden, daß **1** mit Diazomethan zu 85% zum *N*²-Methyl-Derivat **2** reagierte. Das bereits aus 3-Brom-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin (**4**)³⁾ und Natriummethylat in Methanol dargestellte isomere 3-Methoxy-Derivat **5**⁴⁾ wurde hier nicht isoliert. Aus **1** und Methylisocyanat bereiteten wir das cyclische Semicarbazid **3** (76% Ausb.). Die NMR-Spektren von **2** und **5** unterschieden sich charakteristisch¹⁾. So wies u.a. das Signal

*) Anfrage nach Sonderdrucken bei H. R., B-1160 Brüssel, Clos des Mésanges 41, Belgien.

¹⁾ V. Mittel.: H. Reimlinger, W. R. F. Lingier, J. J. M. Vandewalle und R. Merényi, Chem. Ber. **104**, 3947 (1971), vorstehend.

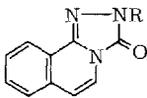
²⁾ H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle und W. R. F. Lingier, Chem. Ber. **103**, 1960 (1970).

³⁾ H. Reimlinger, Chem. Ber. **103**, 1900 (1970).

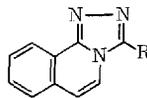
⁴⁾ G. S. Sidhu, S. Naqui und D. S. Iyengar, Indian J. Chem. **3**, 158 (1966).

von 6-H im Falle des 2.3-Dihydro-Derivates einen höheren τ -Wert¹⁾ auf als bei 5. Ebenso fand man für die *N*-Methyl-Protonen einen höheren τ -Wert (6.39) als für die *O*-Methyl-Protonen (5.70) (s. Versuchsteil). Die infrarote Carbonylbande von 2 erschien bei 1712/cm (von 1 bei 1730/cm), die beiden Carbonylbanden von 3 traten bei 1710 und 1730/cm auf.

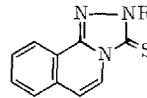
3-Thioxo-2.3-dihydro-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin (9) wird aus 1-Hydrazino-isochinolin auf drei verschiedenen Wegen mit Ausbeuten von 20–86% dargestellt²⁾. Es lieferte mit Dimethylsulfat und Natronlauge 81% des 3-Methylmercapto-Derivates 6 und 7% des *N*-Methyl-Derivates 10 und mit Diazomethan, im Gegensatz zu 1, ein Gemisch aus 75% 6 und 9% 10. Die NMR-Spektren der *N*-Alkyl- und *S*-Alkyl-Derivate waren wiederum charakteristisch verschieden (s. Versuchsteil).



	R
1	H
2	CH ₃
3	CO-NHCH ₃



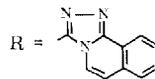
	R
4	Br
5	OCH ₃
6	SCH ₃
7	SO ₂ CH ₃
8	SO ₂ Cl



	R
9	H
10	CH ₃



11



Es gelang im Falle von 6 bzw. 9 Bedingungen zu finden, um Oxydationen bzw. eine Chlorierung⁵⁾ am Substituenten durchzuführen, ohne die empfindliche Doppelbindung⁶⁾ in 5.6-Stellung anzugreifen. So wurde 6 mit Kaliumpermanganat in saurer Lösung selektiv zum Sulfon 7 oxydiert, während 9 mit Kaliumhexacyanoferrat(III) in das Disulfid 11 übergeführt wurde. Letzteres wurde von uns bereits bei der Chlorierung von 6 als Nebenprodukt isoliert⁶⁾. Wie bereits gezeigt wurde⁵⁾, reagierte 9 mit Chlor in Eisessig zum Sulfonsäurechlorid 8.

Aus 9 und α,ω -Dibrom-alkanen waren vier verschiedene Reaktionsprodukte zu erwarten: Die cyclischen Oniumbromide 12 sowie die drei α,ω -Substitutionsprodukte 13–15.

Mit Äthylenbromid entstand unter Einhaltung hoher Verdünnung (bei Zugabe von 9 zum 1.2-Dibrom-äthan) das cyclische Oniumbromid 12, $n = 2$, mit 7% Ausbeute. Daneben wurden 30% 13, $n = 2$, und 21% 14, $n = 2$, isoliert.

⁵⁾ R. Lenaers, A. Deryckere und F. Eloy, *Chim. thérapeut.* **1970**, 239.

S. a. V. M. Beasley, G. G. Overell, V. Petrov und O. Stephenson, *J. Pharmacy Pharmacol.* **10**, 696 (1958).

⁶⁾ H. Reimlinger, J. M. Gilles, G. Anthoine, J. J. M. Vandewalle, W. R. F. Lingier, E. de Ruiter, R. Merényi und A. Hubert, *Chem. Ber.* **104**, 3925 (1971).

Beschreibung der Versuche

2-Methyl-3-oxo-2.3-dihydro-s-triazolo[3.4-a]isochinolin (2): Aus 3.7 g (20 mMol) **1** und 1.5 g (36 mMol) *Diazomethan* in Äther. Ausb. 3.4 g (85%), Schmp. 153–155° (Petroläther 90–100°).

NMR (DMSO- d_6): τ 1.88 (m; 10-H), 2.1–2.5 (m; 5-H, 7-H, 8-H und 9-H), 3.07 (d; 6-H) und 6.39 (s; CH₃); $J_{5,6} \approx 7$ Hz.

C₁₁H₉N₃O (199.2) Ber. C 66.32 H 4.55 N 21.10 Gef. C 66.48 H 4.52 N 21.40

3-Oxo-2-methylcarbamoyl-2.3-dihydro-s-triazolo[3.4-a]isochinolin (3): 2.0 g (11 mMol) **1**, 1.9 g (33 mMol) *Methylisocyanat* und 5 ccm (36 mMol) *Triäthylamin* erhitzte man 16 Stdn. in 100 ccm Benzol, filtrierte bei Raumtemp. ab und kristallisierte aus Benzol um: 2.0 g (76%) **3**. Bei 210–230° erfolgte Zers. zu **1**, das bei 270–271° schmolz. — IR (KBr): 1710 und 1730/cm (CO).

NMR (DMSO- d_6): τ 1.80 (m; 10-H), 2.0–2.8 (m; 7-H, 8-H, 9-H und NH), 2.46 (d; 5-H), 3.10 (d; 6-H) und 7.08 (d; N-CH₃); $J_{5,6} \approx 7$ Hz.

C₁₂H₁₀N₄O₂ (242.2) Ber. C 59.50 H 4.17 N 23.13 Gef. C 60.20 H 4.26 N 23.00

3-Methylmercapto-s-triazolo[3.4-a]isochinolin (6) und *2-Methyl-3-thioxo-2.3-dihydro-s-triazolo[3.4-a]isochinolin (10)*

a) Aus **9** und *Dimethylsulfat*: Zu 44.0 g (0.22 Mol) **9** in 100 ccm (0.26 Mol) 10proz. *Natronlauge* tropfte man bei 0° unter Rühren 20.6 ccm (0.22 Mol) *Dimethylsulfat*. Nach 15 Stdn. Rühren bei Raumtemp. wurde die Paste mit Wasser verdünnt, filtriert und mit Wasser gewaschen. Den Rückstand kristallisierte man aus möglichst wenig Äthanol um: 3.1 g (7%) **10**, Schmp. 192–194°.

IR (KBr): 1340/cm (C–S).

NMR (DMSO- d_6): τ 1.75 (m; 10-H), 2.02 (d; 5-H), 2.0–2.5 (m; 7-H, 8-H und 9-H), 2.75 (d; 6-H) und 6.05 (s; N-CH₃).

C₁₁H₉N₃S (215.3) Ber. C 61.36 H 4.22 N 19.55 Gef. C 61.22 H 4.22 N 19.54

Die äthanol. Mutterlauge dampfte man ein und kristallisierte den Rückstand aus Toluol um: 38.0 g (81%) **6**, Schmp. 140–141°. — NMR (DMSO- d_6): s. l. c.⁸⁾

C₁₁H₉N₃S (215.3) Ber. C 61.36 H 4.22 N 19.55 Gef. C 61.49 H 4.20 N 19.56

b) Aus **9** und *Diazomethan*: 4.00 g (20 mMol) **9** und 1.5 g (36 mMol) *Diazomethan* in 30 ccm Äther ließ man 15 Stdn. bei Raumtemp. stehen, filtrierte ab und arbeitete wie oben auf. Ausbb. 0.38 g (9%) **10** und 3.20 g (75%) **6**; identifiziert durch IR-Vergleich.

3-Methylsulfon-s-triazolo[3.4-a]isochinolin (7): Zu 2.5 g (12 mMol) **6** in 50 ccm Eisessig tropfte man unter Rühren 3.5 g (22 mMol) *Kaliumpermanganat* in 125 ccm Wasser. Überschüss. Permanganat wurde mit Natriumhydrogensulfid-Lösung reduziert. Danach fügte man zerstoßenes Eis zu, filtrierte ab und kristallisierte aus Methanol um: 2.4 g (84%), Schmp. 216°.

C₁₁H₉N₃O₂S (247.3) Ber. C 53.44 H 3.07 N 17.00 Gef. C 53.21 H 3.60 N 16.91

Bis-[s-triazolo[3.4-a]isochinoly(1-3)]-disulfid (11): Zu 5.0 g (25 mMol) **9** in 35 ccm 2*n* NaOH gab man 50 ccm Wasser und unter Rühren tropfenweise eine konz. wäßr. Lösung von *Kaliumhexacyanoferrat(III)*, bis sich kein Niederschlag mehr bildete. Man filtrierte ab, wusch mit Wasser und kristallisierte aus Eisessig um: 3.7 g (74%), Schmp. 230–232° (Lit.⁶⁾: 230–232°).

⁸⁾ H. Reimplinger, W. R. F. Lingier und R. Merényi, Chem. Ber. **103**, 3817 (1970), II. Mittel.

Reaktionen von 9 mit α,ω -Dibrom-alkanen

a) Mit *1,2-Dibrom-äthan*: Zur Suspension von 1.50 g (62 mMol) *Natriumhydrid* in 45 ccm Dimethylformamid (DMF) gab man 10.0 g (50 mMol) **9**, suspendiert in 35 ccm DMF, wobei unter Gasentwicklung eine klare Lösung entstand. Diese wurde zu 10.0 g (53 mMol) *1,2-Dibrom-äthan* in 25 ccm DMF bei 110° während 3 Stdn. unter Rühren langsam zugetropft, danach noch 2 Stdn. auf 110° erwärmt und abgekühlt. Den Niederschlag filtrierte man ab und kristallisierte aus *n*-Butanol um: 3.3 g (30%) *1,2-Bis-[s-triazolo[3,4-a]isochinoly-(3)-mercapto]-äthan* (**13**, *n* = 2), Schmp. 253–256°.

NMR (CF₃CO₂D): τ 1.3 (m; 10-H), 1.65–2.1 (m; restliche Isochinolin-Protonen, mit Dublett bei 2.08 von 6-H), 5.9 (s; CH₂).

C₂₂H₁₆N₆S₂ (428.5) Ber. C 61.65 H 3.76 N 19.61 S 14.96
Gef. C 61.34 H 3.66 N 19.90 S 14.90

Das Filtrat der Dimethylformamidlösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Äther angerieben. Man filtrierte ab, wusch mit Äther und Methanol und kristallisierte aus Acetonitril um: 2.2 g (21%) *1-[3-Thioxo-2,3-dihydro-s-triazolo[3,4-a]isochinoly-(2)]-2-[s-triazolo[3,4-a]isochinoly-(3)-mercapto]-äthan* (**14**, *n* = 2), Schmp. 239–244°.

NMR (CF₃CO₂D): τ 2.71 (d; 6-H), 1.1–2.3 (m; restliche Isochinolin-Protonen), 4.75 (m; CH₂) und 5.72 (m; CH₂) im Verhältnis 1:11:2:2. — IR (KBr): 1335/cm (C=S).

C₂₂H₁₆N₆S₂ (428.5) Ber. C 61.65 H 3.76 N 19.61 Gef. C 61.33 H 3.79 N 20.09

Die äther. Lösungen wurden eingedampft und der Rückstand aus wenig Methanol und Äther umkristallisiert: 1.0 g (7%) *9,10-Dihydro-thiazolo[3'.2':1.5]-s-triazolo[3,4-a]isochinolinium-(11)-bromid* (**12**, *n* = 2), Schmp. 284°.

NMR (CF₃CO₂D): τ 1.42 (m; 1-H), 1.9–2.3 (m; 2-H, 3-H, 4-H und 6-H), 2.40 (d; 5-H), 4.92 (m; 9-H) und 5.38 (m; 10-H).

C₁₂H₁₀N₃S]Br (308.2) Ber. C 46.76 H 3.27 N 13.63 Gef. C 46.54 H 3.46 N 13.42

b) Mit *1,3-Dibrom-propan*: Wie a), aus 10.0 g (50 mMol) **9** und 10.1 g (50 mMol) *1,3-Dibrom-propan*. Die in DMF unlösliche Fraktion bestand aus 7.0 g (44%) *10,11-Dihydro-9H-1,3-thiazino[3'.2':1.5]-s-triazolo[3,4-a]isochinolinium-(12)-bromid* (**12**, *n* = 3), Zers.-P. 320–324°.

NMR (CF₃CO₂D): τ 1.37 (m; 1-H), 1.9–2.3 (m; 2-H, 3-H, 4-H und 6-H), 2.42 (d; 5-H), 5.13 (m; 9-H), 6.22 (m; 10-H) und 7.16 (m; 11-H).

C₁₃H₁₂N₃S]Br (322.2) Ber. C 48.45 H 3.75 N 13.04 Gef. C 48.30 H 3.60 N 12.77

Nach Eindampfen der DMF-Lösung wurden 0.20 g (2%) *1,3-Bis-[s-triazolo[3,4-a]isochinoly-(3)-mercapto]-propan* (**13**, *n* = 3) isoliert; Schmp. 188–190°.

NMR (CF₃CO₂D): τ 1.28 (m; 10-H), 1.65–2.4 (m; 5-H, 6-H, 7-H, 8-H und 9-H), 6.22 (m; CH₂-1 und CH₂-3) und 7.33 (m; CH₂-2) im Verhältnis 2:10:4:2.

C₂₃H₁₈N₆S₂ (442.6) Ber. C 62.49 H 4.07 N 18.73 Gef. C 62.44 H 4.00 N 19.00

c) Mit *1,4-Dibrom-butan*: Wie a), aus 10.0 g (50 mMol) **9** und 10.8 g (50 mMol) *1,4-Dibrom-butan*. Die in DMF unlösliche Fraktion bestand aus 5.5 g (48%) *1-[3-Thioxo-2,3-dihydro-s-triazolo[3,4-a]isochinoly-(2)]-4-[s-triazolo[3,4-a]isochinoly-(3)-mercapto]-butan* (**14**, *n* = 4), Schmp. 305–307° (Pyridin).

NMR (CF₃CO₂D): τ 1.42 (m; 10-H), 2.66 (d; 6-H), 1.7–2.4 (m; restliche Isochinolin-Protonen), 5.42 (m; CH₂-1), 6.30 (m; CH₂-4) und 7.73 (m; CH₂-3 und CH₂-4) im Verhältnis 2:1:9:2:2:4.

C₂₄H₂₀N₆S₂ (456.5) Ber. C 63.15 H 4.42 N 18.41 Gef. C 63.18 H 4.64 N 18.70

Aus den DMF-Lösungen wurden 2.2 g (19%) *1.4-Bis-[3-thioxo-2.3-dihydro-s-triazolo[3.4-a]isochinolyl-(2)]-butan* (**15**, $n = 4$) isoliert; Schmp. 165–167° (Pyridin/Wasser).

NMR (CF₃CO₂D): τ 2.55 (d; 6-H), 5.12 (m; CH₂-1 und CH₂-4) und 7.62 (m; CH₂-2 und CH₂-3).

C₂₄H₂₀N₆S₂ (456.5) Ber. C 63.15 H 4.42 N 18.41 Gef. C 62.76 H 4.26 N 17.91

d) *Mit 1.5-Dibrom-pentan*: Wie a), aus 10.0 g (50 mMol) **9** und 11.5 g (50 mMol) *1.5-Dibrom-pentan*. Es entstand kein Niederschlag. Das Solvens wurde abgezogen und der Rückstand mit Äther und Methanol angerieben, abfiltriert und mit Pyridin extrahiert. Bei Zugabe von Wasser entstand ein Niederschlag, der aus Pyridin mit wenig Wasser umkristallisiert wurde: 0.30 g *1.2-Bis-[3-thioxo-2.3-dihydro-s-triazolo[3.4-a]isochinolyl-(2)]-pentan* (**15**, $n = 5$) (2.5%, ber. auf umgesetztes 1.5-Dibrom-pentan), Schmp. 259.5–261.5°.

NMR (CF₃CO₂D): τ 1.62 (m; 10-H), 1.95 (d; 5-H), 2.1–2.5 (m; 7-H, 8-H und 9-H), 2.76 (d; 6-H), 5.32 (m; CH₂-1 und CH₂-5) und 7.6–8.6 (m; CH₂-2, CH₂-3 und CH₂-4).

C₂₅H₂₂N₆S₂ (470.5) Ber. C 63.82 H 4.71 N 17.86 Gef. C 63.66 H 4.87 N 17.70

Aus den Äther- und Methanollösungen wurden 5.0 g (22 mMol) *1.5-Dibrom-pentan* wiedergewonnen. Die Chromatographie der vereinigten Mutterlaugen lieferte kein kristallines Produkt.

e) *Aus 1.6-Dibrom-hexan*: Wie d), aus 10.0 g (50 mMol) **9** und 12.2 g (50 mMol) *1.6-Dibrom-hexan*. Ausb. 1.2 g (10%) *1.6-Bis-[3-thioxo-2.3-dihydro-s-triazolo[3.4-a]isochinolyl-(2)]-hexan* (**15**, $n = 6$), Schmp. 236–238°.

NMR (CF₃CO₂D): τ 1.60 (m; 10-H), 1.95 (d; 5-H), 2.1–2.5 (m; 7-H, 8-H und 9-H), 2.76 (d; 6-H), 5.36 (m; CH₂-1 und CH₂-6) und 7.5–8.7 (m; CH₂-2, CH₂-3, CH₂-4 und CH₂-5).

C₂₆H₂₄N₆S₂ (484.5) Ber. C 64.45 H 4.99 N 17.35 Gef. C 63.86 H 5.04 N 17.31

Die Chromatographie der vereinigten Mutterlaugen lieferte kein kristallines Produkt.

[274/71]