

Kondensierte Isochinoline, XIV¹⁾Synthese von *v*-Triazolo[5,1-*a*]isochinolinen

Hans Reimlinger*, Willy R. F. Lingier und Robert Merényi

Union Carbide European Research Associates, Brüssel^{*)}

Eingegangen am 17. April 1975

v-Triazolo[5,1-*a*]isochinolin (3a) und einige Derivate (3b–d) wurden durch Oxidation von 1-Acylisochinolin-hydrazonen 5 oder/und durch Umsetzung der 1-Acylisochinoline 4 mit Tosylhydrazin dargestellt. Sie weisen charakteristische NMR-Spektren auf und tauschen in CD₃OD/CD₃ONa das 5-H und langsam das 1-H gegen Deuterium aus. An je einem Beispiel wird die selektive Hydrierung und Oxidation der „5,6-Doppelbindung“ demonstriert. Mit Perchlorsäure erfolgt keine Ringöffnung zur Diazoverbindung.

Condensed Isoquinolines, XIV¹⁾Synthesis of *v*-Triazolo[5,1-*a*]isoquinolines

v-Triazolo[5,1-*a*]isoquinoline (3a) and some derivatives (3b–d) are prepared by oxidation of 1-acylisoquinoline hydrazones 5 or/and by reaction of 1-acylisoquinolines 4 with tosylhydrazine. They show characteristic n.m.r. spectra and exchange in CD₃OD/CD₃ONa solution the proton in 5-position and slowly in 1-position. With one example of each the selective hydrogenation and oxidation of the „5,6-double bond“ is demonstrated. No ring opening to the diazo compound does take place by treatment with perchloric acid.

J. H. Boyer et al. und J. D. Boyer et al. fanden gleichzeitig²⁾, daß die Oxidation von Hydrazonen der 2-Pyridyl-ketone zu den *v*-Triazolo[1,5-*a*]pyridinen (1,2,7a-Triazaindenen) führt. Die intermediär auftretenden 2-Pyridyldiazoalkane unterliegen der spontanen 1,5-Dipolaren Cyclisierung³⁾ und konnten bislang nur in Form von Salzen fixiert werden⁴⁾.

Zur Bereitung von *v*-Triazolo[1,5-*a*]pyridinen eignen sich ebenfalls die Diazogruppenübertragung auf Acyl-2-pyridylmethane⁴⁾ sowie die Einstufen-Synthese aus 2-Acylpyridinen und Tosylhydrazin in siedendem Äthanol⁵⁾.

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

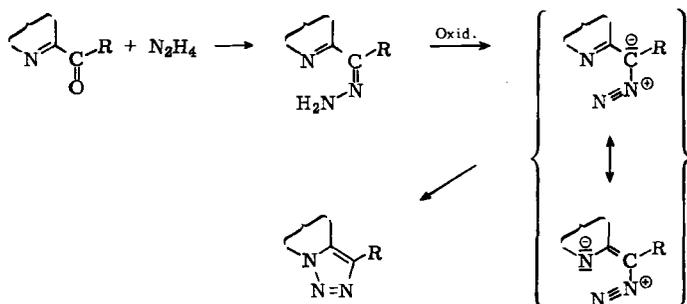
¹⁾ XIII. Mitteil: H. Reimlinger und W. R. F. Lingier, Chem. Ber. 108, 3787 (1975), vorstehend, dort Hinweis auf frühere Literatur.

²⁾ J. H. Boyer, R. Borgers und L. T. Wolford, J. Amer. Chem. Soc. 79, 678 (1957); J. D. Boyer und G. R. Ramage, J. Chem. Soc. 1957, 4506; J. H. Boyer und N. Goebel, J. Org. Chem. 25, 304 (1960).

³⁾ H. Reimlinger, Chem. Ber. 103, 1900 (1970).

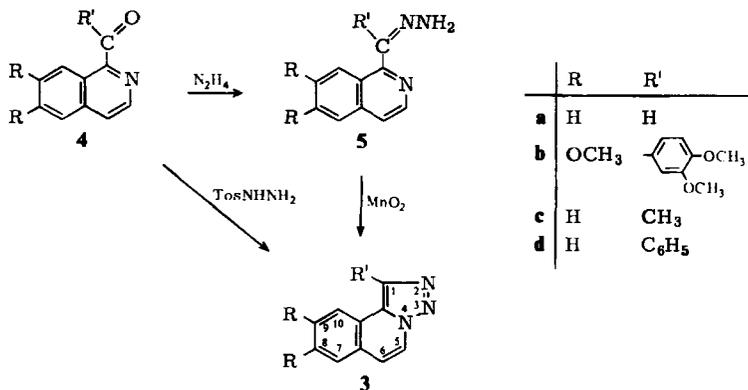
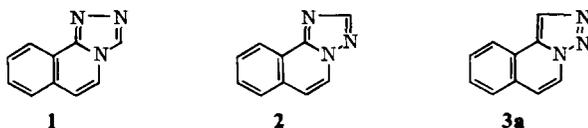
⁴⁾ M. Regitz, Chem. Ber. 99, 2918 (1966).

⁵⁾ H. Reimlinger, Chem. Ber. 97, 3492 (1964).



Von den drei isomeren Triazo-isochinolinen **1**, **2**, **3a** und ihren Derivaten sind nur die beiden ersten bekannt und in unserem Arbeitskreis näher untersucht worden¹⁾.

Im folgenden wird die Darstellung des *v*-Triazo[5,1-*a*]isochinolins (**3a**) und einiger Derivate beschrieben. Als Ausgangsprodukte dienen die 1-Acylisochinoline **4**, deren Darstellung aus den entsprechenden „Reissert-Verbindungen“ durch Anwendung von Natriumhydrid in Dimethylformamid bei Raumtemperatur erheblich vereinfacht wurde⁶⁾. Zur Darstellung von Papaveraldin (**4b**) diente Papaverin als Ausgangsprodukt, dessen Oxidation bekannt ist⁷⁾.



4b wurde mit Tosylhydrazin in siedendem Butanol⁵⁾ zu 21% direkt in 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-*v*-triazolo[5,1-*a*]isochinolin (**3b**) übergeführt. Das 1-Methyl-Derivat **3c** wurde nach beiden Methoden bereitet. Die Reaktion mit Tosylhydrazin lieferte 43% **3c**. Die Zweistufen-Synthese über das Hydrazone **5c** erwies sich als ungefähr gleich ergiebig

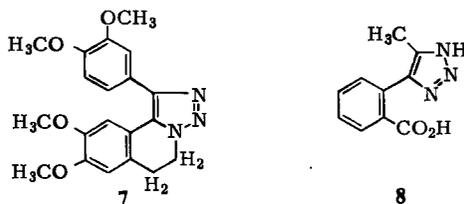
⁶⁾ F. D. Popp und J. M. Wefer, Chem. Commun. 1966, 207; H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle, W. R. F. Lingier und E. de Ruiter, Chem. Ber. 108, 3771 (1975).

⁷⁾ M. I. Kabachnik und A. I. Zitser, J. Gen. Chem. (USSR) 7, 162 (1937) [C. A. 31, 4320 (1937)].

mit einer Gesamtausbeute von 42%. Das 1-Phenyl-Derivat **3d** und die Stammverbindung **3a** wurden durch Oxidation der Hydrazone **5d** bzw. **a** bereitet (26 bzw. 50% Gesamtausbeute).

Die NMR-Spektren der *v*-Triazolo[5,1-*a*]isochinoline sind im exp. Teil aufgeführt. Charakteristisch ist die Kopplungskonstante $J_{5,6}$, deren Wert (7.2–7.7 Hz) mit dem der übrigen in 1,2-Stellung kondensierten Isochinoline in Übereinstimmung ist. Im Vergleich mit **2⁸⁾** [$\tau = 1.35$ (2-H) und 1.24 (5-H)] liegen die entsprechenden Signale von **3a** bei niedrigerem Feld [$\tau = 1.15$ (1-H) und 1.08 (5-H)]; das Signal von 5-H liegt wie bei **2** bei tieferem Feld als das von 1-H. Wie bei **2⁸⁾** erfolgt auch bei **3a** im sauren Medium mit $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ bei 100°C kein Deuterium-Austausch. In $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_3\text{ONa}$ wird bei Raumtemperatur das Proton wie bei **2⁸⁾** in 5-Stellung (zur Hälfte in 7 Tagen) und sehr langsam in 1-Stellung ausgetauscht. Bei 100°C wird in ca. 35 min die Hälfte der 1-Protonen ausgetauscht. Die CH-Aciditäten der drei isomeren Triazolo-isochinoline lassen sich demnach folgendermaßen einstufen: Für das Triazol-Proton gilt $1 \gg 3a > 2$ und für das Proton in 5-Stellung $3a > 2 \gg 1$.

Die selektive Hydrierung der „5,6-Doppelbindung“ wurde am **3b** demonstriert, das zu 80% in die Dihydroverbindung **7** übergeführt wurde.



Die selektive Oxidation dieser Bindung wurde im Falle des Methyl-Derivates **3c** durchgeführt, aus dem mit alkalischem Permanganat zu 53% 2-(5-Methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzoesäure (**8**) erhalten wurde.

Beim Behandeln von **3c** mit 60proz. Perchlorsäure in Dioxan entstand ein farbloses Salz. Im Gegensatz zu den 3-Aryl-8-oxoindeno[1,2-*d*]-*v*-triazolen^{9a)} und den *v*-Triazolo[1,5-*a*]pyridinen^{9b)} erfolgte keine Ringspaltung. Im IR-Spektrum des Salzes trat keine Diazobande auf. Außerdem wurde bei der Salzbildung keine Farbänderung beobachtet.

Experimenteller Teil¹⁰⁾

(Mitbearbeitet von F. Billiau und M. Peiren)

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-*v*-triazolo[5,1-*a*]isochinolin (**3b**): 3.0 g (8.5 mmol) Papaveraldin (**4b**) und 1.9 g (10 mmol) Tosylhydrazin in 100 ml Butanol erhitzte man 4 h unter Rückfluß, dampfte danach ein, behandelte den Rückstand mit 2 N NaOH und extrahierte mit Chloroform. Zum Eindampfrückstand gab man Benzol und filtrierte nach 24 h farblose Kristalle ab, die aus Benzol umkristallisiert wurden: 0.60 g (21% ber. auf umgesetztes **4b**), Schmp. 224–225°C. –

⁸⁾ H. Reimlinger, W. R. F. Lingier, J. J. M. Vandewalle und R. Merényi, Chem. Ber. **104**, 3965 (1971).

^{9a)} M. Regitz, Tetrahedron Lett. **1965**, 3287. – ^{9b)} M. Regitz und A. Liedhegener, Chem. Ber. **99**, 2918 (1966).

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

NMR ($[D_6]$ DMSO): $\tau = 1.26$ (d; 5-H), 2.3–2.9 (m; restliche arom. Protonen), 6.1 (s; OCH₃), 6.3 (s; OCH₃) im Verhältnis 1 : 6 : 9 : 3; $J_{5,6} \approx 7.2$ Hz.

$C_{20}H_{19}N_3O_4$ (365.4) Ber. C 65.74 H 5.24 N 11.50 Gef. C 65.65 H 5.28 N 11.50

Aus dem Filtrat kristallisierten nach 10 Tagen 0.3 g **4b**.

1-Methyl-s-triazolo[5,1-a]isochinolin (**3c**)

a) Aus 1-Acetylisochinolin (**4c**) mit Tosylhydrazin: 4.3 g (25 mmol) **4c** und 4.9 g (26 mmol) Tosylhydrazin in 75 ml Äthanol erhitzte man 20 h unter Rückfluß, dampfte ein und kristallisierte den Rückstand aus Cyclohexan um: 2.0 g (43%), Schmp. 99°C. — NMR ($[D_6]$ DMSO): $\tau = 1.26$ (d; 5-H), 1.80 (m; 10-H), 1.9–2.4 (m; 7-, 8- und 9-H), 2.6 (d; 6-H), 7.20 (s; CH₃) im Verhältnis 1 : 1 : 3 : 1 : 3; $J_{5,6} \approx 7.7$ Hz.

$C_{11}H_9N_3$ (183.2) Ber. C 72.11 H 4.95 N 22.93 Gef. C 72.16 H 4.92 N 23.08

b) Durch Oxidation von **5c**

α) Hydrazon von **4c**: Dargestellt aus 4.0 g (23 mmol) **4c** und 10 ml Hydrazinhydrat durch Erhitzen unter Rückfluß (2½ h). Ausb. 3.0 g (69%), Schmp. 96–97°C (Cyclohexan).

$C_{11}H_{11}N_3$ (185.2) Ber. C 71.33 H 5.99 N 22.69 Gef. C 71.43 H 6.11 N 22.78

β) **3c** aus **5c**: Zu 5.0 g (27 mmol) **5c** in 75 ml Chloroform fügte man bei Raumtemp. 7.5 g (86 mmol) Mangandioxid in kleinen Portionen. Nach 1 h filtrierte man, dampfte das Filtrat ein und kristallisierte den Rückstand aus Cyclohexan um: 3.0 g (60%), identifiziert durch IR-Vergleich.

1-Phenyl-v-triazolo[5,1-a]isochinolin (**3d**)

a) Aus 8.0 g (34 mmol) 1-Benzoylisochinolin (**4d**) und 20 ml Hydrazinhydrat wurden wie oben 2.5 g (29%) 1-Benzoylisochinolin-hydrazon (**5d**) dargestellt. Schmp. 108°C (Cyclohexan).

$C_{16}H_{13}N_3$ (247.3) Ber. C 77.71 H 5.30 N 16.99 Gef. C 77.78 H 5.24 N 16.97

b) Die Oxidation von **5d** erfolgte wie oben. Aus 10.0 g (41 mmol) und 15 g (0.17 mol) Mangandioxid erhielt man 8.5 g (86%) **3d**, Schmp. 106°C (Cyclohexan). — NMR ($[D_6]$ DMSO): $\tau = 1.05$ (d; 5-H), 1.7–2.6 (m; restliche arom. Protonen) im Verhältnis 1 : 10; $J_{5,6} \approx 7.2$ Hz.

$C_{16}H_{11}N_3$ (245.3) Ber. C 78.35 H 4.52 N 17.13 Gef. C 78.06 H 4.52 N 17.08

v-Triazolo[5,1-a]isochinolin (**3a**)

a) Aus 2.0 g (13 mmol) 1-Formylisochinolin (**4a**) und 8 ml Hydrazinhydrat erhielt man beim Erhitzen auf 90–100°C (10 min) 1.0 g (46%) 1-Formylisochinolin-hydrazon (**5a**), Schmp. 92 bis 93°C (Hexan).

$C_{10}H_9N_3$ (171.2) Ber. C 70.15 H 5.30 N 24.55 Gef. C 69.38 H 5.50 N 24.41

b) Die Oxidation von **5a** erfolgte wie oben. Aus 0.70 g (4.1 mmol) und 1.0 g (11 mmol) Mangandioxid erhielt man 0.60 g (82%) **3a**, Schmp. 109–111°C (Cyclohexan). — NMR ($[D_6]$ DMSO): $\tau = 1.08$ (d; 5-H), 1.15 (s; 1-H), 1.6 (m; 10-H), 1.8–2.33 (m; 7-, 8- und 9-H), 2.45 (d; 6-H) im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 3 : 1; $J_{5,6} \approx 7.5$ Hz.

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-5,6-dihydro-v-triazolo[5,1-a]isochinolin (**7**): 5.0 g (14 mmol) **3b** hydrierte man in einem Rührautoklaven, wie in l. c.¹¹⁾ angegeben. Temp. 100°C,

¹¹⁾ 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).

Druck 90 at, Dauer 10 h, Ausb. 4.0 g (80%), Schmp. 151–152°C (Methanol). – NMR ($[D_6]$ -DMSO): $\tau = 2.6–3.0$ (m; arom. Protonen), 5.45 (pseudo-t; 5,5'-H), 6.1–6.2 (m; OCH₃), 6.8 (pseudo-t; 6,6'-H) im Verhältnis 5 : 2 : 12 : 2.

C₂₀H₂₁N₃O₄ (367.4) Ber. C 65.38 H 5.76 N 11.41 Gef. C 65.23 H 5.76 N 11.32

2-(5-Methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzoesäure (8): 3.1 g (17 mmol) 3c wurden gemäß l. c.¹²⁾ in 100 ml Pyridin und 200 ml 2 N KOH mit 14 g Kaliumpermanganat in 400 ml Wasser oxidiert. Ausb. 1.8 g (53%), Schmp. 193–194.5°C (Wasser). – IR (KBr): 3300–2400 und 1712 cm⁻¹.

C₁₀H₉N₃O₂ (203.2) Ber. C 59.10 H 4.46 N 20.68 Gef. C 59.21 H 4.56 N 20.73

¹²⁾ H. Reimlinger, W. R. F. Lingier und R. Merényi, Chem. Ber. 103, 3817 (1970).