

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

Kondensierte Isochinoline, VII¹⁾

Synthesen und Reaktionen der *s*-Triazolo[5.1-*a*]isochinoline

Aus Union Carbide European Research Associates, B-1160 Brüssel *)

(Eingegangen am 23. Juli 1971)

s-Triazolo[5.1-*a*]isochinoline (**12**) werden über *N*-[Isochinolyl-(1)]-amidine durch oxydative Cyclocondensation dargestellt. Mit Bleitetraacetat kann die unsubstituierte Verbindung **12d** nicht auf diesem Wege bereitet werden, da Oxydation zum 1-Cyanamino-isochinolin (**13**) erfolgt. Beim Erhitzen des *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinolins (**14**) mit Alkali konkurrieren Isomerisierung zu **12d** und Ringspaltung zum 1-Amino-isochinolin. **12d** tauscht im basischen Medium das Proton in 5-Stellung gegen Deuterium aus und bildet mit Butyllithium ein bei -70° stabiles Li-Salz, das bei 20° unter Bildung von **13** zerfällt. Bei -70° unterliegt es jedoch typischen metallorganischen Reaktionen (zu **16a—e**). Die Verbindungen **12** werden selektiv in 5.6-Stellung hydriert (zu **18**) bzw. oxydiert (zu **19**).

Condensed Isoquinolines, VII¹⁾

Syntheses and Reactions of *s*-Triazolo[5.1-*a*]isoquinolines

s-Triazolo[5.1-*a*]isoquinolines (**12**) are prepared by oxidative cyclocondensation of *N*-(1-isoquinolyl)amidines. The unsubstituted compound **12d** cannot be obtained by oxidation with lead tetraacetate. In this case oxidation to the 1-(cyanamino)isoquinoline (**13**) takes place. When *s*-triazolo[3.4-*a*]isoquinoline (**14**) is heated with alkali competition is observed between the isomerization to **12d** and a ring cleavage to 1-aminoisoquinoline. The proton in 5-position of **12d** can be exchanged by deuterium in basic medium and with butyl lithium a Li-salt is formed which is stable at -70° and decomposes at 20° to form **13**. At -70° **12d** undergoes typical metal organic reactions (to **16a—c**). The compounds **12** are hydrogenated or oxidized selectively in 5.6-position (to **18** and **19**, resp.).

Mit Ausnahme des von uns beschriebenen 2-Trifluormethyl-Derivats **12a**²⁾ sind *s*-Triazolo[5.1-*a*]isochinoline noch unbekannt. Hexahydro- (**A**) und Tetrahydro-Derivate (**B** und **C**) wurden von *Grashey* und Mitarbb.³⁾ beschrieben. Ihre Darstellung

*) Anfrage nach Sonder-

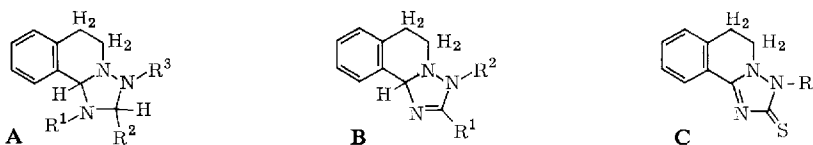
des Mésanges, 41, Belgien.

¹⁾ VI. Mitteil.: *H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle, W. R. F. Lingier und F. Billiau*, Chem. Ber. **104**, 3955 (1971).

²⁾ *H. Reimlinger, W. R. F. Lingier und R. Merényi*, Chem. Ber. **103**, 3817 (1970), II. Mitteil.

³⁾ *R. Grashey und K. Adelsberger*, Angew. Chem. **74**, 292 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 267 (1962); *R. Grashey, H. Leitermann, R. Schmidt und K. Adelsberger*, Angew. Chem. **74**, 491 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 491 (1962).

erfolgte durch 1.3-Dipolare Cycloaddition von Azomethin-iminen der 3.4-Dihydroisochinolin-Reihe an CN-Mehrfachbindungen mit z. T. anschließender thermischer Spaltung.



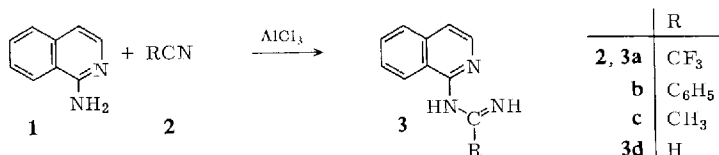
Im folgenden werden Synthesen und Reaktionen sowie spektrale Eigenschaften der *s*-Triazolo[5.1-*a*]isochinoline besprochen.

Synthesen und Reaktionen der *s*-Triazolo[5.1-*a*]isochinoline

Für die Synthese standen bei Beginn unserer Untersuchungen drei Methoden zur Verfügung: Die Isomerisierung unter basischen Bedingungen⁴⁾, ausgehend von *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinolin (**14**) oder dessen Derivaten, die Kondensation von 1.2-Diamino-isochinolinium-Salzen mit Säurederivaten⁵⁾ oder die oxydative Cyclokondensation der entsprechenden Amidine⁶⁾.

Über Isomerisierungsreaktionen der *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinoline wird nachstehend berichtet⁷⁾. Die Übertragung der Aminierungsreaktion von tert. Aminen mit Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure⁸⁾ zur Darstellung entsprechender Hydrazinium-Salze, wie im Falle des Aminopyridins⁵⁾, scheiterte beim 1-Amino-isochinolin. Wir beschränkten daher den Weg über die Amidine.

Im Gegensatz zum Trifluoracetonitril, das bereits ohne Katalysator bei Raumtemperatur mit 1-Amino-isochinolin (**1**) reagiert²⁾, führte die Umsetzung mit Benzonitril (**2b**) unter den von Potts et al.⁵⁾ zur Synthese des Pyridin-Derivates angewandten Bedingungen nicht zum Ziel; es entstand ausschließlich Triphenyl-*s*-triazin. Bei 150° und stöchiometrischem Verhältnis der Komponenten betrug die Ausbeute nur 4%. Die Verwendung eines Solvens (1-Methyl-naphthalin), längere Reaktionszeiten (2 Stdn.) und höhere Temperatur (180–190°) führten bei einem Überschuß an **2b** zur optimalen Ausbeute von 56% *N*-[Isochinolyl-(1)]-benzamidin (**3b**).



⁴⁾ H. Reimlinger, M. A. Peiren und R. Merényi, Chem. Ber. **103**, 3252 (1970); H. Reimlinger und M. A. Peiren, ebenda **103**, 3266 (1970); dort ältere Literatur.

⁵⁾ K. T. Potts, H. R. Burton und J. Bhattacharyya, J. org. Chemistry **31**, 260 (1966).

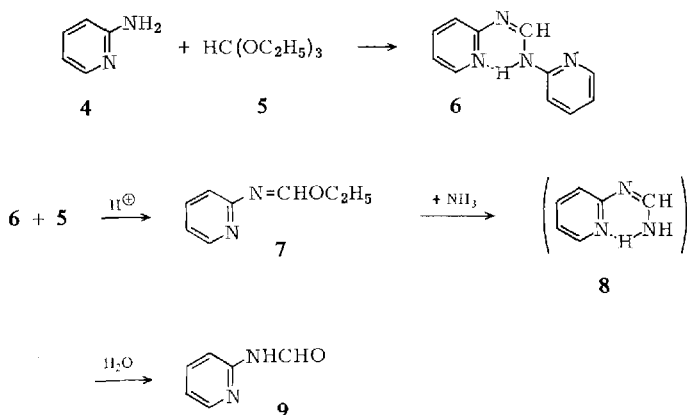
⁶⁾ J. D. Bower und G. R. Ramage, J. chem. Soc. [London] **1957**, 4506.

⁷⁾ H. Reimlinger, W. R. F. Lingier und J. J. M. Vandewalle, Chem. Ber. **104**, 3976 (1971), nachstehend; s. a. C. Hoogzand, Reccuil Trav. chim. Pays-Bas, im Druck.

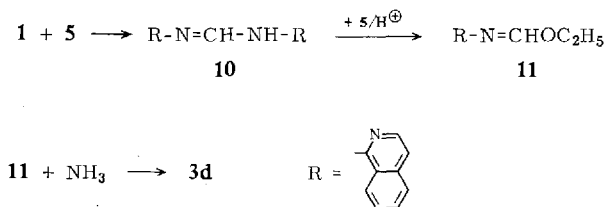
⁸⁾ R. Gösl und A. Mewsen, Chem. Ber. **92**, 252 (1959); Org. Syntheses **43**, 1 (1963); Wellcome Foundation Ltd. (Erf. H. F. Hodson), Brit. Pat. 926249 (1963), C. A. **59**, 11435f (1963); s. a. W. R. Hertler und M. S. Raasch, J. Amer. chem. Soc. **86**, 3661 (1964); dort mehrere Referenzen.

Das Acetamidin **3c** wurde in Benzol im Autoklaven bei 180–190° aus Acetonitril und **1** in 35proz. Ausbeute bereitet.

Die Darstellung der Amidine **3** aus **1** und Imidsäureester-hydrochloriden, wie im Falle des 2-Amino-pyridins⁹⁾, gelang nicht. Zur Synthese des Formamidins **3d** erwies sich ein beim Versuch der Darstellung des entsprechenden Pyridyl-(2)-Derivates **8** erprobter Weg als gangbar. 2-Amino-pyridin (**4**) reagierte mit Orthoameisensäure-triäthylester (**5**) in 60proz. Ausbeute analog wie Anilin¹⁰⁾ zum *N,N'*-Di-[pyridyl-(2)]-formamidin (**6**), welches in saurem Medium mit überschüssigem **5** zu 75% in den Imidsäureester **7** übergeführt wurde.



7 reagierte mit einer bei -10° gesättigten Ammoniaklösung in Äthanol bei Raumtemperatur, wahrscheinlich über das leicht hydrolysierbare **8**, unter Bildung des Formyl-Derivates **9** (Ausb. 50%)¹¹⁾. Entsprechend wurden *N,N'*-Di-[isochinoly(1)]-formamidin (**10**) und daraus der Imidsäureester **11** (84% Ausb., bez. auf **1**) bereitet. Aus diesem entstand dann zu 72% **3d**.

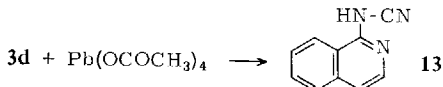
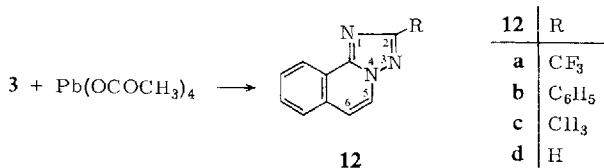


Die Oxydation der Amidine **3b** und **c** zu **12b** bzw. **c** mit Bleitetraacetat⁶⁾ verlief mit guten Ausbeuten (79 bzw. 89%). Wie bereits mitgeteilt²⁾, wurde **3a** viel langsamer oxydiert. Nach 10 Stdn. (30 Min. bei **3b** und **c**) wurde eine Ausbeute von 40% **12a** erzielt. Mit MnO_2 erfolgte keine Reaktion.

⁹⁾ J. Bernstein, B. Steams, E. Shaw und W. A. Lott, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1151 (1947).

¹⁰⁾ R. M. Robrechts und P. G. Vogt, J. Amer. chem. Soc. **78**, 4778 (1956).

¹¹⁾ Wir vermuten Hydrolyse bei der Chromatographie an Silicagel.



Das unsubstituierte *s*-Triazolo[5.1-*a*]isochinolin (**12d**) konnte nicht durch Oxydation von **3d** dargestellt werden. Letzteres lieferte bei der Reaktion mit Bleitetraacetat 40% 1-Cyanamino-isochinolin (**13**), das wir bereits aus 1-Chlor-isochinolin und Natriumcyanamid dargestellt hatten¹²⁾.

Bei 6stdg. Erhitzen von **14** mit Natriumbutylat in siedendem *n*-Butanol ($\approx 140^\circ$) entstanden 29% **1**, 10% **13** und nur dünn-schichtchromatographisch nachweisbare Mengen **12d**. Der Rest bestand aus nicht umgesetztem **14**. Wie ein unabhängiger Versuch zeigte, war **1** nicht aus **13** entstanden. Es ist daher direkt aus **14** gebildet worden in Übereinstimmung mit der beobachteten Ringspaltung seines Li-Salzes¹³⁾. Ebenso ist die Entstehung von **13** auf eine weiter unten besprochene Ringspaltung von **12d** zurückzuführen. Demnach konkurrieren gleichzeitig Isomerisierung und Ringspaltung. Letztere scheint unter den Reaktionsbedingungen zu schnell zu verlaufen, um **12d** in präparativen Mengen zu gewinnen. Dies ist jedoch unter gewissen Bedingungen möglich¹⁴⁾.

Bei der Besprechung der spektralen Eigenschaften der *s*-Triazolo[5.1-*a*]isochinoline im nächsten Abschnitt wird anhand der NMR-Spektren gezeigt, daß das Proton in 5-Stellung von **12d** in D₃COD/NaOCD₃ bei Raumtemperatur in Übereinstimmung mit HMO-Berechnungen¹⁵⁾ rasch gegen Deuterium ausgetauscht wird, während das Proton in 2-Stellung selbst bei 100° unter sonst gleichen Bedingungen langsam substituiert wird.

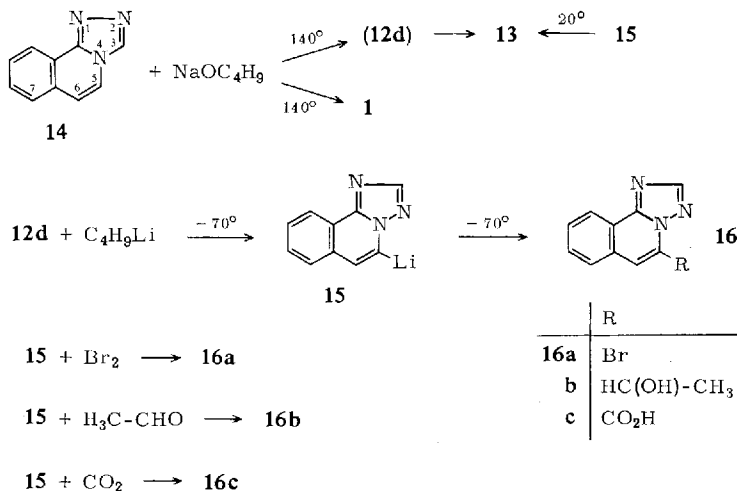
14 tauscht unter den gleichen Bedingungen nur das Proton in 3-Stellung aus²⁾ und liefert mit Butyllithium *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinolyllithium¹³⁾. **12d** reagierte dagegen unter gleichen Bedingungen mit Butyllithium unter Bildung der 5-Lithium-Verbindung **15**. Mit Brom bei -70° liefert **15** 43% des 5-Brom-Derivates **16a**, mit Acetaldehyd 57% des 1-Hydroxy-äthyl-Derivates **16b** und mit CO₂ die Säure **16c** (24%).

¹²⁾ H. Reimlinger, W. R. F. Lingier, J. J. M. Vandewalle und R. Merényi, Chem. Ber. **104**, 3947 (1971), V. Mitteil.

¹³⁾ H. Reimlinger, W. R. F. Lingier und J. J. M. Vandewalle, Chem. Ber. **104**, 3940 (1971), IV. Mitteil.

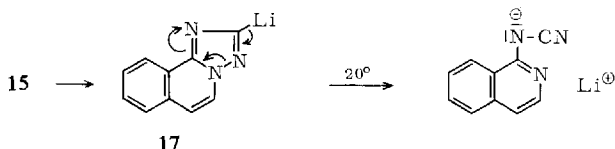
¹⁴⁾ C. Hoogzand, Privatmitteilung. Für die Überlassung eines Musters sei auch an dieser Stelle gedankt.

¹⁵⁾ 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), III. Mitteil.



Im Gegensatz zum 3-Carboxy-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin¹³⁾ erwies sich **16c** als thermisch stabil. Es wurde nach 7stdg. Erhitzen in siedendem Wasser zu 100% und nach 16stdg. Erhitzen in siedendem Trichlorbenzol zu 60% wiedergewonnen. **15** erlitt beim Aufwärmen auf Raumtemperatur irreversible Spaltung, wobei mit 60proz. Ausbeute **13** entstand, das außerdem beim Erhitzen von **12d** mit Na-Butylat in siedendem Butanol gebildet wurde.

Zur vorläufigen Deutung dieser Ringöffnungsreaktion nehmen wir eine vorhergehende Isomerisierung von **15** zum *s*-Triazolo[5.1-*a*]isochinolyli-(2)-lithium (**17**) an, welches unter Ringspaltung zwischen N-3 und N-4 in das Li-Salz von **13** übergeht.



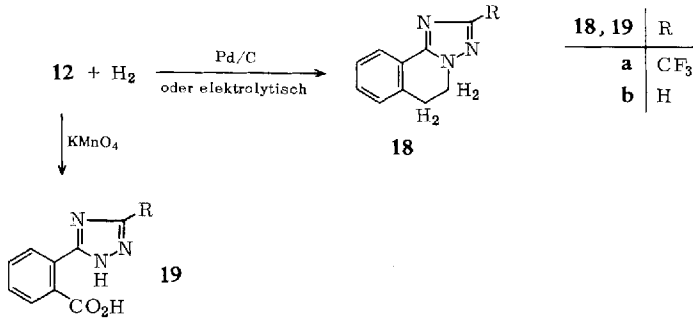
Ringöffnungen von *s*-Triazolen, wie sie von uns beobachtet wurden¹³⁾, waren bislang nicht bekannt. Spaltungen von Azolen unter dem Einfluß von starken Basen sind erst in jüngster Zeit beschrieben worden, und zwar bei Pyrazolen¹⁶⁾, Indazolen¹⁷⁾ und ν -Triazolen¹⁸⁾. In allen Fällen beobachtet man die Spaltung einer NN-Bindung, die zu β -Amino- bzw. α -Hydrazino-nitrilen führt.

Analog zu **14**²⁾ und in Übereinstimmung mit HMO-Berechnungen¹⁵⁾ besitzt auch in **12** die Bindung zwischen C-5 und C-6 hohen Doppelbindungscharakter. Dies geht u. a. aus ihrer selektiven Oxydierbarkeit und Hydrierbarkeit sowie den hohen Kopplungskonstanten der 5.6-Protonen im NMR-Spektrum hervor. Katalytische oder elektrolytische Hydrierung führt zu den 5.6-Dihydro-Derivaten **18**, die Oxydation zu *o*-[*s*-Triazolyl-(3)]-benzoesäuren²⁾ **19**.

¹⁶⁾ R. Fusco, V. Rosnati und G. Pagani, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 1739; **1967**, 4541.

¹⁷⁾ B. K. Martsokha und A. M. Simonov, J. allg. Chem. (russ.) **33**, 3777 (1963), C. A. **60**, 7952b (1964).

¹⁸⁾ R. M. Carman, D. J. Brecknell und H. C. Deeth, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 4387.



Spektroskopische Eigenschaften der *s*-Triazolo[5.1-*a*]isochinoline

a) UV-Spektren

Die UV-Spektren der *s*-Triazolo[5.1-*a*]isochinoline (Tab. 1) sind denen ihrer [3.4-*a*]-Isomeren sehr ähnlich²⁾. Nur geringe Unterschiede treten auf. So liegen die Maxima der β -Banden bei niedrigeren Wellenlängen (durchweg < 200 nm), die Maxima der α' -Banden dagegen bei höheren Wellenlängen.

Tab. 1. UV-Absorptionsbanden (nm) und ϵ -Werte (in Klammern) der Spektren von *s*-Triazolo[5.1-*a*]isochinolinen in Äthanol

<i>s</i> -triazolo- [5.1- <i>a</i>]- isochinolin	unsubstituiert (12d)	2-Methyl- (12c)	2-Trifluor- methyl- (12a)	5-Brom- (16a)	5-[1-Hydroxy- äthyl]- (16b)
β -Banden	231 (52.500)	233 (53.500)	229 (52.000)	235 (55.900)	232 (55.600)
	239 (58.400)	240 (60.600)	235 (53.300)	242 (66.600)	240 (66.300)
	245 (21.400)	246s *) (23.800)	243s (21.900)	249 (23.100)	244s (27.700)
α -Banden	258 (8.220)	262 (8.520)	257 (8.850)	264 (9.700)	260 (9.200)
	266 (8.050)	268 (8.070)	265 (8.800)	273 (10.700)	268 (9.150)
	276 (5.090)	279 (4.850)	276 (7.070)	284 (10.600)	278 (7.090)
α' -Banden	293 (950)	294 (1.190)	292 (1.100)	297 (1.360)	295 (1.250)
	298 (920)	300 (1.090)	297 (1.000)	302 (1.180)	308 (2.190)
	305 (1.612)	307 (1.760)	304 (1.760)	310 (1.940)	322 (2.640)
	311 (897)	312 (1.050)	310 (950)	315s (1.160)	
	319 (1.980)	320 (1.900)	318 (2.140)	324 (2.100)	

*) Schulter.

b) IR-Spektren

Aus den IR-Spektren der KBr-Preßlinge von fünf untersuchten *s*-Triazolo[5.1-*a*]isochinolinen gingen sieben charakteristische Absorptionen hervor, die in den Bereichen 1630–1645, 1522–1535, 1440–1455, 1250–1268, 1092–1107, 890–907 und 702 bis 710/cm liegen.

c) NMR-Spektren

In Tab. 2 sind die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten aus den NMR-Spektren (in DMSO-*d*₆) von zehn *s*-Triazolo[5.1-*a*]isochinolinen aufgeführt. Wie bei den [3.4-*a*]-Isomeren treten auch hier die folgenden charakteristischen Merkmale zu Tage: Hoher Wert der Kopplungskonstanten $J_{5,6}$, Signale für 2-H und 5-H bei niedrigerem Feld und Fern-Kopplung ${}^5J_{6,10}$. Der Vergleich mit den NMR-Spek-

Tab. 2. NMR-Signale (τ -Werte) und Kopplungskonstanten ($J_{5,6}$ in Hz) von *s*-Triazolol[5.1- η]isochinolinen in DMSO- d_6 ^{a)}

<i>s</i> -triazolol[5.1- η]- isochinolin	2-H (s)	5-H (d)	6-H (m)	7-H (m)	8-H (m)	9-H (m)	10-H (m)	$J_{5,6}$
(unsubstituiert) (12d)	1.35	1.24	2.04 (d)	1.8–2.3	1.44	7.2
2-Methyl- (12c)	—	1.44	2.55 (d)	1.85–2.4	1.55	7.2 τ CH ₃ 7.44 (s)
2-Phenyl- (12b)	—	1.21	2.37 (d)	1.85–2.25	1.41	7.2
2-Trifluormethyl- (12a)	—	1.18	~2.2 (d)	1.7–2.2	1.44	7.1
5-Hydroxy-	1.56	—	3.4 (m)	2.2–2.8	1.66	—
5-Methoxy-	1.39	—	3.0 (s)	1.9–2.6	1.5	τ OCH ₃ 5.71 (s)
5-Amino- ⁷⁾	1.44	—	3.55 (s)	2.25–2.75	1.65	τ NH ₂ 3.20 (breit)
5-Brom- (16a)	1.35	—	1.85–2.4	1.51	τ OH 4.06 (breit)
5-[1-Hydroxy-äthyl]- (16b)	1.35	—	~2.3	1.65–2.35	1.45	τ C-H 4.56 (m) τ CH ₃ 8.34 (d)
5-Carboxy- (16c)	1.26	—	~1.7	1.7–2.2	1.38	$J_{H,CH_3} = 6.2$ Hz

a) Bei der Bezeichnung der Multiplizität sind Kopplungskonstanten von $J \leq 0.5$ Hz vernachlässigt.

tren der [3.4-*a*]-Isomeren zeigt jedoch wesentliche Unterschiede auf. So liegt bei den [5.1-*a*]-Isomeren der τ -Wert von 5-H bei niedrigerem Feld als der des Protons im Triazolteil und im Durchschnitt um ca. 0.35 ppm niedriger als bei den [3.4-*a*]-Isomeren, die ebenfalls etwas höhere τ -Werte von 6-H aufweisen. Das Signal des Protons im Triazolteil liegt um ca. 0.7 ppm höher als das entsprechende der [3.4-*a*]-Isomeren. Qualitative Deuterium-Austauschversuche zeigten, daß in $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_3\text{ONa}$ das Proton in 5-Stellung und sehr langsam in 2-Stellung ausgetauscht wird, im Gegensatz zum [3.4-*a*]-Isomeren, das nur in 3-Stellung und viel schneller austauscht. In CD_3OD erfolgte bei 100° kein Austausch, in Gegenwart von CD_3ONa war in ca. 1 Stde. die Hälfte der Protonen in 5-Stellung und in ca. 15–20 Stdn. die Hälfte der Protonen in 2-Stellung ausgetauscht.

Beschreibung der Versuche

(Mitarbeitet von F. Billiau und J. Caplier)

Die Schmp. sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden von Herrn F. E. Goes in unserem Institut nach der Ultramikro-Schnellmethode¹⁹⁾ durchgeführt. Die Registrierung der IR-Spektren geschah mit einem Perkin-Elmer-Gerät PE 21. Die NMR-Spektren wurden mit einem Gerät Varian A 60 (Tetramethylsilan als innerer Standard), die UV-Spektren mit einem Gerät Cary 14 registriert.

N-[*Isochinolyl*-(1)]-benzamidin (**3b**): Zu 28.8 g (0.20 Mol) *1*-Amino-*isochinolin* (**1**) und 20.6 g (0.20 Mol) *Benzonitril* (**2b**) in 100 ccm 1-Methyl-naphthalin gab man langsam unter Rühren bei 180° 28.0 g (0.21 mMol) *Aluminiumchlorid*, wobei eine exotherme Reaktion eintrat. Nach 2stdg. Rühren bei 180 – 190° kühlte man auf Raumtemp., goß in 500 ccm *n* HCl, trennte die organische Phase ab und extrahierte die wäßr. Lösung mit Benzol. Danach kühlte man sie auf 0° ab, fügte langsam 2*n* KOH zu, bis kein Niederschlag mehr entstand, extrahierte die wäßr. Suspension mit Äther, löste den Ätherrückstand in Benzol und chromatographierte an Aluminiumoxid (neutral). Das *Amidin* **3b** wurde mit Benzol eluiert. Ausb. 21.8 g (44%), Schmp. 110° . Bei Verwendung von 0.40 Mol **2b** betrug die Ausb. 56%. -- NMR (DMSO-d_6): τ 1.08 (m; 8-H), 1.5–1.9 (m; *o*-Phenyl-H mit d bei 1.76 von 3-H), 2.65 (d; 4-H), 2.05–2.58 (m; restliche aromatische H) und 0.7–2.0 (breit; NH) im Verhältnis 1 : 3 : 1 : 6 : 2; $J_{5,6} \approx 5.8$ Hz.

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3$ (247.3) Ber. C 77.71 H 5.30 N 16.99 Gef. C 77.81 H 5.32 N 16.69

N-[*Isochinolyl*-(1)]-acetamidin (**3c**): Analog aus 0.20 Mol **1**, 0.20 Mol *Acetonitril* (**2c**) und 0.20 Mol *Aluminiumchlorid* in 400 ccm Benzol bei 180 – 190° im Autoklaven. Ausb. 35%, Schmp. 128 – 130° (Cyclohexan). -- NMR (DMSO-d_6): τ 1.3 (m; 8-H), 1.83 (d; 3-H), 2.1–2.6 (m; 5-H, 6-H und 7-H), 7.78 (s; CH_3) und 1.0–3.0 (breit; NH) im Verhältnis 1 : 1 : 3 : 3 : 2; $J_{5,6} \approx 5.8$ Hz.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3$ (185.2) Ber. C 71.33 H 5.99 N 22.69 Gef. C 71.22 H 5.98 N 23.01

N,N'-Di-[*pyridyl*-(2)]-formamidin (**6**): 50.0 g (0.53 Mol) *2*-Amino-*pyridin* (**4**) erhitzte man 5 Stdn. in 500 ccm (3 Mol) *Orthoameisensäure-äthylester* (**5**), dampfte ein und kristallisierte den Rückstand in Benzol/Cyclohexan um: 32 g (60%), Schmp. 118° . -- IR (KBr): 3600–2500 breite NH-Bande, sowie 1650 (mit Schultern bei 1670 und 1660), 1600, 1588, 1575 und 1560/cm.

Die Verbindung zersetzte sich bei längerem Stehenlassen bei Raumtemp.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4$ (198.2) Ber. C 66.65 H 5.09 N 28.27 Gef. C 66.58 H 5.27 N 28.26

¹⁹⁾ W. Walisch, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

2-Äthoxymethylenamino-pyridin (7): Zu 10.0 g (50 mMol) **6** in 20 ccm (0.12 Mol) *Orthoameisensäure-äthylester* fügte man 5 Tropfen konz. *Schwefelsäure* und erhitzte unter Rückfluß. Nach 1 Stde. destillierte man Äthanol ab und neutralisierte danach mit *Kaliumcarbonat*. Nach Abdestillieren von *Orthoameisensäure-äthylester* wurde der Rückstand i. Vak. fraktioniert: 11.4 g (75%), Sdp._{0.3} 48°.

C₈H₁₀N₂O (150.2) Ber. C 63.98 H 6.71 N 18.65 Gef. C 63.64 H 6.60 N 18.84

2-Formylamino-pyridin (9): Zu 50 ccm einer gesättigten Lösung von *Ammoniak* in Äthanol bei -10° fügte man 3.5 g (23 mMol) **7** und erwärmte langsam auf Raumtemp. Nach 24 Stdn. dampfte man ein und chromatographierte den Rückstand in Äthylacetat/Isopropylalkohol/Cyclohexan (10 : 20 : 70) an Silicagel: 1.4 g (50%), Schmp. 75–76° (Lit.²⁰): Schmp. 71°. — IR (KBr): 3600–2500 breite NH-Bande und 1695/cm (CO).

N,N'-Di-[isochinoly-(1)]-formamidin (10): 7.6 g (53 mMol) *1-Amino-isochinolin (1)* erhitzte man 5 Stdn. in 100 ccm (0.6 Mol) *Orthoameisensäure-äthylester* und kühlte auf Raumtemp. ab. Man filtrierte ab und kristallisierte aus Benzol/Hexan um: 4.4 g (56%), Schmp. 173–176°.

C₁₉H₁₄N₄ (298.3) Ber. C 76.49 H 4.73 N 18.73 Gef. C 76.49 H 4.92 N 18.69

1-Äthoxymethylenamino-isochinolin (11): Aus **10** wie bei **7**. Ausb. 84% (bez. auf **1**), Sdp._{0.3} 110°.

C₁₂H₁₂N₂O (200.2) Ber. C 71.98 H 6.04 N 13.99 Gef. C 71.84 H 6.22 N 14.01

N-[Isochinoly-(1)]-formamidin (3d): Aus 15.9 g (80 mMol) **11** wie bei **9**. Den Rückstand kristallisierte man aus Benzol um: 9.7 g (72%), Zers.-P. 130–140°. — IR (KBr): 3600–2500 breite NH-Bande, sowie 1668, 1620, 1588 und 1555/cm.

C₁₀H₉N₃ (171.2) Ber. C 70.15 H 5.30 N 24.55 Gef. C 70.43 H 5.44 N 24.31

1-Cyanamino-isochinolin (13): 4.1 g (24 mMol) **3d** und 13.7 g (27 mMol) *Bleitetraacetat* (15% Essigsäure-Gehalt) in 70 ccm Benzol erhitzte man 2½ Stdn. unter Rückfluß, filtrierte bei Raumtemp. ab und extrahierte den Filtrückstand mehrmals mit siedendem Benzol. Den Eindampfrückstand der Benzollösungen behandelte man mit 2*n* HCl, filtrierte und kristallisierte aus Pyridin um: 1.6 g (40%), identifiziert durch IR-Vergleich¹²).

2-Phenyl-s-triazolo[5.1-a]isochinolin (12b): 0.70 g (2.8 mMol) **3b** und 1.70 g (3.2 mMol) *Bleitetraacetat* (15% Essigsäure-Gehalt) in 25 ccm Benzol erhitzte man 30 Min. unter Rühren zum Sieden. Man filtrierte bei Raumtemp. ab, wusch mit Benzol und schüttelte das Filtrat mit 30proz., wäbr. Natronlauge. Die getrocknete Benzollösung hinterließ beim Eindampfen einen festen Rückstand, der aus Cyclohexan umkristallisiert wurde: 0.55 g (79%), Schmp. 159–161°. — NMR: s. Tab. 2.

C₁₆H₁₁N₃ (245.3) Ber. C 78.35 H 4.52 N 17.13 Gef. C 78.42 H 4.49 N 17.33

2-Methyl-s-triazolo[5.1-a]isochinolin (12c): Wie vorstehend aus 5.6 g (30 mMol) **3c**. Ausb. 4.9 g (89%), Schmp. 88–89°. — NMR und UV: s. Tab. 1 und 2.

C₁₁H₉N₃ (183.2) Ber. C 72.11 H 4.95 N 22.94 Gef. C 72.68 H 5.22 N 22.43

Spaltung von s-Triazolo[3.4-a]isochinolin (14) mit Na-Butylat: 2.0 g (12 mMol) **14** erhitzte man in 100 ccm 2.5*n* *Natriumbutylat* in Butanol 6 Stdn. auf 140°. Danach säuerte man bei Raumtemp. mit 2*n* HCl an, trennte die wäbr. Phase ab, dampfte die Butanolphase ein und extrahierte den Rückstand mit Methylenchlorid. Beim Abdampfen des Methylenchlorids hinterblieb ein fester Rückstand und ca. 0.8 g eines Öls, das abgetrennt und dünnstichtchromatographisch untersucht wurde. Es bestand hauptsächlich aus Ausgangsprodukt und

²⁰ A. E. Tschitschibabin und I. L. Knujanz, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 2841 (1931).

sehr wenig *s*-Triazolo[5.1-*a*]isochinolin (**12d**)¹⁴), wie anhand eines auf unabhängigem Wege dargestellten Vergleichsmusters geprüft wurde. Der feste Rückstand wurde aus viel Essigester umkristallisiert: 0.20 g (10%) *l*-Cyanamino-isochinolin (**13**), Schmp. 247–249°, identifiziert durch IR-Vergleich¹²).

Die wäßr. Phase wurde mit Natronlauge alkalisiert und mit Methylenchlorid kontinuierlich extrahiert. Den Verdampfungsrückstand des Extraktes kristallisierte man aus Wasser um: 0.50 g (29%) *l*-Amino-isochinolin (**1**), identifiziert durch IR-Vergleich.

Versuch der Spaltung von 13 mit Natriumbutylat: 2.0 g (12 mMol) **13** erhitzte man in 100 ccm 2.5*n* Natriumbutylat in Butanol 6 Stdn. auf 140°. Man fügte danach Wasser zu und dampfte ein. Zum Rückstand gab man 2*n* HCl und filtrierte: 1.8 g (90%) **13**, identifiziert durch IR-Vergleich.

Das Filtrat machte man alkalisch und extrahierte mit Methylenchlorid. Die Extraktionslösungen hinterließen beim Eindampfen 0.1 g Öl, in dem wenig *l*-Amino-isochinolin dünn-schichtchromatographisch nachgewiesen wurde.

13 aus s-Triazolo[5.1-*a*]isochinolyli-(5)-lithium (15**)**: Die Lösung von **15**, dargestellt aus 2.0 g (12 mMol) **12d**, wie bereits bei der Bereitung von *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinolyli-(3)-lithium beschrieben¹³), erwärmte man langsam auf Raumtemp., fügte wenig Wasser zu und dampfte die homogene Phase ein. Den Rückstand löste man in Wasser und extrahierte 48 Stdn. kontinuierlich mit Chloroform. Den Rückstand des Chloroformextraktes kristallisierte man aus Pyridin um: 1.2 g (60%) **13**; identifiziert durch IR-Vergleich.

13 aus s-Triazolo[5.1-*a*]isochinolin (12d**)**: 2.0 g (12 mMol) **12d** erhitzte man in 100 ccm 2.5*n* Natriumbutylat in Butanol 6 Stdn. auf 140°. Man fügte Wasser zu und dampfte ein. Den Rückstand extrahierte man mit Wasser und filtrierte: 0.8 g (40%) **12d**, identifiziert durch IR-Vergleich.

Die wäßr. Lösung säuerte man und filtrierte ab: 0.5 g (25%) **13**, identifiziert durch IR-Vergleich.

5-Brom-*s*-triazolo[5.1-*a*]isochinolin (16a**)**: Bei –70° fügte man 2.6 g (16 mMol) Brom langsam zur Lösung von **15** (bereitet aus 2.2 g (13 mMol) **12d**) in 100 ccm Tetrahydrofuran. Bei Raumtemp. fügte man Wasser zu und dampfte die homogene Phase ein. Man wusch den Rückstand mit Natriumsulfit-Lösung und kristallisierte aus Cyclohexan um: 1.4 g (43%), Schmp. 168–169°. — NMR und UV: s. Tab. 1 und 2.

C₁₀H₆BrN₃ (248.1) Ber. C 48.41 H 2.44 N 16.94 Gef. C 48.20 H 2.80 N 16.36

5-[1-Hydroxy-äthyl]-*s*-triazolo[5.1-*a*]isochinolin (16b**)**: Wie oben aus 2.5 g (16 mMol) **12d** und 0.7 g (15 mMol) Acetaldehyd bei –70°. Bei Raumtemp. fügte man Wasser zu, dampfte ein und behandelte den Rückstand 30 Min. mit siedendem Wasser. Man filtrierte ab und kristallisierte aus Benzol um: 1.8 g (57%), Schmp. 110–112°. — NMR und UV: s. Tab. 1 und 2.

C₁₂H₁₁N₃O (213.2) Ber. C 67.59 H 5.20 N 19.71 Gef. C 67.86 H 5.35 N 19.74

5-Carboxy-*s*-triazolo[5.1-*a*]isochinolin (16c**)**: Wie oben wurde aus 5.0 g (30 mMol) **12d** die Lösung des Li-Salzes **15** bereitet und bei –70° zu einem Überschuß an zerkleinertem, festem CO₂ gegeben. Bei Raumtemp. dampfte man i. Vak. ein, behandelte den Rückstand mit 2*n* HCl, extrahierte mit Chloroform und kristallisierte den Verdampfungsrückstand des Chloroformextraktes aus Acetonitril: 1.5 g (24%), Schmp. 215–217°. — NMR: s. Tab. 2.

C₁₁H₇N₃O₂ (213.2) Ber. C 61.97 H 3.31 N 19.71 Gef. C 61.55 H 3.17 N 19.79

16c erhitzte man 7 Stdn. in siedendem Wasser, dampfte ein und erhielt das Ausgangsprodukt quantitativ zurück.

o-[*s*-Triazolyl-(3)]-benzoesäure (**19b**): 2.5 g (15 mMol) **12d** in 30 ccm Pyridin und 60 ccm 2*n* KOH oxydierte man mit 8.2 g (52 mMol) Kaliumpermanganat in 235 ccm Wasser, wie bereits beschrieben²⁾. Ausb. 1.9 g (68%), Schmp. 210–212°; identifiziert durch IR-Vergleich¹⁵⁾.

5,6-Dihydro-*s*-triazolo[5,1-*a*]isochinolin (**18b**): In einem Rührautoklaven wurde 1.0 g (6 mMol) **12d** in 20 ccm Isopropylalkohol an 1.0 g 5% Palladium auf Aktivkohle (Typ 16 von Johnson, Matthey and Co.) bei 75–90° mit 100 at Wasserstoff hydriert. Nach 2 Stdn. wurde aufgearbeitet. Den Eindampfrückstand kristallisierte man aus Cyclohexan um: 0.5 g (50%) vom Schmp. 83–84°.

C₁₀H₉N₃ (171.2) Ber. C 70.15 H 5.30 N 24.55 Gef. C 70.24 H 5.30 N 24.82

Elektrolytische Reduktion von **12a** zu **18a**: In eine Elektrolyseapparatur mit Quecksilber-Kathode, Kohlenstoff-Anode und einer Glasfritte (G 5) als Diaphragma fügte man in den Kathoden-Teil 100 ccm Methanol, 5.0 g (45 mMol) Tetramethylammoniumchlorid und 2.4 g (10 mMol) **12a**. Zum Anoden-Teil gab man 20 ccm Methanol, 5 ccm Wasser und 3 ccm Allylalkohol. Danach legte man eine Spannung von ca. 5 Volt an, bis **12a** ganz gelöst war. Nun dampfte man das Solvens ein und extrahierte den Rückstand mit Cyclohexan. Den Eindampfrückstand der Cyclohexanlösung kristallisierte man aus Hexan um: 1.26 g (52%) **18a**, Schmp. 88–90°.

C₁₁H₈F₃N₃ (239.2) Ber. C 55.23 H 3.37 Gef. C 55.31 H 3.43

[296/71]