

Kondensierte Isochinoline, X¹⁾

Elektrophile Substitution und *N*-Alkylierung der *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinoline

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

Union Carbide European Research Associates, Brüssel*)

Eingegangen am 17. April 1975

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer HMO-Berechnungen findet die Nitrierung der *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinoline (1) bevorzugt in 7-Stellung statt. Nur im Falle der Stammverbindung **1a** kann auch das 9-Nitro-Derivat isoliert werden. Die 5,6-Dihydro-Verbindung **7** wird ebenfalls in 7- und 9-Stellung nitriert. **1** reagiert mit Methyljodid abhängig vom Substituenten in 3-Stellung zu *N*¹- und (oder) *N*²-Quartärsalzen. Die NMR-Spektren der isomeren Quartärsalze, die zur Sicherung der Strukturen dienen, werden diskutiert und Beispiele von basischen und oxidativen Ringöffnungen aufgezeigt.

Condensed Isoquinolines, X¹⁾

Electrophilic Substitution and *N*-Alkylation of *s*-Triazolo[3,4-*a*]isoquinolines

In agreement with the results of preceding HMO-calculations nitration of *s*-triazolo[3,4-*a*]isoquinolines (1) takes place preferably in 7-position. Only in the case of the parent compound **1a** the 9-nitro derivative can be isolated, too. The 5,6-dihydro compound is also nitrated in the 7- and 9-position. **1** reacts with methyl iodide to afford *N*¹- and (or) *N*²-quarternary salts, depending on the substituent in 3-position. The n.m.r. spectra of the isomeric quarternary salts are discussed and confirm the structures. In addition, examples of basic and oxidative ring opening reactions are shown.

Über die Chemie und die spektroskopischen Eigenschaften des *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinolins (**1a**) und seiner Derivate wurde bereits in mehreren Arbeiten berichtet¹⁾. Im folgenden werden die Ergebnisse der elektrophilen Substitutionsreaktionen sowie der *N*-Alkylierung beschrieben.

Elektrophile Substitution

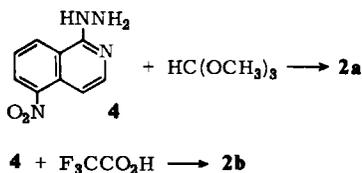
Aus HMO-Berechnungen²⁾ ging unabhängig von den eingesetzten Parametern hervor, daß eine elektrophile Substitution von **1a** oder *N*-protoniertem **1a** in den Positionen 7 und 9 erfolgen sollte, und zwar bevorzugt in 7-Stellung. Die Nitrierung von **1a** in konz. Schwefelsäure bei 40°C lieferte ein 10 : 3-Gemisch zweier Mononitro-Derivate. Die NMR-

* Anfrage nach Sonderdrucken bei H. R.: Redaktion „Die Makromolekulare Chemie“, 65 Mainz, Hegelstr. 45.

¹⁾ IX. Mittel.: H. Reimlinger, F. Billiau, M. A. Peiren und R. Merényi, Chem. Ber. 105, 108 (1972), dort weitere Referenzen über vorangehende Arbeiten.

²⁾ 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).

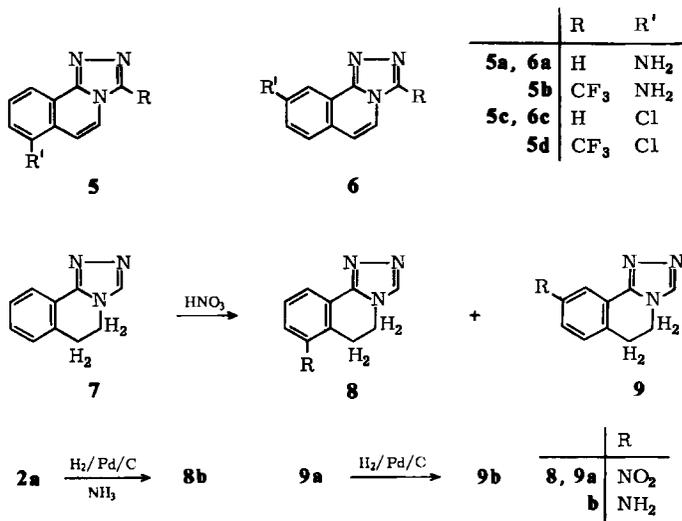
Spektren wiesen die Isomeren als 7-Nitro-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin (**2a**) (61% Ausb.) und als 9-Nitro-Derivat **3a** (18%) aus. Eine Umlagerung in das [5,1-*a*]-Isomere fand unter diesen Bedingungen nicht statt.



	R
1a, 2a, 3a	H
1b, 2b	CF_3
1c	CH_3
1d	SCH_3

Ausgehend von 1-Hydrazino-5-nitroisochinolin³⁾ (**4**) wurde **2a** unabhängig auf bekanntem Wege³⁾ mit Orthoameisensäureester dargestellt (67% Ausbeute). Im Gegensatz zu **1a** konnte im Falle des Trifluormethyl-Derivats **1b** bei der Nitrierung unter denselben Bedingungen nur ein Nitroderivat **2b** isoliert werden. Seine Struktur ging aus dem NMR-Spektrum hervor (s. exp. Teil) und wurde durch unabhängige Synthese³⁾ aus **4** und Trifluoressigsäure bewiesen.

Die Nitroverbindungen **2a, b** und **3a** wurden mit Wasserstoff (nascierend bzw. katalytisch) in die Aminoverbindungen **5a, b** und **6a** und diese durch Sandmeyer-Reaktion in die Chlorverbindungen **5c, d** und **6c** übergeführt.



	R	R'
5a, 6a	H	NH_2
5b, 6b	CF_3	NH_2
5c, 6c	H	Cl
5d, 6d	CF_3	Cl

³⁾ H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle und W. R. F. Lingier, Chem. Ber. 103, 1960 (1970).

5,6-Dihydro-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin²⁾ (**7**) gab bei der Nitrierung die beiden Nitro-Derivate **8a** und **9a**. Laut NMR-Spektren (s. exp. Teil) handelt es sich beim Hauptprodukt (46% Ausb.), im Gegensatz zur Nitrierung von **1a**, um das 9-Nitro-Derivat. Die 7-Nitro-Verbindung konnte zu nur 1% isoliert werden.

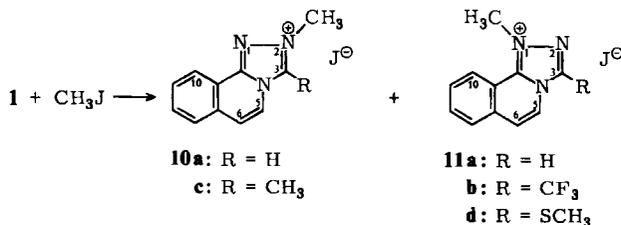
Die Unterscheidung zwischen der 7- und 10-Nitro-Verbindung einerseits und der 8- und 9-Nitro-Verbindung andererseits wurde mit Hilfe der unterschiedlichen Proton-Kopplungen im NMR-Spektrum der beiden Verbindungen getroffen. Durch Vergleich der chemischen Verschiebungen der Protonen mit denen einer großen Zahl untersuchter Triazolo-isochinoline⁴⁾ wurde die Stellung der Nitrogruppen mit großer Wahrscheinlichkeit festgelegt. Durch Hydrierung von **2a** mit Wasserstoff unter Druck in Gegenwart eines Pd-Katalysators und Ammoniak wurde **8b** bereitet. Die Hydrierung von **9a** lieferte **9b**.

Mit **1b** wurden Friedel-Crafts-Reaktionen versucht. Sämtliche Reaktionen mit Säurechloriden in Gegenwart von Lewis-Säuren lieferten nach der Hydrolyse Ausgangsprodukt oder nicht kristallines Material. Beim Erhitzen von **1b** mit Aluminiumchlorid/Acetylchlorid ohne Solvens bei 150°C unter Stickstoff erfolgte keine Reaktion.

N-Alkylierung

s-Triazolo[3,4-*a*]isochinolin-2-ium-tetrafluoroborate wurden kürzlich im Arbeitskreis von Hünig⁵⁾ durch 1,3-Dipolare Cycloaddition von Azomethiniminen an Isochinolin dargestellt.

Die Ergebnisse von HMO-Berechnungen²⁾, basierend auf einer vereinfachten Rechenmethode, lieferten keine eindeutige Aussage über den Ort der Protonierung bzw. Alkylierung (*N*¹ oder *N*²) von **1a**. Aus der höheren π -Elektronendichte am *N*¹ könnte man vielleicht eine Tendenz zu einer bevorzugten Orientierung bei der Protonierung bzw. Salz-bildung herauslesen²⁾. Methyljodid reagierte mit **1a** bei Raumtemperatur in Methanol, wobei die isomeren *N*-Methyl-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinoliniumjodide **10a** und **11a** entstanden. **10a** wurde als das in Methanol schwererlösliche Isomere nach 3 Tagen mit 23% Ausbeute als reines Produkt abfiltriert, während **11a** durch Säulenchromatographie des Filtrats mit 17% Ausbeute (neben 16% weiterem **10a**) erhalten wurde. Beim Erhitzen von **1a** mit Methyljodid in Benzotrinitril erhielten wir 86% eines Gemisches der beiden Isomeren **10a** und **11a**; wie aus der Größe der Flecken im Dünnschichtchromatogramm abgeschätzt wurde, im Verhältnis von $\approx 1:1$.



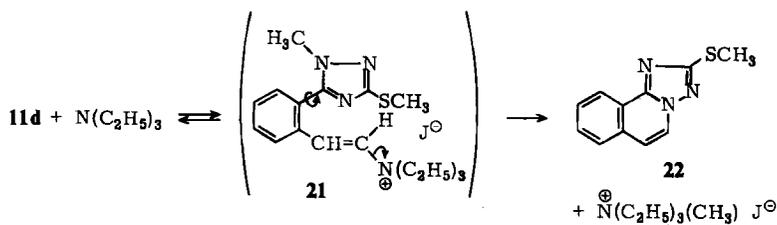
3-Trifluormethyl-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin (**1b**) lieferte mit Methyljodid das *N*¹-Quartärsalz **11b**, während aus 3-Methyl-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin (**1c**) das *N*²-Quartär-

⁴⁾ H. Reimlinger, W. R. F. Lingier und R. Merényi, Chem. Ber. **103**, 3817 (1970).

⁵⁾ T. Eicher, S. Hünig, H. Hansen und P. Nikolaus, Chem. Ber. **102**, 3159 (1969).

Durch Oxidation von **15** und Methylierung des Oxidationsproduktes **20** mit Diazomethan bereiteten wir den Ester **19**. Dieser war identisch mit einem der beiden isomeren Ester, die bei der Reaktion von Diazomethan mit dem Oxidationsprodukt **16**⁴⁾ entstanden. Das andere Isomere besitzt demnach die Struktur **17** oder **18**. ¹H-NMR-Spektren erlauben keine Unterscheidung zwischen den beiden Strukturen.

Die bereits bei *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinolinen beobachtete Ringöffnung⁸⁾ zwischen *N*⁴ und *C*⁵ erfolgte bei den quartären Salzen unter weit milderen Bedingungen. Dies war nicht überraschend im Hinblick auf die Herabsetzung der Elektronendichte am *C*⁵²⁾, worauf ebenfalls die mesomeren Strukturen **15 a, b** und die relativ niedrigen τ -Werte von 5-H (s. weiter unten) hinweisen. Bei der Reaktion von **11 d** mit Triäthylamin entstand zu 60% 2-Methylthio-*s*-triazolo[5,1-*a*]isochinolin (**22**), dessen Struktur durch NMR-Daten gesichert wurde (s. exp. Teil⁹⁾).



Die Bildung von **22** ist wohl am besten mit einer Ringöffnung zum Enammoniumjodid **21** zu deuten, wobei letzteres unter Verlust von Triäthylamin einer anschließenden intramolekularen Umalkylierung unterworfen wird.

NMR-Spektren der *N*¹- und *N*²-Quartärsalze

Auf die Verstärkung der Entschirmung des 3-H-Atoms durch Quartärisierung am *N*²-Atom wiesen bereits Hünig und Mitarbb.⁵⁾ hin. Der Vergleich der Signale von **1 a** mit denen von **10 a** bzw. **11 a** zeigt, daß bei den beiden letzteren sämtliche τ -Werte erwartungsgemäß nach niedrigerem Feld verschoben sind (s. Tab.). Die NMR-Spektren der beiden isomeren Quartärsalze weisen Merkmale auf, die eine Unterscheidung der beiden Typen ermöglichen. Beim *N*²-Quartärsalz ist der niedrige (negative) τ -Wert von 3-H charakteristisch, während sich die *N*¹-Quartärsalze durch relativ niedrige τ -Werte von 10-H auszeichnen ($\tau = 1.02 - 1.17$). Die letzteren unterscheiden sich dagegen beim *N*²-Quartärsalz praktisch nicht von den entsprechenden, nicht *N*-alkylierten Derivaten.

Das NMR-Spektrum von **1 a** in Perchlorsäure/[D₆]DMSO deutet auf eine Protonierung am *N*². Eine Protonierung am *N*¹ sollte eine Erniedrigung des τ -Wertes von 10-H bewirken, was nicht beobachtet wird.

⁸⁾ H. Reimlinger, W. R. F. Lingier und J. J. M. Vandewalle, Chem. Ber. **104**, 3976 (1971).

⁹⁾ Über NMR-Spektren von *s*-Triazolo[5,1-*a*]isochinolinen s. H. Reimlinger, W. R. F. Lingier, J. J. M. Vandewalle und R. Merényi, Chem. Ber. **104**, 3965 (1971).

Experimenteller Teil

(Mitbearbeitet von E. de Ruiter, F. Billiau und E. Szalai)

Die Schmp. sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden von Herrn F. E. Goes in unserem Institut nach der Ultramikro-Schnellmethode¹⁰⁾ durchgeführt. — IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gerät PE 21. — NMR-Spektren: Varian A 60 (TMS als innerer Standard).

Tab. NMR-Signale (τ -Werte) einiger *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinoline und deren N^1 - und N^2 -Quartärsalze in $[D_6]DMSO$

Verbindung	3-H	5-H	6-H	10-H	$\overset{\oplus}{N}CH_3$
<i>s</i> -Triazolo[3,4- <i>a</i>]isochinolin (1a)	0.62	1.60	2.63	1.42	—
1-Methyl- <i>s</i> -triazolo[3,4- <i>a</i>]isochinolin-1-ium-jodid (11a)	0.15	1.30	2.03	1.12	5.33
2-Methyl- <i>s</i> -triazolo[3,4- <i>a</i>]isochinolin-2-ium-jodid (10a)	-0.75	1.33	2.16	1.40	5.56
3-Methyl- <i>s</i> -triazolo[3,4- <i>a</i>]isochinolinium-jodid (1c · HJ)	—	1.87	2.72	1.50	—
2,3-Dimethyl- <i>s</i> -triazolo[3,4- <i>a</i>]isochinolin-2-ium-jodid (10c)	—	1.40	≈ 2.14	1.48	5.66
3-Trifluormethyl- <i>s</i> -triazolo[3,4- <i>a</i>]isochinolin (1b)	—	1.58	2.35	1.33	—
1-Methyl-3-trifluormethyl- <i>s</i> -triazolo[3,4- <i>a</i>]isochinolin-1-ium-jodid (11b)	—	1.15	—	1.02	5.20
3-Methylthio- <i>s</i> -triazolo[3,4- <i>a</i>]isochinolin (1d)	—	1.92	2.65	1.50	—
1-Methyl-3-methylthio- <i>s</i> -triazolo[3,4- <i>a</i>]isochinolin-1-ium-jodid (11d)	—	1.50	2.04	1.17	5.35
<i>s</i> -Triazolo[3,4- <i>a</i>]isochinolin-2-ium-perchlorat (1a · HClO ₄)	-0.42	1.55	2.58	1.53	—

7-Nitro- (2a) und 9-Nitro-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin (3a): Zu 3.74 g (22 mmol) *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinolin (1a) in 13 ml konz. Schwefelsäure fügte man tropfenweise unter Rühren und Kühlung bei 0°C während 2 h 2.30 g (23 mmol) Kaliumnitrat in 13 ml konz. Schwefelsäure, rührte noch 1 h bei Raumtemp. und 3 h bei 40°C, fügte Wasser zu und neutralisierte mit Kaliumhydroxid. Den Niederschlag filtrierte man ab, extrahierte mit Methanol, dampfte den Extrakt ein und extrahierte 2 mal mit 200 ml siedendem Xylol: 2.90 g (61%) 2a, Schmp. 270–274°C (Xylol; Lit.³⁾ 270 bis 274°C). Identifiziert durch IR-Vergleich mit Produkt, dargestellt nach l. c.³⁾. — NMR siehe l. c.⁴⁾.

Der in Xylol unlösliche Teil wurde aus *o*-Dichlorbenzol umkristallisiert: 0.85 g (18%) 3a, Schmp. 287–288°C.

$C_{10}H_6N_4O_2$ (214.2) Ber. C 56.07 H 2.82 N 26.16 Gef. C 56.09 H 2.72 N 25.84

7-Nitro-3-trifluormethyl-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin (2b): Wie 2a, aus 35.4 g (150 mmol) 3-Trifluormethyl-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin (1b) und 15.9 g (160 mmol) Kaliumnitrat. Ausb. 32.0 g (76%), Schmp. 216–220°C (Toluol).

$C_{11}H_5F_3N_4O_2$ (282.1) Ber. C 46.82 H 1.80 N 19.86 Gef. C 46.56 H 1.72 N 20.20

¹⁰⁾ W. Walisch, Chem. Ber. 94, 2314 (1961).

7-Amino-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin (**5a**): 5.35 g (25 mmol) **2a** und 4.0 g (72 mmol) Eisenpulver in 25 ml Eisessig und 25 ml Wasser erhitzte man 4 h auf 70–80°C, dampfte i. Vak. ein und extrahierte den Rückstand mit Äthanol. Nach Verdampfen des Solvens kristallisierte man aus N HCl um: 4.40 g (81%) Hydrochlorid von **5a**, Zers.-P. 270–280°C.

$C_{10}H_9N_4$]Cl (220.6) Ber. C 54.42 H 4.11 N 25.39 Gef. C 54.54 H 4.07 N 25.72

Mit verd. Kalilauge setzte man aus einem Teil des Hydrochlorids die Base **5a** in Freiheit. Schmp. 250–251°C (Wasser).

$C_{10}H_8N_4$ (184.2) Ber. C 65.20 H 4.38 N 30.42 Gef. C 65.00 H 4.38 N 30.58

9-Amino-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin (**6a**): Im Hydrierapparat wurden 10.7 g (50 mmol) **3a** in 1 Liter Methanol in Gegenwart von 2 g 10proz. Palladium auf Kohle bei einem Wasserstoffdruck von 3.5 at bei Raumtemp. hydriert. Ausb. 8.0 g (90%), Schmp. 263–266°C (Methanol). – NMR ([D₆]DMSO): $\tau = 0.78$ (s; 3-H), 1.95 (d; 5-H), 2.26 (d; 10-H), 2.33 (d; 7-H), 2.76–3.08 (m; 6- und 8-H), 4.02 (breit; NH₂) im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 2 : 2; $J_{5,6} = 7$ Hz.

$C_{10}H_8N_4$ (184.2) Ber. C 65.20 H 4.38 N 30.42 Gef. C 64.96 H 4.54 N 30.25

7-Amino-3-trifluormethyl-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin (**5b**): Zu 15.0 g (53 mmol) **2b** in 150 ml Eisessig fügte man unter Rühren bei 90–95°C 22.5 g (0.4 mol) Eisenpulver und 100 ml Wasser, erwärmte danach noch 2 h auf 90°C, fügte Wasser zu und extrahierte mit Chloroform. Man wusch die Chloroformlösung mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat, verdampfte das Solvens und kristallisierte aus Methanol um: 12.0 g (89%), Schmp. 240–241°C. – NMR ([D₆]DMSO): $\tau = 1.7$ (d; 5-H), 1.9–2.7 (m; 8-, 9- und 10-H), 2.84 (d; 6-H), 3.72 (breit; NH₂) im Verhältnis 1 : 3 : 1 : 2; $J_{5,6} = 7.5$ Hz.

$C_{11}H_7F_3N_4$ (252.2) Ber. C 52.38 H 2.40 N 22.21 Gef. C 52.16 H 2.68 N 22.30

7-Chlor-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin (**5c**): Zur Diazoniumchloridlösung, bereitet aus 7.4 g (40 mmol) **5a** und 3.0 g (43 mmol) Natriumnitrit fügte man unter Rühren bei 0°C 8.8 g (88 mmol) Kupfer(I)-chlorid in 80 ml konz. Salzsäure, rührte 1 h bei Raumtemp. und 1 h bei 60°C, verdünnte mit 100 ml Wasser, filtrierte ab, wusch mit konz. Ammoniak-Lösung und kristallisierte aus Methanol um: 6.2 g (76%), Schmp. 223–224°C. – NMR: siehe l. c.⁴⁾

$C_{10}H_6ClN_3$ (203.6) Ber. C 58.98 H 2.97 N 20.64 Gef. C 59.29 H 3.23 N 21.19

9-Chlor-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin (**6c**): Wie vorstehend aus 5.5 g (30 mmol) **6a**. Ausb. 2.5 g (41%), Schmp. 253–256°C. – NMR: siehe l. c.⁴⁾

$C_{10}H_6ClN_3$ (203.6) Ber. C 58.98 H 2.97 N 20.64 Gef. C 58.65 H 3.13 N 20.43

7-Chlor-3-trifluormethyl-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin (**5d**): Wie vorstehend aus 6.3 g (25 mmol) **5b**. Ausb. 3.0 g (44%), Schmp. 169–171°C (Methanol). – NMR ([D₆]DMSO): $\tau = 1.44$ (m; 10-H), 1.50 (d; 5-H), 1.8–2.22 (m; 8- und 9-H), 2.30 (d; 6-H) im Verhältnis 1 : 1 : 2 : 1.

$C_{11}H_5ClF_3N_3$ (271.6) Ber. C 48.61 H 1.86 N 15.47 Gef. C 48.70 H 1.85 N 15.15

7-Nitro- und 9-Nitro-5,6-dihydro-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin (**8a** und **9a**): Wie bei **2a/3a**, jedoch bei Raumtemp. gerührt. Aus 8.55 g (50 mmol) 5,6-Dihydro-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin (**7**) und 6.0 g (60 mmol) Kaliumnitrat in 70 ml konz. Schwefelsäure. Beim Gießen des Reaktionsgemisches in Eis/Wasser entstand ein Niederschlag, der abfiltriert und aus Dimethylformamid umkristallisiert wurde (1. Fraktion). Das schwefelsaure Filtrat neutralisierte man mit Natriumhydroxid, filtrierte ab und extrahierte den Niederschlag mehrmals mit heißem Äthanol. Die Extrakte wurden vereinigt, i. Vak. konzentriert und abfiltriert (2. Fraktion). Man vereinigte die 1. und 2. Fraktion und kristallisierte aus Dimethylformamid um: 5.0 g (46%) **9a**, Schmp. 288 bis

299°C. — NMR ($[D_6]$ DMSO): $\tau = 1.24$ (d; 10-H), 1.38 (s; 3-H), 1.70 (dd; 8-H), 2.20 (d; 7-H), 5.50 (t; 5-H₂), 6.54 (t; 6-H₂) im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 1 : 2 : 2; $J_{8,10} = 2$, $J_{7,8} = 8$ Hz.

$C_{10}H_8N_4O_2$ (216.2) Ber. C 55.55 H 3.73 N 25.92 Gef. C 55.39 H 3.78 N 26.05

Das äthanolische Filtrat dampfte man ein und kristallisierte aus wenig Äthanol um: 0.1 g (1%) **8a**, Schmp. 244–245°C. — NMR ($[D_6]$ DMSO): $\tau = 1.20$ (s; 3-H), 1.44 (dd; 10-H), 1.73 (d; 8-H), 2.12 (t; 9-H), 5.36 (t; 5-H₂), 6.30 (t; 6-H₂) im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 1 : 2 : 2; $J_{8,10} = 1.6$, $J_{9,10} = 7.2$, $J_{8,9} = 7.5$ Hz.

$C_{10}H_8N_4O_2$ (216.2) Ber. C 55.55 H 3.73 N 25.92 Gef. C 55.30 H 3.93 N 25.09

7-Amino-5,6-dihydro-s-triazolo[3,4-a]isochinolin (**8b**): 1.5 g (7.0 mmol) **2a** wurden im Autoklaven in 200 ml Isopropylalkohol, gesättigt mit Ammoniak bei Raumtemp., bei einem Wasserstoffdruck von 115 at bei 110°C in Gegenwart von 2.5 g 5% Palladium auf Kohle 2 h hydriert. Ausb. 0.60 g (46%), Schmp. 199–201°C (Acetonitril).

$C_{10}H_{10}N_4$ (186.2) Ber. C 64.50 H 5.41 N 30.09 Gef. C 64.36 H 5.54 N 29.77

9-Amino-5,6-dihydro-s-triazolo[3,4-a]isochinolin (**9b**): Wie vorstehend, jedoch ohne Ammoniak. Aus 2.1 g (10 mmol) **9a** mit 1.0 g 5% Palladium auf Kohle bei einem Wasserstoffdruck von 90 at bei 22°C entstanden nach 1 h 1.0 g (56%) Produkt, Schmp. 216–218°C (Acetonitril).

$C_{10}H_{10}N_4$ (186.2) Ber. C 64.50 H 5.41 N 30.09 Gef. C 64.45 H 5.45 N 30.34

Umsetzung von **1b** mit Aluminiumchlorid/Acetylchlorid

a) 12.0 g (50 mmol) **1b**, 8.0 g (60 mmol) Aluminiumchlorid und 5.0 g (64 mmol) Acetylchlorid in 100 ml Chlorbenzol erhitze man 1 h auf 60°C, goß auf verd. Salzsäure und filtrierte ab. Die Chlorbenzol-Lösung dampfte man ein und vereinigte den Rückstand mit dem obigen Niederschlag und dem Benzol-Extrakt aus der wäßrigen Lösung: 12.0 g Ausgangsprodukt **1b**.

b) Zu 200 ml (2.8 mol) Acetylchlorid fügte man 16.0 g (0.12 mol) Aluminiumchlorid und 12.0 g (50 mmol) **1b** und erhitze die klare Lösung 3 h unter Rückfluß. Man goß auf Eis/verd. Salzsäure und filtrierte 11 g Ausgangsprodukt ab. Aus der wäßrigen Lösung konnte kein kristallines Produkt isoliert werden.

c) Wie oben. Überschüss. Acetylchlorid wurde abdestilliert, der Rückstand kurz auf 150°C erhitzt und auf Eis/Wasser gegossen. Man filtrierte und kristallisierte aus Methanol um: Ausgangsprodukt. Aus den Filtraten und Mutterlaugen konnte kein kristallines Produkt isoliert werden.

Reaktion von **1a** mit Methyljodid

a) In Methanol: 33.8 g (0.20 mol) **1a** und 32 ml (0.50 mol) Methyljodid in 150 ml Methanol rührte man 80 h bei Raumtemp. und filtrierte ab: 14.5 g (23%) 2-Methyl-s-triazolo[3,4-a]isochinolin-2-ium-jodid (**10a**), Zers.-P. 248–250°C. — NMR siehe Tab.

$[C_{11}H_{10}N_3]J$ (311.1) Ber. C 42.47 H 3.24 N 13.51 Gef. C 42.49 H 3.05 N 13.70

Zum Filtrat fügte man Äther, bis nichts mehr ausfiel: 21.0 g **10a** und 1-Methyl-s-triazolo[3,4-a]isochinolin-1-ium-jodid (**11a**). Das Gemisch wurde an Aluminiumoxid chromatographiert und mit viel Äthanol eluiert. 1. Fraktion: 10.5 g (17%) **11a**, Zers.-P. 243–245°C. — NMR siehe Tab.

$[C_{11}H_{10}N_3]J$ (311.1) Ber. C 42.47 H 3.24 N 13.51 Gef. C 42.52 H 3.32 N 13.56

2. Fraktion: 10.0 g (16%) **10a**, identifiziert durch IR-Vergleich.

b) In Benzonitril: 33.8 g (0.20 mol) **1a** und 32 ml (0.50 mol) Methyljodid in 130 ml Benzonitril erwärmte man 2 h auf 100°C, filtrierte bei Raumtemp. ab und wusch mit Äther: 53.3 g (86%) **10a** und **11a**; Verhältnis $\approx 1 : 1$, nach Größe der Flecken im Dünnschichtchromatogramm abgeschätzt.

2,3-Dimethyl-s-triazolo[3,4-a]isochinolin-2-ium-jodid (10c): 22.0 g (0.12 mol) **1c** und 10 ml (0.16 mol) Methyljodid in 50 ml Benzonitril erwärmte man 2 h unter Rühren auf 40°C, filtrierte ab und kristallisierte aus Äthanol um: 28.3 g (73%), Zers.-P. 265–267°C. — NMR siehe Tab.

[C₁₂H₁₂N₃]J (325.1) Ber. C 44.33 H 3.72 N 12.92 Gef. C 44.27 H 3.74 N 12.82

1-Methyl-3-trifluormethyl-s-triazolo[3,4-a]isochinolin-1-ium-jodid (11b): Wie oben, man erhitzte jedoch 16 h unter Rückfluß. Aus 11.5 g (49 mmol) **1b** und 4.6 ml (74 mmol) Methyljodid. Ausb. 14.6 g (79%), Sublim.-P. 280°C (Äthanol). — NMR siehe Tab.

[C₁₂H₉F₃N₃]J (379.1) Ber. C 38.00 H 2.37 N 11.09 Gef. C 38.28 H 2.69 N 10.52

Reaktion von 1d mit Methyljodid: 21.5 g (0.10 mol) 3-Methylthio-s-triazolo[3,4-a]isochinolin (**1d**) und 6.3 ml (0.10 mol) Methyljodid erwärmte man in 100 ml Benzonitril 1 h auf 60°C, filtrierte bei Raumtemp. ab und kristallisierte aus Äthanol um. Ausb. 9.9 g (28%) **1-Methyl-3-methylthio-s-triazolo[3,4-a]isochinolin-1-ium-jodid (11d)**, Zers.-P. 130°C. — NMR siehe Tab.

[C₁₂H₁₂N₃S]J (357.2) Ber. C 40.35 H 3.39 N 11.76 Gef. C 39.86 H 3.37 N 11.92

Zum Filtrat fügte man Äther, filtrierte ab und kristallisierte aus Äthanol um: 6.0 g (28%) **2-Methyl-3-thioxo-2,3-dihydro-s-triazolo[3,4-a]isochinolin (14)**, identifiziert durch IR-Vergleich mit nach l. c.⁷⁾ dargestelltem Produkt.

1-Methyl-3-trifluormethyl-s-triazolo[3,4-a]isochinolinium-hydroxid (15): Zu 5.5 g (15 mmol) **11b** in 600 ml Wasser fügte man 1.89 g (8.2 mmol) Silberoxid, rührte 30 min bei Raumtemp., filtrierte und dampfte i. Vak. ein. Den Rückstand wusch man mit Äther: 3.5 g (90%), Zers.-P. 132–139°C.

[C₁₂H₉F₃N₃]OH (269.2) Ber. C 53.53 H 3.74 N 15.61 Gef. C 53.57 H 3.73 N 15.71

2-(1-Methyl-3-trifluormethyl-1H-s-triazol-5-yl)benzoesäure (20): Zur Lösung von **15** in 700 ml Wasser, dargestellt aus 7.4 g (20 mmol) **11b** und 3.5 g (15 mmol) Silberoxid, fügte man bei Raumtemp. 9.0 g (57 mmol) Kaliumpermanganat, säuerte mit verd. Schwefelsäure an und fügte Perhydrol zu, bis alles gelöst war. Anschließend extrahierte man einige Tage kontinuierlich mit Äther. Ausb. 1.8 g (34%), Zers.-P. 190°C.

C₁₁H₈F₃N₃O₂ (271.2) Ber. C 48.75 H 2.95 N 15.50 Gef. C 49.11 H 3.06 N 15.40

2-(1-Methyl-3-trifluormethyl-1H-s-triazol-5-yl)benzoesäure-methylester (19): Zu 0.50 g (1.8 mmol) **20** in 10 ml Methanol fügte man überschüss. Diazomethan, zerstörte den Überschuß nach 1 Tag Stehenlassen bei Raumtemp. mit wenig Essigsäure, dampfte ein und kristallisierte aus Benzol um: 0.30 g (57%), Schmp. 74–75°C. — NMR (CDCl₃): τ = 1.8 (m; 2-H von Phenyl), 2.2–2.7 (m; restliche Phenylprotonen), 6.26 (s; CO₂CH₃), 6.32 (s; NCH₃) im Verhältnis 1:3:3:3.

C₁₂H₁₀F₃N₃O₂ (285.2) Ber. C 50.53 H 3.53 N 14.73 Gef. C 50.76 H 3.91 N 14.70

Reaktion von 2-(5-Trifluormethyl-4H-s-triazol-3-yl)benzoesäure (16) mit Diazomethan: 4.0 g (15 mmol) **16** und 2.0 g (48 mmol) Diazomethan in 150 ml Äther ließ man 30 min bei Raumtemp. stehen, zog Solvens und überschüss. Diazomethan i. Vak. ab und destillierte den Rückstand: 4.0 g (90%) der isomeren Methylester, Sdp. 130–132°C/0.1 Torr.

NMR (CDCl₃) von **17** oder **18**: τ = 1.7–2.6 (m; Phenyl-Protonen), 5.94 (s; CH₃), 6.22 (s; CH₃) im Verhältnis 4:3:3. Aus dem Vergleich mit dem NMR-Spektrum von **19** (s. oben) resultierte die Zusammensetzung des Gemisches aus 24% **19** und 76% **17** oder **18**.

C₁₂H₁₀F₃N₃O₂ (285.2) Ber. C 50.53 H 3.53 N 14.73 Gef. C 50.24 H 3.72 N 14.70

2-Methylthio-s-triazolo[5.1-a]isochinolin (22): 7.1 g (20 mmol) **11d** und 2.8 ml (20 mmol) Triäthylamin in möglichst wenig Äthanol erhitzte man 3 h unter Rückfluß, filtrierte bei Raumtemp. ab und kristallisierte aus Äthanol um: 2.6 g (60%), Zers.-P. 267–270°C. — NMR ([D₆]DMSO): τ = 1.55 (m; 10-H), 1.62 (d; 5-H), 1.9–2.35 (m; 7-, 8- und 9-H), 2.52 (d; 6-H), 5.64 (s; SCH₃) im Verhältnis 1:1:3:1:3; J_{5,6} = 7.2 Hz.