

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

Kondensierte Isochinoline, VIII¹⁾

Isomerisierung und Ringöffnung bei substituierten *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinolin

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

(Eingegangen am 23. Juli 1971)

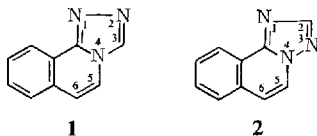
6-Cyano-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin (**3**) wird in 10proz. Natronlauge in 5-Amino-*s*-triazolo[5.1-*a*]isochinolin (**6**) und [2-(*s*-Triazolyl(3))-phenyl]-essigsäure (**8**) übergeführt, wobei **8** zumindest teilweise aus **6** entsteht. **8** wird zum 5-Hydroxy-*s*-triazolo[5.1-*a*]isochinolin (**9a**) cyclokondensiert, das auch aus 5-Chlor-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin (**10**) mit Kaliumhydroxid in DMSO entsteht. Sowohl aus 6-Chlor-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin (**11**) als auch aus dem 5-Chlor-Derivat **10** wird bei der Reaktion mit Natriummethylat in Methanol 5-Methoxy-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin (**13**) gebildet. Die Möglichkeit einer Eliminierungs-Additions-Sequenz wird diskutiert. Die Strukturen werden mit Hilfe der NMR-Spektren gesichert.

Condensed Isoquinolines, VIII¹⁾

Isomerization and Ring Cleavage of Substituted *s*-Triazolo[3.4-*a*]isoquinolines

6-Cyano-*s*-triazolo[3.4-*a*]isoquinoline (**3**) is transformed into 5-amino-*s*-triazolo[5.1-*a*]isoquinoline (**6**) and [2-(3-*s*-triazolyl)phenyl]acetic acid (**8**) with 10% sodium hydroxide, whereby **8** is formed at least partially from **6**. **8** is cyclocondensed to 5-hydroxy-*s*-triazolo[5.1-*a*]isoquinoline (**9a**) which is also obtained from 5-chloro-*s*-triazolo[3.4-*a*]isoquinoline (**10**) with potassium hydroxide in DMSO. From both 6-chloro-*s*-triazolo[3.4-*a*]isoquinoline (**11**) and the 5-chloro derivative **10** 5-methoxy-*s*-triazolo[3.4-*a*]isoquinoline (**13**) is formed on treatment with sodium methanolate in methanol. The possibility of an elimination-addition sequence is discussed. The structures are confirmed by their n.m.r. spectra.

In einer vorangehenden Arbeit²⁾ zeigten wir, daß *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinoline (**1**) unter den Bedingungen ihrer Darstellung nicht in die isomeren *s*-Triazolo[5.1-*a*]isochinoline (**2**) umgelagert werden.



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

¹⁾ VII. Mitteil.: H. Reimlinger, W. R. F. Lingier, J. J. M. Vandewalle und R. Merényi, Chem. Ber. **104**, 3965 (1971), vorstehend.

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

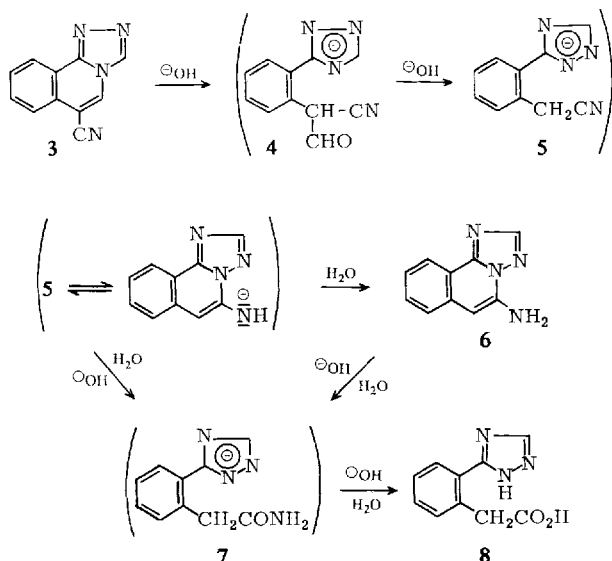
Wir wiesen darauf hin, daß elektronenziehende Substituenten die Umlagerungstendenz erhöhen und daß letztere von der π -Elektronendichte an C-5 abhängt. Außerdem konnte man zeigen^{1,3)}, daß unter stark alkalischen Bedingungen bei Temperaturen $> 130^\circ$ die Umlagerung in die [5.1-*a*]-Isomeren erzwungen werden kann. Einige Derivate von **2** wurden von uns auf unabhängigem Weg synthetisiert¹⁾ und charakteristische Unterscheidungsmerkmale der beiden Isomeren **1** und **2** bzw. ihrer Derivate aufgezeigt¹⁾.

Derivate von **1** mit einem die Umlagerung aktivierenden Substituenten in 6-Stellung sind nach den üblichen Methoden⁴⁾ zugänglich. Das 6-Chlor-Derivat **11** wurde bereits dargestellt⁴⁾. 6-Cyan-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin (**3**) wurde aus 1-Hydrazino-4-cyanisochinolin⁵⁾ und Orthoameisensäureester bereitet⁵⁾.

Isomerisierungsversuche mit 6-Cyan-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin (**3**)

Beim Erhitzen von **3** in siedender 10proz. Natronlauge entstand nach 48 Std. zu 33% 5-Amino-*s*-triazolo[5.1-*a*]isochinolin (**6**) und zu 28% [2-(*s*-Triazolyl-(3))-phenyl]essigsäure (**8**). Bei Abbruch der Reaktion nach 2 Std. isolierte man 62% **6** als Niederschlag. Dieser ging bei längerem Erhitzen ganz in Lösung, und man isolierte ausschließlich **8**.

Die Bildung von **8** scheint über **6** zu verlaufen. Wir können jedoch nicht ausschließen daß bereits nach dem Ringöffnungsprodukt **5**, entstanden aus dem instabilen, der „Säurespaltung“ unterliegenden β -Ketonitril **4**, z. T. eine Verzweigung des Reaktionsweges stattfindet, nach folgendem Schema:

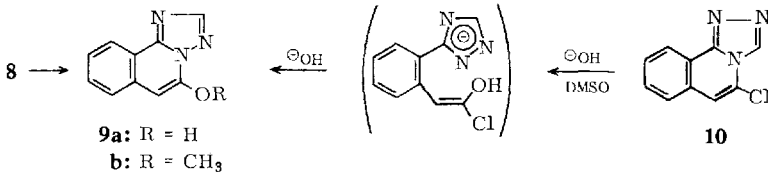


3) C. Hoogzand, Recueil Trav. chim. Pays-Bas, im Druck.

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

5) E. Braye, F. Eloy, C. Hoogzand und R. Lenaers, unveröffentlicht.

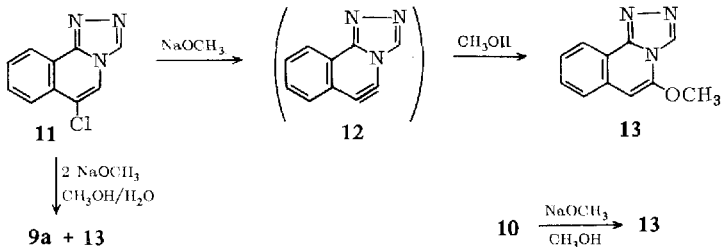
Aus siedendem Trichlorbenzol wurde **3** nach 3 Tagen unverändert zurückgewonnen. In der vorhergehenden Mitteil.¹⁾ wurde **6** aufgrund des NMR-Spektrums bereits in die Serie der *s*-Triazolo[5.1-*a*]isochinoline eingordnet. Die Struktur der Säure **8** wurde ebenfalls mit Hilfe der Spektren gesichert (s. Versuchsteil). Außerdem wurde **8** beim Erhitzen über den Schmelzpunkt ($> 170^\circ$) zum 5-Hydroxy-*s*-triazolo[5.1-*a*]isochinolin (**9a**) cyclokondensiert (93% Ausb.), aus dem mit Diazomethan zu 70% das Methoxy-Derivat **9b** bereitet wurde. Wie wir bereits zeigten¹⁾, reihen sich **9a** und **b** aufgrund ihrer Spektren in die Serie der *s*-Triazolo[5.1-*a*]isochinoline ein.



Bei 48stdg. Erhitzen von 5-Chlor-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin⁴⁾ (**10**) mit Kaliumhydroxid in DMSO bei $60-70^\circ$ wurde **9a** ebenfalls in 27proz. Ausbeute erhalten.

Isomerisierungsversuche mit 6-Chlor-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin (**11**)

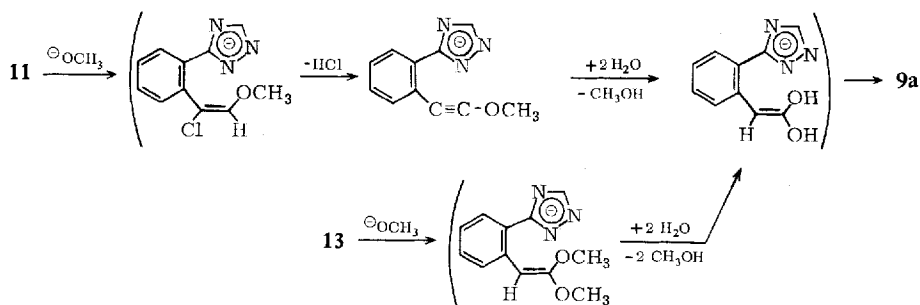
Bei 8stdg. Erhitzen von **11** mit einem Moläquiv. Natriummethylat in Methanol im Druckrohr bei 120° entstand in 36proz. Ausbeute ein Methoxy-Derivat von **1**, wie aus dem NMR-Spektrum eindeutig hervorging. Die Verbindung war nicht identisch mit dem von uns unabhängig dargestellten 6-Methoxy-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin⁴⁾, sondern erwies sich als das 5-Methoxy-Derivat **13**. Beim Erhitzen von **11** mit 2 Moläquiv. Natriummethylat unter sonst gleichen Bedingungen isolierten wir nach der Hydrolyse zu 44% **9a** neben 3% **13**. Überraschenderweise erhielten wir **13** auch aus **10** bei 24stdg. Erhitzen mit Natriummethylat in siedendem Methanol in 75proz. Ausbeute.



Die Bildung von **13** aus **11** läßt auf eine Dehydro-Zwischenstufe **12** schließen, die aus einer HCl-Eliminierung hervorgeht. Ob die Bildung von **13** aus **10** ebenfalls aus einer Eliminierungs-Additions-Sequenz oder aus einer nucleophilen Substitution resultiert, sei dahingestellt. Ein entsprechender Solvenseffekt⁶⁾ beim Übergang vom Methanol zum DMSO wurde nicht beobachtet. Nach 65 Stdn. wurden unter sonst gleichen Bedingungen 51% **13** isoliert. Wie wir in einer nachfolgenden Arbeit zeigen, kann das Chloratom in 5-Stellung von *s*-Triazolo[3.4-*a*]isochinolin durch eine R_2N - oder RS -Gruppe substituiert werden, und zwar unter Bedingungen, unter denen 6-Chlor-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin (**11**) sich nicht verändert.

⁶⁾ Beispiele von Solvenseffekten durch DMSO s. L. F. Fieser und M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, S. 297, John Wiley and Sons, Inc., New York 1967.

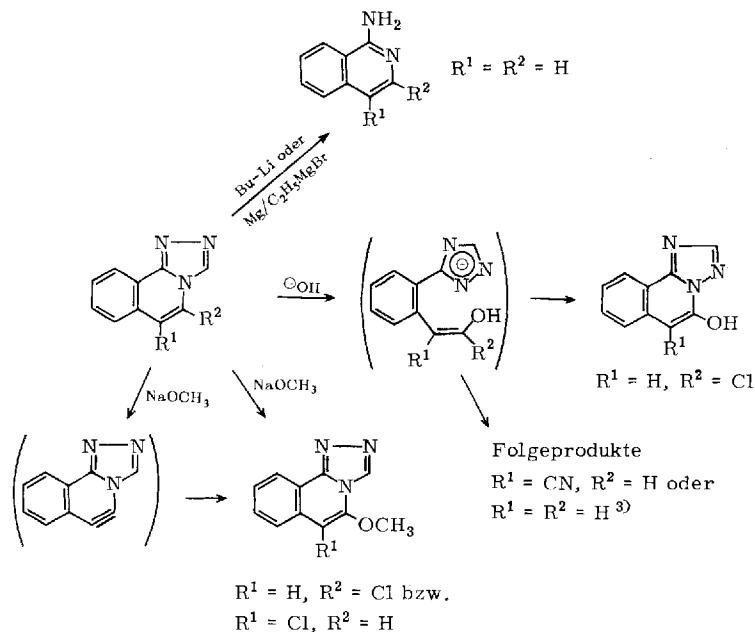
Die Bildung von **9a** aus **11** kann direkt durch eine Ringspaltung von **11** oder über **13** verlaufen, wie der unabhängige Versuch im letzteren Falle zeigte. Bei 8stdg. Erhitzen von **13** mit 2 Moläquiv. Natriummethylat in Methanol bei 120° im Druckrohr entstanden 48% **9a**.



Eine Eliminierungs-Additions-Sequenz sollte im Falle von **11** durch die relativ hohe „Acidität“ des Protons in 5-Stellung (τ 1.33²⁾) gefördert werden. Das Proton in 6-Stellung von **10** ist dagegen nicht besonders aktiviert (τ 2.53²⁾).

Im Gegensatz zu Reaktionen, die über Dehydrobenzole verlaufen, beobachtet man hier eine Richtungsspezifität der Eliminierungs-Additions-Sequenz. **12** besitzt demnach eher den Charakter eines cyclischen Inamins als den eines kondensierten Dehydro-Pyridins.

Die bislang untersuchten Basenreaktionen der *s*-Triazol[3.4-*a*]isochinoline lassen sich nach dem untenstehenden Schema zusammenfassen.



Mit sehr starken Basen wird bereits bei Raumtemperatur Ringspaltung im Triazolteil beobachtet. Alkalihydroxide liefern bei ca. 60–180° Produkte, die auf eine Öffnung des Pyridinringes zurückgehen. Na-Alkoholate vermögen Halogen in 5- oder 6-Stellung zu substituieren bzw. zu eliminieren.

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

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden von Herrn F. E. Goes in unserem Institut nach der Ultramikro-Schnellmethode⁷⁾ durchgeführt. Die Registrierung der IR-Spektren geschah mit einem Perkin-Elmer-Gerät PE 21. Die NMR-Spektren wurden mit einem Gerät Varian A 60 (TMS als innerer Standard), die UV-Spektren mit einem Gerät Cary 14 registriert.

5-Amino-s-triazolo[5.1-a]isochinolin (**6**): 1.2 g (6.2 mMol) 6-Cyan-s-triazolo[3.4-a]isochinolin⁵⁾ (**3**) erhitzte man in 25 ccm 10proz. Natronlauge 2 Stdn. unter Rückfluß. Man filtrierte bei Raumtemp. ab und kristallisierte aus Acetonitril um: 0.70 g (62%), Schmp. 223–225°. — NMR: s. l. c. 1).

C₁₀H₈N₄ (184.2) Ber. C 65.20 H 4.38 N 30.42 Gef. C 64.73 H 4.24 N 30.46

[2-(s-Triazolyl-(3))-phenyl]-essigsäure (**8**): Wie bei **6** aus 6.0 g (31 mMol) **3** in 120 ccm 10proz. Natronlauge. Man erhitzte, bis alles in Lösung gegangen war, filtrierte bei Raumtemp. wenig anorganische Salze ab und säuerte das Filtrat bis zur Bildung eines Niederschlages an (anorganische Salze). Das Filtrat brachte man auf pH 5, filtrierte ab und kristallisierte aus Wasser um: 3.5 g (56%), Zers.-P. 225–230°. — NMR (DMSO-d₆): τ 1.5 (s; H-Triazol), 2.08 (m; 3-H, Phenyl), 2.64 (m; restliche Phenyl-H), 5.92 (s; CH₂) und breite Bande zentriert bei –3.0 (NH und OH) im Verhältnis 1:1:3:2:2. — IR (KBr): 1690/cm (CO).

C₁₀H₉N₃O₂ (203.2) Ber. C 59.10 H 4.46 N 20.68 Gef. C 59.20 H 4.59 N 20.90

6 und **8** aus **3**: Wie bei **8** aus 1.0 g (5 mMol) **3** in 20 ccm 10proz. Natronlauge. Nach 48 Stdn. filtrierte man rohes **6** ab und kristallisierte aus Dimethylformamid/Wasser um: 0.3 g (33%) **6**, identifiziert durch IR-Vergleich.

Aus dem Filtrat isolierte man 0.3 g (28%) **8**, identifiziert durch IR-Vergleich.

3 in siedendem Trichlorbenzol: 0.05 g **3** erhitzte man in 13 ccm Trichlorbenzol 72 Stdn. unter Rückfluß. Bei Raumtemp. filtrierte man ab und erhielt 0.05 g **3** zurück (IR-Vergleich).

5-Hydroxy-s-triazolo[5.1-a]isochinolin (**9a**)

a) Aus **8**: 0.7 g **8** erhitzte man 30 Min. auf 190° im Ölbad. Danach kristallisierte man aus wenig Dimethylformamid um: 0.6 g (93%), Schmp. 235–236°. — NMR: s. l. c. 1).

C₁₀H₇N₃O (185.2) Ber. C 64.86 H 3.81 N 22.69 Gef. C 64.60 H 4.07 N 22.08

b) Aus 5-Chlor-s-triazolo[3.4-a]isochinolin (**10**): 4.0 g (20 mMol) **10** und 1.1 g (20 mMol) Kaliumhydroxid in 5 ccm Wasser erhitzte man in 100 ccm DMSO 48 Stdn. auf 60–70°. Bei Raumtemp. destillierte man das Solvens i. Vak. ab, fügte wenig Wasser zum Rückstand und filtrierte 2.0 g Ausgangsprodukt ab. Das wäbr. Filtrat säuerte man an, filtrierte und kristallisierte aus Butanol um: 0.5 g (27%, ber. auf umgesetztes **10**), Schmp. 235–236° (IR-Vergleich).

⁷⁾ W. Walisch, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

c) Aus **13**: 1.00 g (5 mMol) **13** und 0.23 g (10 mg-Atom) *Natrium* in 10 ccm *Methanol* erhitzte man 8 Stdn. auf 120° im Druckrohr. Man filtrierte bei Raumtemp. die 1. Fraktion. Das Filtrat dampfte man ein und löste in Wasser (2. Fraktion). Beide Fraktionen wurden vereinigt, angesäuert und aus Dimethylformamid umkristallisiert: 0.45 g (48%) **9a**, identifiziert durch IR-Vergleich.

5-Methoxy-s-triazolo[5.1-a]isochinolin (9b): Aus 0.90 g **9a** und überschüss. *Diazomethan* in Äther. Nach 24 Stdn. filtrierte man 0.70 g Ausgangsprodukt ab. Aus dem Filtrat isolierte man 0.15 g (70%, ber. auf umgesetztes **9a**) **9b**, Schmp. 143° (Cyclohexan). — NMR: s. l. c. 1).

C₁₁H₉N₃O (199.2) Ber. C 66.32 H 4.55 N 21.10 Gef. C 66.08 H 4.60 N 20.98

5-Methoxy-s-triazolo[3.4-a]isochinolin (13)

a) Aus *5-Chlor-s-triazolo[3.4-a]isochinolin (10)* in *Methanol*: Zu 120 ccm *Methanol* fügte man 1.65 g (72 mg-Atom) *Natrium* und 4.9 g (24 mMol) **10** und erhitzte 24 Stdn. unter Rückfluß. Danach dampfte man ein, behandelte den Rückstand mit Wasser und extrahierte die wäbr. Lösung mit Methylenchlorid. Den Methylenchloridextrakt kristallisierte man aus Cyclohexan um: 3.6 g (75%), Schmp. 186–188°. — NMR: s. l. c. 2).

C₁₁H₉N₃O (199.2) Ber. C 66.32 H 4.55 N 21.10 Gef. C 66.78 H 4.69 N 20.75

b) Aus **10** in *DMSO*: Zu 50 ccm *Methanol* fügte man 0.70 g (30 mg-Atom) *Natrium*, dampfte zur Trockne ein und fügte 100 ccm *DMSO* und 4.0 g (20 mMol) **10** zu. Die Lösung erhitzte man 65 Stdn. auf 60–70°, destillierte *DMSO* i. Vak. ab, wusch den Rückstand mit Wasser und kristallisierte aus Cyclohexan um: 2.0 g (51%) **13**, identifiziert durch IR-Vergleich.

c) Aus *6-Chlor-s-triazolo[3.4-a]isochinolin (11)* mit 1 Äquiv. *NaOCH₃*: 5.1 g (25 mMol) **11** und 25 mMol *Natriummethylat* (aus 0.57 g *Natrium* und *Methanol*) erhitzte man 8 Stdn. auf 120° im Druckrohr. Danach verdampfte man das Solvens i. Vak. und extrahierte den Rückstand mit Methylenchlorid. Den Extrakt kristallisierte man aus Cyclohexan/Benzol um: 1.8 g (36%), identifiziert durch IR-Vergleich.

d) Aus **11** mit 2 Äquiv. *NaOCH₃*: Wie oben aus 5.1 g (25 mMol) **11**, jedoch unter Anwendung von 50 mMol *Natriummethylat*. Man filtrierte bei Raumtemp. ab, löste den Niederschlag in Wasser, säuerte vorsichtig an und zentrifugierte die Suspension. Ausb. 2.0 g (44%) **9a**, Schmp. 235–236° (Dimethylformamid und Butanol), identifiziert durch IR-Vergleich. Das *Methanol*-Filtrat dampfte man ein und arbeitete wie oben auf. Ausb. 0.15 g (3%) **13**, identifiziert durch IR-Vergleich.

[297/71]