

Kondensierte Isochinoline, XII¹⁾

Synthesen und Reaktionen von Tetrazolo[5,1-*a*]isochinolininen

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

Union Carbide European Research Associates, Brüssel*)

Eingegangen am 17. April 1975

Die Reaktivität der aus 1-Hydrazinoisochinolininen **1** und salpetriger Säure dargestellten Tetrazolo[5,1-*a*]isochinoline **2** gründet sich auf den hohen Doppelbindungscharakter der C-5/C-6-Bindung sowie auf die Acidität des Wasserstoffs in 5-Stellung. Sie werden daher selektiv hydriert und oxidiert, erleiden Deuterium-Austausch oder Metallierung in 5-Stellung. Chlor in 5-Stellung wird relativ leicht nucleophil substituiert, während Chlor in 6-Stellung sowohl über eine Eliminierungs-Additions-Sequenz als auch durch nucleophile Substitution entfernt werden kann. Nitrierung erfolgt in 7-Stellung.

Condensed Isoquinolines, XII¹⁾

Syntheses and Reactions of Tetrazolo[5,1-*a*]isoquinolines

The reactivity of tetrazolo[5,1-*a*]isoquinolines **2**, prepared from 1-hydrazinoisoquinolines **1** and nitrous acid, is due to the high double bond character of the C-5/C-6 bond and also to the acidity of the hydrogen in 5-position. These compounds are, therefore, selectively hydrogenated and oxidized, and undergo deuterium exchange and metallation in 5-position. Chlorine in 5-position is relatively easily nucleophilically substituted, whereas chlorine in 6-position may be removed by an elimination-addition sequence or by nucleophilic displacement. Nitration takes place at the 7-position.

Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen über kondensierte Isochinoline und dem Studium der *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinoline¹⁾ und ihrer [5,1-*a*]-Isomeren²⁾ interessierte uns das chemische Verhalten des Tetrazolo[5,1-*a*]isochinolinins (**2a**) und seiner Derivate.

Ein Derivat von **2a** wurde zum ersten Mal von Messmer und Gelléri³⁾ erwähnt. Durch Oxidation von 3-(1-Isochinoly)-1-phenyltriazen mit „Tribromphenolbrom“ entstand 6-Brom-3-phenyltetrazolo[5,1-*a*]isochinoliniumbromid.

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

¹⁾ XI. Mittel.: H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle, W. R. F. Lingier und E. de Ruiter, Chem. Ber. 108, 3771 (1975), vorstehend, dort Hinweise auf frühere Mitteilungen.

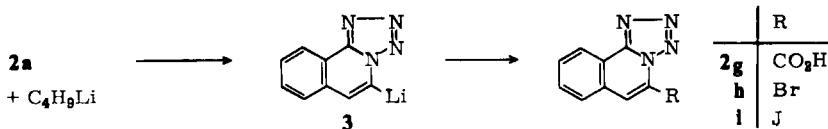
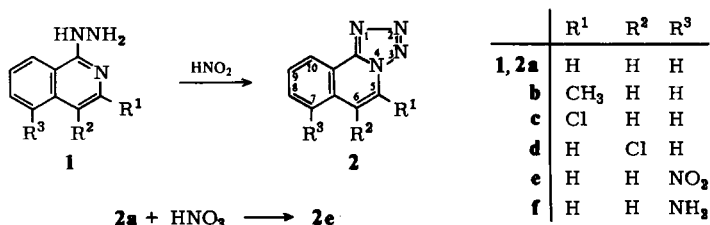
²⁾ H. Reimlinger, W. R. F. Lingier, J. J. M. Vandewalle und R. Merényi, Chem. Ber. 104, 3965 (1971).

³⁾ A. Messmer und A. Gelléri, Angew. Chem. 77, 171 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 4, 154 (1965).

Kurz danach beschrieben *Nair* und *Mehta*⁴⁾ die Synthese von 5-Chlor-7-nitrotetrazolo[5,1-*a*]isochinolin⁵⁾ und seine Überführung in 5-Amino-Derivate durch Substitution des Chlors mit sek. Aminen.

Die erste Synthese kondensierter Tetrazole dieses Typs geht zurück auf *Marckwald* und *Meyer*⁶⁾, die versuchten, aus 2-Hydrazinochinolin mit salpetriger Säure das 2-Azido-Derivat darzustellen. Letzteres unterliegt jedoch der spontanen 1,5-Dipolaren Cyclisierung⁷⁾ zum kondensierten Tetrazol.

Analog bereiteten wir aus den entsprechenden Hydrazinoisochinolin¹⁾ die Tetrazolo[5,1-*a*]isochinoline **2a–e** mit Ausbeuten von 65–88%. Die Darstellung von 7-Nitrotetrazolo[5,1-*a*]isochinolin (**2e**) aus der Stammverbindung **2a** durch Nitrierung war ergiebiger als die Synthese aus 5-Nitro-1-hydrazinoisochinolin (**1e**) und salpetriger Säure. Mit naszierendem Wasserstoff wurde **2e** in die Aminoverbindung **2f** übergeführt.



Wie bei den bereits untersuchten kondensierten Isochinolin²⁾ lieferte das NMR-Spektrum von **2a** einen Hinweis auf den hohen Doppelbindungscharakter der Bindung zwischen C-5 und C-6 ($J_{5,6}$ ca. 7 Hz) und auf den relativ sauren Charakter des Protons in 5-Stellung ($\tau = 0.97$), das nicht mit CD₃OD, wohl dagegen mit CD₃ONa/CD₃OD bei 100°C sofort ausgetauscht wurde. Im Einklang mit dem Deuterium-Austausch steht die Metallierung in 5-Stellung. Mit Butyllithium entstand bei –70°C die Lithium-Verbindung **3**, aus der mit CO₂ die Säure **2g**, mit Brom das 5-Brom-Derivat **2h** und mit Jod die 5-Jod-Verbindung **2i** bereiteten wurden.

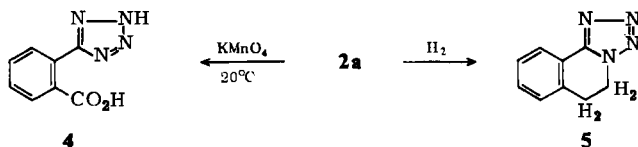
2a wurde in Pyridin/Wasser mit Kaliumpermanganat zur 2-(5-Tetrazolyl)benzoesäure (**4**) oxidiert und in Isopropylalkohol bei 120°C und 110 at Wasserstoffdruck selektiv katalytisch zum 5,6-Dihydro-Derivat **5** hydriert (83%). Die Hydrierung verläuft langsamer als beim *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinolin, das unter denselben Bedingungen zum Octahydro-Derivat hydriert wurde. Ein Octahydro-*s*-tetrazolo[5,1-*a*]isochinolin unbekannter Struktur entstand bei 120 at Wasserstoffdruck und 150°C.

⁴⁾ *M. D. Nair* und *S. R. Mehta*, Ind. J. Chem. **5**, 403 (1967).

⁵⁾ Die Produkte wurden unkorrekt als „Tetrazolo[2,1-*a*]isochinoline“ bezeichnet.

⁶⁾ *W. Marckwald* und *E. Meyer*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **33**, 1885 (1900).

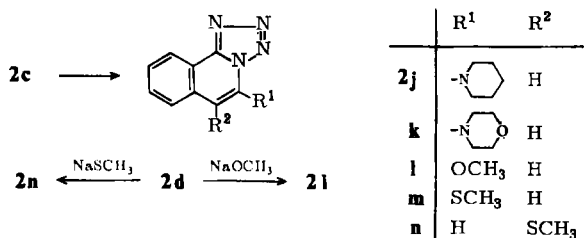
⁷⁾ *H. Reimlinger*, Chem. Ber. **103**, 1900 (1970).



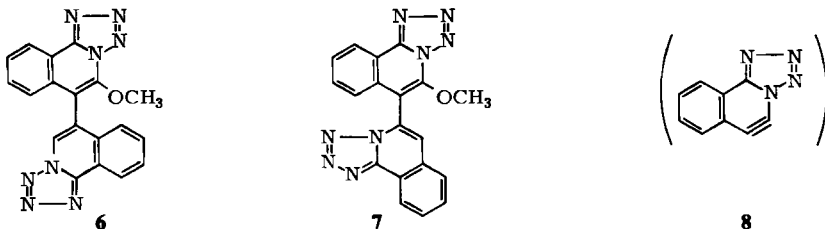
2a ließ sich nicht mit Methyljodid in Methanol am Stickstoff alkylieren.

Nair und *Mehta*⁴⁾ beschrieben die Substitution des Chloratoms von 5-Chlor-7-nitro-tetrazolo[5,1-*a*]isochinolin durch sek. Amine bei Raumtemperatur. Wir konnten die leichte Substituierbarkeit des Chlors in **2c** bestätigen, das mit Piperidin in siedendem Äthanol 78% Piperidino-Derivat **2j** und mit Morpholin 65% **2k** lieferte.

Der Reaktionsweise von 6-Chlor-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin entsprechend⁸⁾, lieferte auch 6-Chlortetrazolo[5,1-*a*]isochinolin (**2d**) in Methanol und das 5-Chlor-Derivat **2c** in DMSO mit Natriummethylat dasselbe Produkt **2l** mit etwa gleicher Ausbeute. Natriummethylthiolat in DMSO dagegen reagierte mit **2c** zu 71% 5-Methylthio-Derivat **2m** und mit **2d** zum 6-Methylthio-Derivat **2n**, wie aus den NMR-Spektren (s. Tab. 1) hervorging.



Die Reaktion von **2d** mit Natriummethylat nahm in Dimethylsulfoxid einen anderen Verlauf. Zu 67% wurde ein Produkt erhalten, dessen Zusammensetzung und Mol.-Masse auf die Struktur **6** oder **7** hinwies. Eine 5,5-Verknüpfung der beiden Tetrazoloisochinolyreste kann man aus sterischen Gründen ausschließen, wie die Betrachtung des Kalottenmodells zeigt.



Das NMR-Spektrum (s. exp. Teil) zeigt ein Singulett bei $\tau = 1.68$ an und ist damit im Einklang mit der Struktur **7**. Wie aus Tab. 1 resultiert, liegen die Signale von 5-H bei tieferem Feld als die von 6-H. Die Bildung von **7** sowie von **2l** aus **2d** ist mit einer Eliminierungs-Additions-Sequenz via „cyclisches Inamin“ (**8**) zu vereinbaren, wie bereits im Falle ähnlicher Substitutionen beim *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinolin formuliert wurde⁸⁾.

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

Wie aus Tab. 1 hervorgeht, zeigen die Tetrazolo[5,1-*a*]isochinoline charakteristische NMR-Spektren. Die Signale von 5-H weisen unter den bislang untersuchten kondensierten Isochinolinen die niedrigsten τ -Werte auf ($\tau = 0.46 - 1.25$; *s*-Triazolo[3,4-*a*]isochinoline: 1.18 - 1.99; *s*-Triazolo[5,1-*a*]isochinoline: 1.18 - 1.44).

Das restliche Spektrum unterscheidet sich nicht wesentlich von denen der beiden isomeren *s*-Triazoloisochinoline. Erwartungsgemäß⁹⁾ zeigt die Kopplungskonstante $J_{5,6}$ ca. 7 Hz einen hohen Doppelbindungscharakter an.

Experimenteller Teil

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

Allgemeine Bemerkungen siehe Lit.¹⁰⁾ - UV-Spektren: Cary 14.

Tetrazolo[5,1-*a*]isochinoline 2a - e

Allgemeine Arbeitsweise: Zu 1.0 mol 1-Hydrazinoisochinolin-Derivat **1** in 1 Liter Eisessig/Wasser (1 : 1) oder 1 Liter verd. Salzsäure fügte man bei 0 - 5°C unter Rühren 1.1 mol Natriumnitrit. Nach 1 h filtrierte man ab und kristallisierte aus den in Tab. 2 angegebenen Lösungsmitteln um. Ausbb., Schmp. und Elementaranalysen s. Tab. 2, NMR-Spektren Tab. 1.

Nitrierung von 2a: Zu 5.1 g (30 mmol) **2a** in 20 ml konz. Schwefelsäure fügte man bei 0°C 3.2 g (32 mmol) Kaliumnitrat in 20 ml konz. Schwefelsäure. Nach 2 h erwärmte man langsam auf Raumtemp., goß nach 16 h in Eiswasser, filtrierte und kristallisierte aus Äthanol um: 5.5 g (85%) **2e**. Identifiziert durch IR-Vergleich.

7-Aminotetrazolo[5,1-*a*]isochinolin (2f): Zur Suspension von 6.0 g (28 mmol) **2e** in 50 ml Eisessig fügte man bei 90°C unter Rühren in kleinen Portionen 9.0 g (0.16 mol) Eisenpulver und 30 ml Wasser. Danach erwärmte man noch 2 h auf 90°C, verdünnte mit Wasser, extrahierte mit Chloroform und dampfte ein. Den Rückstand kristallisierte man aus viel Wasser um: 1.3 g (25%), Schmp. 236 - 240°C. - NMR: s. Tab. 1.

$C_9H_7N_5$ (185.2) Ber. C 58.37 H 3.81 N 37.82 Gef. C 58.52 H 3.94 N 37.83

Lösung von Tetrazolo[5,1-*a*]isochinolin-5-ylithium (3) in Tetrahydrofuran (THF): Zu 5.1 g (30 mmol) **2a** in 200 ml THF (destilliert über Lithiumaluminiumhydrid) tropfte man bei -70°C während 30 min die Lösung von 14 ml (35 mmol) 2.5 N Butyllithium in Hexan. Die rotviolette Lösung ließ man 2 h bei -70°C stehen, bevor sie für die untenstehenden Reaktionen eingesetzt wurde.

Tetrazolo[5,1-*a*]isochinolin-5-carbonsäure (2g): Die Lösung von **3** fügte man bei -80°C zur Suspension von feinzerstoßenem, festem Kohlendioxid in THF, filtrierte bei Raumtemp. ab, löste in Wasser und fällte **2g** mit verd. Salzsäure. Aus Dimethylformamid/Wasser 5.1 g (79%); Zers.-P. 170 - 180°C. - NMR: s. Tab. 1.

$C_{10}H_6N_4O_2$ (214.2) Ber. C 56.07 H 2.82 N 26.16 Gef. C 55.74 H 2.69 N 26.08

⁹⁾ Vgl. H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle, G. S. D. King, W. R. F. Lingier und R. Merényi, Chem. Ber. **103**, 1918 (1970); H. Reimlinger, W. R. F. Lingier und R. Merényi, ebenda **103**, 3817 (1970); H. Reimlinger, J.-M. Gilles, G. Anthoine, J. J. M. Vandewalle, W. R. F. Lingier, E. de Ruiter, R. Merényi und A. Hubert, ebenda **104**, 3925 (1971).

¹⁰⁾ H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle, R. Merényi und W. R. F. Lingier, Chem. Ber. **108**, 3762 (1975).

Tab. 1. NMR-Signale (τ -Werte) und Kopplungskonstanten (Hz) von Tetrazolo[5,1- α]isochinolinen in [D₆]DMSO

-tetrazolo[5,1- α] isochinolin	5-H	6-H	7-H	8-H	9-H	10-H	$J_{5,6}$
(unsubstituiert) (2a)	0.97 (d)	2.25 (d)	—	1.7–2.2 (m)	1.7–2.6 (m)	1.4 (m)	7
7-Amino- (2f)	1.04 (d)	2.83 (d)	—	—	1.98 (t)	1.08 (m)	7.2
7-Nitro- (2e)	0.92 (d)	2.00 (d)	—	1.45 (q)	—	1.4 (m)	7.5*
6-Chlor- (2d)	0.46 (s)	—	—	1.66–2.15 (m)	—	1.38 (m)	
6-Methylthio- (2n)	1.25 (s)	—	—	1.7–2.45 (m)	—	1.44 (m)	
5-Chlor- (2c)	—	—	—	1.82–2.25 (m)	—	1.45 (m)	
5-Jod- (2i)	—	1.84 (s)	—	1.9–2.4 (m)	—	1.46 (m)	
5-Brom- (2h)	—	1.96 (s)	—	1.9–2.4 (m)	—	1.58 (m)	
5-Piperidino- (2j)	—	3.13 (s)	—	1.9–2.6 (m)	—	1.55 (m)	
5-Morpholino- (2k)	—	3.10 (s)	—	2.0–2.6 (m)	—	1.48 (m)	
5-Methoxy- (2l)	—	2.87 (s)	—	1.8–2.45 (m)	—	1.43 (m)	
5-Methylthio- (2m)	—	2.37 (s)	—	1.8–2.3 (m)	—	1.33 (m)	
5-Carboxy- (2g)	—	—	—	1.5–2.25 (m)	—	—	

*) $J_{9,10} \approx 8.5$; $J_{8,9} \approx 7.5$; $J_{8,10} \approx 1.5$ Hz.Tab. 2. Ausbb., Schmpp. und Analysenwerte der nach obiger Arbeitsweise dargestellten Tetrazolo[5,1- α]isochinoline 2

Ausgangs- produkt	Endprodukt -tetrazolo[5,1- α]isochinolin	Ausb. (%)	Schmp. (°C) (Solvens)	Summenformel (Mol.-Masse)	Elementaranalyse C H N
1a*)	2a (unsubstituiert)	65	140–142 (Benzol)	C ₉ H ₆ N ₄ (170.2)	Ber. 63.52 3.55 32.93 Gef. 63.41 3.51 33.33
1b*)	2b 5-Methyl-	73.5	196–197 (Äthanol/Wasser)	C ₁₀ H ₈ N ₄ (184.2)	Ber. 65.20 4.38 30.42 Gef. 65.14 4.47 30.76
1c*)	2c 5-Chlor-	70	211 (Äthanol)	C ₉ H ₅ ClN ₄ (204.6)	Ber. 52.83 2.46 27.38 Gef. 52.92 2.39 27.93
1d*)	2d 6-Chlor-	88	132–133 (Äthanol/Wasser)	C ₉ H ₅ ClN ₄ (204.6)	Ber. 52.83 2.46 27.38 Gef. 53.08 2.50 27.64
1e*)	2e 7-Nitro-	75	217–218 (Äthanol)	C ₉ H ₅ N ₅ O ₂ (215.2)	Ber. 50.23 2.34 32.55 Gef. 50.54 2.69 31.71

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

5-Bromtetrazolo[5,1-a]isochinolin (2h): Aus 30 mmol **3** und 35 mmol Brom. Ausb. 4.2 g (56%), Schmp. 233–235°C (Dimethylformamid). – NMR: s. Tab. 1.

$C_9H_5BrN_4$ (249.1) Ber. C 43.39 H 2.02 N 22.49 Gef. C 43.01 H 2.16 N 22.38

5-Jodtetrazolo[5,1-a]isochinolin (2i): Aus 30 mmol **3** und 35 mmol Jod. Ausb. 7.9 g (89%), Schmp. 239–240°C (Dimethylformamid). – NMR: s. Tab. 1.

$C_9H_5JN_4$ (296.1) Ber. C 36.51 H 1.71 N 18.92 Gef. C 36.76 H 1.94 N 19.16

2-(5-Tetrazolyl)benzoesäure (4): Zu 0.50 g (3.0 mmol) **2a** in 15 ml Pyridin und 25 ml 2 N KOH tropfte man während 1 h 1.8 g Kaliumpermanganat in 75 ml Wasser, säuerte mit 2 N H_2SO_4 an und fügte Wasserstoffperoxid-Lösung zu, bis alles gelöst war. Man extrahierte kontinuierlich mit Äther, dampfte ein und kristallisierte aus Wasser um: 0.30 g (54%), Zers.-P. 223–224°C.

$C_8H_6N_4O_2$ (190.2) Ber. C 50.53 H 3.18 N 29.47 Gef. C 50.44 H 3.23 N 29.94

5,6-Dihydrotetrazolo[5,1-a]isochinolin (5): Die Hydrierung von 6.0 g (35 mmol) **2a** wurde in einem Rührautoklaven durchgeführt. Solvens 100 ml Isopropylalkohol; 1.2 g 5proz. Pd auf Aktivkohle; 120°C; Wasserstoffdruck 110 at; Reaktionsdauer 6 h. Man filtrierte, dampfte ein und kristallisierte aus Cyclohexan um: 5.0 g (83%), Schmp. 98°C.

$C_9H_8N_4$ (172.2) Ber. C 62.77 H 4.68 N 32.55 Gef. C 63.10 H 4.43 N 32.58

Octahydrotetrazolo[5,1-a]isochinolin: Die Hydrierung von 3.4 g (20 mmol) **2a** wurde wie oben durchgeführt, jedoch bei 150°C und einem Wasserstoffdruck von 120 at mit 0.8 g Katalysator. Ausb. 2.0 g (ca. 56%) nicht ganz reines Produkt, Sdp. 153–156°C/0.1 Torr.

$C_9H_{14}N_4$ (178.2) Ber. C 60.65 H 7.92 N 31.44 Gef. C 61.39 H 7.84 N 30.78

Versuch der Methylierung von 2a: Zur Suspension von 17 g (0.10 mol) **2a** in 500 ml Methanol fügte man 16 ml (0.25 mol) Methyljodid, rührte 7 Tage bei Raumtemp., filtrierte ab und isolierte die Ausgangsprodukte quantitativ.

5-Piperidinotetrazolo[5,1-a]isochinolin (2j): 3.0 g (15 mmol) **2c** in 30 ml Piperidin und 80 ml Äthanol erhitzte man 16 h unter Rückfluß, dampfte ein und kristallisierte aus Benzol um: 2.9 g (78%), Schmp. 159–160°C. – NMR: s. Tab. 1.

$C_{14}H_{15}N_5$ (253.3) Ber. C 66.38 H 5.97 N 27.65 Gef. C 66.78 H 6.19 N 27.60

5-Morpholinotetrazolo[5,1-a]isochinolin (2k): 3.3 g (16 mmol) **2c** erhitzte man in 30 ml Morpholin und 25 ml Äthanol 4 h im Druckrohr auf 160°C, filtrierte ab und kristallisierte aus viel Äthanol um: 2.7 g (65%), Schmp. 238°C. – NMR: s. Tab. 1.

$C_{13}H_{13}N_5O$ (255.3) Ber. C 61.16 H 5.13 N 27.44 Gef. C 61.13 H 5.16 N 27.47

5-Methoxytetrazolo[5,1-a]isochinolin (2l)

a) Aus **2c** in DMSO: Zu 11 mmol frisch bereitetem Natriummethylat fügte man 50 ml DMSO und 2.0 g (10 mmol) **2c**, erwärmte 6 h auf 60°C, goß in Wasser und filtrierte ab: 1.2 g (62%), Zers.-P. 203–206°C (Butanol). – NMR: s. Tab. 1.

$C_{10}H_8N_4O$ (200.2) Ber. C 59.99 H 4.03 N 27.99 Gef. C 59.82 H 4.22 N 27.94

b) Aus **2d** in Methanol: 11 mmol Natriummethylat und 2.0 g (10 mmol) **2d** in 50 ml Methanol erhitzte man 20 h unter Rückfluß, kühlte auf 0°C und filtrierte: 1.3 g (67%). Identifiziert durch IR-Vergleich.

5-(Methylthio)tetrazolo[5,1-a]isochinolin (2m): Wie vorstehend in DMSO aus 2.0 g (10 mmol) **2c** und 0.80 g (11 mmol) Natriummethylthiolat. Ausb. 1.5 g (71%), Schmp. 179–181°C (Äthanol). – NMR: s. Tab. 1.

$C_{10}H_8N_4S$ (216.2) Ber. C 55.55 H 3.73 N 25.92 Gef. C 55.73 H 3.77 N 25.36

6-(Methylthio)tetrazolo[5,1-a]isochinolin (**2n**): Wie vorstehend in DMSO aus 4.0 g (20 mmol) **2d** und 1.6 g (22 mmol) Natriummethylthiolat. Ausb. 3.0 g (71%), Schmp. 176–177°C (Äthanol). – NMR: s. Tab. 1.

$C_{10}H_8N_4S$ (216.2) Ber. C 55.55 H 3.73 N 25.92 Gef. C 55.73 H 3.77 N 25.36

Reaktion von **2d** mit Natriummethylat in DMSO: Wie bei **2l** aus 2.0 g (10 mmol) **2d** und 11 mmol Natriummethylat isolierte man 1.2 g (66%) 5'-Methoxy-5,6'-bi(tetrazolo[5,1-a]isochinolin) (**7**), Zers.-P. 266–270°C. – NMR ($[D_6]$ DMSO): $\tau = 1.24$ (m; 10,10'-H), 1.5–2.44 (m; 7,7'-, 8,8'- und 9,9'-H), 1.68 (s; 6-H), 6.14 (s; CH_3) im Verhältnis 2 : 6 : 1 : 3.

$C_{19}H_{12}N_8O$ (368.3) Ber. C 61.96 H 3.29 N 30.43 Gef. C 62.34 H 3.31 N 29.03

[175/75]