

Nucleophile Cyclisierungen an Cyclimoniumsalzen

Ulrich Habermalz¹⁾ und Fritz Kröhnke*

Institut für Organische Chemie der Universität Gießen, D-6300 Gießen, Ludwigstraße 21

Eingegangen am 25. Januar 1973

3-Cyan-1-phenacylpyridiniumbromid (**1**) reagiert mit Hydrazinhydrat reversibel zum Dihydropyridotriazin. Das NMR-Spektrum zeigt, daß dabei der Ringschluß in die 6-Stellung des Pyridinkerns erfolgt. Das Dihydropyridotriazin (**2**) läßt sich zum Pyridotriazin (**3**) dehydrieren, dessen Ringsystem auch aus 2-Chlor-1-phenacylpyridiniumbromid (**4**) mit Hydrazin zugänglich ist. Analog gibt 2-Phenacylisoquinoliniumbromid (**8**) unter Angriff auf die 1-Stellung des Isochinolinkerns ein Dihydrotriazinoisochinolin (**9**). 1-Phenacylpyridiniumbromid gibt mit Hydrazinhydrat lediglich das 3,6-Diphenylpyridazin.

Nucleophilic Cyclisations by Cyclimonium Salts

3-Cyano-1-phenacylpyridinium bromide (**1**) reacts reversibly with hydrazin hydrate to yield dihydropyridotriazine. The n.m.r. spectra indicate a ring-closure in the position 6 of the pyridine nucleus. The dihydro compound (**2**) can be dehydrogenated to the pyridotriazine (**3**), a ring system which is available also from 2-chlor-1-phenacylpyridinium bromide (**4**). In analogy 2-Phenacylisoquinolinium bromide (**8**) yields a dihydrotriazinoisoquinoline (**9**), being attacked at position 1 of the isoquinoline nucleus. 1-Phenacylpyridinium bromide only forms the 3,6-diphenylpyridazine on reaction with hydrazine.

Bei der Umsetzung von primären Aminen sowie von Hydroxylaminen mit *N*-Phenacyl-*isochinolinium*- oder *-chinoliniumsalzen* tritt unter Ausbildung des Imidazoisochinolin- bzw. -chinolin-Systems ein Ringschluß in die 1- bzw. 2-Stellung ein^{2, 3)}. Die entsprechenden im Kern unsubstituierten Pyridiniumsalze gaben diese Reaktion nicht.

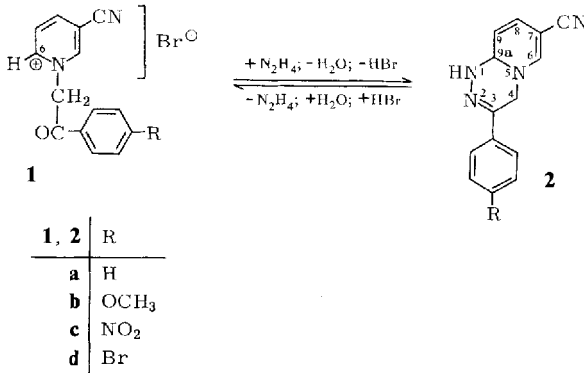
Wohl aber reagiert Hydrazinhydrat mit einer heißen, alkoholischen Aufschlämmung von 3-Cyan-1-phenacylpyridiniumbromid (**1**) zu einer Verbindung, der aufgrund der Elementaranalyse und einer Molmasse-Bestimmung die Struktur eines Dihydropyridotriazins zugeschrieben wird³⁾. Kalte 2 N HBr spaltet wieder zu den Komponenten **1** und Hydrazin. Die NMR-Untersuchungen lassen nunmehr erkennen¹⁾, daß bei der Einwirkung von Hydrazin auf **1** ein Ringschluß in die 6-Stellung des Pyridiniumkations zu **2** erfolgt³⁾.

In den NMR-Spektren der Verbindungen **2a–d** findet man neben den Signalen für die aromatischen Protonen vier Signalgruppen, die den Protonen 8-H, 9-H, 9a-H und

¹⁾ Aus der Dissertation U. Habermalz, Univ. Gießen 1966.

²⁾ F. Kröhnke und W. Zecher, Chem. Ber. **95**, 1128 (1962).

³⁾ F. Kröhnke, Angew. Chem. **75**, 181, und zwar 193 (1963); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **2**, 225 (1963); s. auch Fußnote⁵⁾.

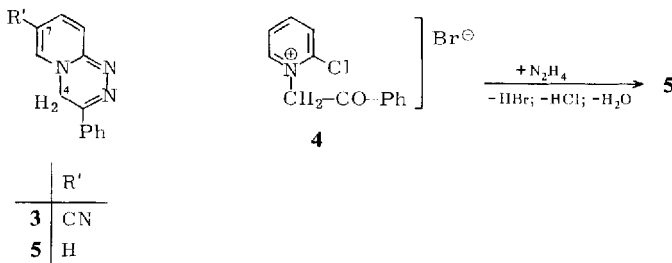


der Methylengruppe zugeordnet werden können⁴⁾. Die Methylenprotonen spalten in ein AB-System mit einer Kopplungskonstanten von 19 Hz auf. Im Bereich der Olefinprotonen ist 9-H in ein Dublett von Dubletts aufgespalten; 6-H erscheint als gering aufgespaltenes Signal im Bereich der aromatischen Protonen und kann nur im Spektrum der Verbindung **2b** und **2c** beobachtet werden ($J_{8,6} = 1$ Hz).

Tab. 1. NMR-Spektren der Dihydropyridotriazine **2**

Nr.	6-H	$J_{6,8}$	8-H	$J_{8,9}$	9-H	$J_{9,9a}$	9a-H	$J_{9a,1}$	1-H	4-H/4'-H	$J_{4,4'}$
2a	—	1.0	6.15	10.0	5.15	4.0	5.55	—	—	4.45/4.70	19.0
b	7.15	1.0	6.10	10.0	5.15	4.0	5.50	—	—	4.40/4.65	18.0
c	7.25	1.0	6.15	10.0	5.05	4.0	5.45	12.0	4.36	3.40/3.61	12.5
d	—	1.0	6.10	10.0	5.15	4.0	5.55	—	—	4.45/4.65	18.0

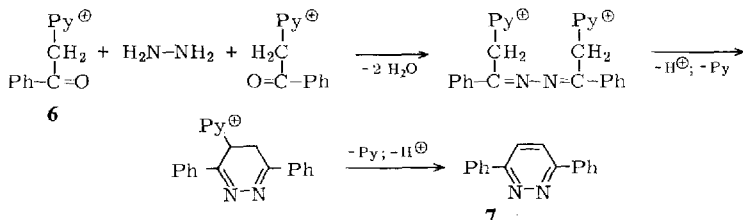
Ein Beweis für den Ringschluß in die 6-Stellung konnte durch die Spin-Spin-Wechselwirkung zwischen den benachbarten Protonen 9a-H und 1-H (NH-Protonen) bei **2c** erbracht werden, während bei **2a, b, d** infolge des schnellen Austausches der NH-Protonen mit dem Lösungsmittel die Kopplung ausbleibt. Die NH-Protonen in **2c** lassen sich gegen Deuteronen (mit D₂O) austauschen, wobei die Kopplung zwischen 9a-H und 1-H aufgehoben wird. **2a** kann man, wenn auch nur in schlechter Ausbeute, mit Kaliumpermanganat zum 4H-Pyridotriazin **3** dehydrieren; dieses gibt mit Bromwasserstoffsäure ein stabiles, nicht spaltbares Hydrobromid.



⁴⁾ Die NMR-Spektren wurden mit einem „Varian A 60“ in [D₆]Dimethylsulfoxid mit Tetramethylsilan als innerem Standard aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm (TMS = 0), die Kopplungskonstanten in Hz angegeben; Konzentration etwa 0.1 M.

Zum gleichen Ringsystem gelangten wir bei der Umsetzung von Hydrazinhydrat mit 2-Chlor-1-phenacylpyridiniumbromid (**4**)¹⁾. Die NMR-Untersuchung der Verbindung **3** und des aus **4** dargestellten Triazins **5** bestätigen die angenommene Struktur. Die Spektren von **3** und **5** zeigen außer den aromatischen Protonen-Multipletts (6.3 bis 8 ppm) nur ein Signal der Methylengruppe bei 4.9 ppm.

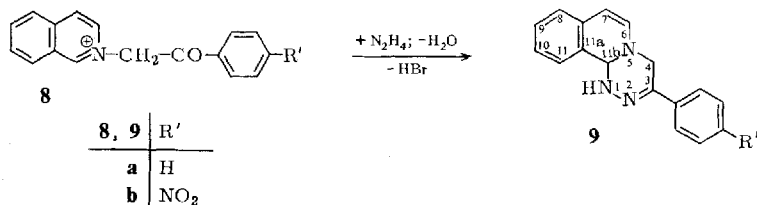
1-Phenacylpyridiniumbromid (**6**) reagiert mit Hydrazinhydrat unter Pyridin-Abspaltung zum 3,6-Diphenyl-pyridazin (**7**) (Ausb. 54%).



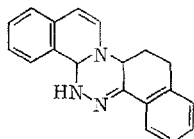
Die Reaktion verläuft vermutlich über ein Ketazin, aus dem sich zunächst ein mol Pyridin abspaltet; der Rest stabilisiert sich unter Ringbildung zum Pyridazin **7**.

Die von uns früher festgestellte³⁾ nahe Verwandtschaft von 3-Cyanpyridinium- mit Isochinolinium-Kationen zeigt sich ebenfalls im Verhalten von 2-Phenacylisochinoliniumbromid (**8a**) gegenüber Hydrazin. Zunächst war aus *N*-(1-Tetralon-2-yl)isochinoliniumbromid und Hydrazin nur das Triazin⁵⁾ isoliert worden; und mit **8a** war unter den gleichen Bedingungen unter Abspaltung von Ammoniak und Isochinolin nur das 2,5-Diphenylpyrazin entstanden⁶⁾. Isoliert man hingegen das bei *Raumtemperatur* entstehende kristalline Produkt, so erhält man das unbeständige Dihydrotriazin-isochinolin **9**; dessen Verhalten gegen Säure — Rückbildung des Ausgangssalzes — ist das gleiche wie bei den Dihydropyridotriazinen des Typs **2**. Wegen seiner großen Empfindlichkeit haben wir auf den Versuch seiner Dehydrierung verzichtet.

Zu den gleichen Ergebnissen bei der Reaktion von **8a** mit Hydrazin kamen kürzlich auch *Frazer* und *Bradsher*⁷⁾.



⁵⁾ s. Fußnote³⁾; das dort erwähnte Triazinopyridin **79** hat auf Grund der nun vorliegenden NMR-Untersuchungen (Vorhandensein einer Methylengruppe) die tautomere Formel **2** und **80** die **9** entsprechende Formel:



⁶⁾ K. Osterheld, Dissertation Univ. Gießen 1963, S. 43/44.

⁷⁾ M. G. Frazer und C. K. Bradsher, J. Org. Chem. **36**, 2767 (1971).

Im NMR-Spektrum von **9a** und **9b** treten neben den Multipletts für die aromatischen Protonen vier Signalgruppen auf, die jeweils einem Proton entsprechen und die 11b-H, 6-H, 7-H und 1-H zugeordnet werden können⁴⁾. Die Lage der Signale für 11b-H, 6-H und 7-H ist typisch für 1,2-Dihydroisochinoline, wie ein Vergleich mit den von uns früher beschriebenen 1,2-Dihydroisochinolininen zeigt⁸⁾.

Den Beweis für einen Ringschluß des Hydrazins in die 1-Stellung des Isochinolins ergab die Kopplung von 11b-H mit dem Proton am benachbarten Stickstoff bei **9b**. Durch Austausch gegen Deuteronen (mit D₂O) wurde das Spektrum vereinfacht.

Tab. 2. NMR-Spektren der Dihydrotriazinoisochinoline **9**

Nr.	11b-H	$J_{11b,6}$	6-H	$J_{6,7}$	7-H	4-H/4'-H	$J_{4,4'}$	1-H	$J_{11b,1}$
9a	5.60	1.0	6.45	7.0	5.40	4.30/4.56	19.0	—	—
9b	5.60	a ¹⁾	6.35	7.5	5.25	3.24/3.55	12.5	4.60	12.0

a¹⁾ Nur Linien-Verbreiterung.

Wir danken Herrn Dr. *H. Ahlbrecht* für anregende Diskussionen, Frau *B. Reinshagen* für ihre experimentelle Mitarbeit und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sowie dem *Fonds der Chemischen Industrie* für Sachbeihilfen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Dihydropyridotriazine 2: 10 mmol *N*-subst. 3-Cyanpyridiniumbromid werden in 10 ml heißem Äthanol aufgeschlämmt und mit 2 ml (40 mmol) 100proz. Hydrazinhydrat versetzt. Es bildet sich eine klare, tiefrote Lösung, aus der nach einigen Minuten ein gelber, kristalliner Niederschlag ausfällt. Er wird abgesaugt und mit wenig kaltem Methanol, dann mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. — Die Verbindungen **2a** — **d** lassen sich, in wenig Äthanol gelöst, bei Raumtemp. mit verd. Bromwasserstoffsäure rückläufig zu den *N*-subst. 3-Cyanpyridiniumbromiden spalten.

7-Cyan-3-phenyl-1,9a-dihydro-4H-pyrido[2,1-c]-as-triazin (2a): Aus 3.03 g 3-Cyan-1-phenacylpyridiniumbromid erhält man 1.62 g (69%) schwachgelbe Nadelchen; Schmp. aus Methanol 154—155°C (Zers.).

$C_{14}H_{12}N_4$ (236.3) Ber. C 71.17 H 5.12 N 23.71 Gef. C 71.12 H 5.19 N 23.80

7-Cyan-3-(4-methoxyphenyl)-1,9a-dihydro-4H-pyrido[2,1-c]-as-triazin (2b): Entsprechend aus 3.33 g 3-Cyan-1-(4-methoxyphenacyl)pyridiniumbromid: 1.9 g (71%) tiefgelbe, verfilzte Nadeln vom Schmp. 158—159°C (Zers.).

$C_{15}H_{14}N_4O$ (266.3) Ber. C 67.65 H 5.30 N 21.04 Gef. C 67.58 H 5.31 N 20.97

7-Cyan-3-(4-nitrophenyl)-1,9a-dihydro-4H-pyrido[2,1-c]-as-triazin (2c): Aus 3.48 g 3-Cyan-1-(4-nitrophenacyl)pyridiniumbromid erhält man 1.1 g (39%) gelbrote, verfilzte Nadeln vom Schmp. 112°C (schnelle Zers., ab 105°C Aufschäumen). Die Substanz zersetzt sich an der Luft langsam unter Braunfärbung.

$C_{14}H_{11}N_5O_2$ (281.3) Ber. C 59.78 H 3.94 N 24.90 Gef. C 59.68 H 3.99 N 24.94

⁸⁾ *H. Ahlbrecht, J. Fröhlich, U. Habermalz und F. Kröhnke, Tetrahedron Lett. 1967, 3649; F. Kröhnke und I. Vogt, Liebigs Ann. Chem. 600, 227 (1956).*

3-(4-Bromphenyl)-7-cyan-1,9a-dihydro-4H-pyrido[2,1-c]-as-triazin (2d): Aus 3.82 g 1-(4-Bromphenacyl)-3-cyanpyridiniumbromid erhält man 2.14 g (76%) schwachgelbe, verfilzte Nadelchen vom Schmp. 168–169°C (Zers.).

$C_{14}H_{11}BrN_4$ (315.2) Ber. C 53.35 H 3.52 N 17.78 Gef. C 53.34 H 3.55 N 17.80

7-Cyan-3-phenyl-4H-pyrido[2,1-c]-as-triazin (3): Zur Dehydrierung werden 0.24 g (1 mmol) des Dihydropyridotriazins **2a** in 20 ml Aceton mit 0.13 g (8 mmol) Kaliumpermanganat, gelöst in 20 ml Aceton, unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise versetzt. Man erhitzt danach kurz zum Sieden und filtriert heiß. Das Filtrat wird i. Vak. zur Trockne eingeeengt, in 10 ml Aceton heiß aufgenommen und filtriert. Das Kristallinat gibt aus Acetonitril 0.05 g (21%) goldglänzende, unregelmäßige Blättchen vom Schmp. 235–236°C (Zers.).

$C_{14}H_{10}N_4$ (234.3) Ber. C 71.78 H 4.30 N 23.92

Gef. C 71.82 H 4.32 N 23.90

Mol.-Masse 233–236 (osmometr. in Dioxan)

Zahlreiche Versuche unter anderen Reaktionsbedingungen gaben keine besseren Resultate. Bei größerem Ansatz (5 mmol) konnte kein Dehydrierungsprodukt mehr isoliert werden.

3-Phenyl-4H-pyrido[2,1-c]-as-triazin (5): 3.12 g (10 mmol) getrocknetes 2-Chlor-1-phenacylpyridiniumbromid (**4**) werden unter Rühren in 20 ml Äthanol suspendiert und mit 2 ml (40 mmol) 100proz. Hydrazinhydrat versetzt. Unter leichter Erwärmung bildet sich eine gelbrote, klare Lösung. Nach 5 min gibt man 10 ml 2 N NaOH und 10 ml Wasser hinzu und läßt langsam abkühlen. Es fallen Kristalle aus, die abgesaugt und aus Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert werden; derbe, gelbe Prismen, die ihr Hydratwasser an der Luft langsam verlieren. Die über Diphosphorpentoxid getrockneten gelbroten Prismen — 1.69 g (81%) — schmelzen bei 159–160°C.

$C_{13}H_{11}N_3$ (209.2) Ber. C 74.62 H 5.30 N 20.08

Gef. C 74.69 H 5.20 N 20.16

Mol.-Masse 211–215 (osmometr. in Dioxan)

3,6-Diphenylpyridazin (7): 2.78 g (10 mmol) 1-Phenacylpyridiniumbromid (**6**) werden, in 20 ml Äthanol suspendiert, bei Raumtemperatur mit 2 ml (40 mmol) 100proz. Hydrazinhydrat versetzt. Nach einigen Minuten fällt ein voluminöser, gelber Niederschlag aus, der sich nach einigen Stunden wieder löst. Nach 24 h ist die Lösung klar. Man läßt einige Tage stehen, bis sich farblose Kristalle bilden. 20 ml Wasser fällen dann einen farblosen Niederschlag, der abgesaugt und mehrmals aus Methanol umkristallisiert wird: 0.63 g (55%) farblose Schuppen vom Schmp. 217–218°C. Misch-Schmp. und IR-Spektrum stimmen mit denen des authent. Produkts überein⁹⁾.

$C_{16}H_{12}N_2$ (232.3) Ber. C 82.73 H 5.21 N 12.06 Gef. C 82.69 H 5.22 N 12.14

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Dihydrotriazinoisochinoline 9: 10 mmol *N*-subst. Isochinoliniumbromid **8** werden in 40 ml Methanol aufgeschlämmt und unter Eiskühlung und Rühren mit 2 ml 100proz. Hydrazinhydrat versetzt. Nach augenblicklicher Auflösung des Salzes fallen nach einigen Minuten farblose Kristalle aus, die sofort abgesaugt und mit hydrazinhaltigem Methanol (1 ml auf 20 ml Methanol) gewaschen werden. Durch Gefriertrocknung mit flüssiger Luft i. Vak. bei 20°C werden anhaftendes Wasser und Hydrazin entfernt.

⁹⁾ Sadtler-Spektrum Nr. 12529.

3-Phenyl-1,11b-dihydro-4H-as-triazino[3,4-a]isochinolin (9a): Aus 3.28 g 2-Phenacylisochinoliniumbromid erhält man 1.42 g (54%) farblose Schuppen vom Schmp. 151–154°C (Zers.; der Schmp. wurde in vorgeheizter Apparatur bestimmt).

$C_{17}H_{15}N_3$ (261.3) Ber. C 78.13 H 5.79 N 16.08 Gef. C 77.98 H 5.77 N 16.20

3-(4-Nitrophenyl)-1,11b-dihydro-4H-as-triazino[3,4-a]isochinolin (9b): Aus 3.57 g 2-(4-Nitrophenacyl)isochinoliniumbromid erhält man 1.2 g (39%) schwachgelbe, seidige Blättchen, die sich bei 90°C schnell zersetzen.

$C_{17}H_{14}N_4O_2$ (306.3) Ber. C 66.66 H 4.61 N 18.29 Gef. C 66.55 H 4.72 N 18.37

[22/73]