

Doktori értekezés

**A HETEROAROMÁS JELLEG  
KONDENZÁLT GYŰRŰRENDSZEREKNÉL**

Hajós György

Budapest

1991.

---

MUNKÁMAT SZÜLEIMNEK AJÁNLOM,

AKIK VALAMIKOR SEGÍTETTEK A

NEHÉZ DÖNTÉSBEN:

TANULMÁNYAIMAT INKÁBB A KÉMIA,

MINT A ZENE TERÉN FOLYTASSAM.

---

## TARTALOMJEGYZÉK

1. ELŐSZÓ.....	1
2. IRODALMI BEVEZETŐ.....	3
2.a. A heteroaromás jellegéről.....	3
2.b. Vegyértékizomerizációs reakciók heteroaromás vegyületeknél.....	9
2.c. A frontális molekulapálya elmélet alkalmazási lehetőségei.....	16
2.d. A sztereoelektron-effektus megnyilvánulásai.....	18
2.e. Pearson-féle sav-bázis elmélet felhasználása ambidens rendszerek reakciókészségének értelmezésénél.....	20
2.f. Az aromás karakter optikai spektroszkópiai megközelítése.....	23
3. HÍDFŐ-NITROGÉNT TARTALMAZÓ, 5+6 KONDENZÁCIÓS TÍPUSÚ VEGYÜLETEK .....	26
3.a. Kondenzált tetrazolok alkilezése és arilezése ....	26
3.b. Közvetlen gyűrűzárással nyerhető azolo- piridiniamsók reakciói nukleofilekkel .....	35
3.b.1. Szintetikus előzmények .....	35
3.b.2. Azolo-piridiniamsók gyűrűfelnnyílása: a felnyílást meghatározó sztereoelektron- effektus.....	37
3.b.3. Cikloaddíciók hetaril-diénaminokkal.....	44
4. HÍDFŐ-NITROGÉNT TARTALMAZÓ 6+6 KONDENZÁCIÓS TÍPUSÚ REND- SZEREK: PIRIMIDINO- ÉS PIRIDAZINO-PIRIDINEK ÉS BENZOLÓGJAI..	48
4.a. Lineárisan és angulárisan kondenzált pirido- kinazonok szintézise és alkilezése.....	48
4.b. Kondenzált kinazóliamsók reakciói nukleofilekkel .....	52
4.c. Pirido-piridazinium-olátok benzolójainak alkilezése .....	54

5. PIRIDO-TRIAZINIUMSÓK SZINTÉZISE ÉS TOVÁBBALAKÍTÁSA.....	60
5. a. A pirido[1,2-c]benzo-v-triaziniumsók szintézise.....	60
5. b. Gyűrűzárások $\alpha$ -dioxo reagensekkel .....	62
5. b. 1. Szimmetrikus és aszimmetrikus reagensek....	62
5. b. 2. Szintézisek furán-dion származékkal .....	73
5. b. 3. Gyűrűtranszformációk és szelektív alkilezések.....	74
5. c. N-Amino- $\alpha$ -izokinolil-ketonokból kiinduló szintézisek .....	79
5. c. 1. Az anguláris as-triazino[6,1-a]izokinolinium rendszer.....	80
5. c. 2. A lineáris as-triazino[1,6-b]izokinolinium gyűrűrendszer.....	83
5. c. 3. Dimerizációk.....	85
6. KIRÁLIS GYŰRŰVÁZHOZ KONDENZÁLT HETEROAROMÁS VEGYŰLETEK SZINTÉZISE ÉS CIRKULÁRIS DIKROIZMUSA .....	88
6. a. Szintézisvariációk és megvalósítások .....	89
6. b. Kiroptikai vizsgálatok .....	94
7. ÖSSZEFOGLALÁS.....	100
8. IRODALOMJEGYZÉK.....	108
9. TÁRGYMUTATÓ.....	118

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS



## 1. ELŐSZÓ

A heteroaromás jelleg fogalma a mai napig is vitatott fejezete a szerves kémiának. Az "aromás" jelzővel szoros értelemben csak egyetlen vegyületet: a benzolt tüntethetjük ki, mégis e fogalmat a szakirodalom jelentős mértékben általánosította, így a benzol származékaira, 6-tól eltérő tagszámú gyűrűkre és többgyűrűs rendszerekre egyaránt értelmezte.

A "heteroaromás jelleg" is ezeknek az általánosításoknak egyike. S míg nyilvánvaló, hogy a benzolra definiált [1], és a heteroaromás gyűrűknél is fellépő, 6  $\pi$ -elektron ciklikusan konjugált elhelyezkedéséből adódó külön stabilitásról van szó, a gyűrűt alkotó egy vagy több, különböző pozíciókban előforduló heteroatom folytán a benzolnál felismert nagyfokú stabilitás lényegesen megváltozik. Számos olyan jelenség lép így fel, mely a benzolnál és származékainál ismeretlen: a heteroaromás gyűrűrendszerek megnövekedett reakciókészsége, a tautoméria gyakori megjelenése, vagy a hídfőben heteroatomot tartalmazó többgyűrűs rendszerek kérdése. Ezek mind külön problémakörök, melyek alapos tanulmányozását a heterociklusos kémiai kutatások tették lehetővé.

A dolgozat egyes fejezetei különböző modellvegyületeken keresztül és különböző oldalról tárgyalják a heteroaromás jelleg szerepét szintéziseknél és továbbalakításokkor. A dolgozat főként kísérleti munkán alapul, a különböző hetero-rendszerek előállítása és reakcióik vizsgálata szintézisutak megvalósítása árán volt lehetséges. A végső célkitűzés azonban minden egyes vizsgálatkor a **heteroaromás jelleg** többirányú tanulmányozása volt, és ez nem nélkülözhetette néhány elméleti közelítés, kvantumkémiai módszer igénybevételét, mindenekelőtt a fél-empirikus molekulapálya-elmélet alkalmazását. Kiemeljük azonban, hogy ez utóbbi területen nem metodikailag kívántunk újat alkotni: célunk az volt, hogy a számunkra legmegfelelőbbnek ígérkező módszereket alkalmazzuk, és

az elméleti eredményeket a felmerülő problémák szempontjából - a kísérleti megfigyelések tükrében - értékeljük.

A disszertáció első, A része hat érdemi fejezetre tagolódik. Az Előszót követő fejezetben: az Irodalmi Bevezetőben a heteroaromás jelleg fogalmához kapcsolódó néhány olyan problémakört említünk meg, melyekhez a dolgozatban foglalt kutatási eredmények szorosan kapcsolódnak. A disszertáció lényegi részére: az új kutatási eredmények ismertetésére az ezt követő négy fejezetben (3-6.) kerül sor, ahol négy különböző gyűrűváztípuson keresztül vizsgáljuk a heteroaromás karakter különböző vonatkozásait. Így a 3. fejezet 5+6 kondenzációs típusú azolo-piridiniumsók körében végzett vizsgálatainkat ismerteti, a 4. fejezet 6+6 kombinációjú kondenzált vegyületekkel kapcsolatos problémákat tárgyal, mely kondenzációs típusnak egy általunk részletesebben vizsgált vegyületkőre: a kondenzált as-triazinium rendszerek egy külön (5.) fejezet tárgyát képezik, majd a 6. fejezet egy sajátos vegyületcsoport: a heteroaromás gyűrűt tartalmazó királis vegyületek szintézisét és CD-spektroszkópiás tanulmányozását foglalja össze. Az értekezést az Összefoglalás (7.), az Irodalomjegyzék (8.) és a Tárgymutató (9.) zárja.

Az a körülmény, hogy a dolgozat számos, egymástól eltérő, így különböző szintézisutakon keresztül elérhető gyűrűrendszert tárgyal, arra készítetett bennünket, hogy az általánosan elterjedt beosztástól némileg eltérve az Irodalmi Bevezetőben csupán a munkánkkal kapcsolatos elméleti fontosságú kérdések tömör irodalmi összefoglalására szorítkozzunk. A különböző vegyülettípusok szintézisének közvetlen irodalmi háttere így az egyes fejezetekben külön kerül ismertetésre.

A jelen dolgozat 25 közlemény anyagának értékelő összefoglalása. Szükségesnek tartottuk ezért, hogy az olvasó számára a dolgozat tanulmányozásakor ezek a forrásmunkák is rendelkezésre álljanak. E célt szolgálja a disszertáció B része és a csatolt Függelék. Az előbbi a már megjelent publikációkat, az utóbbi pedig a még közlés alatt levő kéziratokat tartalmazza összegyűjtve.

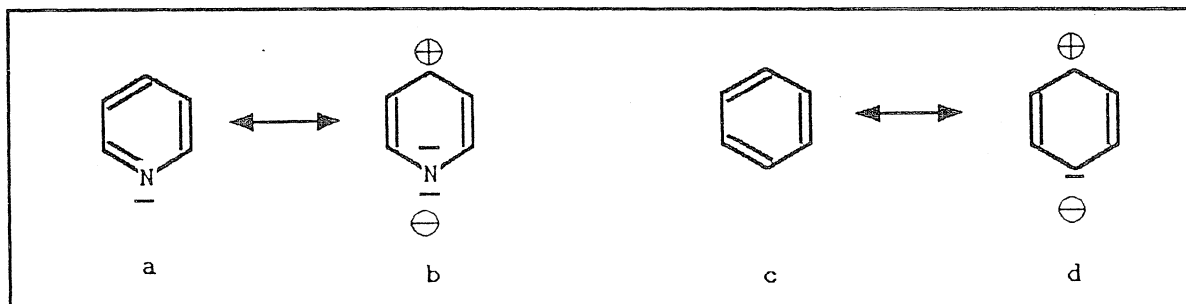
## 2. IRODALMI BEVEZETŐ

### 2.a. A heteroaromás jellegről

A heteroaromás vegyületek kémiája három történelmi felfedezésre tekint vissza: 1780-ban növényi részekből izoláltak első ízben furánszármazékokat [2], a szarvasmarha-pata és -szarv száraz lepárlásával 1834-ben állították elő először a pirrolt [3], majd néhány évvel később, 1846-ban skót vegyészek nyertek ki metil-piridin származékokat (pikolinokat) kőszénkátrányból [4]. E három gyűrűváz tehát: a furán, a pirrol és a piridin tekinthető az első izolált heteroaromás rendszereknek.

A benzol különleges stabilitásának megfogalmazását: az aromás **sajátság** értelmezését [1] követően ismerték fel a heteroatomot gyűrűben tartalmazó, analóg szerkezetű (tehát körkörösén konjugált  $6 \pi$ -elektront tartalmazó) vegyületeknél is, hogy a benzol esetére emlékeztető különleges stabilitás lép fel [5].

1. ábra



A piridin (a, b) és a benzol (c, d) elektroneloszlásának összehasonlítása mezomer határszerkezetek alapján. A piridin ikerionos határszerkezetének (b) hozzájárulása a nitrogénezen lokalizált negatív töltés folytán viszonylag jelentős, míg a benzol analóg ikerionos határszerkezete (d) a nagy energiatartalma miatt nem jön számításba.

A heteroaromás és a "karboaromás" [6] kémia lényeges különbsége arra vezethető vissza, hogy az ún. heteroatomok a szénatomok mellett kitüntetett helyekként jelennek meg és ezáltal megváltoztatják a szénatomokból álló gyűrű szimmetrikus elektroneloszlását. A vegyérték-módszer szemléletével élve ezt úgy fogalmazhatjuk meg (ld. 1. ábra), hogy olyan határszerkezeteknek is számottevő a hozzájárulása, (mint pl. piridinnél a b határszerkezetnek, ahol

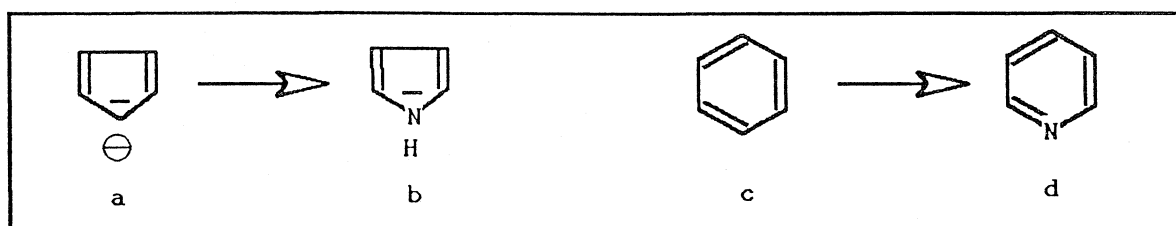
negatív töltés jelenik meg a nagy elektronegativitású nitrogénnel, mellyel analóg határszerkezetek a karboaromás vegyületeknél (pl. a benzolnál **d**) a lényegesen nagyobb energiataralmuk miatt elhanyagolhatók.

Mint ahogy a heteroaromás sajátosságát a karboaromás vegyületeknél tapasztalt stabilitás általánosításával ismerték fel, a heteroaromás gyűrűket szoros analógia köti össze a karboaromásokkal. Ezen összehasonlítás alapján a heteroaromás gyűrűk alapvetően két csoportba oszthatók (ld. 2. ábra):

(1) a ciklopentadiénát anionból származtatható öttagú heteroaromás gyűrűk, pl. pirrol (2. ábra, **a**→**b**). Itt formálisan CH egység cserél helyet NH egységgel, és az aromás konjugációban most a nitrogén kötetlen elektronpárja lép a negatív töltés helyébe. A heteroaromás vegyület (**b**) így már semlegessé válik, de viszonylagos **elektron többlettel** rendelkezik.

(2) a benzolból levezethető hattagú heteroaromás gyűrűk, pl. piridin (2. ábra, **c**→**d**). Itt a CH csoport N atomra cserélődik ki. A nitrogén kötetlen elektronpárja nem vesz részt az aromás konjugációban (ortogonális a konjugáló  $\pi$ -elektronnal), így a karbociklustól való eltérést főként a heteroatom okozta nagyobb elektronegativitás jelenti, vagyis az ilyen heteroaromás gyűrűket relatív **elektronhiány** jellemzi.

2. ábra



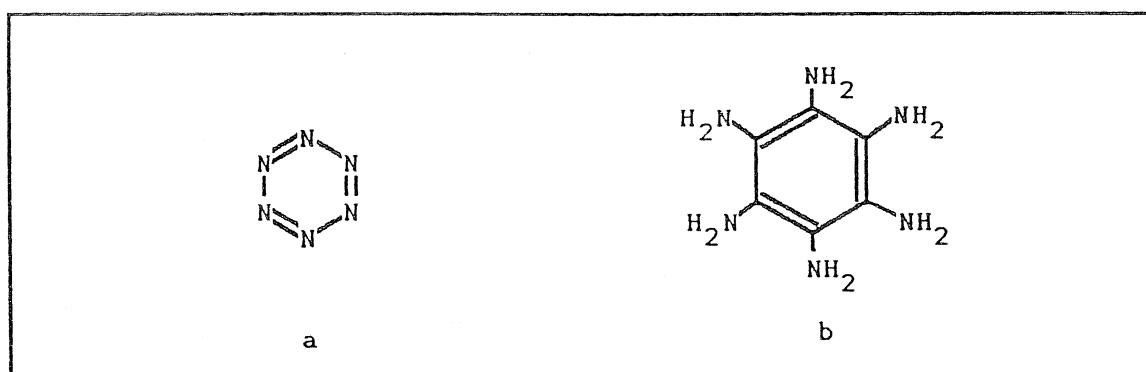
A heteroaromás gyűrűk a karboaromás rendszerekből származtatva két fő csoportba oszthatók: a ciklopentadiénát anionból (**a**) levezethető, elektrontöbblettel rendelkező öttagú (**b**), és a benzolból (**c**) származtatható, elektronhiányos hattagú (**d**) heteroaromás vegyületek csoportjára.

A fenti megfontolásokból az is érthetővé válik, hogy a heteroatomok számának növelése fokozatosan csökkenti a vegyületek stabilitását. E vonatkozásban hasonló hatás ismeretes a karboaromás vegyületek sorában is, ha a helyettesítők számát túlságosan megnöveljük. Két szélsőséges példa kívánkozik itt

megemlítésre: nemrégí közlemény arról számol be [7], hogy regisztrálni lehetett a hexazin (3. ábra, a) képződését. E vegyület pusztá létezését korábban többen kétségbe vonták [8], mások valószínűsítették [28]. Az idézett kísérleti megfigyelés [7] szerint bár e vegyület  $80^{\circ}\text{K}$ -on regisztrálható, már  $-100^{\circ}\text{C}$ -ra történő "melegítéskor" a sárga színű heteroaromás termék nitrogén fejlődése közben elbomlik. [194]

A karbociklusos sorban a heteroatomot tartalmazó helyettesítők nagy száma vezethet a stabilitás lényeges lecsökkenéséhez. Így pl. a hexaaminobenzol (3. ábra, b) az aromás benzol származéka ugyan, mégis a szubsztituensekkel túlzásúft gyűrű kevésbé emlékeztet helyettesítetlen származékára: a sötétbarna, igen reaktív kristályos anyag [9] csak nehéz kísérleti körülmények között állítható elő.

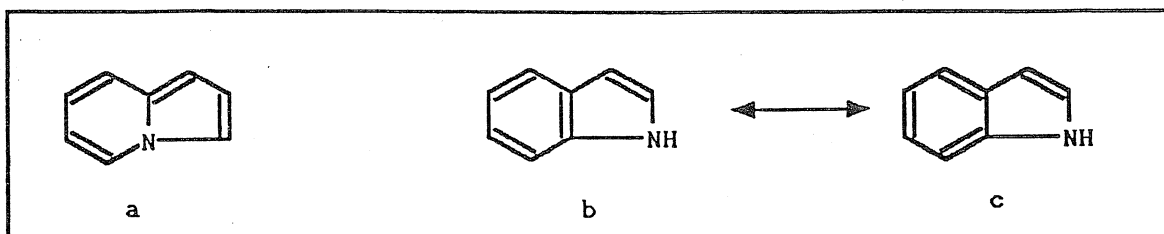
3. ábra



Az aromás vegyületek stabilitása erősen lecsökken, ha a heteroaromás gyűrű sok un. heteroatomot - pl. a hexazin esetében (a) - vagy a karboaromás rendszer sok helyettesítőt - mint pl. a hexaamino-benzol (b) - tartalmaz.

Két olyan körülményt kell kiemelnünk, melynek fellépése az aromás vegyületeknél a heteroatom megjelenésével függ össze. Az egyik az, hogy amennyiben a heteroatom a kondenzált gyűrűk közös pontját, az u.n. **hídő-atomot** alkotja, a széntől eltérő elektronszerkezetből kifolyólag ennek az atomnak a kötetlen elektrópárja vehet csak részt a konjugációban. Ez ugyanakkor azt is jelenti, hogy az aromás delokalizáltság "**korlátozódik**", hiszen - ismét a vegyérték-módszer nyelvén fogalmazva - ezáltal az analóg, de hídő-heteroatomot nem tartalmazó izomer vegyületekhez viszonyítva a határszerkezetek száma lecsökken. Így pl. (4. ábra) az indolizin egy (a), míg az izomer indol két (b és c) stabil határszerkezettel írható fel.

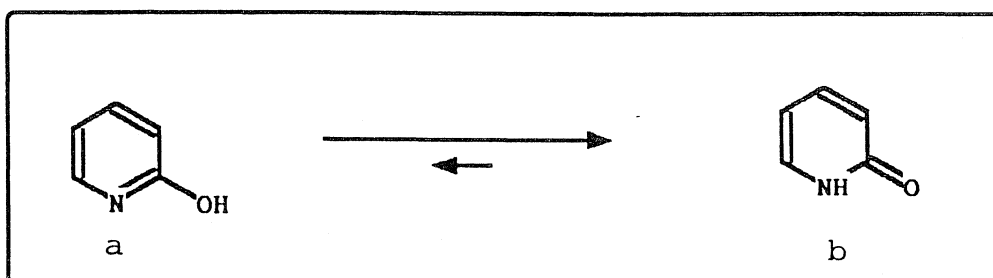
4. ábra



Az indolizin (a) és az indol (b és c) semleges határszerkezetei

A heterociklusos egy- és többgyűrűs rendszerek aromás jellegének számszerű megítélésére számos különböző módszert dolgoztak ki. E területről alapos összefoglaló közlemény jelent meg [188]. Hetero-rendszerek aromaticitási indexére legutóbb Bird tett újabb javaslatot [189-192]: e módszer a periférián elhelyezkedő kötések kötésrendjeinek statisztikus kiértékelésén alapul. A viszonylag egyszerű módszer számos tekintetben kitűnő egyezést mutat a kísérleti megfigyelésekkel. Így pl. az indolra (4. ábra, b) számított index (70) az indolizinra (a) nyert értékkel (55) szemben meggyőzően jelzi az előbbi (b) határozottabb aromás karakterét.

5. ábra

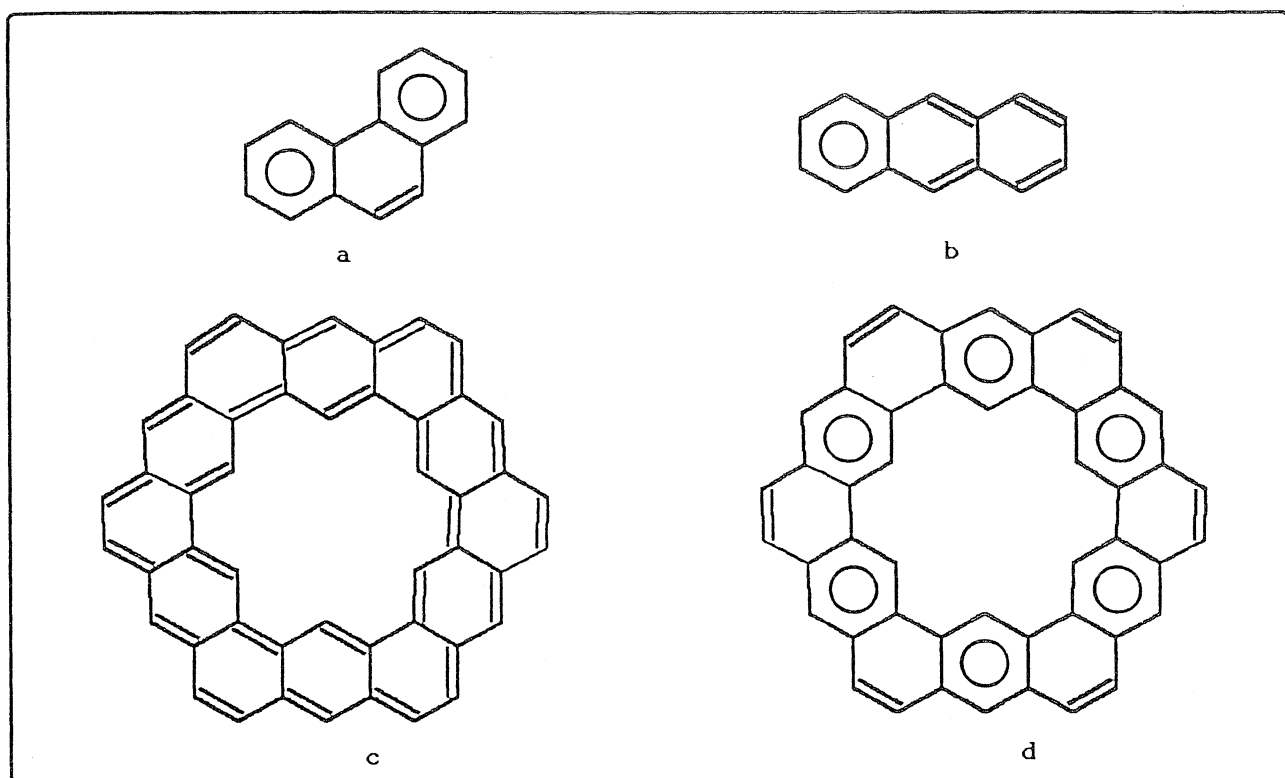


A 2-hidroxi-piridín (a) tautomerizációja 2(1H)-piridonná (b)

A heteroaromás rendszerek kémiájában további lényeges változást jelent a karboaromás rendszerhez viszonyítva a tautomerizáció megnövekedett szerepe. Ismeretes például, hogy a 2-hidroxi-piridín (5. ábra, a) kristályos állapotban és oldataiban 2(1H)-piridonná (b) alakul [10], a gyűrűs laktám szerkezeti rész (b) létrejötté pedig csak a heteroaromás  $\pi$ -szextett megbomlása révén lehetséges. A heteroaromás rendszerek tautomer viszonyai kiemelkedő jelentőségűek az élő szervezet folyamatainak lejátszódásánál és a szintetikus kémiában egyaránt, s számos közlemény ad erről a területről átfogó ismertetést [11,12].

A többszörösen kondenzált gyűrűvázak külön fejezetét jelentik az aromás vegyületeknek. Míg ugyanis a benzolgyűrűre definiált aromás jelleg könnyen értelmezhető volt az un. perifériásan konjugált többgyűrűs vegyületekre a Hückel szabály segítségével, néhány polikondenzált származéknál e szabály értelmezése már nem egyértelmű. Ezen a téren Clar [13] munkássága jelentett úttörő felfedezést. A 70-es években megjelent tanulmányában kimutatta, hogy olyan polikondenzált származékok esetében, ahol nem csupán a gyűrűváz perifériáján helyezkednek el elektronpárok, a stabilitás szempontjából azt kell mérvadónak tekinteni, hogy hány gyűrűben van lehetőség az aromás  $\pi$ -szextett lokalizálódására. Ezt legkönnyebben úgy regisztrálhatjuk (ld. 6. ábra), hogy a szerkezeti kép-

6. ábra



Polikondenzált karboaromás vegyületek összehasonlítása a Clar-elv alapján: a fenantrén (a) kettő, míg az antracén (b) csak egy, gyűrűben lokalizált,  $\pi$ -szextettet tartalmaz. A kekulén két mezomer határszerkezete: c: a Hückel-szabálynak legjobban megfelelő, periférián kialakuló, a  $4n+2$  feltételt kielégítő számú elektront tartalmazó konjugáció; d: a kísérletileg meghatározott kötéstávolságoknak legjobban megfelelő határszerkezet. A karikák itt is az egyes benzolgyűrűkben kialakuló lokális  $\pi$ -szextetteket jelzik.

képletek rajzolásánál egy-egy gyűrűn belül a  $6\pi$ -elektront karikával jelöljük és kimondjuk, hogy izomer gyűrűvázak esetében az tekinthető stabilabbnak, amelyik több karikát tartalmaz. E

megfontolás értelmében (ld. 6. ábra) a fenantrén (a, két karika) stabilabb, mint az antracén (b, egy karika), mely különbség a szerves kémiában már nagyon rég ismert [14].

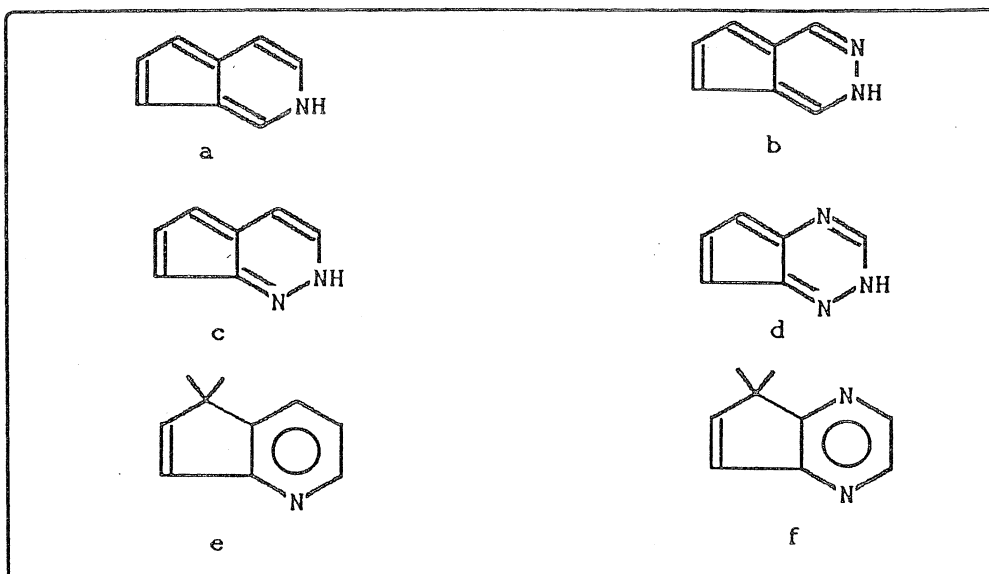
Clar elvi megfontolásának meggyőző kísérleti alátámasztását nyújtották Staab és munkatársai [15], akik Röntgen-diffrakciós mérésekkel vizsgálták a kekulén néven ismert vegyületet (6. ábra). E gyűrűrendszernek 200 különböző határszerkezete [187] írható fel, melyek közül a 6. ábrán kettőt (c és d) tüntettünk fel. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a kekulént legjobban az a határszerkezet (d) írja le, amelynél a Clar-elv érvényesül, azaz a benzolgyűrűk maximális számban tartalmazzák az izolált  $\pi$ -szextettet, és ugyanakkor a kettőskötésekből nem jön létre a molekula perifériáján a folytonos konjugáció, ami a Hückel-szabály egyik kritériuma lenne (azaz c határszerkezet nem valósul meg). E kísérleti megfigyelés tehát arra enged következtetni, hogy a Clar-szabály néhány esetben - mint a jelenleginél is - felülmúlhatja a Hückel-szabályt. A Clar-szabály kísérleti [185] és kvantumkémiailag [16, 17, 18] alátámasztásáról több közlemény jelent meg a közelmúltban.

A heteroaromás stabilitás tekintetében a Hückel-szabály és a Clar-szabály viszonyának összehasonlítására érdekes lehetőséget nyújt Neunhoefffer és munkatársainak eredménye [19] (ld. 7. ábra). A mono- (a, e), di- (b, c, f) és triazinnal (d) kondenzált öttagú telítetlen karbociklust tartalmazó kétgyűrűs vegyületek NMR spektroszkópiás vizsgálata lehetővé tette e rendszerek tautomer viszonyainak tisztázását. A vizsgált hat gyűrűváz közül négyenél (a-d) úgy találták, hogy az egyik gyűrű-nitrogénhez hidrogénatom kapcsolódik, és ezáltal a Hückel-kritérium teljesül, ugyanakkor kettő esetben (e, f) az egyik szénatom vált telítetté, és a hattagú heterociklusban alakult ki a  $\pi$ -szextett, azaz a heteroaromás szerkezeti rész.

A két szerkezettípust az előbb ismertetettek alapján úgy is jellemezhetjük, hogy a-d (a Hückel-szabálynak eleget tevő elektronrendszere folytán) "Hückel-aromás", míg e és f (melyeknél helyi  $\pi$ -szextett alakult ki a Hückel-szabály rovására) "Clar-aromás". Érdemes megfigyelni, hogy a Hückel-aromás szerkezetek (a-d)



7. ábra



Öttagú telítetlen karbociklushoz kondenzált mono- (a, e), di- (b, c, f) és triazin (d) tautomer viszonyainak összehasonlítása. A felső négy (a-d) "Hückel-aromás", az alsó kettő (e, f) részben "Clar-aromás".

ott alakulhattak ki, ahol a hattagú gyűrű 3-as atomja nitrogén. Ezzel szemben a "Clar-típusú" szerkezet, mely mind a hat esetben létrejöhetett volna, csupán kettőnél (e, f) valósult meg.

Clar megfontolását az elmúlt években sikerrel tudtuk kiterjeszteni a polikondenzált heteroaromás vegyületek körére is [20]. Kimutattuk, hogy különbözőképpen anellált gyűrűrendszerek esetében az a stabilabb, amelynek szerkezeti képlete nagyobb számú aromás szerkezeti egységet ( $\pi$ -szextettet reprezentáló karikát) tartalmaz. Úgy találtuk továbbá, hogy az aromás szerkezeti egységekként nem csupán a benzolgyűrűket, hanem a heteroaromás szerkezeti egységeket is figyelembe kell venni.

*Az Előszóban már jeleztük, hogy a heteroaromás jelleg az egész disszertáció központi problémaköre, és az összes fejezet közvetve vagy közvetlenül, elsősorban ehhez a kérdéshez kapcsolódik.*

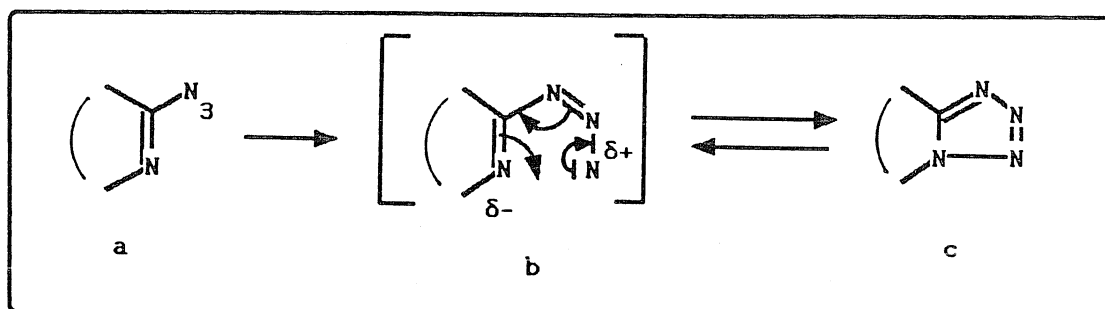
## 2.b. Vegyértékizomerizációs reakciók heteroaromás vegyületeknél

A vegyértékizomerizáció kifejezést az irodalom olyan izomerizációs esetekre használja, ahol a molekulán belül újabb  $\sigma$ -kötés jön

létre, vagy szűnik meg [21,80], s ez a legtöbb esetben gyűrűzáródással vagy gyűrűfelnyílással jár együtt [22]. Jelen tárgyalásunkban az ilyen típusú izomerizációk kiterjedt körét egy szűkebb területre korlátozzuk: csak olyan vegyértékizomerizációs reakciókat vizsgálunk, melyek során a létrejövő vagy megszűnő  $\sigma$  kötéssel heteroaromás gyűrű keletkezik vagy bomlik fel. Az ilyen, heteroaromás gyűrűt létrehozó vegyértékizomerizációk legtöbbször 1,5-dipoláris ciklizációval megy végbe, s ennek megfelelően a keletkező új heteroaromás gyűrű általában öttagú.

Az egyik különleges vegyértékizomerizáció-típussal: az azid-tetrazol egyensúllyal magunk is régebb óta foglalkoztunk. Ez az átalakulás azért is érdemel különleges figyelmet, mert egyrészt egyensúlyi folyamat, másrészt az aktiválási energiája viszonylag

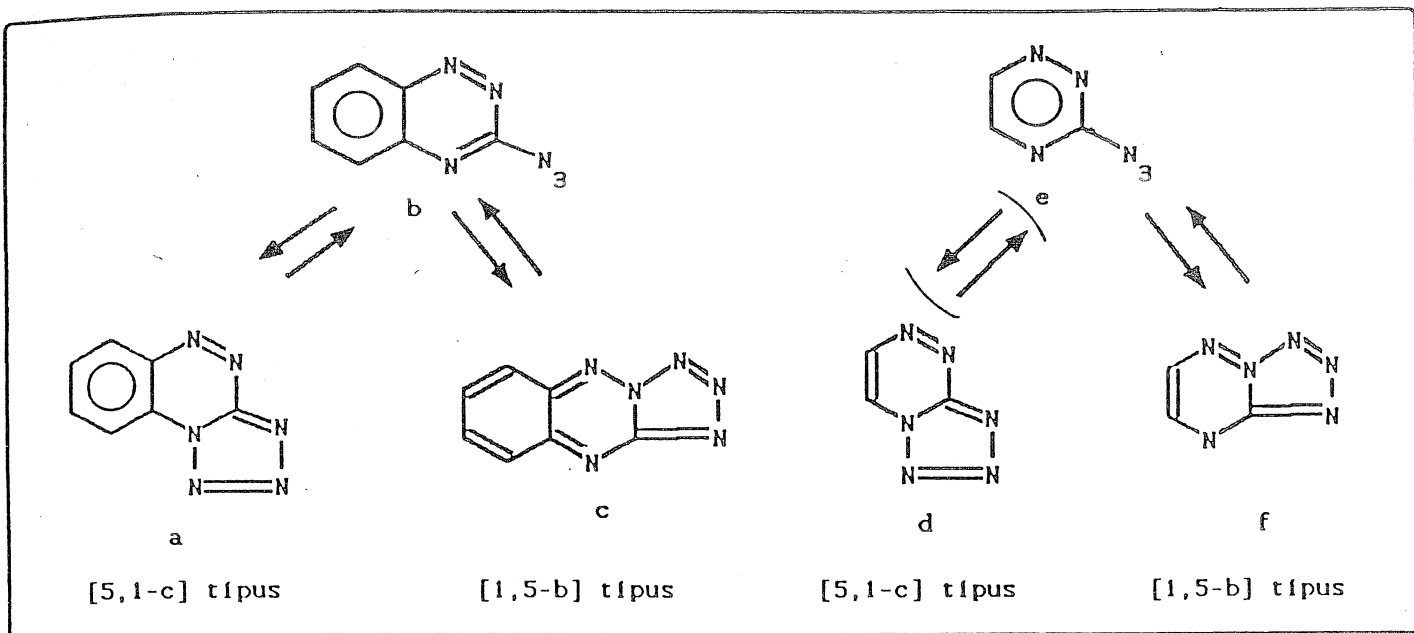
8. ábra



Az azid-tetrazol vegyértékizomerizáció vázlatos ábrázolása: a heterociklushoz  $\alpha$ -helyzetben kapcsolódó azidcsoport csekély aktiválási energia hatására begörbül, az így keletkező, reaktív 1,5-dipólus (b) gyűrűt zár, és a c kondenzált tetrazolszármazék képződik.

alacsony (kb 4 Kcal/mól), így a kialakuló rendkívül érzékeny (szubsztituens-, oldószer- és hőmérsékletfüggő) egyensúly módot nyújt heteroaromás stabilitásviszonyok megítélésére [23].

A folyamat során (ld. 8. ábra)  $\alpha$ -helyzetben azid-csoportot tartalmazó nitrogén-heterociklusok (a) kondenzált tetrazollá (c) alakulnak. A gyűrűzáródás által válik lehetővé, hogy az azidcsoport kis aktiválási energiával begörbül [24], s az így keletkező reaktív 1,5-dipólus (b), melyben az azidcsoport terminális nitrogénje a gyűrű-nitrogénhez már közel kerül, oly módon stabilizálódik, hogy három elektronpár szinkron elmozdulásával [25, 72] végbemegy a ciklizáció.

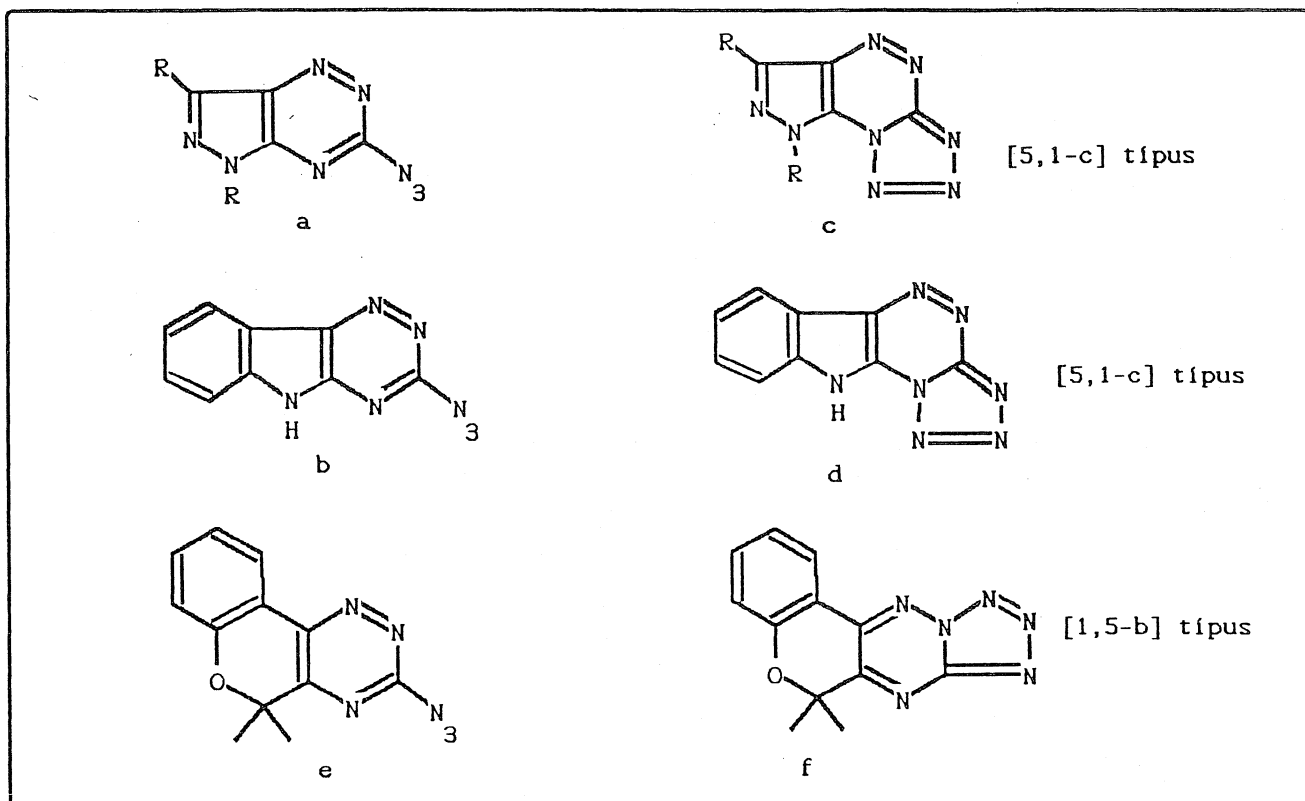


A kétgyűrűs 3-azido-benzo-as-triazin (**b**) és az egygyűrűs 3-azido-as-triazin (**e**) vegyértékizomerizációjának összehasonlítása. A **b**-ből kiinduló egyensúly az anguláris a főkomponenst és a lineáris **c** minor komponenst tartalmazza, ezzel szemben **e**-ből csak **f** képződik, és **d** nem mutatható ki.

Az azid-tetrazol egyensúly tanulmányozásába egy speciális modellvegyület kapcsán: a 3-azido-benzo-as-triazin (9. ábra, **b**) valamint tetrazol szerkezetű vegyértékizomerjei (**a**, **c**) között fennálló egyensúly megfigyelésével kapcsolódtunk be [193]. Míg az egygyűrűs 3-azido-as-triazin (**e**) esetében korábban más szerzők kimutatták [27], hogy kizárólag az [1,5-b] kondenzációs típusú tetrazolvegyület (**f**) keletkezik és a másik lehetséges tetrazol (**d**) nem képződik, az általunk vizsgált esetben azt találtuk, hogy az egyensúly főkomponense az [5,1-c] típusú angulárisan kondenzált tetrazol (**a**), és a másik, a lineárisan kondenzált izomer (**c**) csak különleges körülmények között keletkezik. A háromgyűrűs tetrazoloknak (**a**, **c**) a kétgyűrűs rendszerektől (**d**, **f**) eltérő viselkedését azzal hoztuk összefüggésbe, hogy a különbözőképpen anellált rendszereknél eltérően valósulhat meg a lokális  $\pi$ -szextett kialakulása. Mindezen, valamint más, rokon gyűrűvázakra is kiterjesztett vizsgálataink [98, 101] alapján fogalmaztuk meg első ízben a heteroaromás anellációs effektus elvét [26]. Arra a következtetésre jutottunk, hogy az eredetileg karboaromás vegyületekre kimondott Clar-szabály bizonyos módosítással (v.ö. 2.a. fejezet, 9. old.) alkalmazható a kondenzált heteroaromás gyű-

rűrendszerekre is. E módosítás lényege az, hogy a benzolgyűrűk 6  $\pi$ -elektronos egységein kívül a heterociklusos rendszer aromás jellegét is figyelembe kell venni.

10. ábra

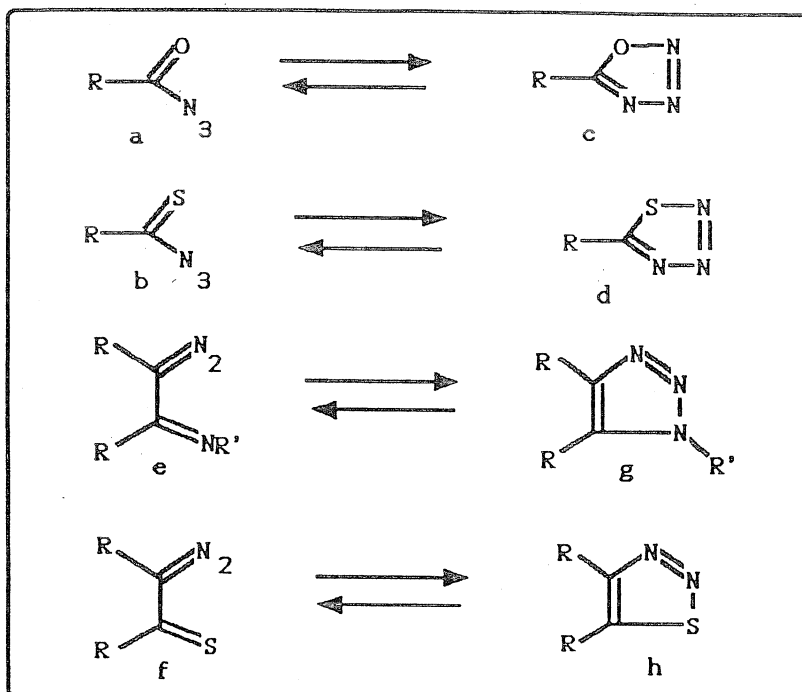


Irodalomban található példák a különbözőképpen kondenzált 3-azido-as-triazin kétféle gyűrűzárására: a heteroaromás **a** és **b** rendszerek az [5,1-c] típusú tetrazolokat (**c**, **d**), a részlegesen telített **e** azid pedig az [1,5-b] kondenzált tetrazolt (**f**) szolgáltatja

E felismerésünk publikálását követően számos közlemény jelent meg, mely az általunk javasolt értelmezést további példákkal alátámasztotta. Már a 3-azido-benzo-as-triazin (9. ábra, **b**) gyűrűzárásával foglalkozó legelső közleményünk [193] megjelenése nemzetközi polémiát váltott ki (eredményeinket az egygyűrűs analóg rendszert leíró közlemény [27] szerzője kétségbe vonta), melyhez hamarosan egy spanyol csoport is kapcsolódott [29], és kiegészítő vizsgálatokkal eredményeinket meggyőzően igazolta [30].

Több szerző beszámolt továbbá arról, hogy rokon heteroaromás azidvegyületeknél az általunk megfogalmazott elv érvényesül. Így a pirazollal (10. ábra, **a**) [31], és az indollal kondenzált (**b**) [32] azido-as-triazinok a **c** és **d**, azaz [5,1-c] típusú kondenzált tetrazolt eredményeztek, addig a részben telített **e** azidvegyület [33] az **f**, vagyis az [1,5-b] módon kondenzált tetrazolt szolgáltatatta.

11. ábra

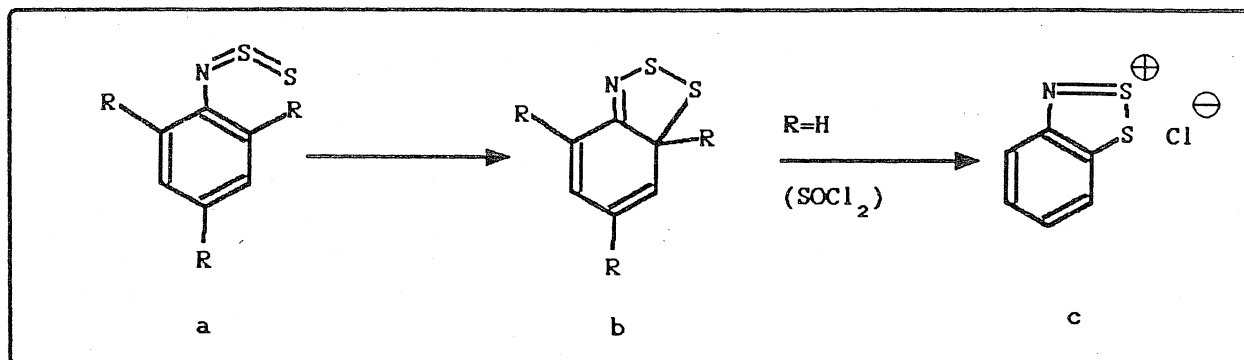


Az azid-tetrazol átalakulással rokon, 1,5-dipoláris ciklizációval végbemenő vegyértékizomerizációk: a karbonsav- (a) és tiokarbonsavazidok (b) oxa- (c) ill. tiatriazolok (d) képeznek, míg az imino és tio csoportokkal szomszédos helyzetű azinok (e ill. f) v-triazolokat (g) és tiadiazolokat (h) szolgáltatnak.

Az azid-tetrazol egyensúly vonatkozásában az utóbbi években számos újszerű eredmény született. Így kiemelkedők az N-oxidokkal kapcsolatos vizsgálatok [34], a protonált közegben észlelt egyensúlyok megfigyelése [35], valamint az NMR-ben észlelhető C-H kapcsolási állandó és az egyensúly összefüggésének felismerése [36].

Ismeretesek az azid-tetrazol átalakulással analóg, egyéb vegyértékizomerizációk is [37]. Négy irodalmi példát sorolunk itt fel, melyeknél a nyíltláncú és a gyűrűzart forma között elvi egyensúly áll fenn (11. ábra). Megjegyezzük azonban, hogy ezekben az esetekben - ellentétben az azid-tetrazol előbbieken tárgyalt példájával - az egyensúlyok általában a nyílt vagy a zárt forma felé vannak erősen eltolódva. Így pl. karbonsavazidok [23] (a) és tiokarbonsavazidok [38] (b) oxa- (c) ill. tiatriazolokat (d) eredményezhetnek. Az egyensúly az első esetben a nyílt (a), a másodikonál a zárt (d) formának kedvez. Imino vagy tio-csoporttal szomszédos helyzetű azinok (e, ill. f) szintén vegyértékizomerizációval alakulnak gyűrűs származékokká, és v-triazolokat (g) [39, 186] ill. tiadiazolokat (h) [40] eredményeznek.

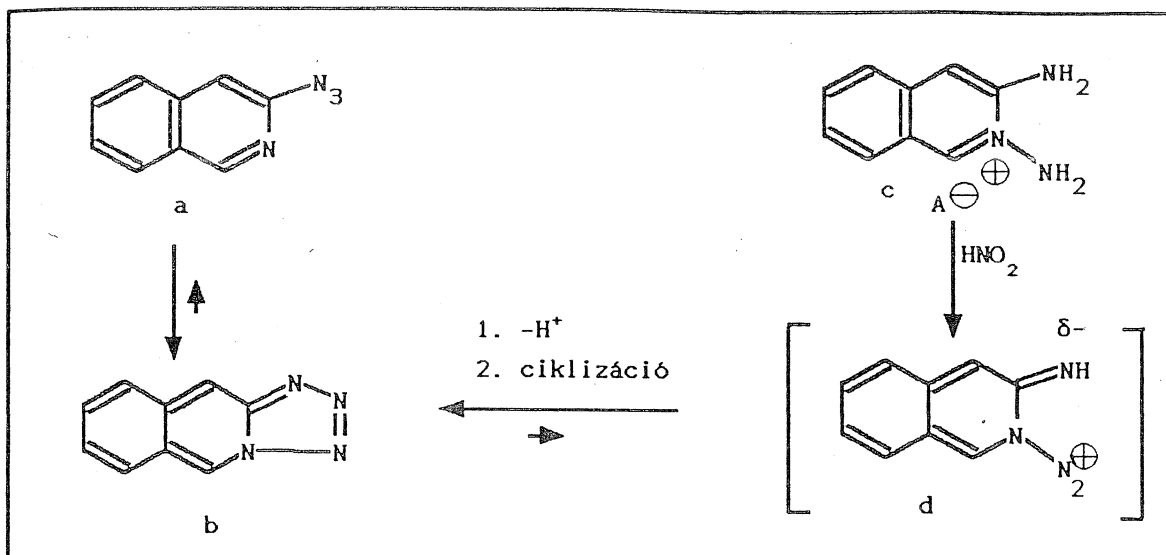
12. ábra



Tioszulfínil-anilinek (a) vegyértékizomerizációval részben telített benzoditiazollá (b) alakulhatnak. Amennyiben a gyűrűzárásban részt vevő szénatomhoz hidrogénatom kapcsolódik, az a szintézisekor alkalmazott körülmények között (tionilklorid jelenlétében) azonnal további átalakulás játszódik le, és a heteroaromás benzoditiazóliumsó (c) keletkezik.

A 12. ábra a vegyértékizomerizáció egy különleges esetét mutatja be. Amennyiben az a tioszulfínil vegyület benzolgyűrűjéhez kapcsolódó R helyettesítő nagy térigényű (t-butil) csoport, az a és b közötti egyensúly a gyűrűzárt forma felé tolódik el, és b izolálható [41, 42]. A b termék képződésénél a gyűrűzáródás érdekes módon az aromás  $\pi$ -szextett megbomlása árán megy végbe, mely minden bizonynyal a nagy térkitöltésű R helyettesítők jelenlétével hozható összefüggésbe. Amennyiben az R csoport hidrogén, a fentiekkel azonos reakciókörülmények között (az a tioszulfínil vegyület generálásához szükséges tionil-klorid jelenlétében) a reakció nem áll meg a b termékénél, újabb oxidációs átalakulás (hidridanion elvonás) megy végbe, és a heteroaromás c dithiazóliumsó képződik [43].

A vegyértékizomerizációs folyamatokkal kapcsolatos bevezetőt egy korábbi eredményünk idézésével: egy különleges, kettős vegyértékizomerizáció ismertetésével zárjuk (ld. 13. ábra). A lineáris tetrazolo[1,5-b]izokinolin (b) előállítására irányuló korábbi munkánk során [44] azt találtuk, hogy e lineárisan kondenzált háromgyűrűs tetrazolszármazék, szemben az analóg, angulárisan kondenzált, csak tetrazol formában létező rendszerekkel, szilárd fázisban és oldatban egyaránt egyensúlyban áll a vegyértékizomer 3-azido-izokinolinnal (a). Egy későbbi munkánk során [45] ugyanakkor azt észleltük, hogy a 2,3-diamino-izokinolinium só (c) salétromossav hatására szintén a b tetrazolt eredményezi.



A 3-azido-izokinolinból (a) vegyértékizomerizációval képződő tetrazolo[1,5-b]izokinolin (b) a 2,3-diamino-izokinoliniumsó (c) salétromossavas kezelésével is előállítható. Ilyenkor az első lépésben feltételezhetően a reaktív d 1,5-dipólus jön létre, mely - szintén vegyértékizomerizációval - az a és b egyensúlyi elegyéhez vezet.

Bár a rendkívül gyors átalakulás mechanizmusára csak feltételezésekkel élhetünk, mégis valószínűsíthetjük, hogy salétromossav hatására a (d) erősen poláris species képződött, mely vegyértékizomerizációval vezetett a (b) gyűrűzárt termékhez. S minthogy ez utóbbi (b) állandó egyensúlyban áll az a aziddal, e reakcióelegy az a-t és b-t az egyensúlyi állandó által megszabott arányban tartalmazta, vagyis két konszekutív vegyérték-izomerizációt (d→b; b→a) figyelhattunk meg. Az átalakulás külön preparatív érdekessége, hogy az azid-csoportot ílymódon N+N<sub>2</sub> felépítésben hoztuk létre.

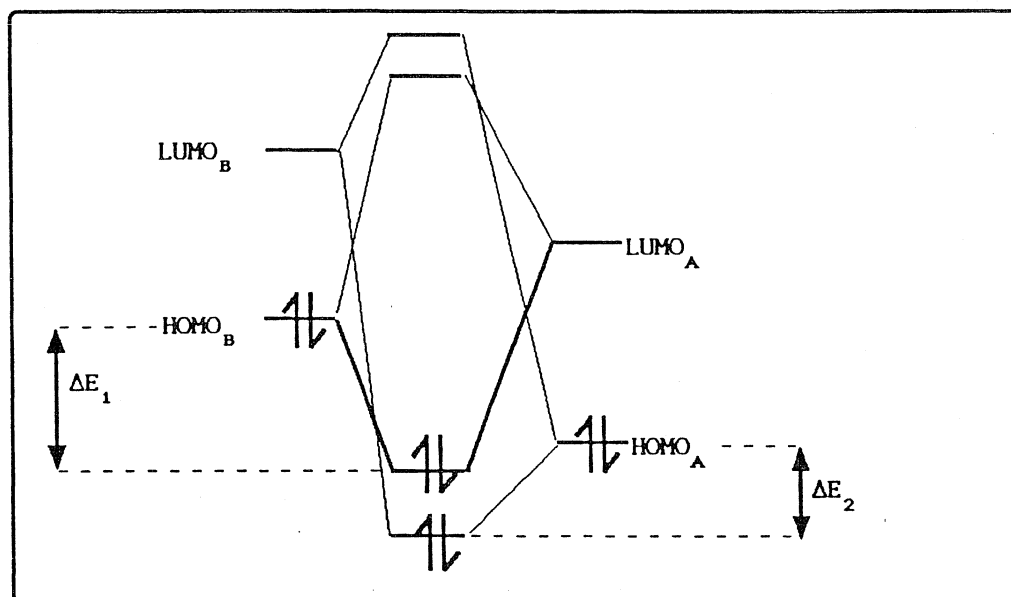
A disszertációban két fejezet kapcsolódik a vegyértékizomerizáció problémaköréhez. A 3.a. fejezetben leírt vizsgálatok olymódon, hogy a heteroaromás azidokból képződő tetrazolvegyületek alkilezési reakcióit tárgyalja. Az 5.a. fejezet ugyanakkor a vegyérték-izomerizáció egy újabb esetét ismerteti, ahol az észlelt egyensúly ezuttal hattagu heteroaromás gyűrűrészt keletkezéséhez vezet.

## 2.c. A frontális molekulapálya elmélet alkalmazási lehetőségei

A frontális molekulapálya (FMO) elmélet [46] a legutóbbi évtizedek egyik legforradalmibb kémiai felismerése, ami Fukui számára a Nobel-díjat is jelentette. Az új elv nagyszerűsége tömören a következőképpen fogalmazható meg: a kémiai reakció során a közeledő két molekula vagy molekularész elektronrendszereinek kölcsönhatását megítélhetjük csupán két elektronpálya: az ún. frontális pályák alapján, és az összes többi, akár betöltött vagy betöltetlen pálya, elhanyagolható. Ez a nagymértékű leegyszerűsítés, és a mégis fennálló viszonylag nagy teljesítőképesség az, ami a szerves kémikust elkápráztatja.

Az FMO elmélet lényeges vonása tehát, hogy kémiai kölcsönhatásnál a reagáló molekuláknak (A és B) csupán az ütközés "frontvonalában" levő két-két molekulapályáját: a legfelső betöltött (HOMO) és a legalsó betöltetlen (LUMO) pályákat veszi figyelembe (ld. 14. ábra), s az egyéb molekulapályákat, valamint a térbeli viszonyokat elhanyagolja.

14. ábra



Az A és B reakciópartnerek kétféle perturbációja: a  $\text{HOMO}_B$  és  $\text{LUMO}_A$  energiaszintjei egymáshoz közelebb állnak, mint a  $\text{HOMO}_A$  és a  $\text{LUMO}_B$  szintek. Ennek folytán az előbbi pályapár átfedése energetikailag kedvezőbb ( $\Delta E_1 > \Delta E_2$ ).

Az A és B reakciópartnerek között kétféle perturbáció valósulhat meg:  $\text{LUMO}_A - \text{HOMO}_B$  és  $\text{HOMO}_A - \text{LUMO}_B$ , melyek közül annak lesz nagyobb a hozzájárulása, amelyiknél a frontális pályapár



energiaszintje egymáshoz közelebb van, mivel itt adódik a nagyobb energianyereség. Amennyiben tehát tudjuk, hogy melyik partner HOMO pályája melyik partner LUMO-jával kerül átfedésbe, az illető MO-kat részletes analízis alá vethetjük kvalitatív vagy akár kvantitatív szempontból.

Az FMO alkalmazási lehetőségét még tovább bővíti az a körülmény, hogy számos esetben már az átfedésben részt vevő MO-k szimmetria-tulajdonságai is komoly következtetéseket engednek meg. Ezt a típusú tárgyalásmódot "kvalitatív MO elmélet" elnevezéssel [47] (ismert "a naiv MO elmélet" kifejezés is [48]) illeti az irodalom. A kvalitatív FMO szemléletes magyarázatot nyújt néhány régóta ismert jelenségre: pl. a másodrendű nukleofil szubsztitúcióknál ( $S_{N2}$ ) lezajló inverzióra [49], aromás elektrofil szubsztitúciónál észlelt irányítási szabályra [50], vagy a pályaszimmetria megmaradásának megnyilvánulására periciklusos reakciókban [51].

Az FMO alapján számos, viszonylag egyszerű kvantitatív összehasonlításra is mód nyílik. Ilyen alkalmazásokról főként regiospecifikus reakciók értelmezésénél [52], valamint energiaviszonyok tisztázásánál [53] számol be az irodalom.

Két olyan problémakört külön meg kell neveznünk, melyek megértése szintén az FMO-elmélet szemlélete alapján vált lehetővé. Az egyik az általában "anomer-effektus"-nak nevezett sztereoelektronhatás, mely lényegében szintén HOMO-LUMO, de a molekulán belül megnyilvánuló kölcsönhatás. A másik az angol HSAB rövidítéssel jelzett, Pearson-féle "kemény-lágy sav-bázis elmélet", melynek megfogalmazása ugyan megelőzte az FMO elv felismerését, azonban az FMO elmélet világított rá e jelenség kvantumkémiai okaira. E két témáról az alább következő két fejezetben (2.d. és 2.e.) külön-külön szólnunk.

*A dolgozatban számos helyen fordultunk az FMO elmélethez, és szinte minden fejezetnél más-más formában alkalmaztuk. A különböző paraméterek (töltés, elektronsűrűség, stb.) számbavételén túlmenően egy újszerű módosító javaslattal is élünk, mellyel egy, a munkánkban több modellvegyületnél tapasztalt anomális viselkedésre sikerült kielégítő magyarázatot találni. Erre vonat-*

kozó eredményünket a 3.a, 4.a., 4.c., és 5.b.3. fejezetekben foglaltuk össze.

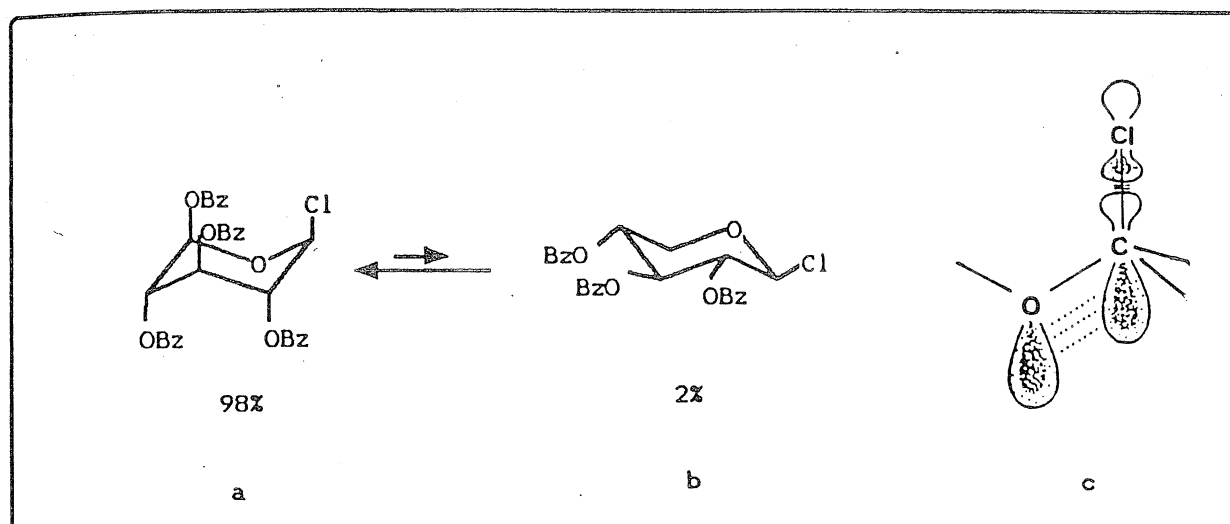
## 2.d. A sztereoelektron-effektus megnyilvánulásai

A sztereoelektron-effektus egyike az elmúlt két évtized azon felismeréseinek, mellyel számos, korábban tisztázatlan és kivételként nyilvántartott jelenséget lehetett közös alapon kielégítően értelmezni. Elméleti alapjait és kísérleti megnyilvánulásait két, az utóbbi időben megjelent kiemelkedő monográfia foglalja össze [54, 55].

A "sztereoelektron-effektus" kifejezés olyan jelenséget gyűjtőneve, melyek során a molekulán belül meghatározott geometriai feltételek mellett elektron-átfedések valósulnak meg. Jelentőségük természetesen akkor tűnik ki, amikor az ilyen szükséges geometriai feltétel éppen az egyéb (pl. energetikai, szterikus, stb.) szempontok alapján viszonylag kedvezőtlen körülmények között teljesül.

A sztereoelektron-effektus egyik legrégebben ismert - de csak az utóbbi időszakban értelmezett - megnyilvánulása az ún. "exo-anomer-effektus": olyan gyűrűs szénhidrátok, melyek anomer szénatomjához nagy elektronegativitású atom (pl. halogén) kötődik, általában olyan konformációt vesznek fel, hogy az elektronszívó szubsztituens axiális állásba kerüljön. Ez a konformáció annak ellenére megvalósul, hogy a szénhidrát gyűrű egyéb szubsztituensei térbelileg kedvezőtlen helyzetbe kerülnek. A 15. ábra az anomer effektus az 1-klór-tri-O-benzoil- $\beta$ -D-xilopiranozid példáján mutatja b [56]. E vegyület kloroformos oldatában az a, klóratomot axiális helyzetben tartalmazó konformer 98% részesedéssel van jelen, míg másik konformer (b) csupán nyomokban (2%) mutatható ki.

A halogén atomot axiális állásban tartalmazó konformer stabilitásának oka az, hogy a C-Cl kötés lazító ( $\sigma^*$ ) pályája mely a szénatom tájékán nagy pálya-koeficienciával rendelkezik párhuzamos helyzetbe kerül az oxigén kötetlen elektrópárjával, és így e két (n és  $\sigma^*$ ) pálya között átfedés jöhet létre (15. ábra, c



Az 1-klór-tri-O-benzoil- $\beta$ -D-xilopiranozid konformációs egyensúlya: a klóratomot axiális helyzetben tartalmazó a konformer az axiális helyzetű benzoiloxi csoportok jelentős térbeli gátlása ellenére túlsúlyban (98%) van, míg a szterikusan kedvezőbb, de az anomer effektus szempontjából kedvezőtlen b konformer csupán nyomokban (2%) van jelen [56]. A c képlet a gyűrű-oxigén kötetlen elektronpárjának, valamint a párhuzamosan elhelyezkedő C-Cl kötés lazító elektronpályájának átfedését ábrázolja, melynek feltétele a C-halogén kötés axiális helyzete.

E molekulán belüli átfedés során a  $\sigma^*$  lazító pálya részben benépesül, ami a C-Cl kötés viszonylagos "lazítását", azaz a kötés megnyúlását eredményezi. E kötésmeghosszabbodás kísérleti igazolása meggyőző bizonyítékát jelentette az elméleti alapon felvetett  $n-\sigma^*$  kölcsönhatásnak [55].

A sztereoelektron-effektus lényegét: a molekulán belüli donor és akceptor elektronpályák kölcsönhatásának tényét első ízben Epiotis fogalmazta meg [57]: "Amennyiben egyéb ellenkező, erősebb hatások nem érvényesülnek, a molekula összes kötése körül az a geometriai elrendeződés valósul meg, melynél a donor elektronpár vagy kötés, valamint a legjobb akceptor kötés között maximális kölcsönhatás alakulhat ki. Az  $n-\sigma^*$  és  $\sigma-\sigma^*$  kölcsönhatások antiperiplanáris helyzetben érhetik el a maximumot."

A sztereoelektron-effektus felismerését követően rövid időszakon belül nagy számban jelentek meg tanulmányok, ahol különböző modelleknél ismerték fel az új elv érvényesülését. Így a difluor-etán gauche konformerének értelmezése [58], észterek és

savak szterikusan kevésbé kedvező Z konformerének megjelenése [59], a telített heterociklusok  $\alpha$ -helyzetű szénatomjához kapcsolódó hidrogénatom gyökös reakcióknál észlelt nagyfokú reaktivitása [60] csak néhány kimagasló jelentőségű megfigyelés, melyet elsősorban a sztereoelektron-hatással lehetett értelmezni. A reakciómechanizmusok terén is döntő jelentőségű volt a sztereoelektron-effektus felismerése: számos mechanizmust lehetett az ún. kinetikus anomer-effektus [61] alkalmazásával új megvilágításba hozni.

*Munkánk során a sztereoelektron-effektusnak egy újabb megnyilvánulását sikerült észlelnünk, és segítségével néhány gyűrűfelnyílási reakció sztereospecifikus lefutását megmagyaráznunk. Az általunk vizsgált eset különlegessége, hogy híd-fő-pozícióban elhelyezkedő telített (azaz  $sp^3$  hibridállapotú) híd-fő-nitrogén két invertomerje között lényeges stabilitásbeli különbséget észleltünk. Ez a jelenség, melyet a sztereoelektron-effektussal hoztunk összefüggésbe, a heteroaromás rendszer kialakulásához vezető gyűrűfelnyílás gátló tényezőjeként lépett fel. Ezzel kapcsolatos eredményeink a 3.b.2. fejezetben találhatóak.*

## **2.e. Pearson-féle sav-bázis elmélet felhasználása ambidens rendszerek reakciókészségének értelmezésénél.**

A heteroaromás vegyületek körében gyakran fellépő jelenség az ambidens vagy polidens [62] reakciókészség. Különösen érdekesek azok az átalakítások, melyeknél a reagens variálásával a reakció támadáspontja részben vagy egészben átirányítható egyik centrumról a másikra.

Pearson 1963-ban fogalmazta meg először a "kemény-lágy sav-bázis elméletét" [63] (a továbbiakban rövidség kedvéért az eredeti angol elnevezésből - "Hard and Soft Acids and Bases" - adódó HSAB rövidítést használjuk), mely számos szelektív átalakulásra nyújtott kielégítő és átfogó értelmezést.

A Pearson-i szemlélet szerint [64,65] a kémiai kötést sav-bázis komponensek kapcsolódásának tekintjük, s e komponensek (a savak és a bázisok) két fő csoportba: kemény és lágy típusokra oszthatók.

HSAB-elv kimondja, hogy kemény bázisok kemény savakkal, lágy bázisok pedig lágy savakkal reagálnak "inkább".

A savak és bázisok közül azokat tekintjük keménynek, melyek atomsugara kicsi, effektív magtöltésük pedig nagy, így nehezen polarizálhatók. A lágy savak és bázisok az ellenkező tulajdonságokkal rendelkeznek. A HSAB alkalmazása nagyon gyorsan terjedt és már több összefoglaló közlemény [66,67] és monográfia [68] is megjelent.

A Pearson-féle HSAB-elv elméleti értelmezését Klopman [69] adta meg, aki a kölcsönhatás totál perturbációs energiájára a következő összefüggést találta:

$$\Delta E_{\text{tot}} = -q_R q_S \cdot \frac{\Gamma}{\epsilon} + \Delta E(\text{solv.}) + \sum_m \sum_n \left[ \frac{2(c_R^m)^2 (c_S^n)^2 \beta^2}{E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}} \right]$$

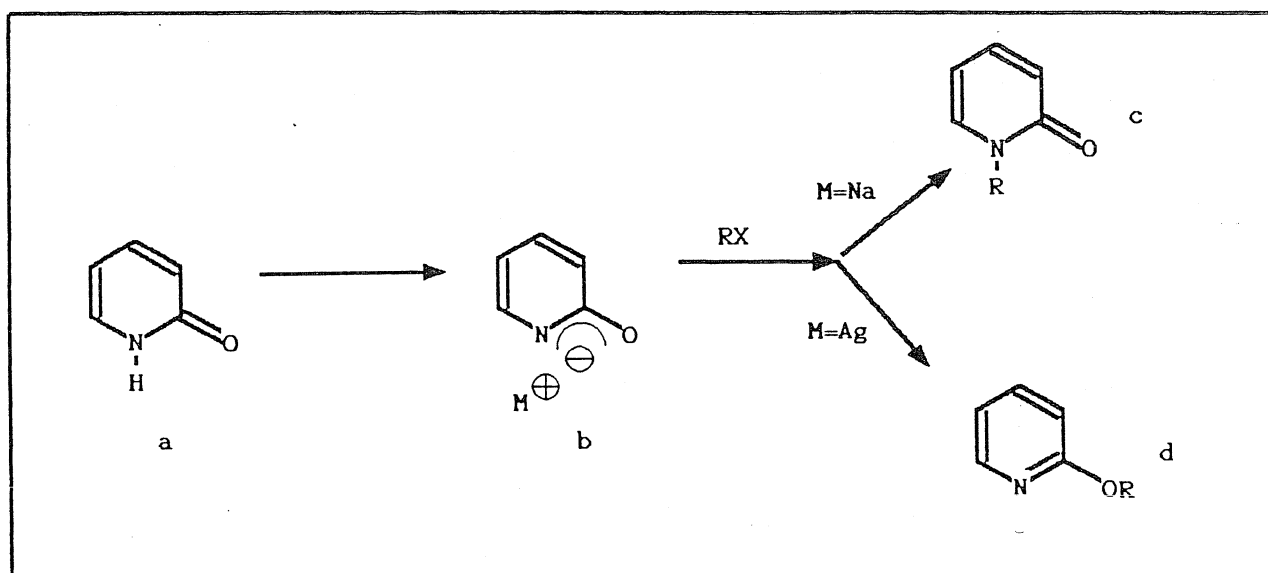
ahol  $q_R$  és  $q_S$  az R és S atom töltése alapállapotban,  $\Gamma$  az R és S közötti Coulomb-taszítás,  $\epsilon$  az oldószer helyi dielektromos állandója,  $E_{\text{HOMO}}$  és  $E_{\text{LUMO}}$  a donor és akceptor komponens HOMO ill. LUMO energiája,  $\beta$  pedig a cserélődési integrál. A kölcsönhatásba kerülő frontális pályák energiaszintjei közti különbség ( $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}} = \Delta E$ ) alapján két szélső eset különböztethető meg:

(a)  $\Delta E \gg \beta^2$ . Ekkor a fenti kifejezés harmadik tagja elhanyagolhatóvá válik és - a solvatációs viszonyokon kívül - a töltésviszonyok befolyásolják az átalakulást. Ez az eset valósul meg akkor, ha a donor komponens nehezen polarizálható, az akceptor nehezen fogad be elektront, a reakciópartnerek aránylag kis méretűek, és a solvatáció jelentős mértékű. Ilyen körülmények között **töltés-kontroll**ról beszélünk, mely a **kemény-kemény** kölcsönhatás megfelelője.

(b) A másik szélsőséges esetben  $\Delta E \cong 0$ , ennél fogva a harmadik tag értéke a többi taghoz viszonyítva lényegesen megnő, és ezért ennek számlálójában szereplő mennyiségek: a frontális pályák koefficiensei (közvetett módon az elektronsűrűségei) válnak mérvadókká. Az ilyen reakciókat **pályakontroll**áltnak nevezzük, mely a **lágy-lágy** kölcsönhatásnak felel meg.

Pearson elméletének alkalmazása a kémiai irodalom számos területén vezetett olyan esetek felismeréséhez, melyeket ma már a HSAB iskolapéldáinak tekintünk. A heterociklusos kémia különös módon jeleskedett az ilyen példák felmutatásával, és az óriási méretű irodalomnak akár felsorolásszerű összefoglalása is már e helyen lehetetlen volna. Mégis kívánatosnak tartjuk, hogy amikor az értekezés e fejezetében a HSAB-elvről szólunk, egy reprezentatív irodalmi példával vezessük be a kapcsolódó eredményeink ismertetését.

16. ábra



A 2-piridon (a) kétféle alkileződése bázikus közegben. Az a-ból bázis hatására képződő b ambidens anion a jelenlévő ellenion, ( $M^+$ ) lágy vagy kemény természetétől függően reagál: a kemény  $Na^+$  ion esetében, mely a b anion kemény centrumát (O) köti le, a nitrogénatom lép reakcióba és a c N-alkil vegyület képződik, míg a lágy  $Ag^+$  esetében, mely a lágyabb (N) centrumhoz kötődik, az oxigénatom reagál és O-alkil származék (d) jön létre.

A 2-piridonról régóta ismert, hogy kétféleképpen léphet alkileződési reakcióba (ld. 16. ábra), és N-alkil-piridont (c), valamint alkoxi-piridint (d) eredményezhet. Angol szerzők [70] kimutatták, hogy a b anion jelenlévő ellenionjának természetétől függ ennek a reakciónak a lefutása. A kemény (kizárólag ionos kötést képző)  $Na^+$  ion az ambidens anion (b) kemény centrumát foglalja le, így a lágyabb centrum (N) válik reakcióképesebbé (N-alkileződés játszódik le), míg a lágy (részleges kovalens kötés képzésére alkalmas)  $Ag^+$  kation éppen a lágyabb nitrogénatomot "blokkolja", és így az oxigénatomra irányul az elektrofil támadás.

A dolgozatban bemutatott munka során számos esetben kellett szembenéznünk ambidens vagy polidens reakciókészséggel. Különösen figyelemreméltó problémát képeztek azok az esetek, ahol a szintetizált új származékok kemény és lágy alkilezhető csoportokat (pl. oxigén és nitrogén funkciókat) egyaránt tartalmaztak, így elvi út nyílt a reakcióirány befolyásolására. Ilyen tárgyú vizsgálatok találhatók a 4.a. és 4.c. fejezetekben.

## 2.f. Az aromás karakter optikai spektroszkópiai megközelítése

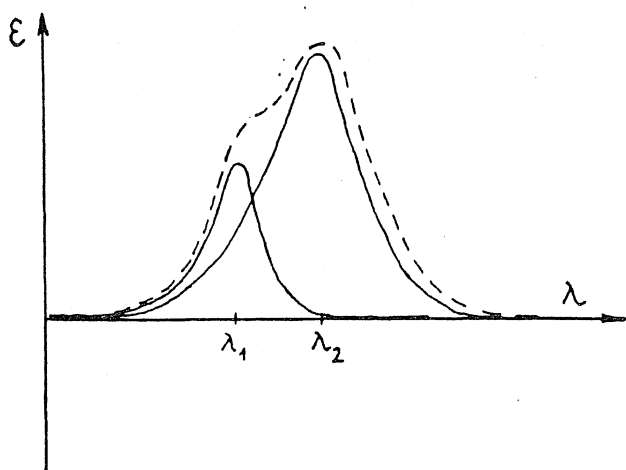
Az aromás, és így a heteroaromás karakter meghatározása és felismerése több korábban nem ismert módszerrel bővült. Az NMR spektroszkópia, mely a szerves molekulák szerkezetfelderítése szempontjából leghatékonyabb vizsgálati módszer, az aromás karakterrel behatóan foglalkozott, és ma már tankönyvi anyag az un. "aromás köráram"-mal kapcsolatba hozott, az aromás karakterre jellemző indukált mágnesesség [73], mely az aromás gyűrű proton-eltolódásainak jellegzetes, azaz a kisebb térerő irányába történő (un. "downfield") elmozdulását előidézi. Más szerkezetvizsgáló módszerek terén is különleges figyelmet szenteltek az aromás vegyületek kutatásának: így az infravörös spektrumokban az aromás gyűrű jellegzetes rezgési sávjait [74], a Röntgen-diffrakciónál az aromás gyűrűk kötéshosszait [75] találták az aromás karakterre nézve mérvadónak.

A dolgozat szempontjából az optikai spektroszkópia kívánkozik külön kiemelésre. Mind a karboaromás, mind a heteroaromás gyűrűk egyszerűbb eseteinek ultraibolya-spektroszkópiás vizsgálata már hosszú időre tekint vissza [76]. Minthogy az aromás karakter kialakulásának szimmetria-feltételei vannak (pl. a benzol  $D_{6h}$  szimmetriája), az elektronpályák ennek megfelelően jellegzetes energiaértékeket vehetnek fel (a benzol  $\pi$ -elektronrendszerében degenerált pályák jönnek létre), s ennek, valamint az adott szimmetria által megengedett feltételnek megfelelően az egyes elektronátmenetekhez rendelhető abszorpciók nagyobb (megengedett átmenetek, pl. a benzol  $E_{1u}$  sávja) vagy kisebb (részben tiltott átmenetek, pl. a benzol  $B_{1u}$  és  $B_{2u}$  sávjai) intenzitással megjelennek, esetleg elmaradnak [83].

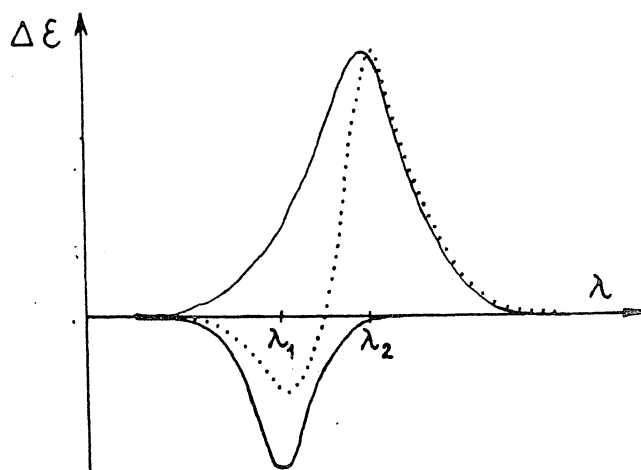
A cirkuláris dikroizmus az optikailag aktív anyagok szerkezetvizsgálatára nézve egyedülálló módszer: segítségével általában minimális anyagmennyiség felhasználásával nyerhető a molekula geometriájára nézve információ, és sok esetben egyedülálló módszer az abszolút konfiguráció meghatározására. Bár a CD spektrumokban megjelenő jelek (Cotton-effektusok) az UV-hez hasonlóan a molekula elektronátmeneteinek felelnek meg, a belőle nyerhető információ több tekintetben kiegészítheti az UV spektrumok alapján levonható következtetéseket [77]. A CD- és UV-spektroszkópia tehát hatékonyan alkalmazható együtt, ennek két fő okát emeljük ki:

1) Abból következően, hogy a CD-spektrumokban megjelenő sávok előjelet válthatnak, előfordulhat, hogy két elnyelés speciális esetben (ha pl. energiájuk nagyon közel esik egymáshoz, a megfelelő Cotton-effektusok előjelei pedig különbözőek) csak a CD-spektrumban regisztrálható egymás mellett, és az UV-spektrumban a két sáv összeolvad, széles jelet ad. (Ld. 17. és 18. ábra)

17. ábra



18. ábra



Két, közeli hullámhossznál ( $\lambda_1$  és  $\lambda_2$ ) megjelenő elnyelési sáv regisztrálása az ultraibolya spektrumban (17. ábra) és a cirkuláris dikroizmus spektrumban (18. ábra). A folytonos görbék a két elnyelést külön-külön, a szaggatott és pontozott görbe pedig az eredő burkoló görbét ábrázolják.

2) Lényeges különbséget okoz a a CD és UV spektrum között az, hogy az elnyelési sávok megjelenésének szimmetriafeltételei eltérőek lehetnek. E különbségnek az az oka, hogy míg az UV-spektrumban az átmenet dipóluserőssége ( $D$ ) szabja meg a sáv intenzitását (a



görbe alatti területet), s ez pedig a

$$D = \mu^2$$

összefüggés alapján az elektromos átmeneti momentumtól ( $\mu$ ) függ, addig a CD-spektrumban az un. rotátorerősség (R) határozza meg a Cotton-effektus nagyságát, ez pedig az átmenet elektromos átmeneti momentum-vektorán ( $\mu$ ) kívül annak mágneses momentumától ( $m$ ) is függ, a következők szerint:

$$R = \mu \cdot m(\cos \mu \cdot m)$$

E különbségből következik, hogy bizonyos esetekben a CD-spektrumban olyan jel is megjelenhet, mely az UV-spektrumban tiltott, valamint ennek a fordítottja.

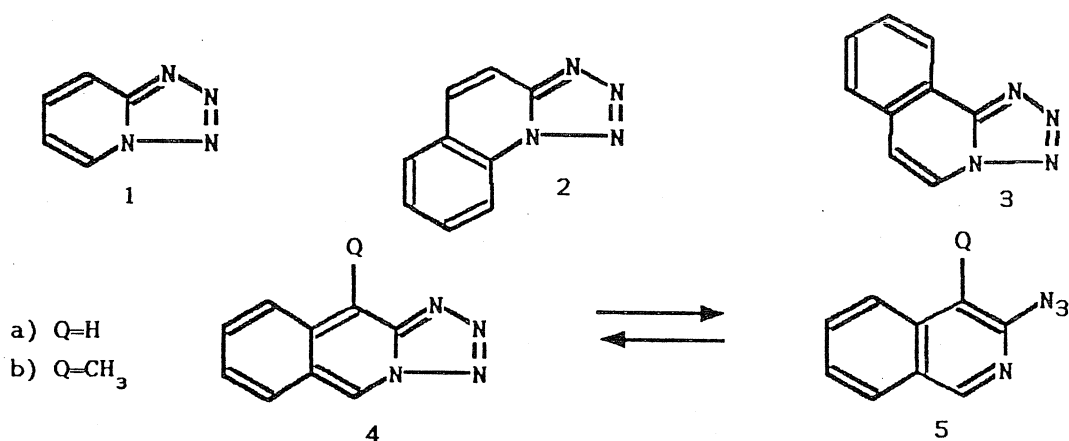
Az aromás vegületek CD-spektroszkópiás vizsgálata, minthogy e spektroszkópiai módszer viszonylag fiatal, rövid múltra tekint vissza. A benzolról mint aromás kromoforról alapos CD-spektroszkópiás vizsgálatokat végeztek, e téren Snatzke és munkatársai [78, 89, 161, 162] jelentettek meg számos közleményt. A heteroaromás vegületek körében ilyen jellegű tanulmány csak elvétve ismert [81, 82], és szisztematikus vizsgálat sorozatot nem tettek közzé.

A dolgozat 6. fejezetében foglalt eredmények ez utóbbi hiány pótlásához járulnak részben hozzá. Az itt leírt szintetikus és kiroptikai vizsgálataink célja az volt, hogy a királis vázhoz kondenzált heteroaromás rendszert - mint királis környezetben levő kromofort - tegye a kutatás tárgyává, és különböző, hattagú, nitrogén-heteroaromás rendszerek szisztematikus vizsgálatával a heteroaromás jelleg kiroptikai vonatkozásait tárja fel.

### 3. HÍDFŐ-NITROGÉNT TARTALMAZÓ, 5+6 KONDENZÁCIÓS TÍPUSÚ VEGYÜLETEK

#### 3.a. Kondenzált tetrazolok alkilezése és arilezése

Az Irodalmi Bevezető egyik fejezetében (2.b.) már szoltunk arról, hogy kondenzált tetrazolok előállítására jól járható módszer kínálkozik az  $\alpha$ -azido csoportot tartalmazó nitrogén-heterociklusok vegyérték-izomerizációs gyűrűzáródásán keresztül. Magunk a 70-es évek közepén kezdtünk ilyen irányú kutatásokba. A régóta ismert tetrazolo-piridin (1) és két angulárisan kondenzált benzológja: a tetrazolo-kinolin (2) és a tetrazolo[5,1-a]izokinolin (3) mellett szintetizáltuk a harmadik lehetséges, korábban nem ismert lineárisan anellált benzológot: a tetrazolo[1,5-b]izokinolint (4) [44, 45]. Kimutattuk, hogy szemben a korábban ismert származékokkal (1, 2, 3) melyek kizárólag tetrazol formában voltak jelen, az új vegyület (4) szilárd fázisban és oldatban egyaránt tartalmazza a nyíltláncú izomerjét, a 3-azido-izokinolint (5).



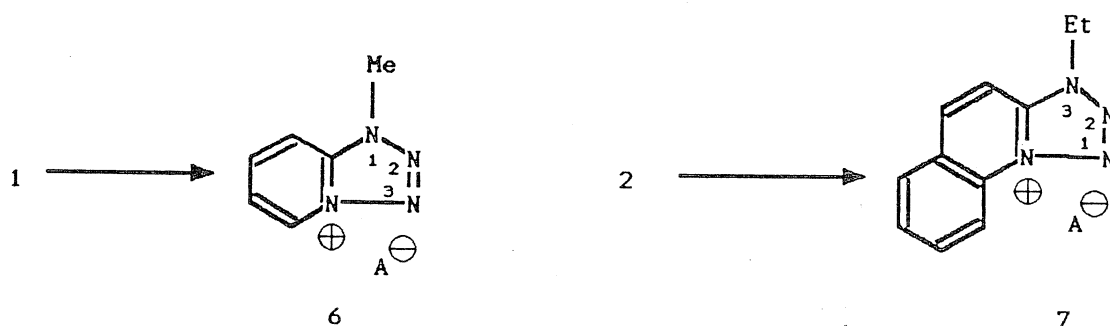
A lineárisan és angulárisan kondenzált tetrazolszármazékok közti stabilitáskülönbséget - mely az azid-tetrazol egyensúlyok különböző irányú eltolódásaiban nyilvánul meg - azzal magyaráztuk, hogy a lineáris vegyület esetében szükségszerűen ún. kinoid szerkezetnek kell kialakulnia, azaz egyik gyűrű sem őrzi meg az aromás karakter kialakulásához szükséges 6  $\pi$ -elektront. Ez más szóval azt jelenti, hogy a lineáris 4 triciklusban a Hückel-féle kritérium ( $4n+2$  szabály) igen, a Clar-féle feltétel (v.ö.: 2.a. fejezet, 7. old.)

nem teljesül. Az angulárisan (2,3) és lineárisan (4) kondenzált háromgyűrűs tetrazolok eltérő egyensúlyi viselkedését a "heteroaromás anellációs effektus" (ld. 9. old [20]) jellegzetes megnyilvánulásának tekintjük.

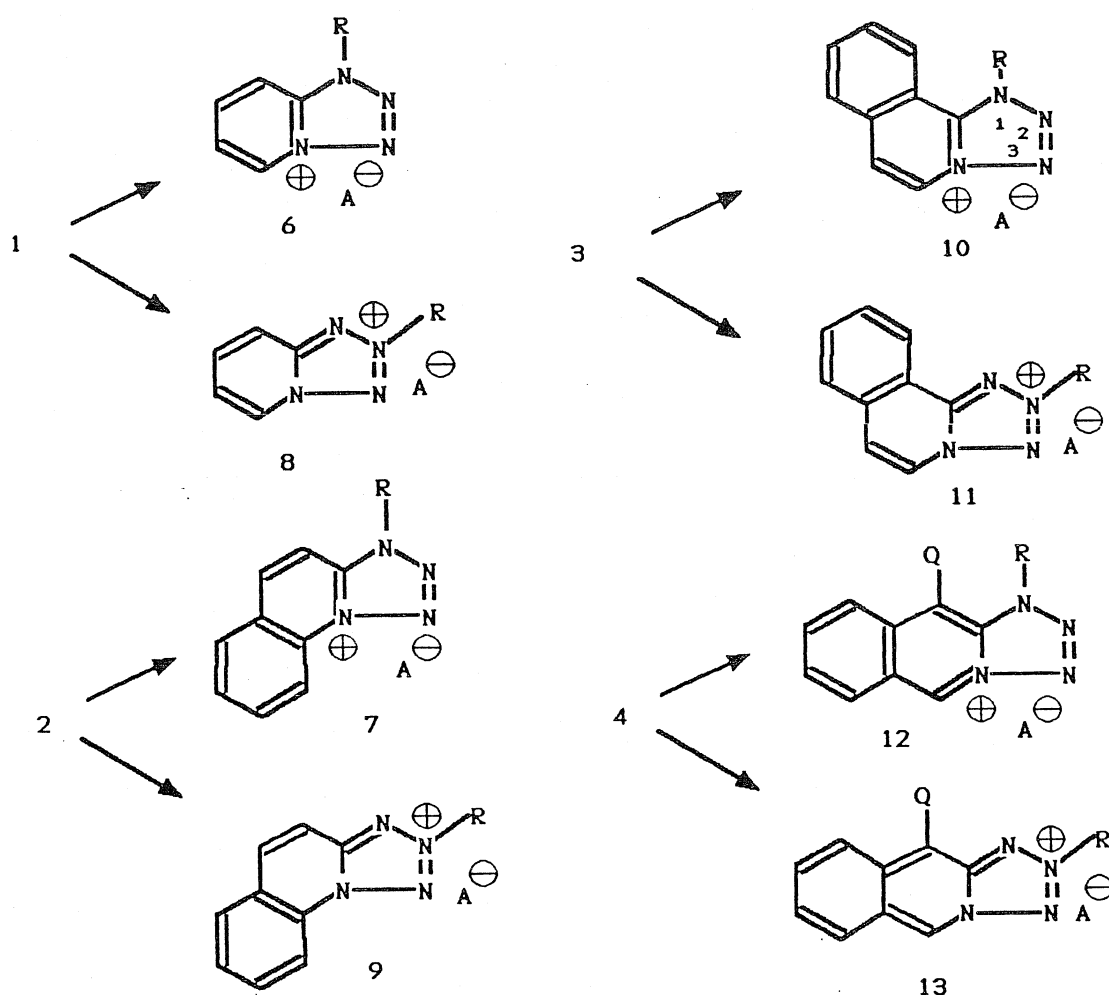
Megváltozhat azonban ez a körülmény akkor, ha a gyűrűzárt, hídfő-nitrogén tartalmú kondenzált tetrazolokat kvaternezésnek, (alkilezésnek, esetleg arilezésnek) vetjük alá. Ilyen reakciókban a pozitív töltésű alkilkation addíciója folytán a termék pozitív töltésűvé válik, és a töltés bizonyos esetekben a hídfő-nitrogéneken lokalizálódik. Az íly módon képződő, négy vegyértékűvé vált hídfő-nitrogént tartalmazó kation már a kondenzált karboaromás szerkezetekkel analóg elektronrendszerűvé válik, s a heteroaromás rendszer "korlátozottsága" (v.ö. 4. ábra, 6.o.) megszűnik.

A heteroaromás rendszernek az alkilezés során várható megváltozása felkeltette érdeklődésünket, és arra készítetett bennünket, hogy a semleges, "korlátozottan aromás" (v.ö. 6. old.) kondenzált tetrazolok (1-4) ilyen típusú reakcióit megvizsgáljuk. Egyúttal felvetődik annak a kérdése is, hogy a tetrazolgyűrű nitrogénatomjai közül melyik és milyen mértékben vesz részt az ilyen átalakulásban.

A tetrazolo-piridin és benzológjai alkilezéséről csupán két adat volt korábban ismert: angol szerzők leírták [85], hogy a kétgyűrűs 1 származékból metil-jodid hatására 1-metil-tetrazolo-[1,5-a]piridinium-jodid (6) képződik, és a termék szerkezetét preparatív úton bizonyították. Egy másik irodalmi forrás [86] szerint a tetrazolo[1,5-a]kinolin (2) etil-jodidos reakciója 3-etil-származékhoz (7) vezet mely (az eltérő számozás ellenére) analóg a 6 kétgyűrűs vegyülettel. E szerkezetre nézve azonban bizonyító adatot nem közöltek.



A kétgyűrűs tetrazolo-piridint (1), valamint az angulárisan (2,3) és lineárisan (4) kondenzált benzológjait alkilező reagensekkel reagáltattuk [87], és mindenekelőtt arra törekedtünk, hogy a reakciók nyers termékeinek analízise (célszerűen NMR-spektroszkópiás vizsgálata) segítségével a termékösszetételt megállapítsuk. A reagensek megválasztásánál figyelemmel voltunk arra, hogy un. kemény és lágy típusú (v.ö. 2.e. fejezet, 21. old.), valamint hasonló jellegű, de különböző szterikus igényű reagenseket hasonlíthassunk össze. E megfontolás alapján négy alkilező szerrel: a lágy metil-jodiddal, a közepesen lágy dimetil-szulfáttal, valamint a kemény trimetil- és trietil-oxónium-fluoroboráttal végeztük el a vizsgálatokat.



Az NMR-spektrumok az elvégzett DNOE kísérletek alapján minden egyes esetben két komponens jelenlétét regisztrálták: mindig az N-1 és N-2 nitrogénatomok (a tetrazolo-piridin számozásának megfelelően) alkileződtek, s érdekes módon az N-3 atomok egyik esetben sem, azaz a 6-8, 7-9, 10-11 és 12-13 izomerpárok képződését észleltük különböző arányokban. A nyers termékek

spektumai alapján megállapított izomerarányokat az 1. táblázat foglalja össze.

Az 1. táblázat adataiból kitűnik, hogy a reagensek kemény vagy lágy karaktere nem befolyásolta lényegesen a termékek arányát, ugyanakkor szignifikáns szterikus effektust észleltünk. E hatás fellép egyrészt a reagens oldaláról (a hosszabb C - I kötéstávolságú metil-jodid metil-csoportja könnyebben megközelíthető, mint a kompakt trietil-oxóniumsóé, ezért **6** aránya **8**-hoz viszonyítva

1. Táblázat.

Az 1-alkil származékok\* százalékos részaránya a kvaternerezési reakciók nyers termékeiben

kiindulási tetrazol		$\text{Me}_2\text{SO}_4$	MeI	$\text{Me}_3\text{O}^{\oplus}\text{BF}_4^{\ominus}$	$\text{Et}_3\text{O}^{\oplus}\text{BF}_4^{\ominus}$
1 (6:8 arány)		85	96	86	75
2 (7:9 arány)		95	91	90	60
3 (10:11 arány)		60	60	40	20
4a (Q=H) (12:13 arány)				100	95
4b (Q=CH <sub>3</sub> ) (12:13 arány)				83	52

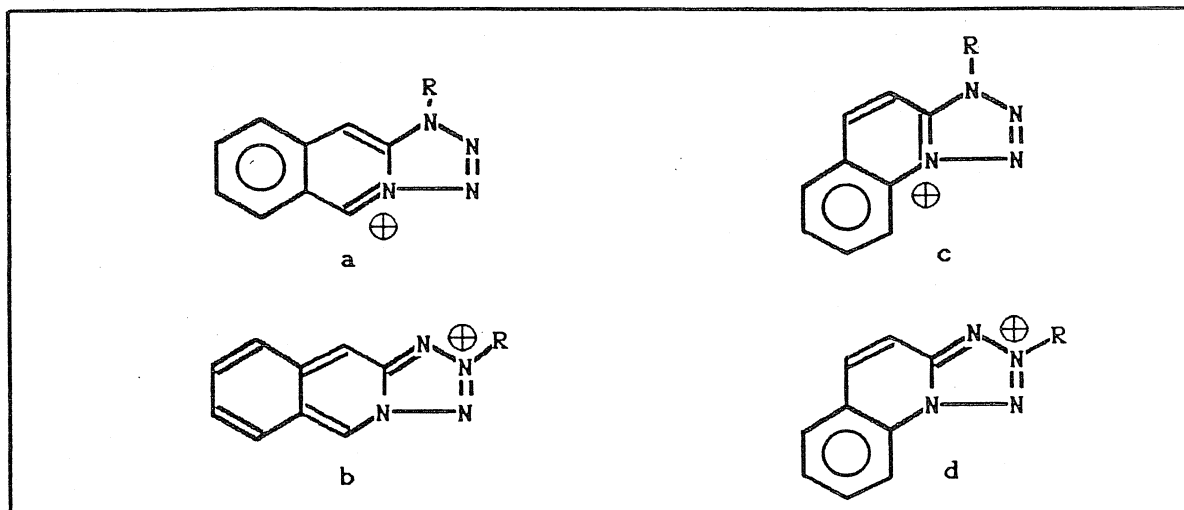
\*A könnyebb összehasonlíthatóság kedvéért az összes többgyűrűs tetrazolnál a biciklusos **1** számozását vettük alapul. A szám adatok az 1-alkil/2-alkil arányt százalékosan fejezik ki.

metil-jodid esetében nagyobb, mint a trietil-oxónium reagensnél), másrészt a kondenzált tetrazol részéről (a **3** kondenzáló benzolgyűrűje, valamint a **4b** metil-csoportja (Q) jelentős gátlást fejt ki az N-1 atom alkilezésére, mint ahogy azt a **2** és **3**, vagy a **4a** és **4b** alkilezett termékei izomerarányainak összehasonlítása mutatja. A heteroaromás rendszerek alkilezésénél fellépő jelentékeny szterikus gátlást az irodalomban már megemlítették [88, 89].

Amennyiben az anguláris **2** és a lineáris **4a** alkilezését hasonlítjuk össze pl. a trietil-oxónium reagens esetében, kitűnik, hogy a lineáris vegyületnél szignifikánsan megnőtt az 1-alkil termék részaránya, holott a két gyűrűváz szterikus viszonyai - legalábbis az alkileződés helyének környékén - azonosak. Az eltérő anellációjú **2** és **4** ezen reaktivitásbeli különbségében [87] az általunk már korábban bevezetett és javasolt heteroaromás anellációs effektus

jelenségének egy újabb megnyilvánulását véljük, melyet a 19. ábrán mutatunk be.

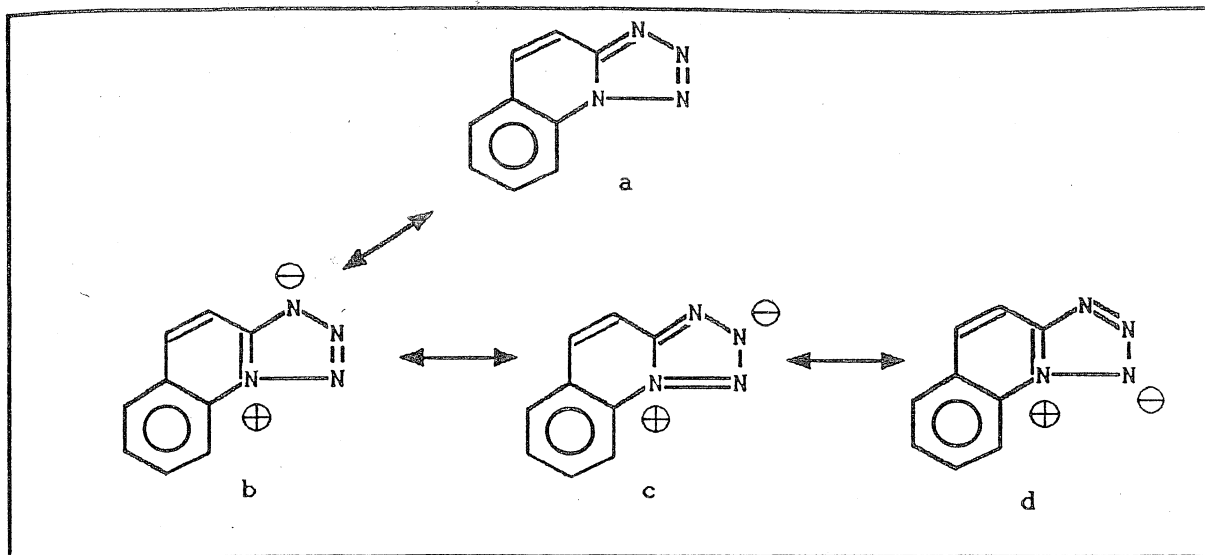
19. ábra



Az 1- és 2-alkil helyettesített lineáris tetrazolo[1,5-b]izokinolinium (a és b), valamint a megfelelő anguláris tetrazolo[1,5-a]-kinoliniumsók (c és d) stabilitásának összehasonlítása.

A két-két lehetséges termék szerkezetét a 19. ábrán a Clar-féle jelöléssel (v.ö. 7.o.) láttuk el. Azonnal szembetűnő, hogy míg a lineáris gyűrű esetében (a és b) az 1-alkil származék (a) stabilitása várhatóan nagyobb a 2-alkil izomernél (b, nincs karika), addig az anguláris gyűrűváznál (c és d) ilyen különbség nem lép fel.

Meg kell jegyeznünk, hogy bár e megfontolás eléggé szemléletes, további magyarázat nélkül megtévesztő is lehet. E modellvegyületek kvaternerezési reakciói ugyanis tapasztalataink alapján kinetikusan kontrolláltaknak tekinthetők, azaz nem egyensúlyi folyamatok, s ilyen esetekben nem a termék stabilitási viszonyai szabják meg a reakció lefutását. Az azonban, hogy e stabilitásviszonyok mégis összhangban vannak a kísérleti megfigyeléssel, véleményünk szerint nem véletlen, és azzal magyarázható, hogy a kiindulási tetrazolok elektronszerkezetében nem csupán a semleges határszerkezet hozzájárulása jelentős, hanem a dipoláris határszerkezeteké is (v.ö. 2.a. fejezet). A 20. ábrán a háromgyűrűs tetrazolo-kinolin (2) határszerkezeit fontolóra véve a kísérleti eredményeinket úgy értékelhetjük, hogy a b határszerkezet hozzájárulása a legjelentősebb, a c határszerkezeté kisebb mértékű, és a d nem valósul meg.



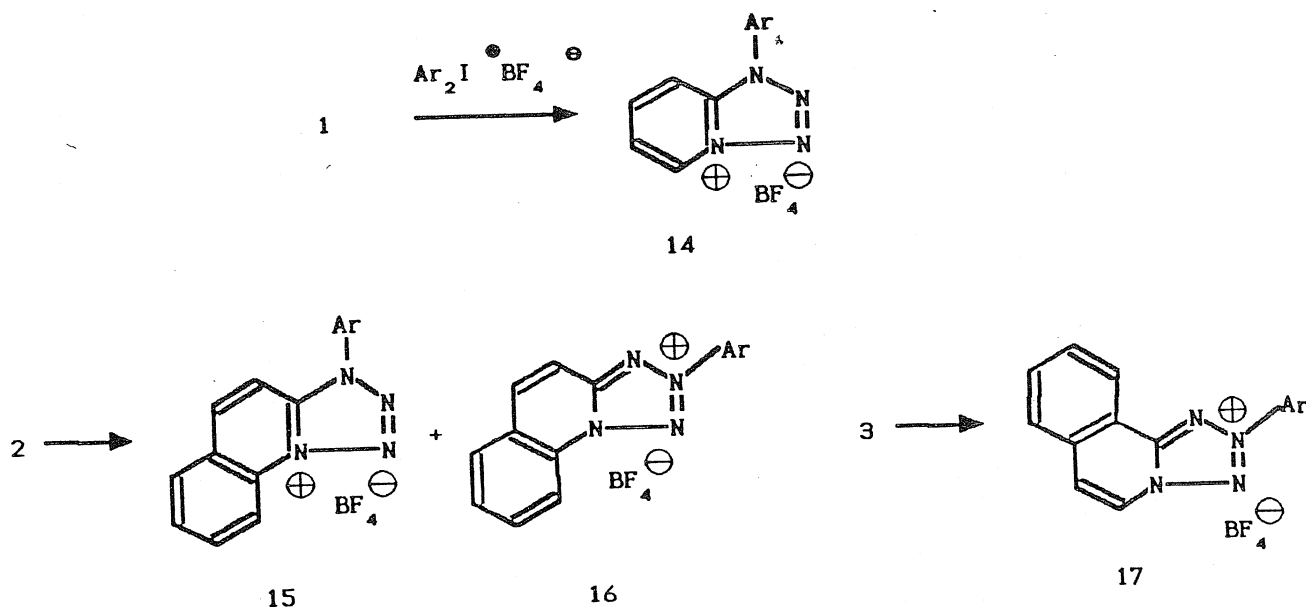
A tetrazolo[1,5-b]kinolin (a) elektronszerkezetének megítélése a határszerkezetek (b, c, d) összevetése alapján.

Az alkilezési reakcióknál észlelt szelektív átalakulások kapcsán fogalmazódott meg az az igény, hogy a semleges kondenzált tetrazolvegyületekből közvetlen arilezéssel kíséreljünk meg aril-helyettesített tetrazóliumsókat nyerni. Ennek kipróbálása különösen azért volt érdekes számunkra, mert más úton (közvetlen gyűrűzárással) előállítható 3-aril-tetrazolo-piridiniumsókkal már régebb óta foglalkoztunk (ld. 3.b. fejezet), s az alkilezéses átalakulások alapján azt vártuk, hogy amennyiben a közvetlen arilezés sikeresen végrehajtható, a belépő aril csoport a gyűrűváznak a 3-as (inaktívnak bizonyult) pozíciójától eltérő helyen (elsősorban N-1 atomjához) csatlakozik.

A tetrazolo-piridint (1) difenil-jodónium-fluoroboráttal reagáltatva - bár gyenge termeléssel - valóban sikerült közvetlen arileződést kiváltani [90], és főtermékként az 1-fenil-tetrazolo[1,5-a]-piridinium-fluoroborátot (14) kristályos vegyület formájában izolálni.

A 2 és 3 angulárisan kondenzált benzológok szintén reakcióba léptek difenil-jodónium reagenssel. A reakcióelegyből izolált nyers termék NMR spektroszkópiás analízise kimutatta, hogy 2 esetében két, 3-nál pedig egy termék képződött. A 2-ből nyert, két komponensű termék spektrum-analízise azt igazolta, hogy 15 és 16 elegye került kezünkbe, mintegy 3:1 arányban. A 3 arilezésével

nyert egységes termék szerkezetét Röntgen-diffrakcióval lehetett tisztázni [90]: kitűnt, hogy kizárólag a 2-fenil-tetrazolo[5,1-a]-izokinolinium só (17) képződött kielégítő (60%) termeléssel.



Mint látható, az arilezéses átalakítások a fentebb tárgyalt alkilezésekhez hasonló eredményt szolgáltatottak: az N-1 nitrogénatom kimagaslóan reaktívnak bizonyult, jelentős szterikus hatást észleltünk (pl. 3-ból csak 17 keletkezett) s az N-3 atom szintén az alkilezésekkel analóg módon nem lépett reakcióba.

Megjegyezzük, hogy az anellációs effektus megfigyelésére (azaz a lineáris 4 arilezésének végrehajtására ezúttal kísérleti okok miatt nem nyílt lehetőség. A difenil-jodóniumsóval végzett arilezési reakciók ugyanis 170°C körüli hőmérsékletet igényeltek. E hőfokon az anguláris tetrazolok (2 és 3) viszonylag stabilnak bizonyultak, míg a lineáris tetrazolo[1,5-b]izokinolin (4), melyről már kimutattuk [44,45], hogy könnyen átalakul a 3-azido-izokinolin vegyérték-izomerjévé (5), e hőfokon heves bomlást szenvedett, így arileződését nem tudtuk megfigyelni.

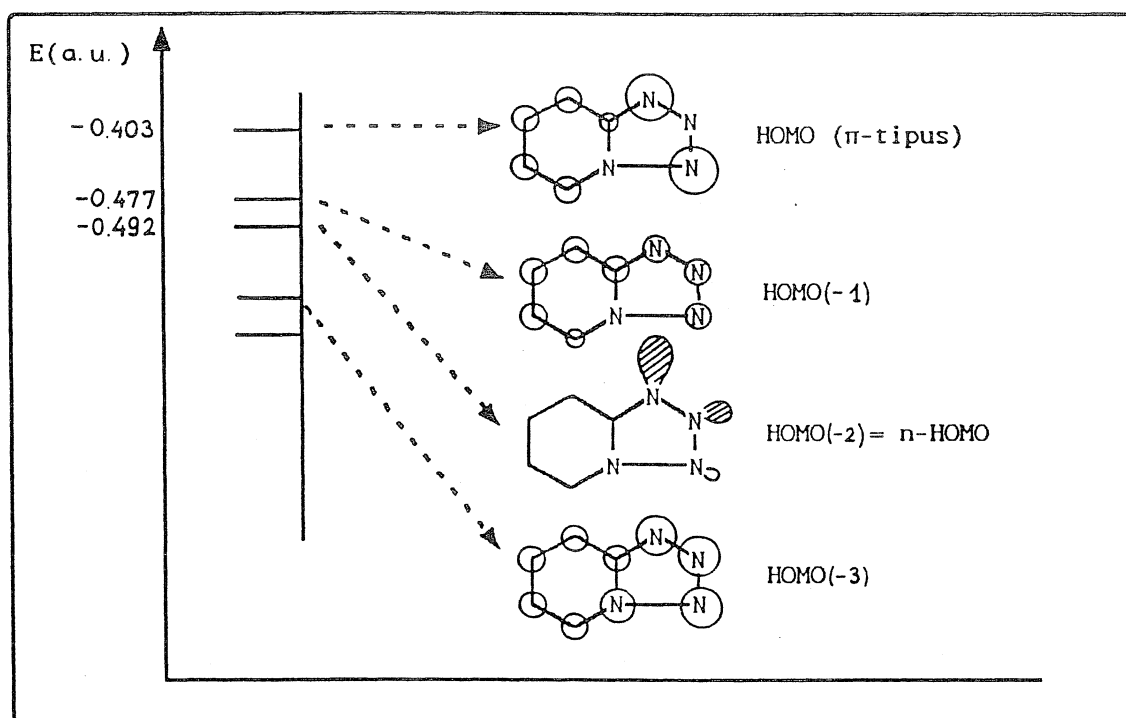
Idáig megmutattuk, hogy az alkilezések és arilezések során észlelt átalakulások egyaránt összhangban vannak szterikus effektusokkal valamint az anellációs hatással. Azt a körülményt azonban, hogy a hídfő-nitrogén melletti nitrogénatom (a tetrazolo-piridin esetében N-3) még nyomokban sem lépett reakcióba, ezidáig nem tudtuk értelmezni. E jelenség magyarázatához lényeges kiindulási pontnak véltük a már eddig is hangsúlyozott feltűnő szterikus érzékenységet. Úgy gondoltuk, hogy jelentős térbeli gátlás csak akkor léphet fel, ha a sík alkatú kondenzált heteroaromás



vegyületeket a reagensek a molekula síkjában közelítik meg. Ellenkező esetben ugyanis a síkot felülről vagy alulról megtámadó ágens számára a síkon belüli kisebb vagy nagyobb térkitöltésű csoport vagy kondenzált gyűrű nem jelentene zavaró körülményt. A síkban való támadás feltételezése azért is indokolt, mivel a szóba jövő nitrogén-atomok kötetlen elektrópárja, mely a reakciókban a nukleofil támadást intézi, a síkban helyezkedik el.

E tisztázatlan probléma készített bennünket arra, hogy a tetrazolo-piridin (1) reakciókészségét megkíséreljük a frontális molekulapálya-módszer segítségével értelmezni. A CNDO/II módszerrel [91] végzett pályaanalízis eredménye a 21. ábrán látható.

21. ábra



A tetrazolo-piridin (1) négy legfelső betöltött molekulapályája. (CNDO/II [91], 75 iteráció, teljes geometria-optimalizáció)

A 21. ábrából kitűnik, hogy a tetrazolo-piridin (1) HOMO pályája un.  $\pi$ -szimmetriájú, azaz a molekula síkjában csomósíkot tartalmaz és jelentős sűrűséggel rendelkezik a heteroaromás rendszer gyűrű-atomjain (szén- és nitrogénatomokon egyaránt). A számított koeffi-ciensek ugyanakkor azt sejtetik, hogy az N-1 atomot követően az N-3-nál várható még reakciókészség, és az N-2 zérus sűrűsége az N-2 alkileződésének esélyét gyakorlatilag kizárja. A kísérleti megfigyelésünk, mint azt fent leírtuk, ezzel ellentétes, így a

HOMO koeficiensek alapján végzett értelmezésünket revízió alá kellett venni.

Úgy véltük, hogy ha igaz a fenti mechanizmus-elképzelésünk, azaz a támadás iránya a gyűrű síkjába esik, elsősorban a nitrogének kötetlen elektronpárjait kell figyelembe vennünk, vagyis olyan MO-kat kell tekintenünk, melyek sűrűségmaximuma a gyűrű síkjába esik, és elsősorban a heteroatomoknál lokalizálódik. Másszóval: arra törekedtünk, hogy a molekulapálya módszeren belül maradv a heteroatomok kötetlen elektronpárjával összhangba hozható értékeket keressünk és analizáljunk. Úgy gondoltuk tehát, hogy a szóban forgó reakció szempontjából nem a HOMO képezi a reakció "frontvonalát", mivel annak szimmetriája folytán alkalmatlan arra, hogy azt a reagens megközelítse.

Az elvégzett pálya-analízis alapján (21. ábra) úgy találtuk, hogy a HOMO-t követő 2. pálya éppen az általunk kívánt követelményeket elégíti ki: olyan elektronsűrűségeket tartalmaz, melyek csak a molekulasíkban helyezkednek el, és mérhető értéket csak a nitrogén atomokon vesz fel. E pálya energiája nem tér el jelentősen a valódi HOMO-tól ( $\Delta E = 0.089$  a.u.), így ha a reakció értelmezéséhez felhasználjuk, az FMO módszerétől nem térünk el lényegesen, csupán módosítjuk azt: mintegy tekintetbe vesszük a kinetikus sztérikus viszonyokat. (Az FMO elvnek ugyanis általános hiányossága, hogy a térbeli hatásokat figyelmen kívül hagyja.) Minthogy a nevezett pálya szimmetriája valóban a kötetlen, un. "n"-pályákra emlékeztet, javasoljuk rá az n-HOMO elnevezést. E névvel arra kívánunk utalni, hogy ez az n-elektronokat reprezentáló pálya egy speciális szempontból frontális pályaként viselkedik, hiszen a gyűrű síkjában levő elektronsűrűségű pályák közül ez a "legmagasabban fekvő".

Az 2. táblázatban feltüntettük a HOMO értékek mellett az n-HOMO értékeket is. Látható, hogy a három adat az előbbi számsorhoz képest lényegesen megváltozott, és ami számunkra döntő: az N-2 értéke jelentősen megnőtt, ugyanakkor az N-3 számértéke, mely atom minden kísérlet során passzívnak mutatkozott, lényegesen lecsökkent. Az adatok alapján tehát úgy tűnik, hogy az általunk effektív frontális pályaként tekintett n-HOMO az észlelt

átalakulásokat, s különösen az eddig megmagyarázatlan tényt: az N-3 passzivitását jól értelmezi. E módszerre a módosított FMO-elv elnevezést javasoljuk, és a továbbiakban arra törekszünk, hogy e-

## 2. Táblázat.

A tetrazolo[1,5-a]piridin HOMO és n-HOMO pályáira számított  $c^2$  értékek az N-1, N-2 és N-3 nitrogénatomokon

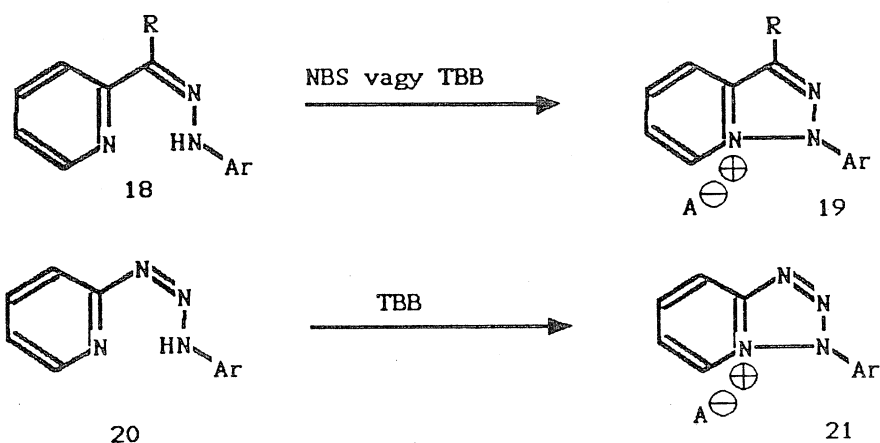
atom	$c^2_{\text{HOMO}}$	$c^2_{\text{n-HOMO}}$
N-1	0.28	0.38
N-2	0.00	0.31
N-3	0.27	0.11

gyéb, eltérő gyűrűvázak vizsgálatával teljesítőképességét próbára tegyük. E törekvésünkre a disszertáció későbbi: 4.a., 4.c., és 5.b.3. fejezeteiben térünk vissza.

## 3.b. Közvetlen gyűrűzárással nyerhető azolo-piridiniumsók reakciói nukleofilekkel

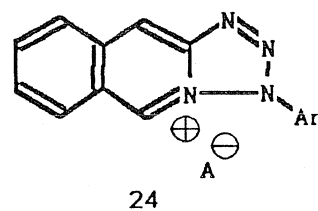
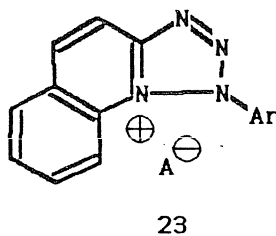
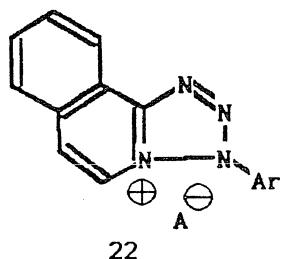
### 3.b.1. Szintetikus előzmények

Az előző fejezetben olyan módszert írtunk le, mely semleges heterogyűrűből kiindulva vezetett kondenzált azóliumsókhoz. Számos eljárás ismert azonban kondenzált azóliumsók direkt szintézisére [92,93] is, és az előző tárgyalásunkban már utaltunk arra (ld.

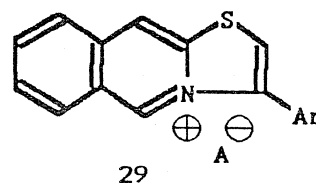
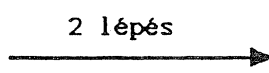
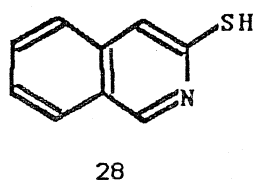
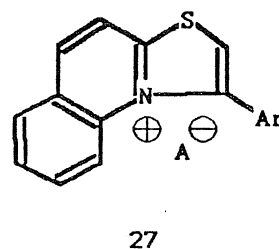
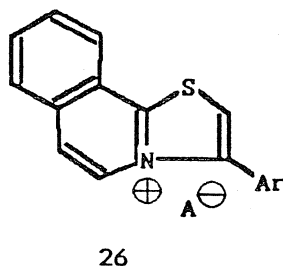
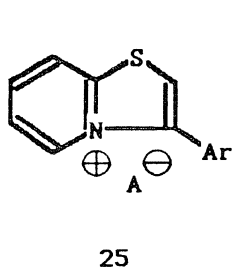


31.old.), hogy kutatócsoportunk már régóta foglalkozott ilyen át-  
alakításokkal is.

E vizsgálatsorozatok jelentős múltra: az 1960-as évekre tekintenek  
vissza: Messmer és munkatársai ekkor publikálták az aril-  
tetrazolo-piridiniumsókhoz vezető ún. ciklodehidrogénezést [94].  
Az eljárás abból a felismerésből indult ki, hogy a Kuhn és Münzig  
által leírt, v-triazolo-piridinium-sóhoz (19) vezető szintézis  
[95], mely  $\alpha$ -piridil-keetonok hidrazonjaiból (18) kiindulva  
N-bróm-szukcinimid ("NBS") hatására megy végbe, nagyságrenddel  
gyorsabban játszódik le akkor, ha az átalakítást tribrómfenol-  
brómmal ("TBB") végzik [96]. A TBB-nek mint bróm-kation donornak  
felhasználása nyitotta meg az utat számos más olyan analóg  
gyűrűzárás felé, mely NBS segítségével nem hajtható végre. Így  
került sor az 1-aril-3-( $\alpha$ -piridil)-triazének (20) gyűrűzárási  
készségének felismerésére: a 3-aril-tetrazolo-piridiniumsók (21)  
előállítására.



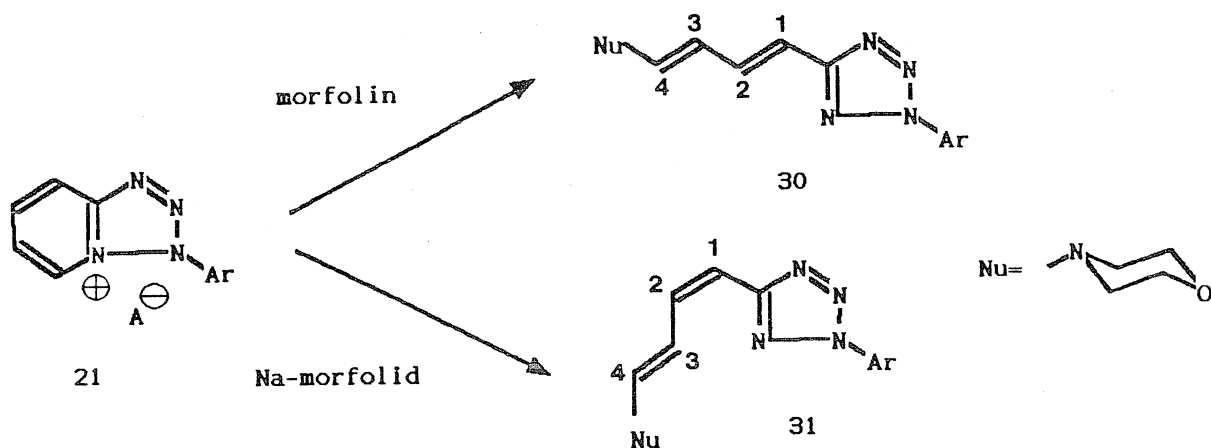
A jó hozammal végbemenő ciklizációt a későbbiekben a piridin  
benzolójaira általánosítani tudtuk. Így hasonló úton nyertük az  
angulárisan (22, 23) és lineárisan (24) kondenzált háromgyűrűs  
tetrazóliumsókat [97,98].



kétgyűrűs azolo-piridiniamsók és különbözőképpen anellált benzológjaik összehasonlításával egy másik gyűrűváz: a tiazolo-piridinium rendszer (25) kapcsán is foglalkoztunk. E biciklusos vegyületet Bradsher és munkatársai szintetizálták 1966-ban [99], s ismertek voltak az angulárisan kondenzált benzológjai (26,27) is [100]. Az anellációs effektus tanulmányozása céljából a lineáris benzológot magunk állítottuk elő [101]: A 3-merkapto-izokinolinból (28) kiinduló kétlépéses szintézist a kétgyűrűs 25-re leírt eljárás analógiájára hajtottuk végre, és a lineárisan kondenzált tiazolo-[3,2-b]izokinoliniamsót (29) jó hozammal, fluoroborát sója formájában (A=BF<sub>4</sub>) izoláltuk.

### 3.b.2. Azolo-piridiniamsók gyűrűfelnyílása: a felnyílást meghatározó sztereoelektron-effektus

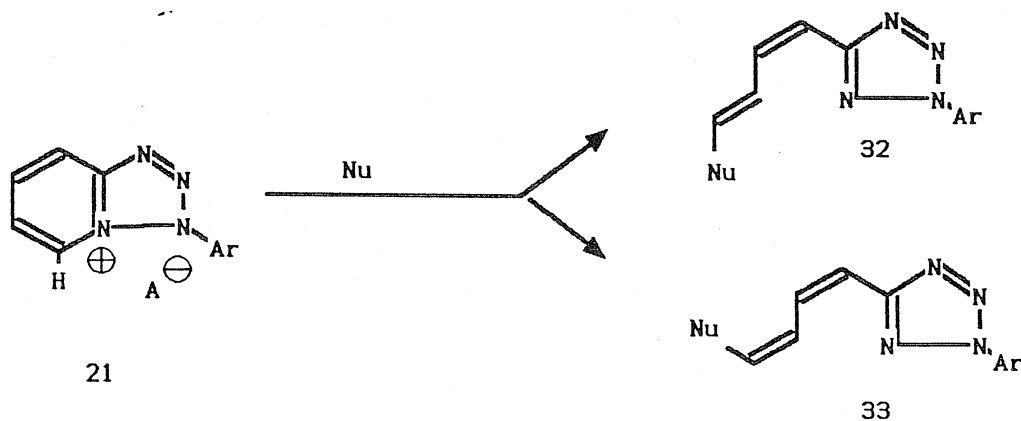
A tiazolo-piridiniamsókkal végzett korábbi vizsgálatok alapján [102, 103] ismert volt, hogy néhány nukleofil reagens hatására már enyhe körülmények között gyűrűfelnyílás zajlik le, és hetaril diének keletkeznek. Messmer és Gelléri 1980-ban beszámoltak arról [103], hogy felnyílás során a képződött diénlánc különböző geometriai izomer formában keletkezhet. Így pl. morfolin hatására, mindig a transz-transz származék (30) jön létre, ugyanakkor a mor-



folin csoportot mint belépő nukleofilt megtartva, de a proton kizárásáról gondoskodva (pl. nátrium-morfolid alkalmazásával) az 1-es kettőskötés megtartja eredeti cisz konformációját és csak a 3-as kötésen alakul ki transz elrendeződés (31 keletkezik).

Ugyanezen szerzők írták le azt is [103], hogy különböző alkoholátok esetében 1-cisz-3-transz (32 a-d) és 1-cisz-3-cisz (33

a-c) diénéterek elegyei keletkeznek. Így pl. nátrium-metiláttal 60% 3-cisz termék (33a) képződését észlelték, ugyanakkor az alkoholát komponens térigényének növelésével ennek részaránya csökkent, és t-butiláttal már kizárólag a 3-transz termék (32d) képződött. Cianid reagens alkalmazásakor jelentősen megnőtt a cisz-cisz izomer (33e) részaránya (92%), és a cisz-transz dienonitrilt (32e) csak nyomokban lehetett kimutatni.

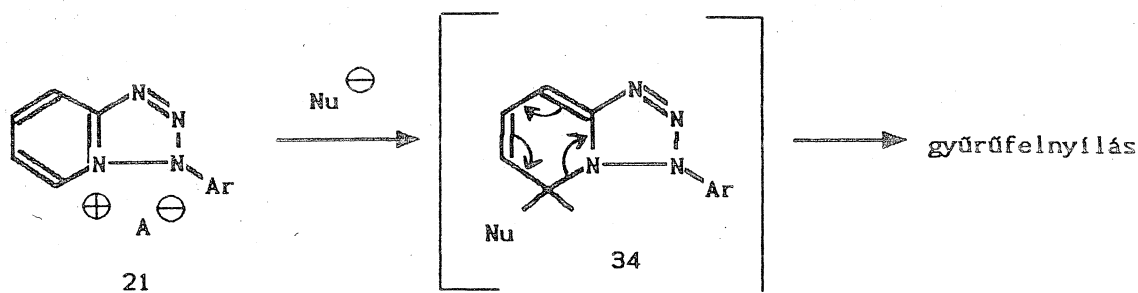


Nu	32 : 33
a) OMe	40 : 60
b) OEt	60 : 40
c) OiPr	85 : 15
d) OtBu	100 : 0
e) CN	8 : 92

Két körülmény: a metoxid és cianid anionokkal végzett reakciók termékarányai hívták fel figyelmünket arra, hogy a hetaril-diének geometriájának értelmezése további kutatásokat igényel. Mindkét esetben a termodinamikailag kedvezőtlenebbnek vélt (cisz-cisz) termék mennyisége (60 ill. 92%) szignifikánsan meghaladta az 50%-ot. Ez azt jelentette, hogy nem csupán arról van szó, hogy nagy térigényű nukleofilek esetében a cisz-termék képződése sztérikusan gátolt, hanem arról is, hogy a metoxi ill. cián helyettesítők esetében valamilyen oknál fogva a cisz-cisz geometria kedvezményezett.

A piridingyűrű felnyílását a szóban forgó reakciókban már korábban retro-elektrociklizációs folyamatként értelmezték [103] (ld. 22. ábra). Feltételezték, hogy a nukleofil reagens támadása először a 34 pszeudobázis képződéséhez vezet, s a nyilak által jelzett, a

pályaszimmetria-megmaradás törvénye által megengedett diszrotációs felnyílás eredményezi a dién-terméket.



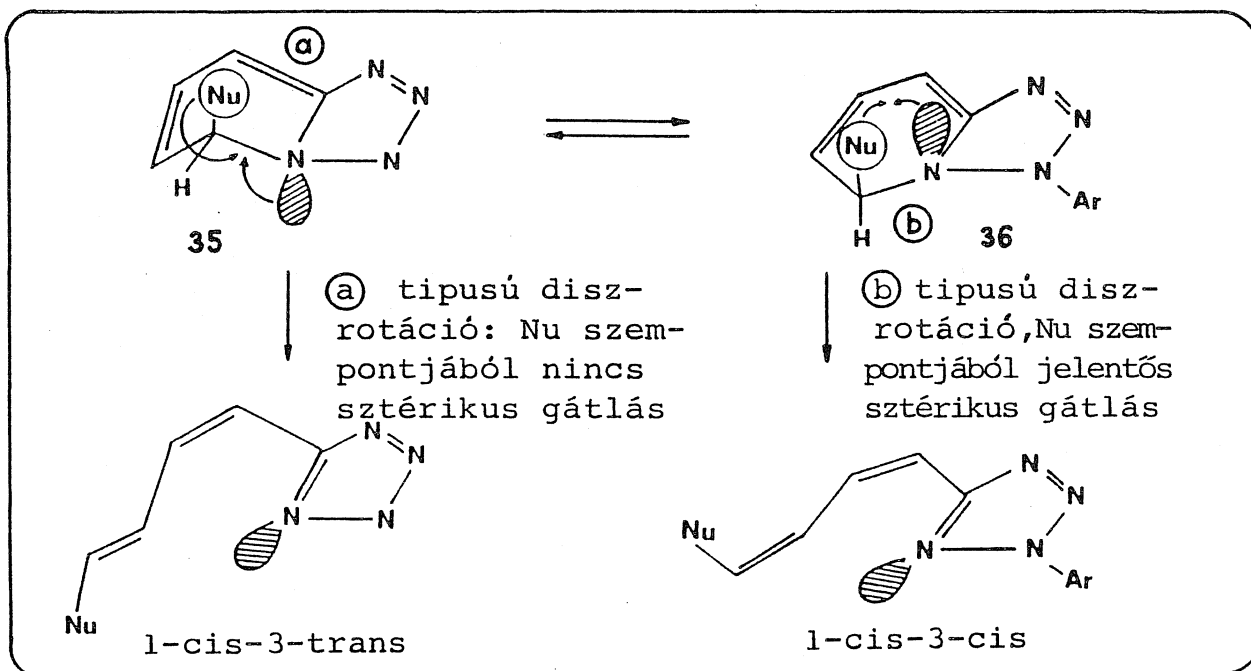
A tetrazolo-piridiniumsó (21) nukleofil reagens hatására végbemenő gyűrűfelnyílásának mechanizmusa.

A 34 pszeudobázis szerkezetét fontolóra véve azonban felmerül az a lehetőség, hogy a nukleofil csoport belépésével kialakuló, a hídító-nitrogént már  $sp^3$  hibridállapotban tartalmazó pszeudobázis - melyhez a nukleofil csoport feltehetően pseudoaxiális helyzetben kapcsolódik [104] - inverzióon mehet keresztül. Ennek eredményeként olyan konformer képződik, melyben a belépő (Nu) csoport pseudo-ekvatoriális állásba kerül (ld. 23. ábra). Nyilvánvaló ugyanakkor, hogy a két konformer felnyílása különböző geometriájú diéneket eredményez: 35-ből 1-cisz-3-transz termék, 36-ból pedig 1-cisz-3-cisz termék kell hogy képződjék. Fel kell tételeznünk ugyanis, hogy a diszrotációs felnyílás két lehetősége közül mindkét invertomernél csupán az egyik realizálódhat. Ennek oka az, hogy az öttagú gyűrűrészt nitrogénjének kötetlen elektronpárja a felnyílás lezajlása után szintén kötetlen elektronpár marad, azaz nem vesz részt a "belső" aromás  $\pi$ -szextettben, tehát csak a tetrazol gyűrűtől "kifelé" foroghat (csak a 23. ábrán szemléltetett diszrotációk valósulnak meg).

Amennyiben tehát a nitrogén inverziójára vonatkozó feltételezésünk igaz, akkor a képződő diének geometriájával kapcsolatos problémánkat arra a kérdésre redukálhatjuk, hogy különböző belépő nukleofilek esetében melyik invertomer szenved nagyobb mértékben felnyílást. Az eredmények összevetése alapján úgy tűnt, hogy azoknál az eseteknél valósul meg az inverzió utáni, cisz-cisz terméket eredményező felnyílás, melyeknél a belépő nukleofil viszonylag nagy elektronegativitású és egyben kis térigényű (pl.  $OCH_3$ , CN). Ha feltesszük azt, hogy a nitrogén inverziója szobahőfokon könnyen végbemegy [109], akkor az észlelt jelenség

oka egy olyan stabilizáló hatás kell hogy legyen, mely az egyik invertomernél fellép, a másiknál nem. A 23. ábrán bemutattuk, hogy a cisz-cisz terméket szolgáltató reakciók a 36 konformer felnyílásából származnak, ezeknél az eseteknél tehát a 35 konformer passzivitására kell magyarázatot keresnünk.

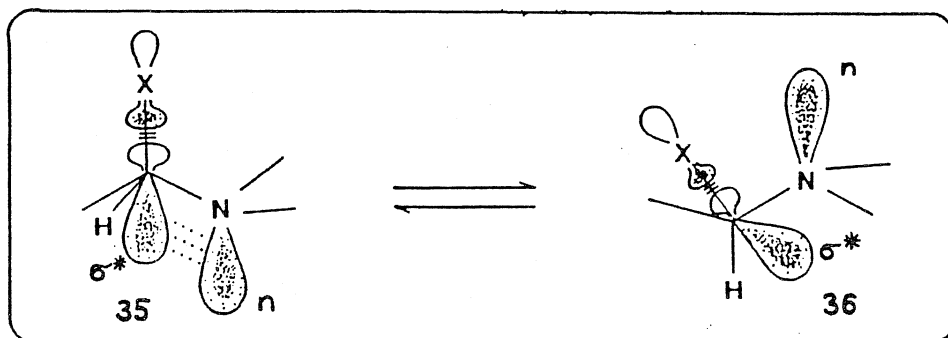
23. ábra



A tetrazolo-piridiniumsóból képződő pszeudobázis két invertomérének (35 és 36) gyűrűfelnyílása. A 35 invertomer az 1-cisz-3-transz, a 36 invertomer az 1-cisz-1-cisz diént eredményezi

Az "anomális" viselkedést mutató szubsztituensek viszonylag nagy elektronegativitásának megfigyelése terelte figyelmünket arra, hogy a jelenséget sztereoelektron-hatással (v.ö. 2.d. fejezet) hozzuk összefüggésbe. Az axiális helyzetű belépő csoport (X) a-

24. ábra



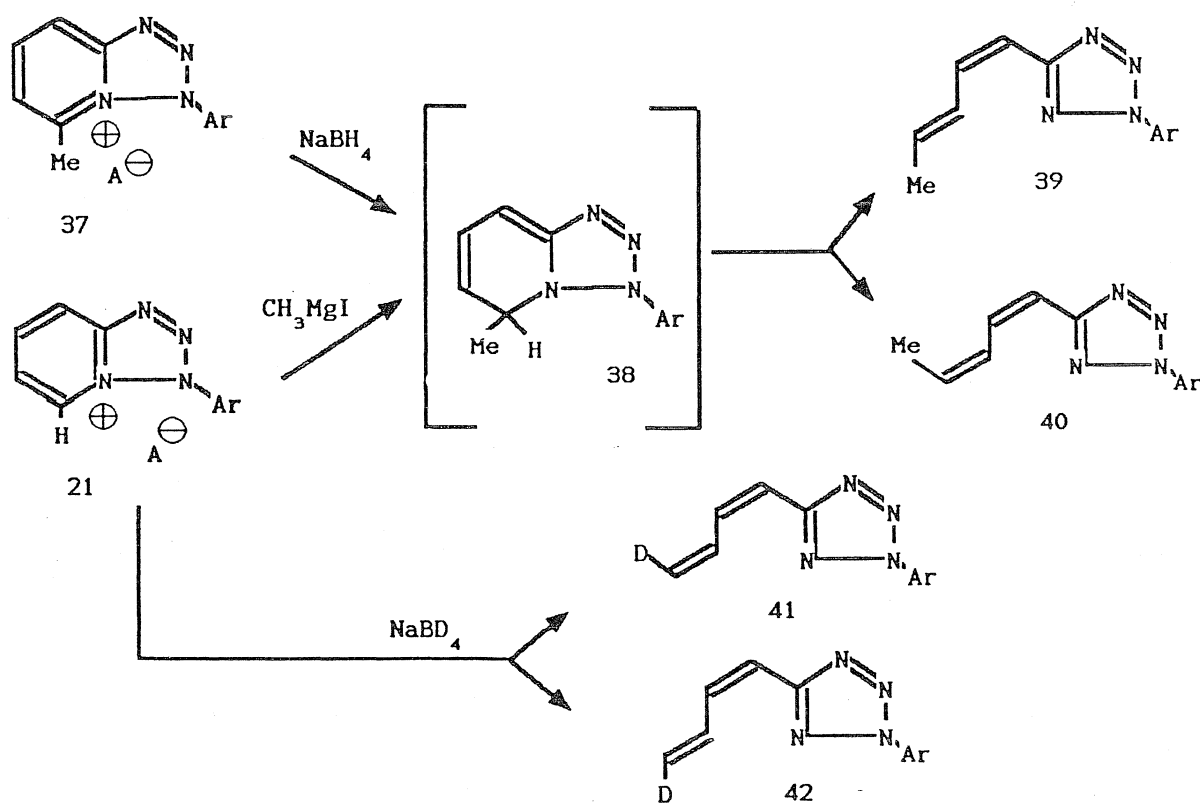
A sztereoelektron-effektus fellépésének esélyei a 34 pszeudobázis kétféle (35 és 36) invertomérében X belépőcsoport esetén



hogy azt a 24. ábra bemutatja, antiperiplanáris helyzetű a nitrogén kötetlen elektronpárjához viszonyítva. Amennyiben tehát a Nu elektronszívó, akkor a Nu-C kötés LUMO pályájának sűrűsége a Nu-val ellentétes oldalon viszonylag nagy, és így átfedés valósulhat meg közte és a hidró-nitrogén kötetlen elektronpárja között.

Fenti elképzelésünk előfeltétele az, hogy a reakció során a 34 pszeudobázis valóban létező átmeneti termék, azaz a dién-termék a 21-ből nem közvetlen úton képződik. Ez utóbbira ugyan nem tudunk valószínű feltételezéssel sem élni, hiszen a nukleofil minden bizonnyal a gyűrűre merőlegesen, "felülről" támad, és a gyűrűfelnyílásban részt vevő  $\sigma$ -kötés erre merőleges, tehát a két lépés szinkron végbemenetele nehezen értelmezhető. Mégis szükségessé vált a pszeudobázis képződésének mint átmeneti terméknek kísérleti alátámasztása.

E kíváncságnak az alábbi kísérlet elvégzésével tehattünk eleget. Megfigyeltük, hogy a tetrazolo-piridiniumsó (21) és metil-magnézium-jodid (mely esetünkben metil-anion ekvivalensként reagált), valamint az 5-metil-tetrazolo-piridiniumsó (37) és nátrium-borohidrid (azaz hidrid-anion-ekvivalens) reakciója - mely mindkettő



ugyanahhoz a termékhez, kell hogy vezessen - milyen arányban eredményez cisz-transz (39) és cisz-cisz (40) vegyületeket. Az erre vonatkozó NMR meghatározásokkal kimutattuk, hogy a két reakcióban hibahatáron belül valóban azonos izomerarány (53:47) képződik. Ez a tény, hogy a két izomer aránya a két független reakcióút során azonos, csak úgy magyarázható, ha azonos közti terméket, azaz az általunk javasolt pszeudobázist (38) tételezzük fel.

A 21 tetrazóliumsó nátrium-borodeuterides gyűrűfelnnyílása ugyancsak alátámasztja a pszeudobázis köztitermék képződését. A kapott reakciótermék NMR analízise kimutatta, hogy a belépő deutérium 50-50 %-a került a 4-es pozíció cisz és transz helyére (41 és 42 képződött 1:1 arányban). Ez a megfigyelés a nitrogén-inverziót magábfoglaló mechanizmus-elképzelésünkkel is összhangban áll, hiszen a deutérium és hidrogén esetében se szterikus, se elektronegativitásbeli különbség nem áll fenn, így mindkét invertomer egyaránt képződhet és felnyílhat.

A pszeudobázis keletkezésének tényét most már elfogadva a gyűrűfelnnyílást gátló sztereoelektron-effektusra vonatkozó feltételezésünk alátámasztására törekedtünk. Mechanizmus javaslatunkat akkor tekinthetjük megalapozottnak, amennyiben sikerül igazolnunk, hogy

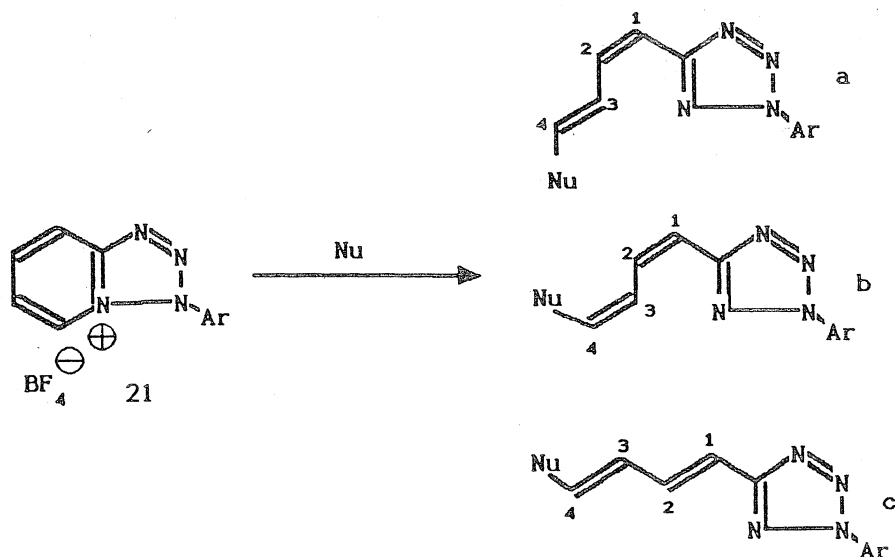
*a) azonos térigényű, de eltérően elektronszívó belépő csoportoknál a cisz-cisz termék mennyisége az erősebben elektronszívó esetben megnő, valamint hogy*

*b) alkoxi nukleofilekhez hasonlóan más heteroatomokra is általánosságban igaz, hogy közel azonos elektronegativitású belépő csoportok térigényét csökkentve a cisz-cisz termék kerül tulsulyba.*

E két kérdésfelvetésre az alábbi két kísérletsorozat elvégzésével tudtunk választ adni, és ezáltal a sztereoelektron-hatás fellépését meggyőzően igazolni.

a) A 21 tetrazóliumsót nátrium-etilát és nátrium-trifluoroetilát reagensekkel átalakítva azt vártuk, hogy a két, közel azonos térigényű, de a fluoratomok jelenléte folytán eltérően

elektronszívó nukleofilek különböző izomerarányt szolgáltatnak. Az ezúttal is NMR spektroszkópiával meghatározott izomerarány (43a és 43b aránya) valóban szignifikánsan megváltozott: a trifluor-etil csoportot tartalmazó 43b cisz-cisz termék részaránya 80%-nak



	Nu	a : b arány
43	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	20 : 80
44	aziridyl	20 : 80
45	Me <sub>2</sub> N	74 : 26

adódott, ezzel szemben, ahogy az előbbieken már említettük (ld. 38.o. képletsor), az etoxi-helyettesített cisz-cisz 33b csupán 40%-ban képződött a cisz-transz 33a mellett. Ez a kísérlet világosan bizonyítja, hogy a cisz termék képződésében a kapcsolódó csoport elektronszívó sajátsága döntő szerepet játszik.

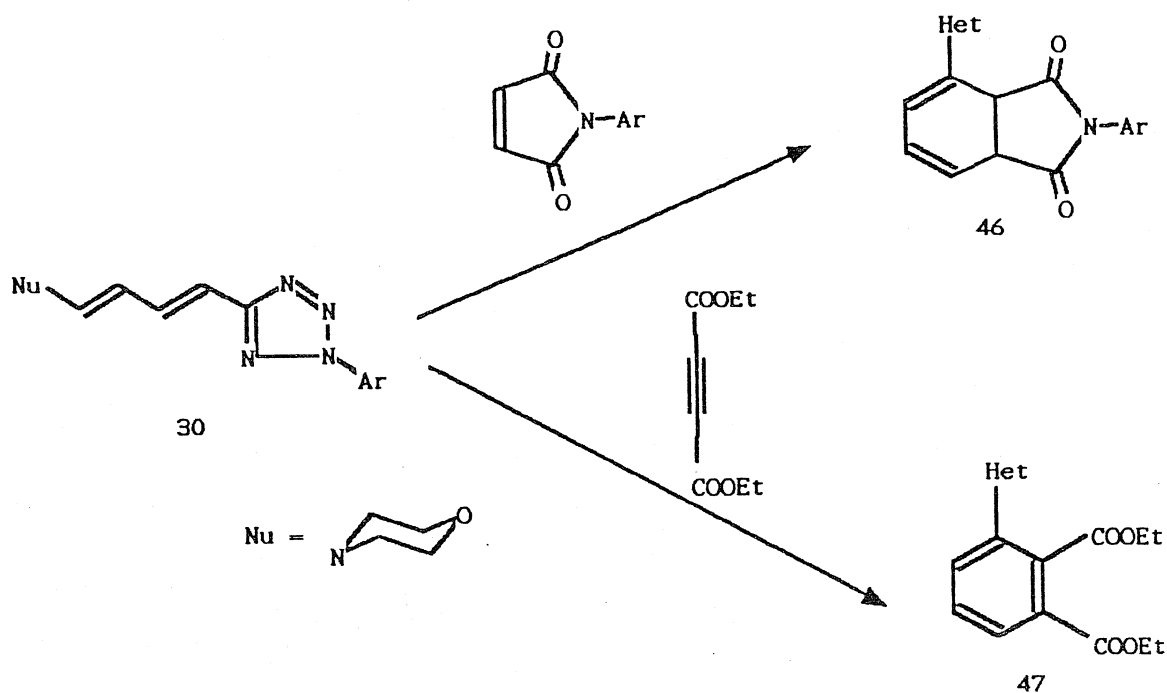
b) Az idáig vizsgált, nagyobb térigényű amin-vegyületek esetén cisz-cisz termék képződését nem észleltük, holott a nitrogénatom nagy elektronegativitása ezt - a mechanizmus-feltételezésünk elgondolása alapján - indokolta volna. Olyan szekunder amin keresünk tehát, mely kis térigényű, és ezáltal jelentős térbeli gátlás nem léphet fel. Két ilyen esetet tudtunk regisztrálni. (1) A reakciót aziridinnel lejátszatra valóban döntő mértékben cisz-cisz izomert (44b) 80%-ban tartalmazó termék képződött. Az aziridinnel végzett átalakítás olyan szempontból is rendhagyó esetet képezett, hogy a szabad bázis alkalmazása esetén is megmaradt az 1-es kötés cisz jellege, azaz transz-transz termék (44c) nem képződött. Ennek magyarázata az, hogy az aziridin nitrogénjének elektronszívó párja a

feszült gyűrűkonformáció miatt nem vesz részt konjugációban [105,106]. (2) Jelentős mennyiségű (26%) *cis-cis* terméket (45b) sikerült kimutatnunk a 21 tetrazolo-piridiniumsó és nátrium-dimetilamid reakciójának nyers termékében, bár ez esetben a *cis-transz* izomer (45a) már túlsúlyba került. A 45b elkülönítésére tett erőfeszítéseink sajnos sikertelenek maradtak: a reakcióelegy óvatos feldolgozásával sem tudtuk a gyors, diénaminoknál általánosan megfigyelt, *transz-transz* terméket eredményező izomerizációt elkerülni, így csak a 45c terméket tudtuk kristályosan izolálni.

Úgy véljük, hogy a bemutatott kísérletek a különböző geometriájú dién-termékek képződésére feltételezett mechanizmus-javaslatunkat meggyőzően alátámasztják, így a **gyűrűfelnyílás irányát meghatározó sztereoelektronikus effektus** fellépését igazoltnak tekintjük [113].

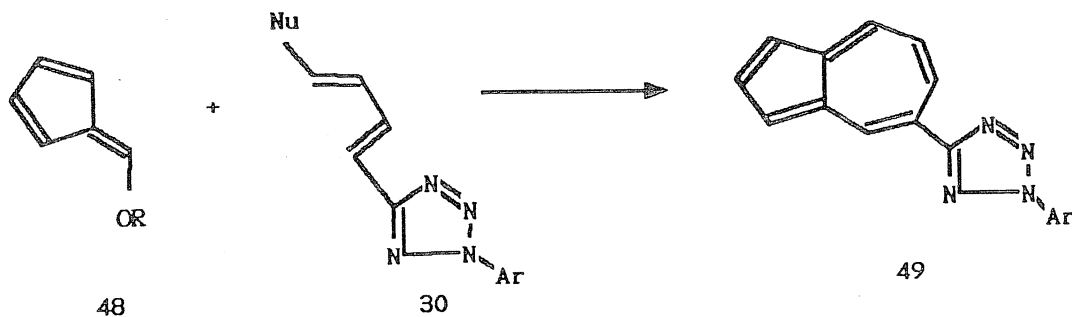
### 3.b.3. Cikloaddíciók hetaril-diénaminokkal

A kétgyűrűs azóliumsókból gyűrűfelnyílással képződő dién-vegyületek, kiváltképpen a diénaminok preparatív jelentőségéről külön szólnunk kell. Az elektrontoló amincsoporttal és az elektronszívó hetaril szubsztituenssel helyettesített diénszármazékok ún. *push-pull* [107] (*capto-dativ* [108]) vegyületek, melyek nagyfokú reakciókészsége közismert az irodalomból.

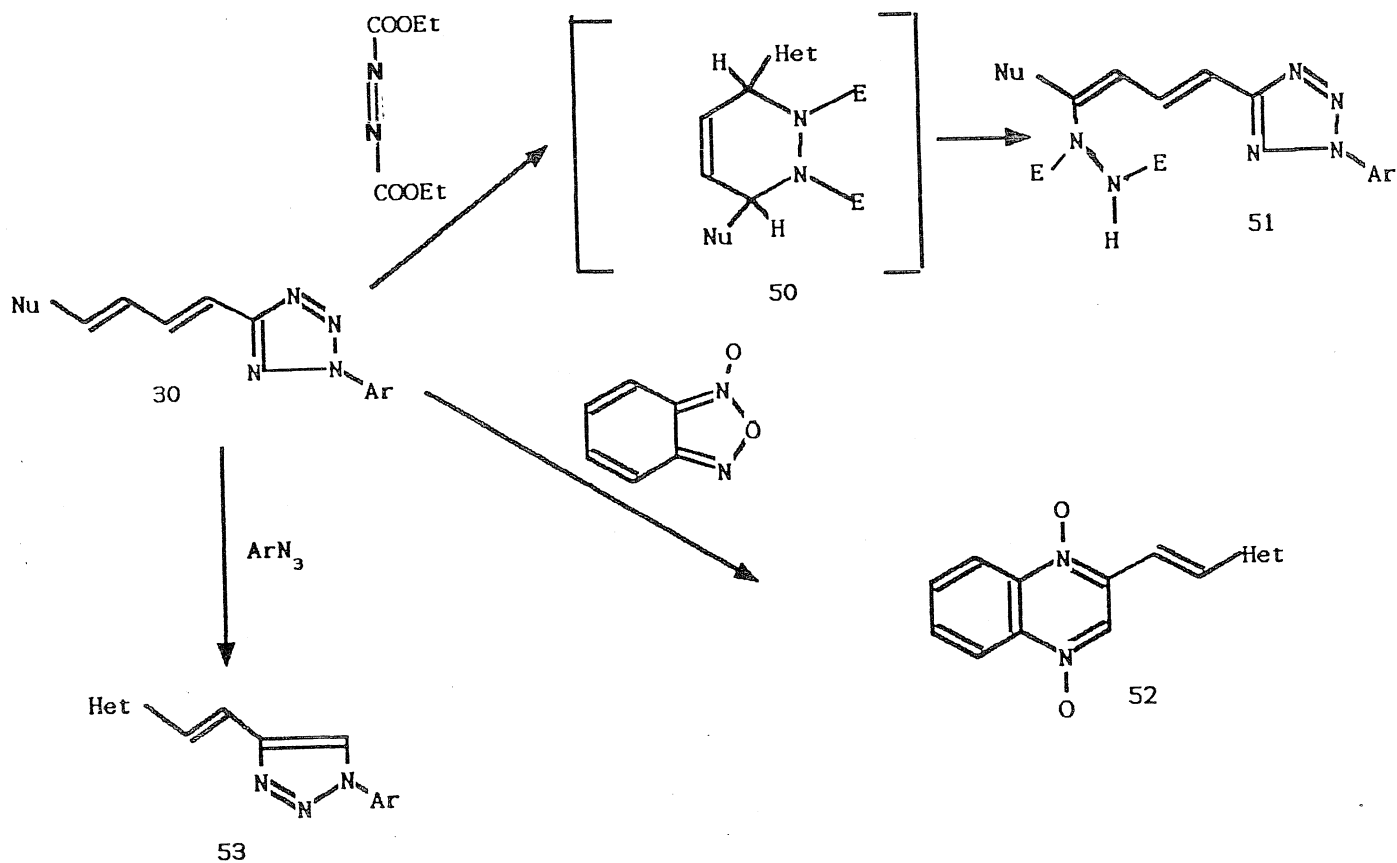


Ilyen irányú kísérleteink valóban azt jelezték, hogy az új hetaril-diének kitűnő szintonok, és számos új, más úton nem, vagy csak nehezen elérhető vegyületcsoport felé nyitják meg az utat.

A tetrazolil-diénamin (30) diénkomponensként [4+2] típusú Diels-Alder reakcióban vehet részt, így N-fenil-maleinimiddel, morfolin kihasadása után, a 46 kétgyűrűs vegyületet, acetilén-dikarbonsav-vészterrel pedig a 47 hetaril-ftálsavszármazékot szolgáltatja [110].

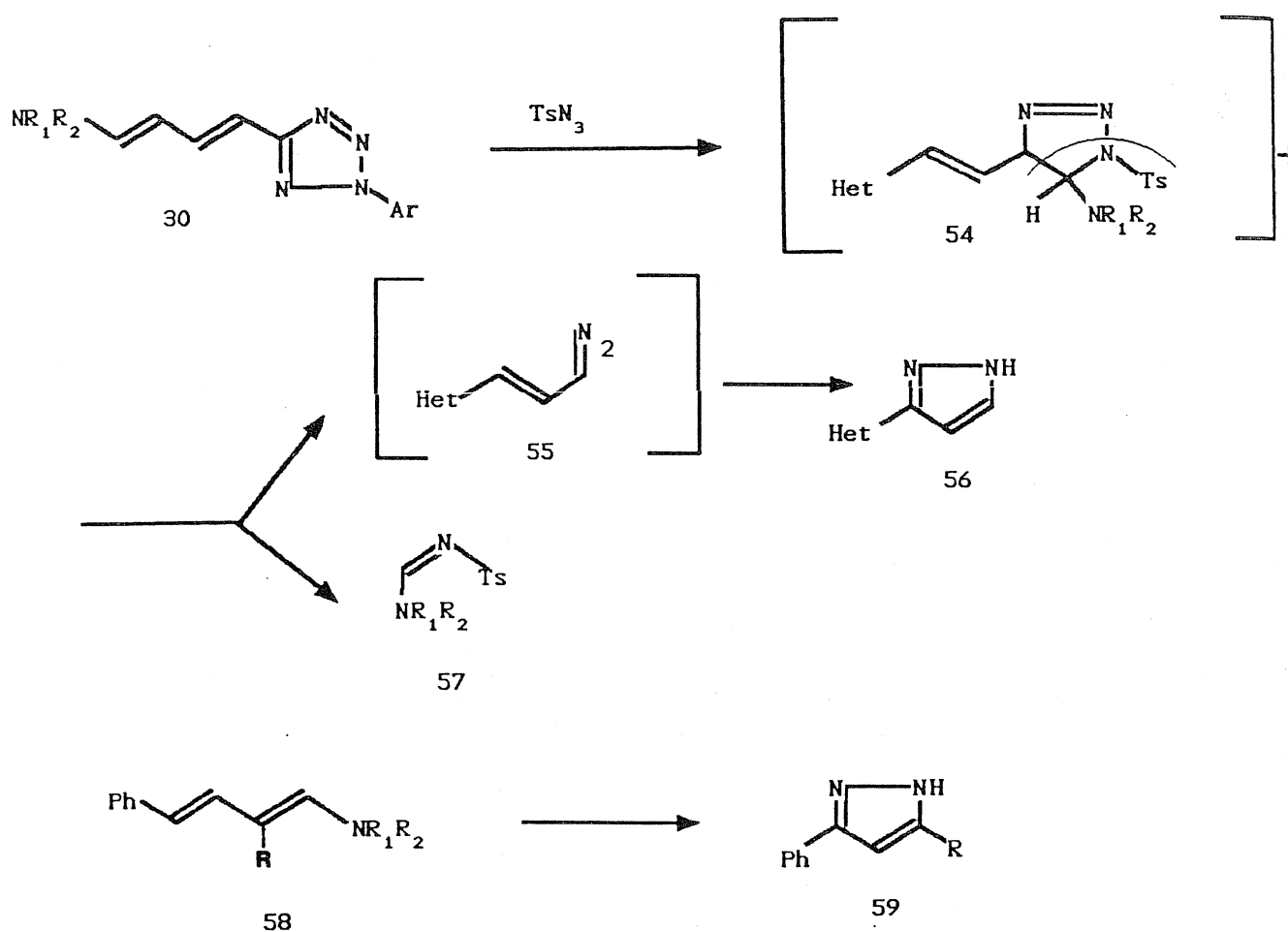


A hetaril-diénaminok 6+4 cikloaddícióban is részt vehetnek [110]: fulvénnal (48, 6  $\pi$ -komponens) reakcióba lépve, a p-nitro-benzoésav és az aminkomponens eliminációja után, hetaril-azulének (49) képződnek. A regiospecifikus cikloaddíciót NMR-rel egyértelműen igazoltuk, és elméletileg is tisztáztuk [114].



Érdekes átalakulás játszódik le akkor, ha a hetaril-diénamint (30) azodikarbonsav-észterrel reagáltatjuk [111]. E reakció valószínűleg a feltételezett 50 köztiterméken át, annak újbóli felnyílásával vezet az 51 termékhez, azaz formálisan a kiindulási dién helyettesítése megy végbe.

Számos olyan reakciót is észleltünk, ahol a hetaril-diénaminnak csupán az egyik kettőskötése vesz részt: ilyen esetekben nem mint dién, hanem mint elektrondús énamin reagált. Így benzofuroxánnal az 52 hetaril-vinil-kinoxalin, arilaziddal pedig az 53 v-triazol-származék jött létre [111].



Ez utóbbi gyűrűzárás kiterjesztésére törekedve kíséreltük meg a hetaril-diénaminok (30) átalakítását tozil-aziddal is. Próbálkozásunk váratlan eredményre vezetett: hetaril-pirazolok (56) képződését észleltük [112]. A reakció úgy megy végbe, hogy első lépésként az arilaziddal analóg cikloaddíció játszódik le, és ez az átmeneti termék (54) az ábrán jelölt módon fragmentálódik. A képződő reaktív azin (55) spontán gyűrűt zár (v.ö.

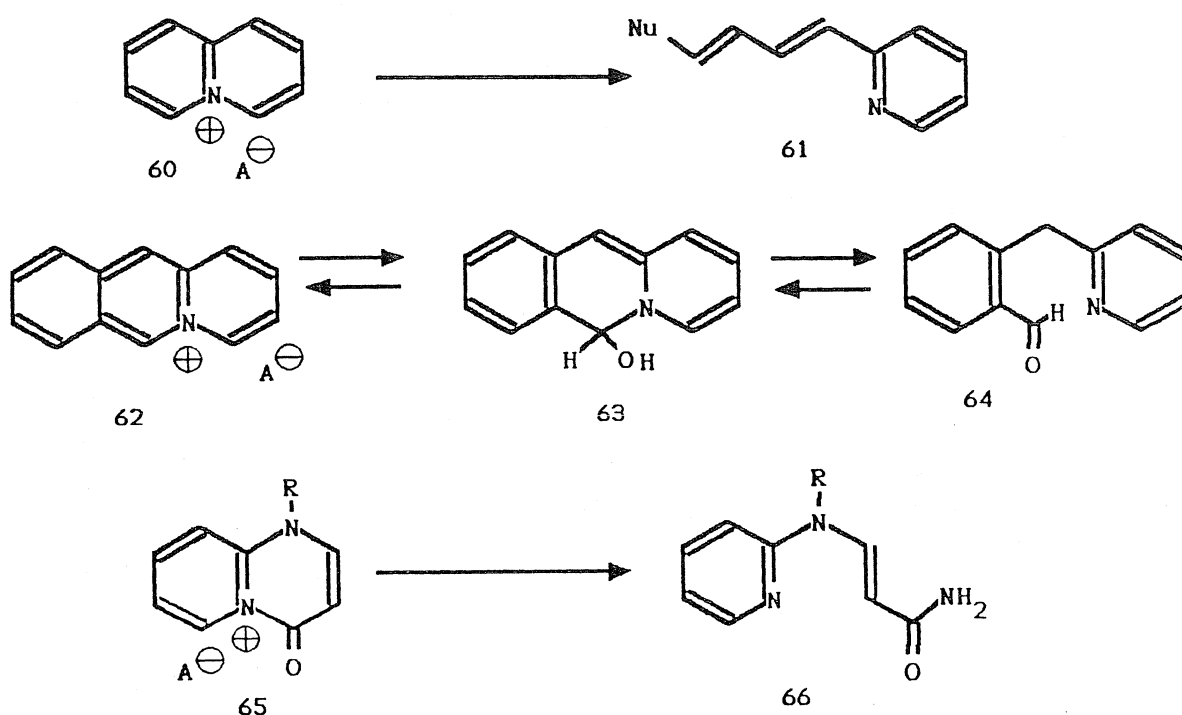
vegyértékizomerizáció, 2.b. fejezet) és a hetaril-pirazolokat (56) képezi.

E mechanizmus-elképzelésünket alátámasztotta az a kísérlet, melynek során a feltételezett mellékterméket (57) a reakcióelegy óvatos feldolgozásával izolálni tudtuk. Ezt a szintézisutat sikerrel terjesztettük ki fenilcsoportot tartalmazó diénvegyületre (58) is: így eljárást találtunk 3-fenil helyettesített pirazolok (59) viszonylag könnyű szintézisére.

#### 4. HÍDFŐ-NITROGÉNT TARTALMAZÓ 6+6 KONDENZÁCIÓS TÍPUSÚ RENDSZERES PIRIMIDINO- és PIRIDAZINO-PIRIDINEK ÉS BENZOLÓGJAIK

##### 4.a. Lineárisan és angulárisan kondenzált pirido-kinazolone szintézise és alkilezése

Az előző fejezetekben olyan reakciókat mutattunk be, melyek során 5+6 tagú azolo-piridiniumsók a nukleofil reagensek a hattagú gyűrű pozitív töltésű nitrogénjével szomszédos szénatomjait támadják meg, s a piridin-rész retro-elektrociklusos felnyílása keresztül hetaril-dién keletkezik.

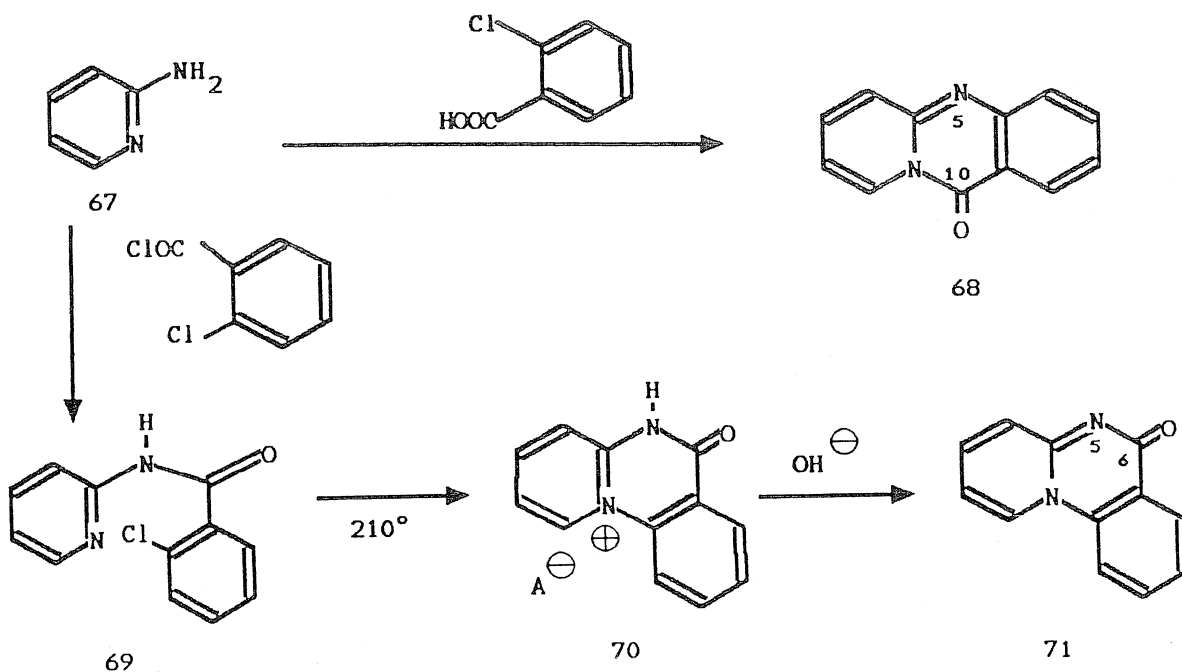


Hídfő-nitrogént tartalmazó, 6+6 kondenzációs heteroaromás biciklusok (azino-piridiniumsók) körében is közöltek ilyen típusú gyűrűfelnyílást. Kröhnke és munkatársai a 70-es években kimutatták [115], hogy kinoliziniumsók (60) szekunder aminokkal piridinil-diénaminokat (61) eredményeztek. A lineárisan anellált akrizidinium (62) hidrolízise során részben hasonló, részben eltérő folyamat játszódik le [116]: nem a szélső piridin-gyűrű, hanem a képződő pszeudobázis (63) középső gyűrűje szenved felnyílást, és egyensúlyi folyamatban képződik a 64 aldehidszármazék. Szintén 6+6 kondenzációs típusú aziniumsók reakciókészségét vizsgálta nukleofil reagensekkel Landquist [117]; a 4-oxo-pirido-pirimidinium só (65) továbbalakításainál azonban a lényegesen aktiváltabb pirimidin



gyűrű karbonil-szénatomja lépett reakcióba, és a 66 savamid képződött.

A kondenzált azóliumsókkal végzett vizsgálataink folytatásaképpen a 6+6 kondenzációs típusú gyűrűvázak körében elsősorban olyan háromgyűrűs azíniamsókra kívántuk kutatásainkat kiterjeszteni, melyeknél különböző anellációs típusú gyűrűvázak viselkedése vethető össze. E megfontolás alapján került sor az anguláris pirido[1,2-a]kinazonon (71) és a lineáris pirido[2,1-b]kinazonon (68) szintézisére, alkilezésének tanulmányozására, valamint a képződött azíniamsók reakciókészségének vizsgálatára nukleofil reagensekkel [118].

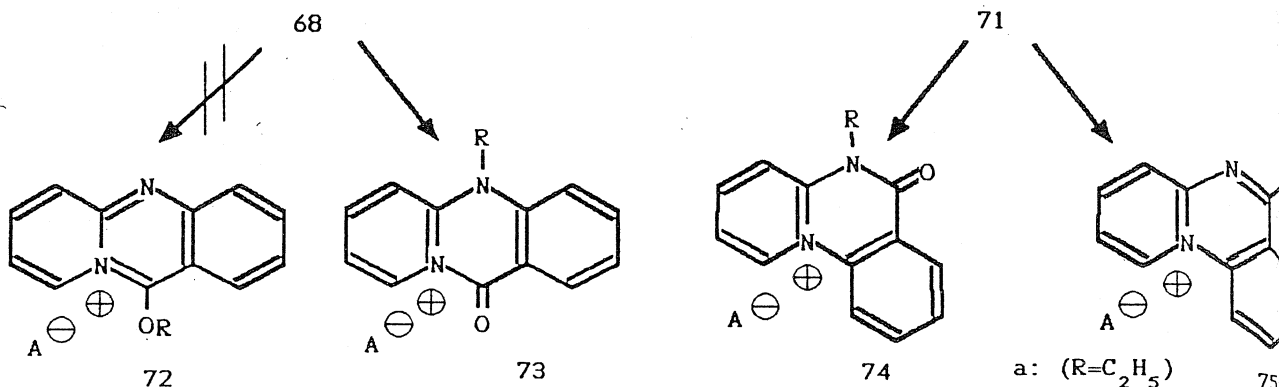


A lineáris pirido-kinazonont (68) (régebbi nevén "pirakridon") már korábban előállították [119], szintézisére jól járható út kínálkozott 2-amino-piridin o-klór-benzoésavas átalakításával. Az anguláris pirido-kinazonon (71) ugyanakkor nem volt ismert, előállítását a következő módon oldottuk meg: szintén 2-amino-piridinből (67) kiindulva, azt o-klór-benzoilkloriddal acilezve szubsztituált benzamidot (69) nyertünk, melyet magas hőfokon közel kvantitatív hozammal lehetett a 70 gyűrűzárt vegyületté alakítani. Az így képződő hidroklorid sóból a kívánt kinazonon (71) bázis hozzáadására nyerhető.

A kapott lineáris (68) és anguláris pirido-kinazononokat (71) háromféle (eltérő mértékben lágy ill. kemény) alkilezőszerrel rea-

3. táblázat

A lineárisan (68) és angulárisan (71) kondenzált pirido-kinazonok alkilezése kemény és lágy reagensekkel



		reagens	
-	-	CH <sub>3</sub> I	100
0	100	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	75
0	100	Et <sub>3</sub> O <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	16
			84

gáltattuk: metil-jodiddal, dimetil-szulfáttal és trietil-oxónium-fluoroboráttal. A két különböző anellációjú vegyület a metilezések során eltérően viselkedett. A kapott termékekben az O- és N-metil származékok százalékos eloszlását a 3. táblázat foglalja össze. Kitűnt, hogy míg a lineáris rendszer (68) kizárólag a nitrogénezen alkileződött (73 képződött), az anguláris izomer (71) a reagens természetétől függően szolgáltatott N- vagy O-alkil vegyületet: a lágy metil-jodid kizárólag a nitrogénatomon támadt (74 keletkezett), a közepesen lágy dimetil-szulfát már jelentős mértékben az oxigénatomon is reagált, míg a kemény oxónium reagens már döntő mértékben (84%) az O-alkil terméket (75) eredményezte.

A 3.a. fejezetben leírt, a tetrazolok alkilezése során elért eredményeink ismeretében azt vártuk, hogy e két háromtagú gyűrűváz (68 és 71) lényegesen eltérő viselkedése összhangba hozható a korábban jó korrelációt szolgáltatató, általunk javasolt "módosított FMO-elvvel" (ld. 34. old), azaz a heterogyűrű síkjában elhelyezkedő kötetlen elektrópárok elektronsűrűségével. Ennek igazolására a Dewar-féle AM1 módszerrel [120] kiszámítottuk az un. n-HOMO pályák nitrogén- és oxigénatomokra jutó c<sub>n-HOMO</sub> koeficienseit, valamint összehasonlítás céljából megállapítottuk a π-típusú HOMO pályák

efficienseket ( $c_{\text{HOMO}}$ ) és a számított töltéseket ( $q_{\text{NET}}$ ) is. Az adatokat a 4. táblázat tünteti fel.

#### 4. Táblázat

Az lineáris (68) és anguláris (71) kinazonok töltés- és elektron-sűrűségértékei

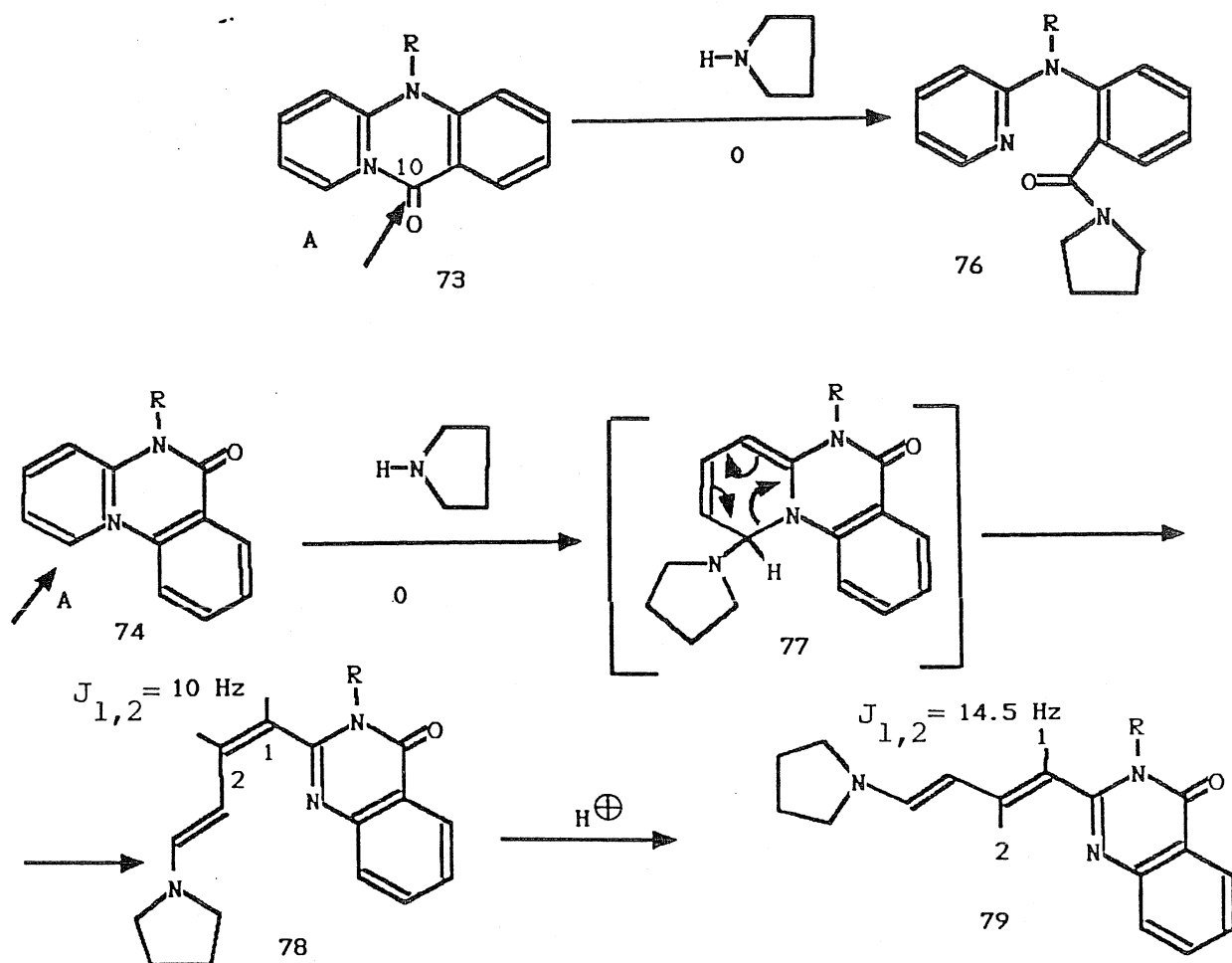
compound	atom	$q_{\text{NET}}$	$c_{\text{n-HOMO}}$ értékek			$\Sigma c^2_{\text{n-HOMO}}$	$c^2_{\text{HOMO}}$
			$c_s$	$c_{\text{px}}$	$c_{\text{py}}$		
68	N	-0.21	0.33	0.36	0.51	0.50	0.19
	O	-0.34	0	0.06	0.08	0.01	0.13
71	N	-0.27	0.16	0.51	0.20	0.33	0.14
	O	-0.30	0	0.53	0.25	0.34	0.44

A számított értékek a vártnak megfelelően ez esetben is jó összhangban vannak a tapasztalatainkkal: a lineáris vegyület (68) esetében a nitrogénre számított kimagasló érték (0.50), valamint az oxigénre talált, zérushoz közeli érték egyértelműen a nitrogén-alkileződés mellett szól. Az anguláris vegyületnél a két számadat (0.33 és 0.34) azonban gyakorlatilag egyenlő, és ez összhangban van az észlelt ambidens reakciókészséggel, miszerint a reagens lágú vagy kemény jellegétől függően mindkét termék keletkezhet.

A 4. táblázat adatainak értékelésével láthatjuk, hogy az FMO elmélet az általunk javasolt módosítás (azaz a kötetlen elektronpárok ill. az azokat képviselő n-HOMO pálya koefficienseinek) figyelembevétele nélkül hamis következtetésre vezethet. Így pl. a parciális töltések alapján a lineáris vegyület (68) oxigénatomján ( $q = -0.34$ ) nagyobb reaktivitást várnánk, holott kimutattuk, hogy ilyen termék még nyomokban sem keletkezett.

#### 4.b. Kondenzált kinazóliumsók reakciói nukleofilekkel

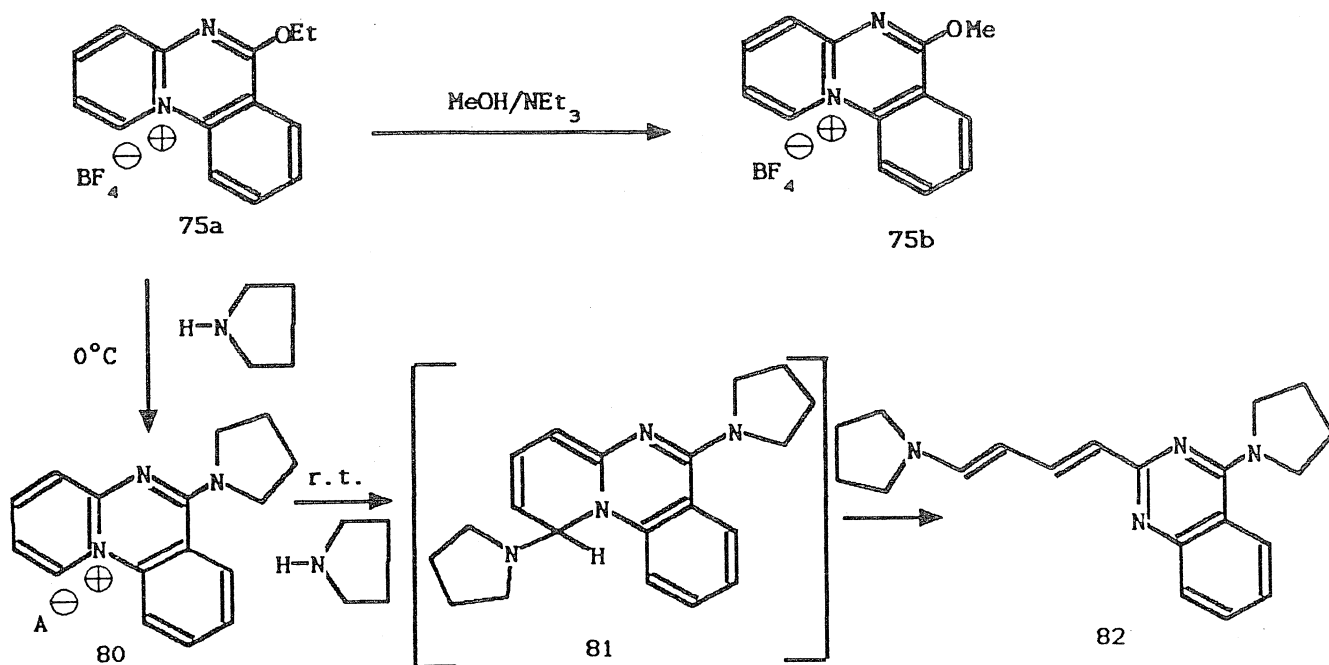
A 4.a. fejezetben ismertetett alkilezési reakciók a 6+6 kondenzációs típusú lineáris gyűrűváznál egy (a **73** N-metil), az angulárisnál két (a **74** N- és **75** O-metil) kvaterner terméket eredményeztek. Az új pirido-kinazóliumsók (**73-75**) egyben érdekes modellvegyületeként kínáltak a többszörösen kondenzált hetero-rendszerek nukleofil-érzékenységének további megismeréséhez.



Mind a lineáris **73**, mind az anguláris **74** N-metil só már  $0^{\circ}\text{C}$ -on reagált a reagensként választott pirrolidinnel. A lineárisan kondenzált **73** esetében a már idézett irodalmi példa (48.o., [117]). alapján azt vártuk, hogy a pirimidin gyűrű karbonil szénatomja lép reakcióba. A kísérletek valóban ilyen folyamatról tanúskodtak, és a **76** savamidot lehetett a reakcióelegyből izolálni.

Az anguláris N-metil sónál (**74**) azonban eltérő átalakulást tapasztaltunk: a piridin-gyűrű felnyílása játszódott le, és a reakcióelegyből a transz-transz kinazolil-diénamint (**79**) nyertük kielégítő

hozammal. A reakcióelegy NMR spektroszkópiás analízisével (a  $J_{1,2}$  kapcsolási állandók megfigyelésével) kimutattuk továbbá, hogy először a **78** cisz-transz dién-izomer képződött, mely a feldolgozás körülményei között izomerizált **79** transz-transz diénné. E gyűrűfelnnyílással járó átalakulást az 5+6 kondenzációs típusú azóliumsók analóg reakcióival összevetve (ld. 3.b. fejezet) megalapozottan feltételezhetjük, hogy első lépésben a **77** pszeudobázis képződött, s ennek retro-elektrociklikus felnyílása vezetett a **78** ill. **79** hetaril-diénhez.



Az előbbieken (4.a.) leírtuk, hogy az angulárisan kondenzált gyűrű kemény jellegű alkilezőszerrel főtermékként O-alkil terméket (**75**) eredményezett, melyet átkristályosítással tiszta állapotban is izolálni tudtunk. Az így nyert **75** kvaterner só az alkoxi csoportot viszonylag aktivált pozícióban (a pozitív hídfő-nitrogénhez *para* helyzetben) tartalmazta, ezért nem volt váratlan, hogy a nukleofil reagens támadása elsőként e csoport cseréjét eredményezte. Így a **75a** metanollal bázis jelenlétében a megfelelő metoxiszármazék (**75b**), pirrolidinnel  $0^\circ\text{C}$  hőmérsékleten a pirrolidinnal szubsztituált vegyületet (**80**) szolgáltatatta. Sikerült azonban ez esetben is a piridingyűrű felnyílását kiváltanunk oly módon, hogy a reakciót magasabb hőmérsékleten (szobahőfokon) hajtottuk végre, s így - feltételezhetően a **81** pszeudobázison keresztül - a **82** kinazolil-diénamin keletkezett, mely a kinazolin gyűrűn a már belépett amin-helyettesítőt is tartalmazta.

A bemutatott reakciók során azt tapasztalhattuk, hogy a nukleofil reagensek a két gyűrűváz kvaterner származékait (73-75) különböző pozíciókban támadták meg. Míg ez utóbbi esetben (a 75 derivátumnál) a támadáspontokra nem is valószínűsíthettünk volna egyéb reakciócentrumokat, az N-alkil lineáris (73) és anguláris (74) vegyületpárnál a tapasztalt reaktivitási különbség már nem volt egyértelmű, s különösen arra nézve kerestünk elvi igazolást, hogy a karbonil csoport reakciója az angulárisan anellált rendszernél (74) miért maradt el.

#### 5. táblázat

Az alkilezéssel nyert lineáris (73) és anguláris (74) oxo-kinazolium sók LUMO pályakoefficiensei ( $c_{LUMO}$ ) és parciális töltésértékei ( $q_{NET}$ )

vegyület	piridin-szénatom		karbonil-szénatom	
	$c_{LUMO}$	$q_{NET}$	$c_{LUMO}$	$q_{NET}$
73	0.34	+0.17	0.10	+0.32
74	0.46	+0.14	0.02	+0.35

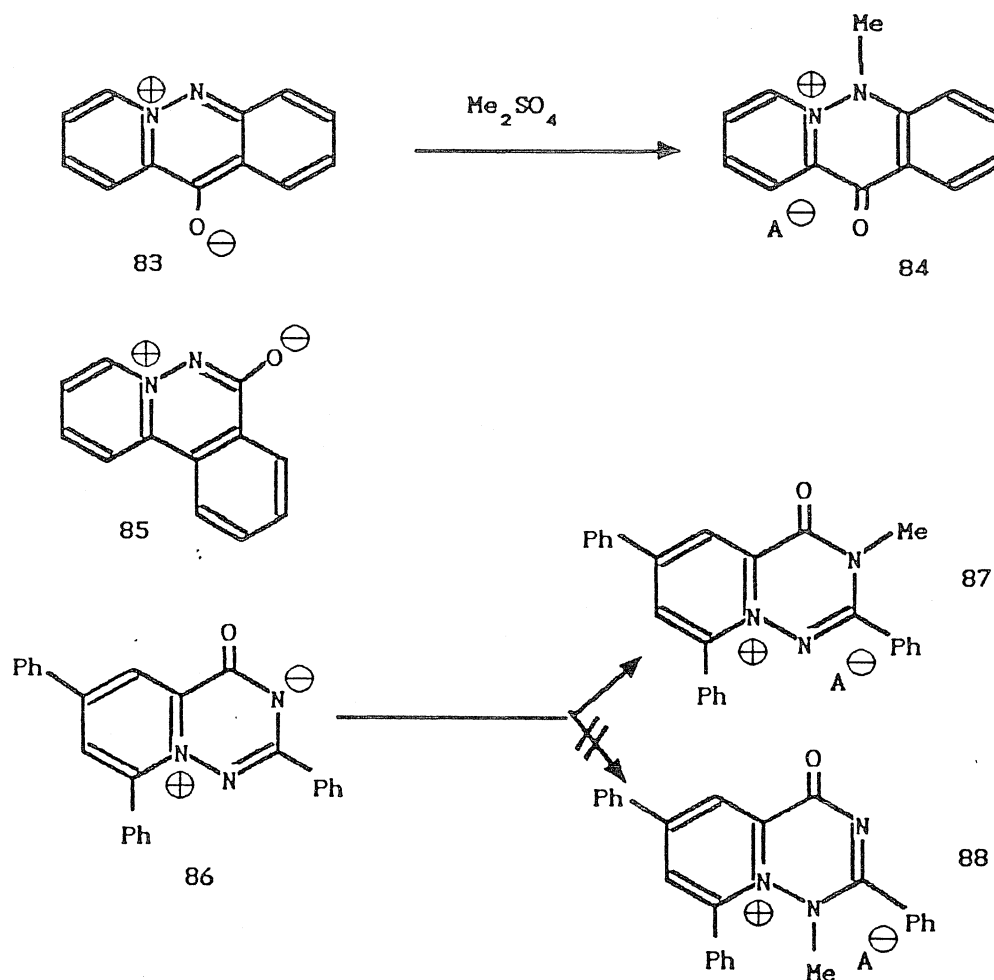
Az N-alkil lineáris (73) és anguláris (74) pirido-kinazóliumsók AM1 módszerrel [120, 159] számított  $c_{LUMO}$  koefficiensei és  $q_{NET}$  töltései a várható reakciócentrumoknál.

Az AM1 szinten [120, 159] végzett számítások ezeket a reaktivitásbeli eltéréseket megnyugtatóan igazolják. A pozitív töltésű gyűrűvázak két-két számításba jövő szénatomjának LUMO koefficienseit ( $c_{LUMO}$ ) és a parciális pozitív töltéseit ( $q_{NET}$ ) az 5. táblázat mutatja be. A két paraméter együttes figyelembe vétele alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a lineáris származék (73) esetében a karbonil-szénatom lényegesen magasabb töltése (+0.32) a nukleofil támadás odairányulásához vezet, míg az anguláris esetben (74), bár a töltés itt is a karbonil-szénatomon a kimagasló, a zérushoz közeli értékű LUMO koefficiens az ide intézett támadás esélyét erősen lecsökkenti.

#### 4.c. Pirido-piridazinium-olátok benzológjainak alkilezése

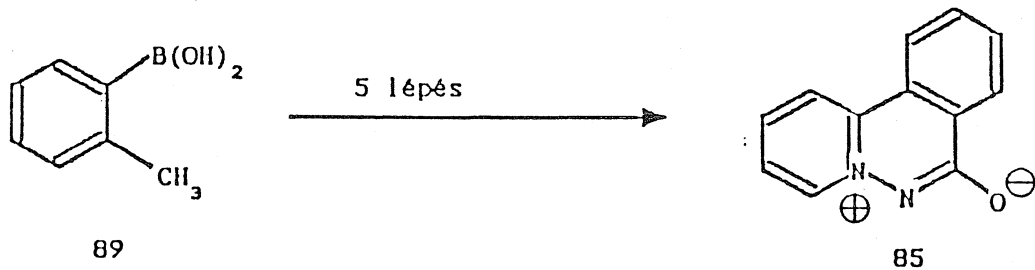
Az előző fejezetben (4.a.) ismertetett alkilezési vizsgálatok kapcsán merült fel az igény a 68 és 71 kinazolonok olyan

pozicionális izomerjeinek vizsgálatára, melyek a hídő-nitrogént a másik lehetséges pozícióban tartalmazzák, azaz pirido-piridazinium szerkezeti részt foglalnak magukba (83 és 85). E származékoknak, melyek csak ikerionos formában írhatók fel, külön érdekessége, hogy az alkilezés számára rendelkezésre álló gyűrű-nitrogént a hídő-nitrogénnel szomszédos helyen tartalmazzák. A 3.a. fejezetben már ugyanis megemlítettük, hogy általános tapasztalatunk szerint az ilyen helyzetű gyűrű-nitrogének nem, vagy csak nehezen kvaternerezhetők. E meggondolás fényében különösen meglepőnek találtuk Ningh és munkatársainak közleményét [121], melyben beszámolnak arról, hogy a 83 lineárisan kondenzált ikerion - azaz az általunk vizsgálni kívánt egyik modellvegyület - dimetil-szulfáttal jó hozammal az N-metil sóvá (84) alakul.



Megjegyezzük, hogy az irodalom áttanulmányozása során még egy ilyen, általunk "rendellenesnek" vélt esetre bukkantunk. Molina és munkatársai a pirido[2,1-f]-as-triazinium-1-olát (86) alkilezésének termékeként a 88 szerkezetet adták meg [122], azaz az általunk passzívnak ítélt nitrogénatomot jelölték meg az alkilezés támadáspontjaként.

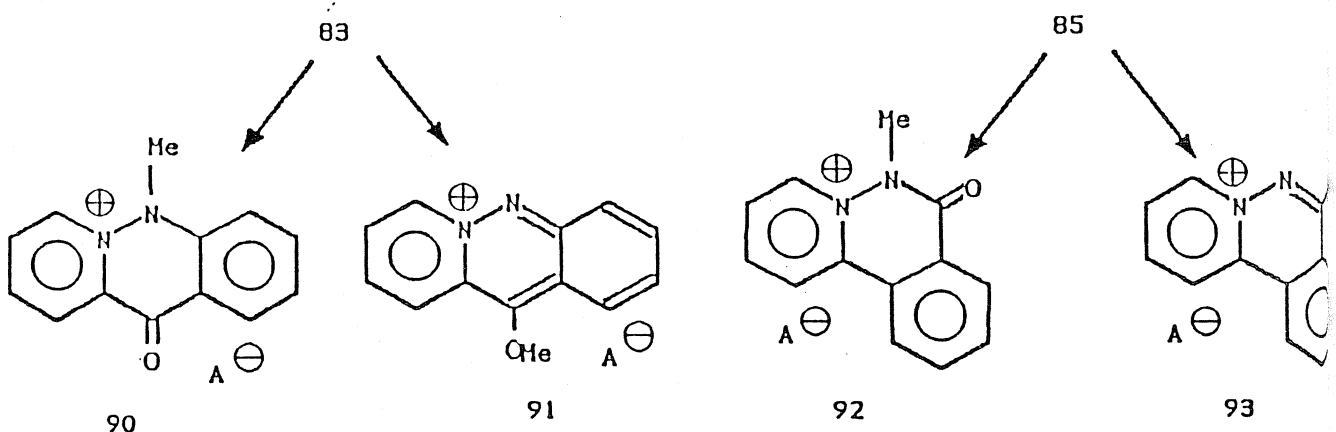
Bátori és Messmer azonban a közelmúltban kimutatták [123], hogy említett szerzők a termék szerkezetét tévesen állapították meg, az alkilezés valójában a 2-metil vegyületet (87) eredményezi. másik említett irodalmi adatot: a számunkra érdekes háromgyűrűs ikerion N-alkileződését ellenőrizve azonban azt helytálló találtuk, és a leírt kísérleti körülmények között valóban a N-metil származék képződését észleltük.



A 83 ikerionnal analóg, angulárisan kondenzált és szintén vizsgálni kívánt vegyület: a benzo-pirido-piridazinium-olát (84) korábban nem volt ismert. Előállítására a 89 fenil-bórsav származékából kiinduló, ötlépéses szintézisutat dolgoztuk ki [124], s a 85 ikeriont kristályos formában izoláltuk.

6. táblázat

A lineáris 83 és anguláris 85 ikerionok alkilezése kemény és lágy reagensekkel



90	91	reagens	92	93
-	-	MeI	10	90
100	0	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0	100
0	100	Me <sub>3</sub> O <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	0	100



A lineáris (83) és anguláris (85) ikerionokat ezúttal is három különböző alkilezőszerrel: a kemény trimetil-oxóniumsóval, az átmeneti jellegű dimetil-szulfáttal és a lágy metil-jodiddal reagáltattuk. Az izolált termékek százalékos izomereloszlását a 6. táblázat mutatja be.

A táblázatból kitűnik, hogy a lineáris esetben a dimetilszulfát csak N-metil (90), a trimetil-oxóniumsó csak O-metil (91) terméket eredményezett. Az anguláris vegyületnél ugyanakkor mindhárom reagens főként O-metil sóhoz (93) vezetett, és csupán a metil-jodid esetében észleltük az N-metil izomer (92) képződését csekély (10%) mértékben [124].

A kísérleti eredmények értelmezése céljából a már bevált, módosított FMO-elvhez fordultunk. A 7. táblázat a két ikerion (83 és 85) két-két szóbajövő reakciócentrumára az AM1 módszerrel [120, 159] számított pályakoefficienseit ( $c_{\text{HOMO}}$ ,  $c_{\text{n-HOMO}}$ ) és nettó töltéseit ( $\delta^-$ ) tünteti fel. Az adatokat elemezve megállapíthatjuk, hogy az anguláris izomer (85) viselkedése az n-HOMO pálya-koefficiensekkel kielégítő összhangban van: a reakció főként a lényege-

#### 7. táblázat

A lineáris 83 és anguláris 85 ikerionok HOMO és n-HOMO pályáinak elektronsűrűségértékei, valamint parciális töltései

83			85		
	N	O		N	O
$c^2$			$c^2$		
HOMO	0.52	0.24	HOMO	0.62	0.37
$n_{\text{HOMO}}$	0.02	0.57	$n_{\text{HOMO}}$	0.27	0.45
$\delta^-$	0.21	0.33	$\delta^-$	0.29	0.33

A lineárisan (83) és angulárisan (85) kondenzált benzo-pirido-piridazinium olátok AM1 módszerrel [120, 159] számított  $c_{\text{HOMO}}$ ,  $c_{\text{n-HOMO}}$  koefficiensei és  $q_{\text{NET}}$  parciális töltései az alkileződésben részt vevő (O és N) atomokon

sen nagyobb értékkel rendelkező oxigéneken játszódik le, de lágy reagensnél fellép a kisebb, de még mindig elegendően magas értékkel rendelkező nitrogén reakciója is.

A lineáris **83** ikerion számadatait azonban első látásra ellentmondónak véltük, és ezek alapján nem tudtuk értelmezni azt az irodalmi (és laboratóriumunkban is megerősített) megfigyelést, miszerint a dimetilszulfáttal végzett átalakítás kizárólag N-metil terméket eredményez. A nitrogénatomra számított adat: a zérushoz közeli n-HOMO érték alapján vetődött fel annak a lehetősége, hogy a reakció esetleg nem közvetlenül, hanem csak közvetve, azaz a primeren képződött O-alkil vegyület átalakulásával vezet az észlelt N-alkil termékhez. Ezt a feltételezést valószínűsítette az a körülmény is, hogy a szóbanforgó reakciót  $130^{\circ}\text{C}$ -on végeztük.

Az elméleti alapokból kiinduló sejtésünket kísérletileg igazolni tudtuk: A trimetil-oxóniumsóval kapott és megtisztított O-alkil só (**91**) kevés alkilezetlen kiindulási vegyület (**83**) jelenlétében a dimetilszulfátos alkilezés körülményei között (magas hőfokon) tartottuk hosszabb ideig. Ekkor azt tapasztaltuk, hogy az O-alkil izomer (**91**) a reakcióelegyből eltűnt, s a feldolgozás után kapott anyagminta a kísérő szennyezés mellett már csak N-metil terméket (**90**) tartalmazott. Az anguláris izomerrel (**85**) hasonló kísérletet elvégezve változást nem tapasztaltunk.

A fenti kísérlet tehát megnyugtatóan tisztázta, hogy a lineáris gyűrűváz esetében az alkileződés - az elméleti predikcióval teljes egyezésben - kizárólag az oxigénatomon megy végbe. A magasabb hőfokon azonban a termodinamikai kontroll lép érvényre, és a primer O-metil vegyület a stabilabb N-alkil terméké izomerizál át. A **90** N-alkil só fokozottabb stabilitását a **91** O-alkil izomerhez viszonyítva könnyen beláthatjuk a már tárgyalt, Clar-féle szabály (v.ö. 2.a. fejezet) alkalmazásával, melyhez a 6. táblázatban ábrázolt szerkezeti képletek szemléletes segítséget nyújtanak: míg a **90** izomernél két hattagú gyűrűben lokalizálódhat az aromás  $\pi$ -szextett, addig a **91**-nél csupán egyben.

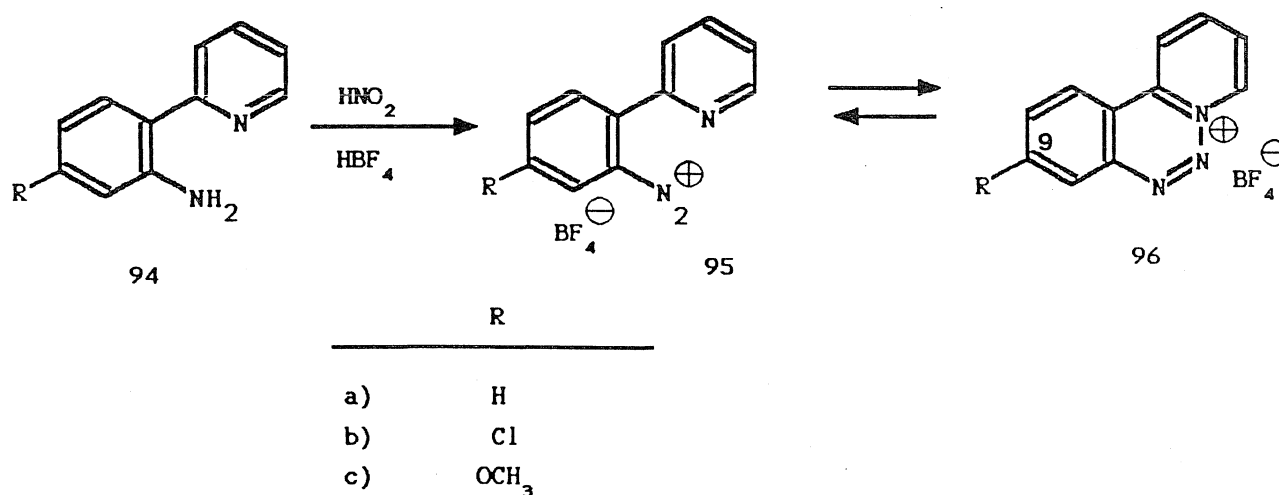
E példát különösen tanulságosnak véljük, mivel rávilágít arra, hogy a kvantumkémiai paraméterek formális értelmezése milyen téves következtetésekhez vezethet. Ha ugyanis csupán a 7. táblázatban HOMO és  $\delta$ - értékeket vesszük figyelembe a lineáris vegyületnél, arra gondolhatnánk, hogy a kemény alkilezőszer a nagyobb negatív töltésű oxigénatomon, a lágyabb reagens pedig a nagyobb HOMO-val rendelkező nitrogénatomon reagál. A felületes szemlélő tehát a fenti esetet akár a Pearson-féle kemény-lágy elmélet (v.ö. 2.e.) szép példájaként is tekinthette volna. Vizsgálataink rámutattak arra, hogy ez esetben is, mint a síkalkatú hetero-rendszerek alkilezésénél általában, az un. n-HOMO pályák sűrűségeloszlása szabja meg az alkileződés helyét, s a **83** nitrogénatomjának n-HOMO koefficiense olyan kicsi, hogy a vegyület nem érzékeli a reagens lágy vagy kemény jellegét.

## 5. PIRIDO-TRIAZINIUMSÓK SZINTÉZISE ÉS TOVÁBBALAKÍTÁSA

### 5.a. A pirido[1,2-c]benzo-v-triaziniumsók szintézise

Az öttagú gyűrűzárással járó vegyértékizomerizációk tanulmányozása (ld. 2.b. fejezet) során figyeltünk fel arra, hogy hattagú gyűrűhöz vezető vegyértékizomerizációt csak elvétve publikáltak [125-128]. Az ilyen típusú átalakulások vizsgálatára az a felismerés nyújtott számunkra ösztönzést, hogy o-piridil-arildiazóniumsókból elvi út kínálkozik hídfő-nitrogént tartalmazó pirido[1,2-c]benzo-v-triaziniumsók képződésére.

E lehetséges ciklizáció kiindulási anyagát korábban már leírták [129], azonban gyűrűzáró továbbalakulásáról érdekes módon nem tettek említést. A 3-as pozícióban különböző szubsztituenseket (R csoportokat) tartalmazó **94** anilinszármazékokat Haworth eljárásával [130] diazotáltuk és a képződő diazóniumsót fluorobórsav hozzáadásával az általában stabilnak bizonyuló fluoroborát sókká (**95**) alakítottuk, amelyeket kristályos formában izoláltunk [141].



A 2-piridil-anilin (**94a**) diazotálásával nyert kristályos fluoroborát sőt elsőként infravörös spektroszkópiával vizsgáltuk szilárd fázisban és különböző oldószerekben (8. táblázat). A szilárd fázisú felvétel a diazóniumsókra jellemző diazónium-sávot ( $2270\text{ cm}^{-1}$ ) nem tartalmazta, így a vélt gyűrűzárás végbemenetelét (**96** képződését) már sejteni lehetett. Erre nézve további megerősítést nyújtott a számítottnak megfelelő elemanalízis, valamint az  $^1\text{H-NMR}$  spektrumokban megjelenő, a heteroaromás pozitív töltésű, kiterjedt delokalizált rendszernek megfelelő nagy kémiai eltolódás. A különböző oldószerekben regisztrált infravörös

spektrumok ugyanakkor a szilárd fázisú felvételektől eltérő jeleket is tartalmaztak, és  $2270\text{ cm}^{-1}$  körül közepes vagy erős intenzitású diazo-sáv jelent meg.

### 8. táblázat

A 2-piridil-4-R-fenil-diazónium-fluoroborát (95) és 9-R-pirido-[1,2-c]benzo-v-triazinium-fluoroborát (96) egyensúlyának változása infravörös spektroszkópia alapján

R	KBr (szilárd fázis)	H <sub>2</sub> O	DMSO	(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	MeOH	CH <sub>3</sub> CN
H	∞	<1	<1	<1	<1	<1
Cl	0	∞	>1	>1	>1	>1
OCH <sub>3</sub>	∞	∞	∞	>1	>1	>1

A táblázat a gyűrűzárás irányába vezető folyamat egyensúlyi állandójára ( $K=[96]/[95]$ ) utaló közelítő jeleket tartalmaz: ∞: kizárólag 96 van jelen, >1: 96 mellett 95 csak nyomokban, >1: 96 a főkomponens, <1: 95 a főkomponens, 0: csak 95 van jelen.

Az említett adatok alapján megállapítható volt, hogy a várt vegyértékizomerizációs folyamat valóban végbement, és a 95a diazóniumsó oldataiban nagymértékben, kristályos állapotban pedig teljesen átalakult az új gyűrűrendszerre: a 96a kondenzált v-triazíniumsóvá.

Szintén a 95 és 96 között végbemenő egyensúlyi átalakulást jelezték a két szubsztituált (klór- és metoxi-helyettesített) származékkal, a 95b és 95c ill. vegyértékizomerjeivel végzett spektroszkópai vizsgálatok. A 8. táblázat adatai arról tanúskodnak, hogy egy kivételtől (a 95b kristályos megjelenésétől) eltekintve mindkét szubsztituált esetről a gyűrűzárt izomerek (96 b,c) részaránya megnőtt, így pl. a 9-metoxi szubsztituált v-triazíniumsó (96c) vizes és dimetil-szulfidos oldata is kizárólag a ciklizált izomert tartalmazta. Az összehasonlításból arra következtethetünk, hogy a 9-es helyzetű szubsztituens elektronszívó induktív hatása a gyűrűzárásnak kedvez, feltehetően azáltal, hogy fokozza a diazóniumcsoport parciális pozitív töltését, és ezzel megnöveli az intramolekuláris elektrofil támadás esélyét.

A kivételként észlelt esetet, a **95b** kristályos előfordulását azzal magyarázzuk, hogy a nyílt izomer jobb kristályosodási készsége vezet ahhoz, hogy a szilárd fázisban az egyensúly teljesen a nyitott forma felé tolódott el. E feltételezésünk jó összhangban van azzal a kísérleti megfigyeléssel, hogy a szubsztituálatlan **96a** elkülönítése után visszamaradó anyagúg óvatos feldolgozásával és megfelelő kísérleti körülmények biztosításával a **95a** izomert is kristályosan izoláltuk, azaz a két vegyértékizomert (**95a** és **96a**) külön-külön tiszta állapotban előállítottuk.

#### 9. táblázat

A 2-piridil-4-R-fenil-diazónium-fluoroborát (**95**) és 9-R-pirido-[1,2-c]benzo-v-triazinium-fluoroborát (**96**) egyensúlyi elegyeinek NMR-spektroszkópiás vizsgálata: a legnagyobb kémiai eltolódású jelek összehasonlítása.

R	ppm
H	8.96
Cl	9.60
OCH <sub>3</sub>	9.63

Külön figyelmet érdemel a **95** - **96** egyensúly NMR-vizsgálata, melyet abból a célból végeztünk el, hogy a vegyérték-izomerpárok egymáshoz viszonyított pontos mennyiségét megállapítsuk. A várakozással ellentétben a <sup>1</sup>H-NMR spektrumok mindhárom esetben csak egy jelsorozatot tartalmaztak, annak ellenére, hogy az infravörös spektrumok alapján az izomerelegyek jelenlétének tényét biztosra vehettük. A látszólag ellentmondó eredmények oka az, hogy a vizsgált vegyértékizomerizáció, ellentétben számos más esettel, nagyon gyorsan játszódik le, s míg az infravörös gerjesztési körülmények között a két izomer egymás mellett kimutatható, addig az NMR-ben csupán a két izomer aránya által megszabott átlagérték regisztrálható.

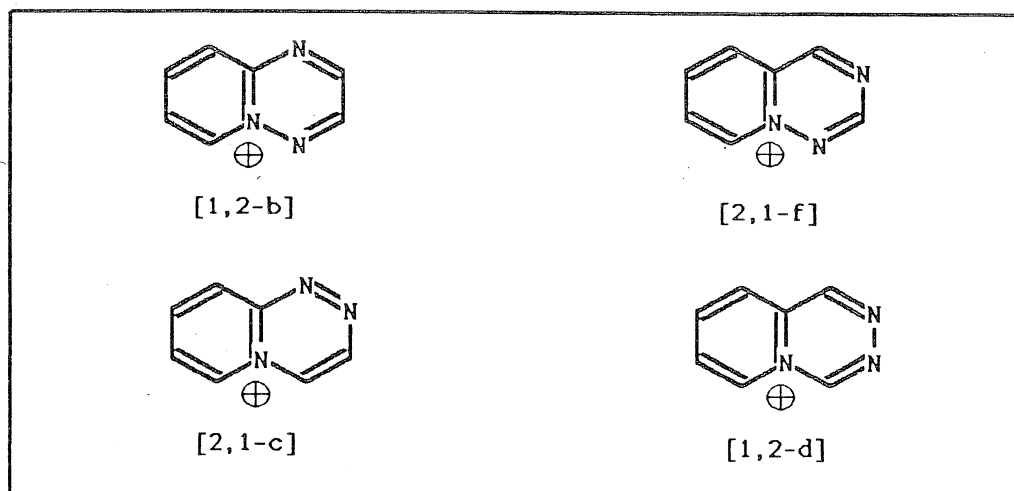
### 5.b. Gyűrűzárások α-dioxo reagensekkel

#### 5.b.1. Szimmetrikus és aszimmetrikus reagensek

Korábban behatóan foglalkoztunk piridin gyűrűhöz kondenzált as-triazinvázú vegyületekkel [131-134]. E kutatásaink során azonban nem vizsgáltunk olyan eseteket, ahol a kondenzáló

gyűrűoldal egyik atomja (az ún. hídfő-atom) nitrogén. Ilyen szerkezetű pirido-as-triazin rendszer elvileg négyféle elrendeződésben valósulhat meg, melyeket a 25. ábra mutat be.

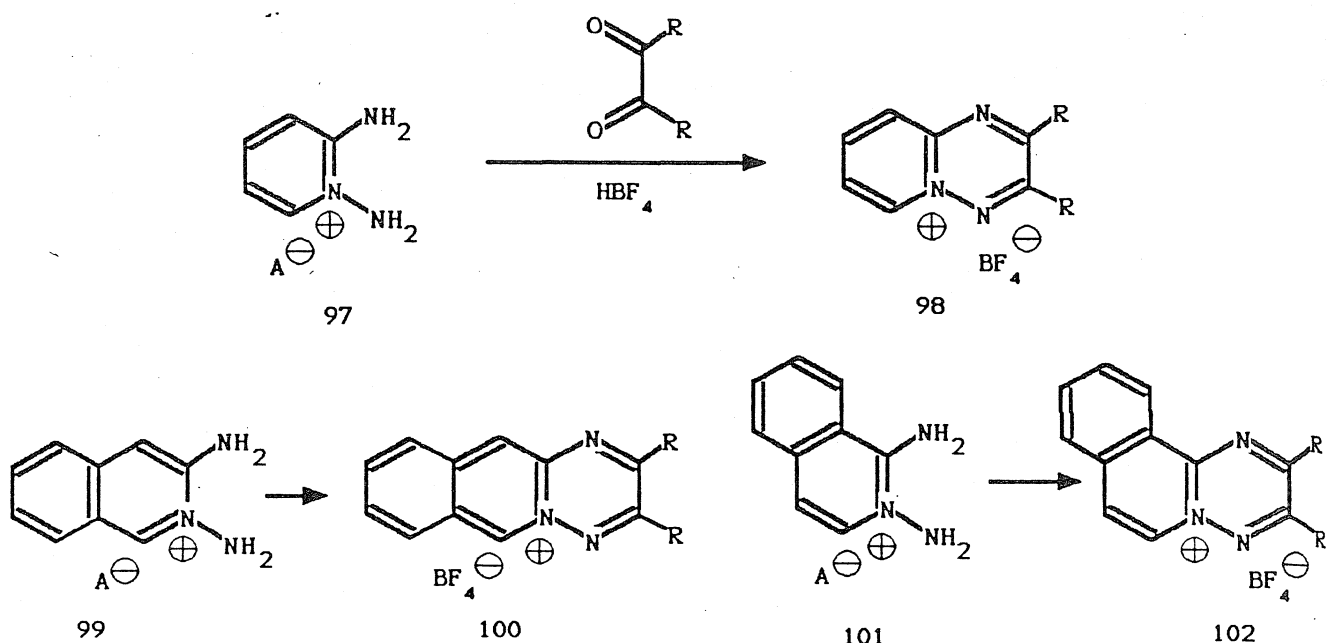
25. ábra



A hídfő-nitrogén tartalmú pirido-as-triazinium sók négyféle lehetséges esete

Ezekben a gyűrűvázakban a hídfő-nitrogén atom jelenléte miatt csak úgy alakulhat ki heteroaromás kötésrendszer, ha e nitrogénatom pozitív töltésű. E rendszerekre az irodalomban csak elvétve találunk utalást, és a négyféle heteroaromás kation közül csupán egy: az [1,2-b] kondenzált vázú volt idáig ismert. Kost és munkatársai [135] 1973-ban írták le, hogy a 2-amino-piridinből N-aminálással nyerhető 1,2-diamino-piridiniumsó (97)  $\alpha$ -diketonokkal savas körülmények között reakcióba lép, és a heteroaromás pirido[1,2-b]-as-triaziniumsók (98) képződnek jó hozammal [71]. Így pl. benzil reagenssel a 2,3-difenil-származék (98, R=Ph), diacetillel pedig a 2,3-dimetil-vegyület (98, R=CH<sub>3</sub>) jött létre. Kutatásainkkal, melyekről ebben a fejezetben beszámolunk, az idézett közleményben foglalt felismeréshez kapcsolódtunk. Minthogy elsősorban többszörösen kondenzált gyűrűvázak anellációs sajátosságának vizsgálatára törekedtünk, azt tűztük ki célul, hogy  $\alpha$ -dioxo reagensek felhasználásával a kétgyűrűs 98 lineárisan és angulárisan anellált háromgyűrűs benzológjait (100, 102) szintetizáljuk. E célkitűzésnek megfelelően kiindulási vegyületekként az 1-amino- ill. 3-amino-izokinolinból N-aminálással nyerhető 2,3- (99) és 1,2-diamino-izokino-líniumsók (101) kínálkoztak [45].

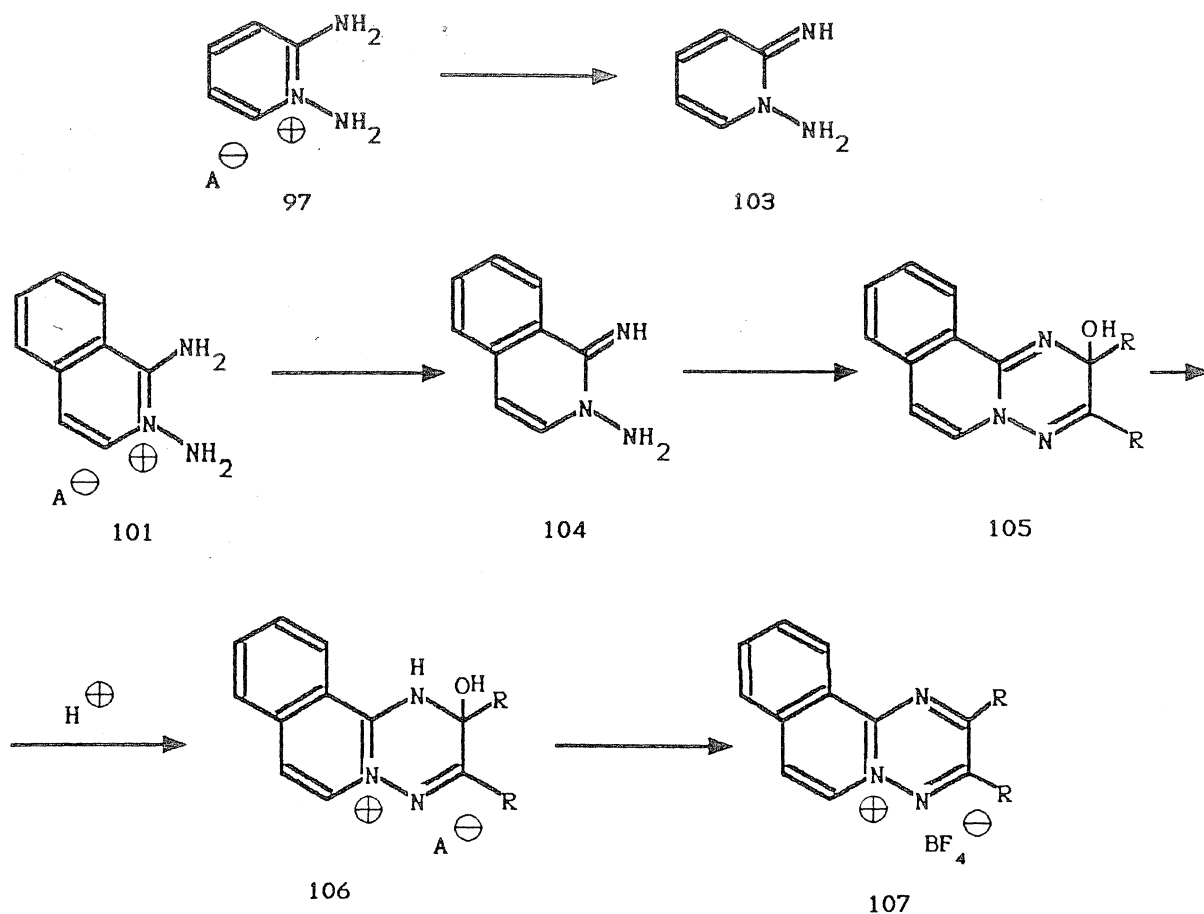
A 2,3-diamino-izokinolinium tozilát (99, A = TsO) a tervezett gyűrűzáró reakcióban az egygyűrűs piridiniumsóhoz hasonlóan



viselkedett, így benzillel kénsavas közegben, diacetillel pedig perklórsavas metanolban jó hozammal a várt, lineárisan kondenzált as-triazino[2,3-b]izokinoliniumsókat (**100**, R=Ph ill. CH<sub>3</sub>) eredményezte. Ugyanilyen reakciókörülmények között azonban - várakozásunkkal ellentétben - az 1,2-diamino-izokinoliniumsó [**101**] eltérően reagált: míg benzil hozzáadásával problémamentesen lehetett előállítani az angulárisan anellált difenilszármazékot (**102**, R=Ph), diacetillel ilyen gyűrűzárás nem ment végbe.

A **101** diamino vegyület és diacetyl sikertelen gyűrűzárási kísérlete a reakciópartnerek sajátosságainak alaposabb elemzésére készítetett bennünket. Úgy vélekedtünk, hogy a várt reakció valószínűleg az amin-komponens csökkentett nukleofil támadóképessége miatt hiúsult meg, s ezért a reagens nukleofilicitásának növelését tartottuk kívánatosnak. Ezt úgy valósítottuk meg, hogy a **101** diamino-só átlúgosításával konjugált bázist: imino-amino vegyületet (**104**) képeztünk, és ezt kíséreltük meg semleges körülmények között reakcióba vinni. Ilyen típusú konjugált bázis az analóg piridin-vegyület esetében már ismert volt: Potts és munkatársai [136] az 1,2-diamino-piridinium-jodidot (**97**, A = I) ioncserélő oszlopon óvatos körülmények között semlegesítették, és így kapták a semleges imino-származékot (**103**). A **101**-ből kiinduló analóg átalakítás azonban lényegesen egyszerűbb volt: a benzolgyűrű stabilizáló hatása folytán a **101** só vizes oldatából

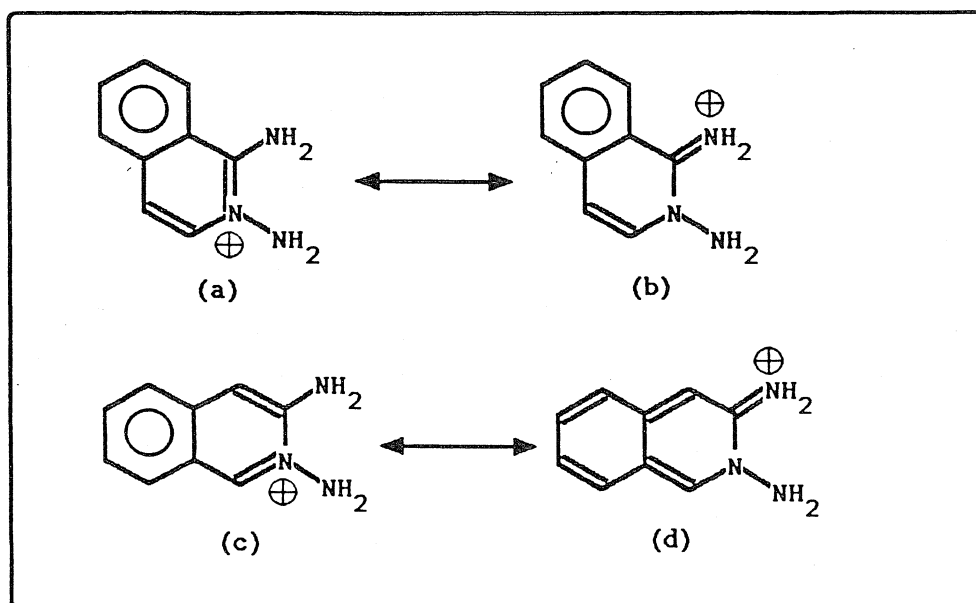




lúg hozzáadására a **104** imino-amino származék kristályos formában kivált. A **104** konjugált bázis az elképzelésünknek megfelelően  $\alpha$ -dioxo vegyülettel semleges körülmények között már reakcióba lépett. Első lépésben a **105** pseudobázis, ennek híg savas kezelésével a **106** protonált só, majd tömény, vízelvonó sav (pl fluorobórsav) hatására a kívánt angulárisan kondenzált heteroaromás só (**107**) képződött jó hozammal.

A két különböző, pozicionális izomer 1,2-diamino- és 2,3-diamino-izokinolinium só (**99** és **101**) eltérő reakciókészségét az eltérő  $\pi$ -eletronrendszerükkel értelmezzük (ld. 26. ábra). A két izomer két-két határszerkezetét (a, b ill c, d) figyelembe véve az várható, hogy a 2,3-izomer esetében a (d) szerkezet hozzájárulása a kinoid kötés miatt kisebb, mint az aromás benzolrészt (karika, v.ö. 2.a. fejezet) tartalmazó (c) szerkezeté, míg az 1,2-diamino izomernél az (a) és (b) szerkezetek hozzájárulása ilyen szempontból azonos.

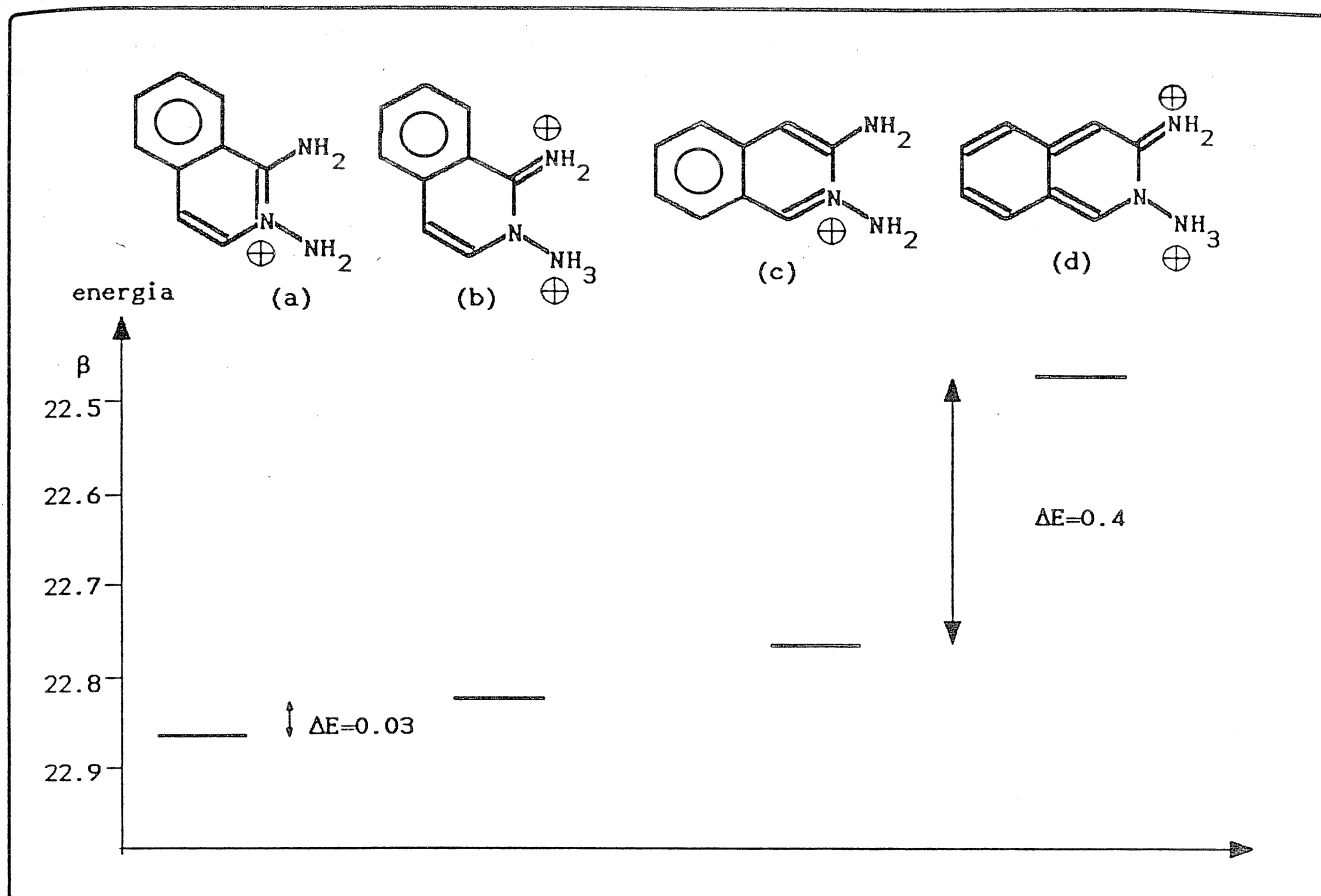
Figyelembe kell vennünk továbbá, hogy a gyűrűzáró folyamat során az amincsoportok nukleofil támadása játszódik le, és azt, hogy



Az 1,2-diamino (a, b) és a 2,3-diamino-izokinolinium só (c, d) eltérő reaktivitásának értelmezése a határszerkezetek segítségével.

mindez erősen savas közegben megy végbe, ahol protonálatlan (esetünkben a még mindig bázikus nitrogént tartalmazó, egyszer pozitív) formának is jelen kell lennie. A 26. ábrából nyilvánvaló, hogy az (a) és (c) szerkezetek protonálódása kétszeresen pozitív sókká valószínűtlen, hiszen mindkét esetben két pozitív töltés kerülne szomszédos nitrogén-atomokra. Minthogy beláttuk, hogy a 2,3-diamino-izokinoliniumsót főként a (c) határszerkezete írja le, a protonálás nélküli forma nagyobb hányadának megjelenését várjuk az 1,2-izomerhez viszonyítva. Megjegyezzük, hogy az izokinolin kémiai egyik érdekes jellegzetessége [137]: az 1- és 3-amino-izokinolin bázicitás- és reaktivitás-különbsége lényegében hasonló okokra vezethető vissza.

A mezomer határszerkezetek alapján bemutatott elektronszerkezeti különbség szemléletesen érzékeltethető az egyszerű HMO számítás [195] eredményeivel. A 27. ábrán az 1,2-diamino és a 2,3-diamino-izokinolinium sók egyszeresen pozitív (a ill. c) és protonált (az ill. d) állapotainak össz- $\pi$ -energiáját ábrázoltuk. Egyrészt az 1,2-izomerre kapott csekély energiakülönbség meggyőzően támasztja alá azt, hogy a protonálás már kis ener-



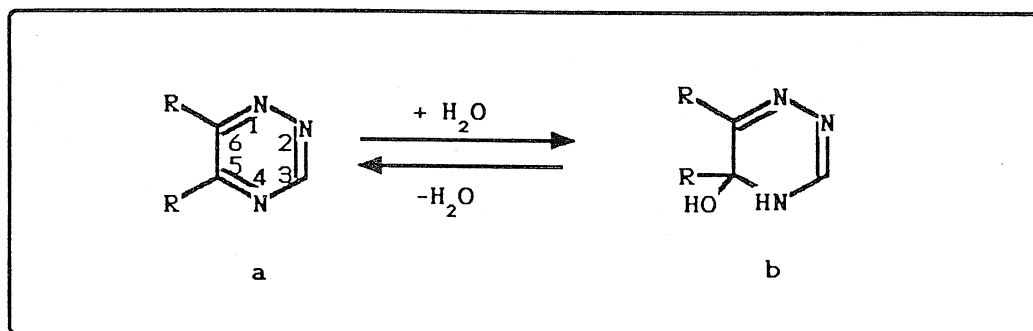
Az 1,2- és 2,3-diamino-izokinolinium sók további protonálódásával fellépő energiaviszonyok összehasonlítása HMO-számítások alapján.

giabefektetéssel is végbemegy, azaz az egyensúlynak erősen savas közegben a protonált forma irányába kell eltolódnia. A 2,3-izomer esetében másrészt ez az energiakülönbség egy nagyságrenddel nagyobb, így az előző esethez viszonyítva jelentős mennyiségű protonálatlan forma jelenlétével kell számolni. A reaktív (egyszer protonált, a és c) formák eltérő mértékű protonálódásával (azaz dezaktiválódásával) így az észlelt reaktivitásbeli különbség értelmezhető.

Az 1,2-diamino-izokinoliniumsóból (101) az imino-származékon (104) keresztül megvalósított gyűrűzárás több vonatkozásban is további vizsgálatokra ösztönzött bennünket. Felfigyeltünk többek között arra, hogy a szintézisút ismertetésekor "protonált só" elnevezéssel már említett, hidroxilcsoportot tartalmazó 106 vegyület és a heteroaromás 107 egyensúlyt képeztek, mely a jelenlevő aniontól erősen függött. Így pl. komplex anionok esetében (mint  $\text{BF}_4^-$ ) a

heteroaromás szerkezet (107) dominált, míg más esetekben (pl. halogenideknél) a 106 forma került túlsúlyba. A  $107 \rightleftharpoons 106$  átalakulás lényegében kovalens hidratálódás, mely az egygyűrűs as-triazin kémiájában már régebb óta ismert volt [138, 139]: több származék esetében úgy találták, hogy a kovalens hidrát hidroxil-csoportja az as-triazin gyűrű 5-ös szénatomjához kapcsolódik (ld. 28. ábra). Minthogy a hidrátképződést a vízmolekula nukleofil addíciójával kell értelmeznünk, önkéntelenül felmerült az összehasonlítás igénye az egyéb pozitív töltésű heteroaromás sók eddig vizsgált, nukleofil reagensekkel végzett átalakításaival.

28. ábra



Az egygyűrűs as-triazin (a) kovalens hidrát-képzése (b)

A jelen eset azért érdemel külön figyelmet, mivel a nukleofil reagens nem a pozitív töltésű nitrogén valamely szomszédján - ahogy azt eddig tapasztaltuk az 5+6 és 6+6 kondenzációs típusú rendszereknél - hanem egy attól távolabbi ponton (a pozitív nitrogénhez viszonyított *para*-pozícióban) épül be. Az egygyűrűs as-triazin kovalens hidratálódásával (ld. 28. ábra) esetünket összevetve ugyanakkor szembetűnő, hogy a 106 triciklusnál éppen azon a szénatomon tapasztaltuk a hidroxil csoport kapcsolódását, mely az as-triazin 5-ös pozíciójának felel meg. Mint azt a következő fejezetben ismertetjük, a többszörösen kondenzált as-triazinoknak ezt a reakciókészségét más esetekben is tapasztaltuk.

Az érdekes, szelektív hidrátképződést félempirikus számításaink kellően igazolják (29. ábra). Az két- (a) és háromgyűrűs (b) pozitív töltésű kationok  $c_{LUMO}$  és  $q_{NET}$  értékeit összehasonlítva egyértelműen kitűnik, hogy a kísérletileg megfigyelt támadáscentrumok számított értékei szignifikánsan meghaladják a többi szénatomra nyert számadatokat [140].

29. ábra

	(a)		(b)		
	$c_{LUMO}$	$\delta^+$	$c_{LUMO}$	$\delta^+$	
C-2	0.49	0.26	C-2	0.48	0.27
C-6	0.16	0.16	C-6	0.27	0.09
C-9a	0.40	0.15	C-11b	0.44	0.21

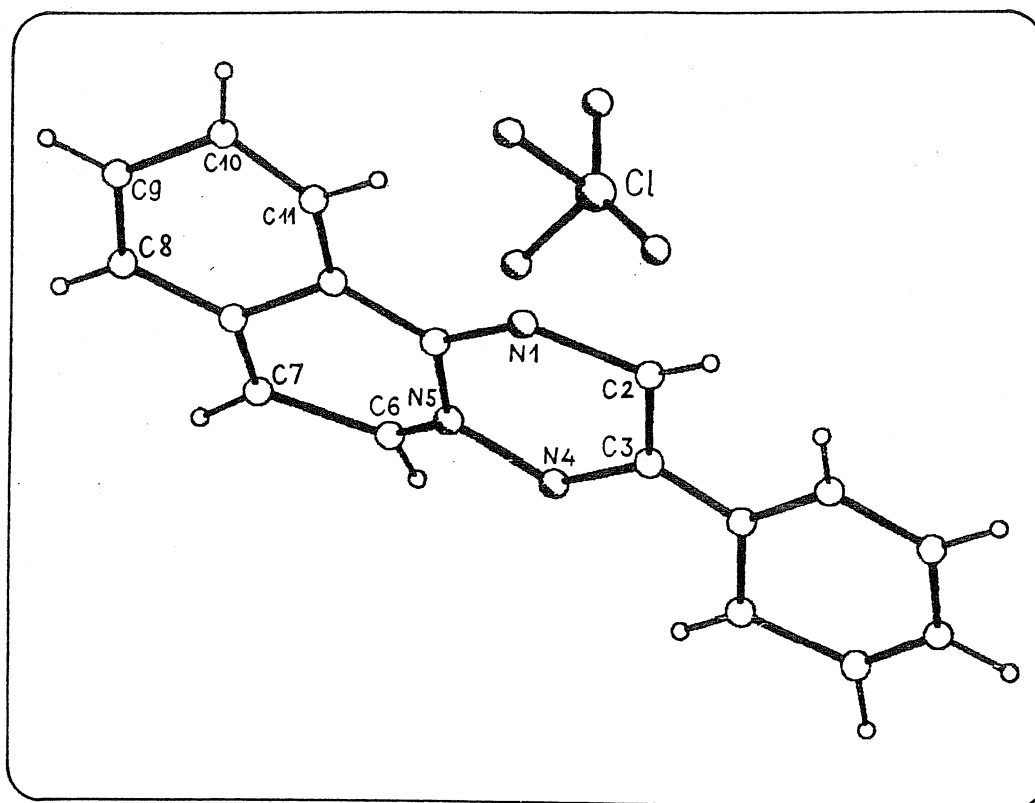
29. ábra: A pirido[1,2-b]-as-triazinium (a) és az as-triazino-[3,2-a]izokinolinium (b) elektron- és töltéseloszlása PM3 módszerrel [179] számolva. Teljes geometria-optimalizálás, 148 SCF iteráció.

Az 1,2-diamino-izokinolinium sóból (101) kiinduló, szimmetrikus diketonokkal végrehajtott, kondenzált as-triaziniumsókhoz vezető szintézisút megvalósítása során felmerült az a kérdés, hogy nem szimmetrikus reagensekkel milyen szelektivitással játszódik le a gyűrűzárás. Bár az idézett irodalmi forrásban [135] ilyen átalakítást is leírnak, és csupán egy termék képződéséről számolnak be, ennek szerkezetére nézve nem közölnek elfogadható igazolást.

Az első ilyen irányú kísérletünk során a 104 imino-amino vegyületet fenilglioxállal reagáltattuk. A már kidolgozott kísérleti körülményeket alkalmazva egységes termékhez jutottunk, melynek szerkezetét Röntgen-diffrakcióval lehetett tisztázni (30. ábra). Ennek alapján kitűnt, hogy a képződött heteroaromás só (108, R = fenil) az arilcsoportot a 3-as helyen tartalmazza. Egyéb izomer jelenlétét a reakcióelegyben nem tudtuk kimutatni.

A gyűrűzáró reagens további variálásával olyan reakciókat is megvalósítottunk, melyek semleges termékek izolálását tették lehetővé. Így fenil- és metil-glioxilsavészter a 109 triazinonokat (R = Ph, CH<sub>3</sub>), ciklohexán-dion a négygyűrűs 110 származékot, izatin pedig az ötszörösen kondenzált (111) gyűrűrendszert eredményezte.

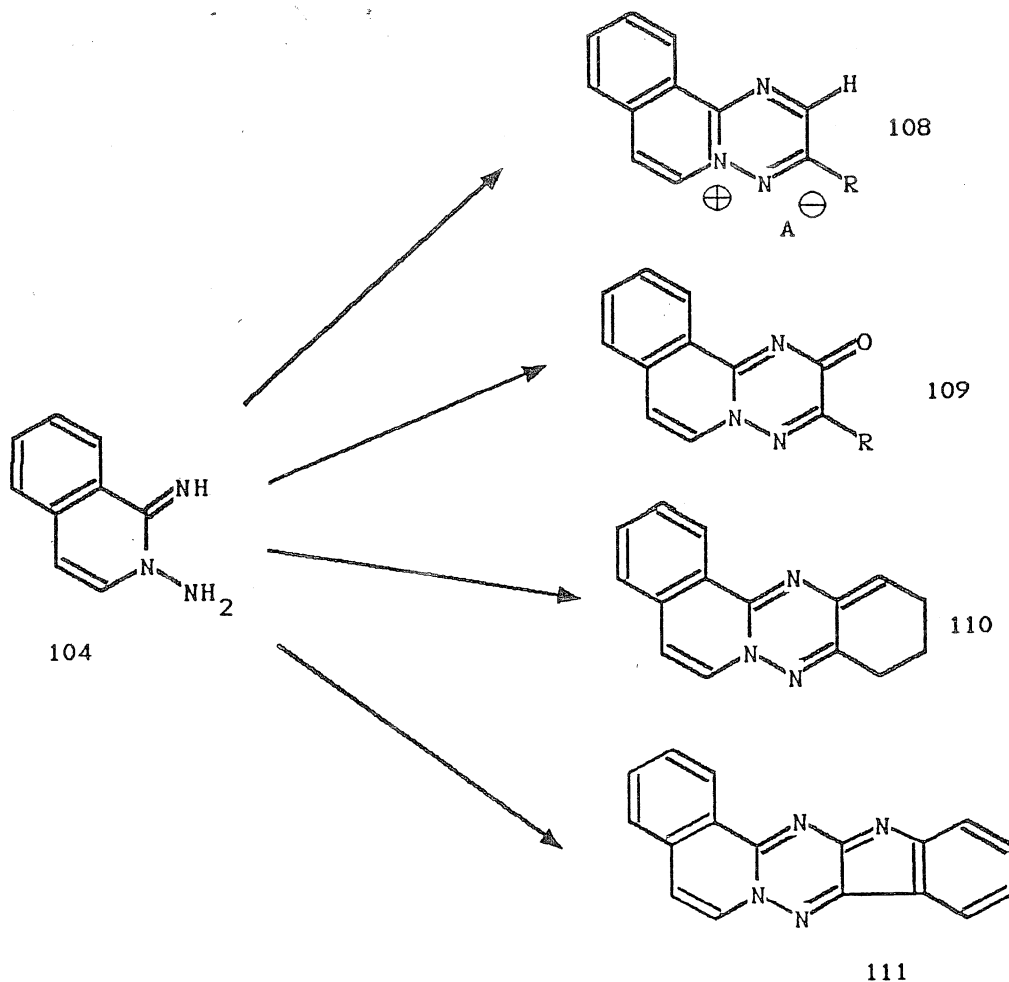
30. ábra.



30. ábra: a 3-fenil-as-triazino[3,2-a]izokinolinium-perklorát (108,  $R=C_6H_5$  ;  $A=ClO_4$  ) szerkezete Röntgen-diffrakciós szerkezetmeghatározás alapján.

A nem-szimmetrikus reagensekkel végrehajtott gyűrűzárások tehát regioszelektív reakciókhoz vezettek (108-111 származékok keletkeztek). Ennek értelmezésénél abból kellett kiindulnunk, hogy a 104 imino-amino vegyület két bázikus nitrogénatomjának bázicitása feltehetően jelentősen eltér egymástól, s az aril-glioxállal végzett átalakításnál a reagens aktívabb elektrofil centrumának: az aldehid-szénatomnak és a reaktáns nukleofilabb, imino csoportjának kapcsolódása szabja meg a reakció útját. Utaltunk már arra is (ld. 69. old.), hogy az egygyűrűs 1,2-diamino-piridinium só (97) aril-glioxálos, savas közegben végbemenő gyűrűzárásáról szerepel említés az idézett közleményben [135]. E szerzők viszont - bár nem kellően megalapozottan - a 2-szubsztituált 112 szerkezetet jelölik meg termékként.

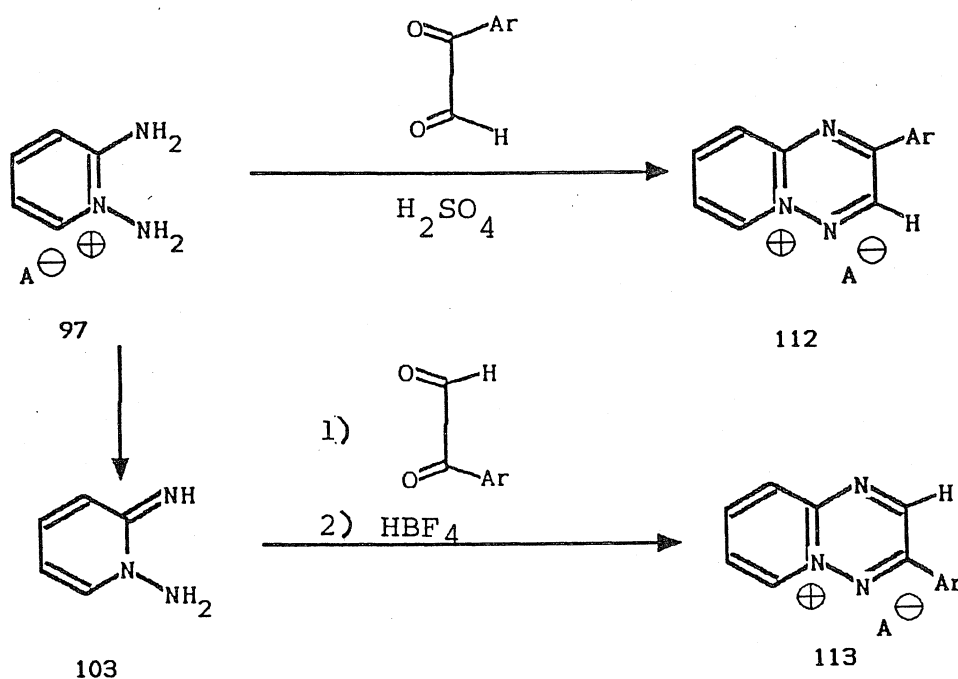
Saját kísérletünk (108 képződése) és ez utóbbi irodalmi adat ismeretében ezért indokoltnak tűnt az egygyűrűs 97 átalakításának újrvizsgálata, valamint a különböző (savas és bázikus) közegekben észlelt eltérő szelektivitás okának feltárása.



E felvetett probléma tisztázásához az egygyűrűs rendszer **97** látszott alkalmas modellvegyületnek, mivel ebből kiindulva - eltérően a kétgyűrűs **99** és **101** izokinolin-származékoktól (v.ö. 64.o.) - mindkét reakciókörülmény kipróbálására volt lehetőség.

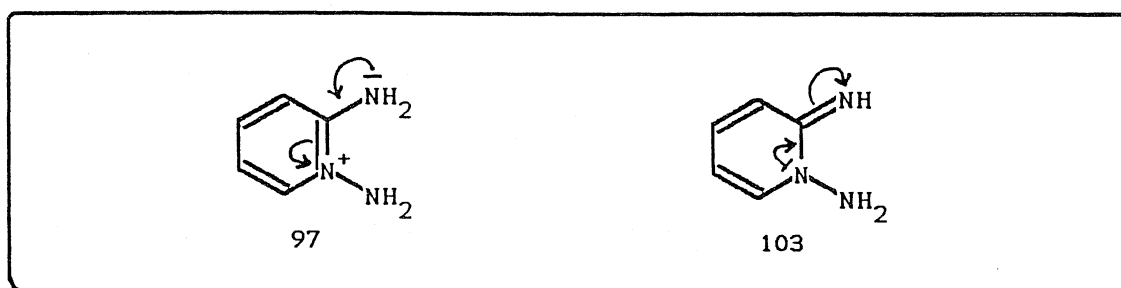
A **97** diamino-piridinium sóból a **103** konjugált bázist *in situ* állítottuk elő, majd reagáltattuk aril-glioxállal. A **104** izokinolin-vegyületnél már kipróbált eljárást követve kristályos terméket kaptunk, melynek trifluor-ecetsavban készített  $^1\text{H-NMR}$  spektruma az aromás, aril csoporttal helyettesített pirido[1,2-b]-as-triazinium gyűrű képződését támasztotta alá. Az említett irodalmi példát [135] megismételve viszont azt tapasztaltuk, hogy bár hasonló gyűrűzárási reakció játszódik le, a nyert termék spektruma és fizikai állandói eltérnek az általunk szintetizált, a **103** bázisból nyert termékétől. Minthogy ez utóbbi vegyületet a **108** analógiájára szintetizáltuk, melynek szerkezetét Röntgen-diffrakcióval igazoltuk, a **103** piridin-származékból nyert termékre is ezzel analóg, azaz a **113** szerkezetet kell feltételeznünk. Ezáltal egyúttal azt

is elfogadtuk, hogy a Kost és munkatársai által leírt [135], savas közegben képződő termék valóban a megadott **112** szerkezetű [84].



Ez a kísérleti tény tehát, hogy a gyűrűzárás savas és bázikus körülmények között eltérő termékhez (**112** és **113**) vezet, arra utal, hogy a két *exo*-nitrogén bázicitássorendje a **103** imino-amino vegyületben a **97** diamino-piridiniumsóhoz viszonyítva megváltozott, azaz a **103** konjugált bázis képzésénél "Umpolung"-ot [142] valósítottunk meg: az  $N-NH_2$  amincsoport vált reaktívabbá. E feltételezés azonnal megalapozottnak tűnik, mihelyt a **97** só és a **103** semleges bázis  $\pi$ -elektron szerkezetét szemügyre vesszük (31. ábra).

31. ábra



31. ábra: Az 1,2-diamino-piridiniumsó (**97**) és az 1-amino-2-iminopyridon (**103**) elektroneloszlásának kvalitatív összehasonlítása

Az ábrán látható, hogy míg a **97** só esetében a pozitív töltés a delokalizáció folytán részben a  $C-NH_2$  csoporton jelenik meg, addig a semleges **103** esetében ugyanezen a háromcentrumos delokalizált

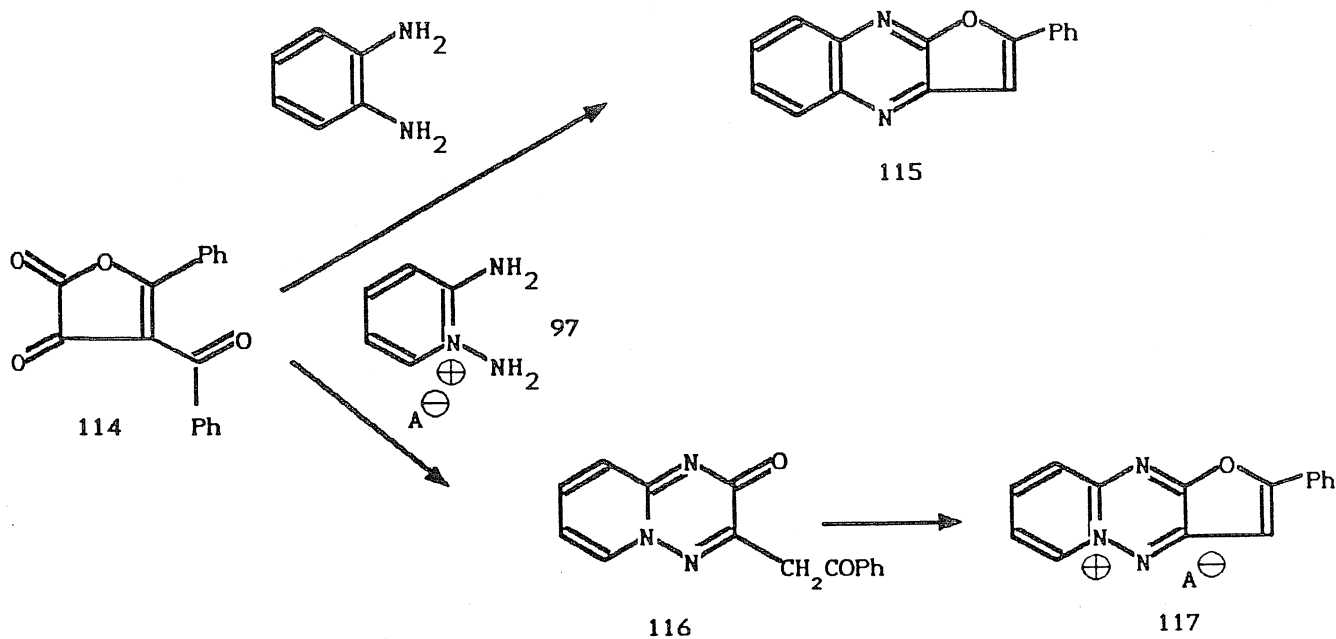


pályán a nitrogén kötetlen elektronpárja vesz részt, és ezáltal a C-NH<sub>2</sub> csoport részlegesen negatív töltésűvé, azaz a reakcióban aktívabbá válik.

### 5.b.2. Szintézisek furán-dion származékkal

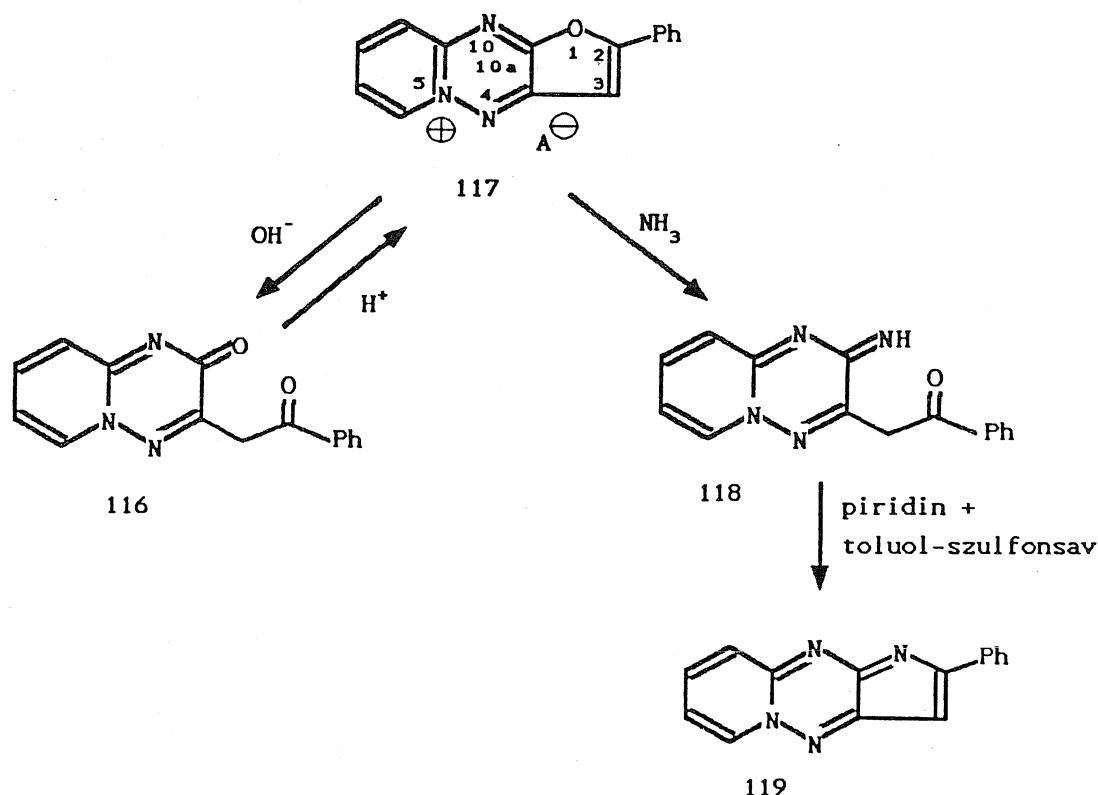
Új szintetikus perspektívát nyújtott az  $\alpha$ -dioxo-reagensekkel végzett, as-triazin ciklust eredményező gyűrűzárási reakció egy speciális kiterjesztése, amikor az  $\alpha$ -dioxo vegyületként a 114 szubsztituált furán-diont alkalmaztuk. E reagens viszonylag könnyen kivitelezhető szintézisét Kollenz és munkatársai publikálták [143]. E szerzők vizsgálták tovább az új furán-dion származék (114) továbbalakíthatóságát is, és többek között leírták, hogy o-fenilén-diaminnal jó hozammal izolálhatók [144] a várt kondenzációs reakciónak megfelelő háromgyűrűs furo-kinoxalinok (115).

E vizsgálatokba kapcsolódott be kutatócsoportunk is, és a kooperáció keretében figyelmünket az 1,2-diamino-piridiniumsónak (97) a 114 furán-reagenssel történő továbbalakítására összpontosítottuk. Várható volt, hogy ez esetben is gyűrűzáródás megy végbe, és a 116 közti termék továbbalakításával a 115-tel analóg, de hídfő-nitrogént tartalmazó, 117 kation képződik.



A tervezett reakció (a 97 N-amino vegyület gyűrűzárása a 114 reagenssel) a várt eredményhez vezetett, és a 116 közti terméken

keresztül a háromgyűrűs furo[2,3-e]pirido[1,2-b]-as-triazinium só (117) mint új, hídfő-nitrogén tartalmú heteroaromás kationt szolgáltatta [145]. Korábbi tapasztalataink alapján valószínűsíthető lehetett, hogy az új háromgyűrűs heteroaromás kation nukleofil reagensekkel az oxigén melletti anellációs ponton (10a szénatomon), mely az egygyűrűs as-triazin váznak az aktivitásáról már ismert 5-ös pozíciójának felel meg) lép reakcióba (v.ö.:28. ábra, 68.o.).



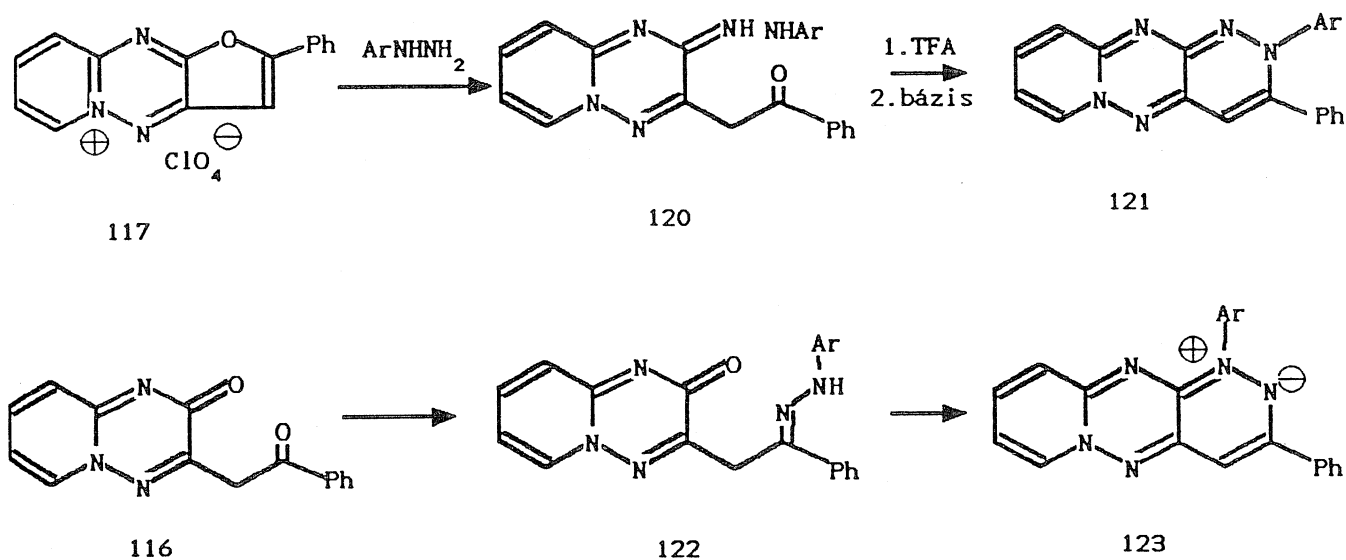
A nukleofilérzékenység feltárására irányuló kísérletek valóban ezt a reakciókészséget mutatták, ugyanakkor számos új, érdekes átalakulás, többek között gyűrűtranszformációk megfigyelését tették lehetővé. Mind hidroxil-ion, mind ammónia hatására hasonló folyamat játszódott le: a reagensnek a 10a szénatomra irányuló támadását követően a furán-gyűrű felnyílt. Így lúggal a már ismert **116** triazinon (a **117** gyűrűzárásának közvetlen kiinduló vegyülete), ammóniával pedig annak imin származéka (**118**) képződött.

### 5.b.3. Gyűrűtranszformációk és szelektív alkilezések

Az a felismerés, hogy lúgos gyűrűfelnyílásnál a már ismert ciklizáció prekursorát (azaz **116**-ot mint a **117** kiinduló vegyületét) kaptuk vissza, felvetette azt a lehetőséget, hogy a hidroxiltól eltérő belépőcsoportokkal képződő, **116**-tal rokon egyéb

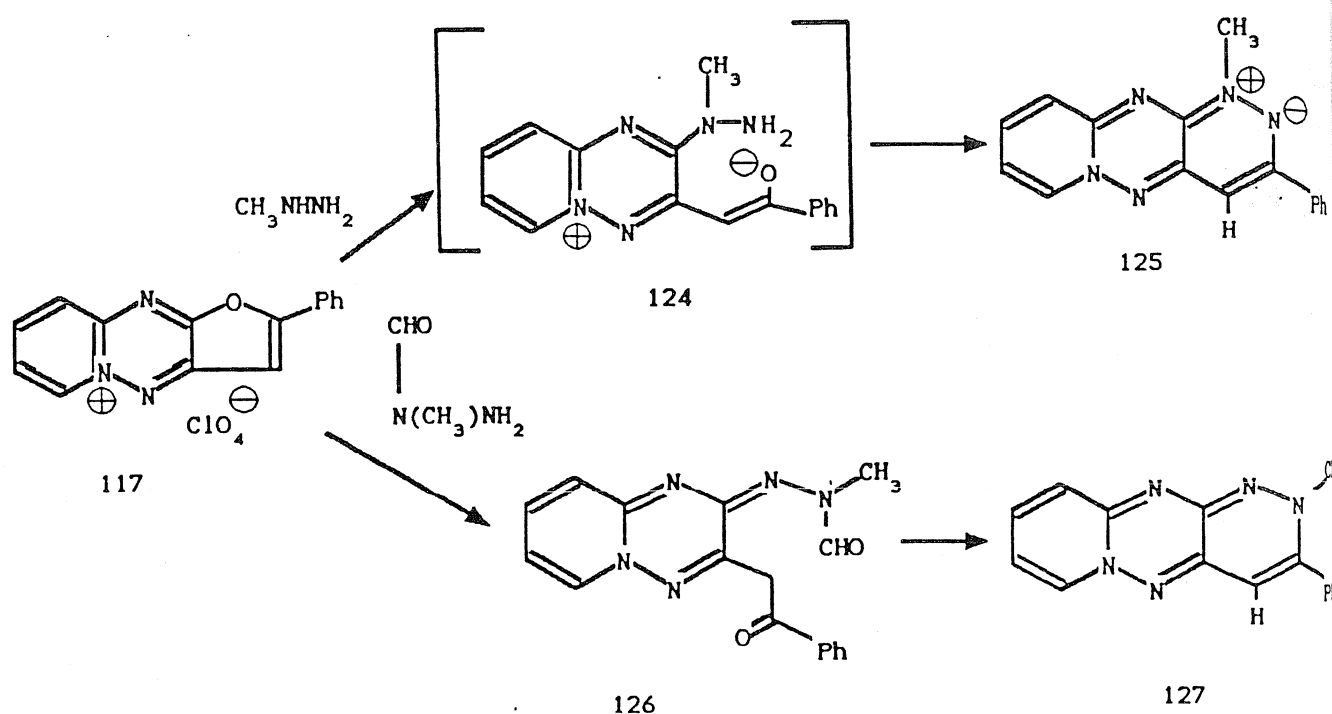
származékok (pl 118) szintén alkalmasak további gyűrűzárásra. Ez az elképzelés végrehajthatónak bizonyult. A 118 imin megfelelő átalakításával a várt gyűrűtranszformáció végbement: az öttagú gyűrű ismét bezárult, és ennek eredményeképpen a 119 kondenzált pirrol képződött. Az új gyűrűváz a kiindulási furán-sóéval (117) analóg, de semleges elektronszerkezetet képvisel: 14  $\pi$ -elektronos triciklusos heteroaromás rendszert képez, mely korlátozottan "Hückel-aromás" jellege (ld. 2.a. fejezet) folytán elméleti érdekességű.

Újabb gyűrűtranszformáció megfigyelésére, és érdekes szerkezetű többgyűrűs vegyületek szintézisére került sor aril- és metil-hidrazinnal végrehajtott átalakításoknál. Ha e nukleofil reagenseket az ammóniával összehasonlítjuk, kitűnik, hogy az előbbi esetekkel szemben most hattagú gyűrű záródására nyílik elvi lehetőség. Kísérleteinkkel kimutattuk, hogy ilyen ciklizációk valóban végbemennek, és változatos elektronstrukturájú - és érdekes módon élénk színű - új gyűrűvázú vegyületek izolálhatók.



A 117 és p-bróm-fenilhidrazin reakciója első lépésben a 118-cal analóg gyűrű-felnyílt vegyülethez: annak hidrazonjához (120) vezetett, mely sav hatására könnyen ciklizálhatónak bizonyult. A reakcióelegy bázikus feldolgozása a sötétkék színű pirido[1,2-b]-piridazino[3,4-c]-as-triazint (121) eredményezte, mely 16  $\pi$ -elektronpárja folytán antiaromás vegyületnek tekinthető.

Ugyancsak e gyűrűváz származékát nyertük, amikor a **116** triazinont reagáltattuk aril-hidrazinnal. Ezúttal azonban a fenacil-rész karbonil csoportjának nagyobb reakciókészsége folytán a **122** hidrazon képződött, melynek gyűrűzárása a **121** pozícionális izomerjéhez, az ikerionos, mélyzöld kristályokat képező, **123** származékhoz vezetett. A két eltérő elektronrendszerű izomer szerkezetének megkülönböztetése nagyfelbontású NMR vizsgálatot igényelt. Az ide vonatkozó DNOE és HETCOR technikával végzett szerkezetigazolást a közelmúltban publikáltuk [146].



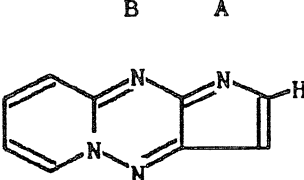
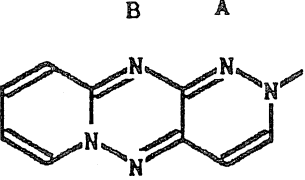
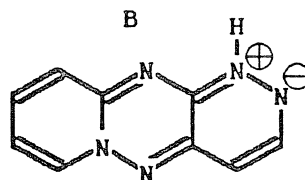
Az antiaromás semleges kék (**121**), és a részben heteroaromás, ikerionos zöld (**123**) aril-vegyületek szintézisét némi módosítással a metil-származékokra is ki tudtuk terjeszteni. E módosítást az tette szükségessé, hogy a metil-hidrazinnál - az aril-hidrazintól eltérően - nem az amino-csoport, hanem a metil-csoportot viselő nitrogénatom a bázikusabb. Ezzel a körülménnyel magyarázható, hogy a **117** só és metil-hidrazin reakciója nem a várt (**120** ill. **121**-gyel analóg) vegyülettípust, hanem egy lépésben a **125**, 1-es pozícióban metilcsoportot tartalmazó, zöld színű ikerionos vegyületet eredményezett. A célkitűzésnek megfelelő "kék-típusú", azaz 2-es helyen szubsztituált izomert oly módon tudtuk csak előállítani, hogy a reagensnek e bázikus nitrogénjét formil csoporttal "blokkoltuk", azaz 1-formil-1-metil-hidrazont alkalmaztunk. E

reagenssel már a várt átalakulást figyelhettük meg, s a 126 közti-termék továbbalakulásával valóban kék színű, 2-metil-helyettesített, antiaromás szerkezetű származék 127 képződött.

Megjegyezzük, hogy mindkét utóbb említett átalakításnál (a 125 és 127 szintézisének) más mellékreakciókat is észleltünk, ezek tárgyalása azonban eltérne az értekezés vezérfonalától. E vizsgálatainkról a közelmúltban részletesen számoltunk be [146,147].

A megfigyelt gyűrűtranszformációk különleges vonásának tartjuk, hogy három, egymástól lényegesen eltérő elektronszerkezettel rendelkező gyűrűvázat: a piros színű semleges aromás pirrolszármazékot (119), a kék semleges antiaromás vegyületeket (121 és 127), valamint a zöld színű, részben heteroaromás gyűrűt tartalmazó ikerionokat (123 és 125) eredményezték. Mindhárom új

12. táblázat

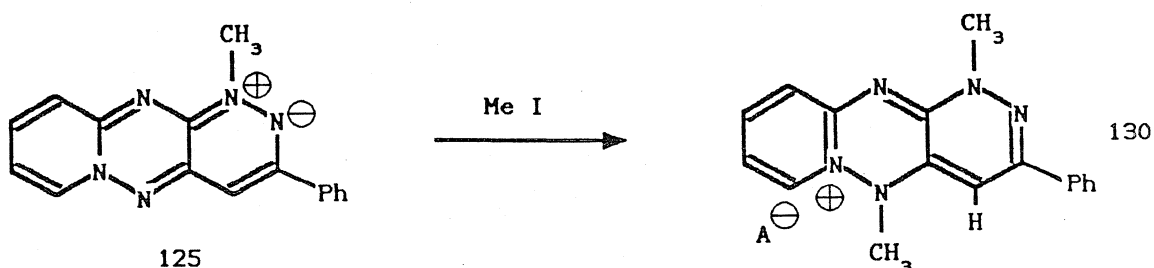
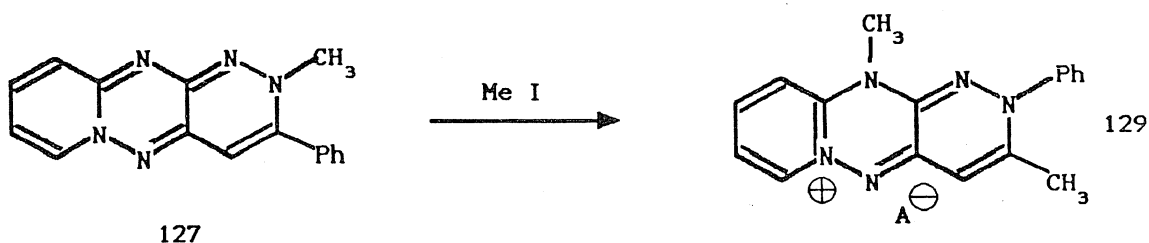
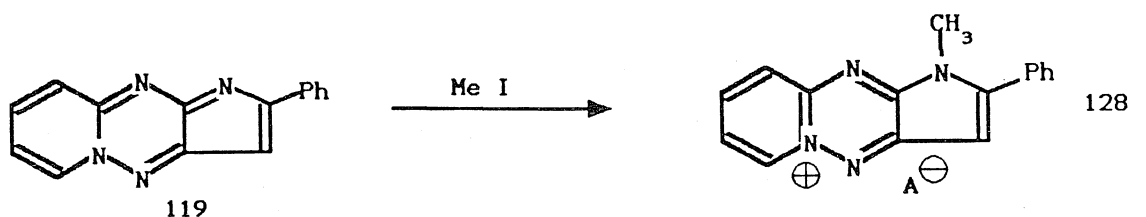
									
	A*	B	C	A	B*	C	A	(B)	C*
$c_{n-HOMO}$	0.25*	0.11	0.20	0.13	0.28*	0.11	0.05	(0.24)	0.24
$c_{HOMO}$	0.22	0.04	0.12	0.11	0.15	0.09	0.12	(0.27)	0.33
$q_{NET}$	-0.15	-0.10	-0.13	-0.04	-0.20	-0.08	-0.12	(-0.29)	-0.27

A gyűrűtranszformációval nyert 119, 127, és 125 triciklusok szelektív alkilezésének megítélése a "módosított FMO-elv" alapján. A számítás egyszerűsítése érdekében a metilcsoportokat hidrogénatomokkal helyettesítettük, így a modellvegyületeket rendre az a, b és c szerkezetek képviselik. A  $c_{HOMO}$ ,  $c_{n-HOMO}$  és a  $q_{NET}$  adatokat AM1 módszerrel [120] meghatározott pályákból számítottuk. 158, 162 ill. 147 SCF iterációt végeztünk teljes geometria-optimalizálással. A c vegyület B centrumára számított értékek csak a teljesség igénye miatt szerepelnek: e helyen nem számolhatunk alkileződéssel, mivel az ilyen szubsztitúció kétszeresen pozitív kationt eredményezne, mely minden bizonnyal az általunk alkalmazott metil-jodidnál is aktívabb metilezőszerként lépne fel.

gyűrűrendszer 3-3 alkilezhető nitrogénatomot tartalmazott, és az ilyen irányú reakciókészség megfigyelése az előzőekben már ismertetett kutatásunk (v.ö. 3.a., 4.a. és 4.c. fejezetek) tükrében különösen érdekesnek tűnt. A könnyebb szerkezetmegállapítás céljából a kondenzált piridazin-vegyületeknél a metil-származékokat (125, 127) választottunk ezekhez az alkilezési vizsgálatokhoz.

A kondenzált hetero-rendszerek alkilezésének megítélésére kidolgozott, a nitrogén kötetlen elektronpárjának sűrűségén alapuló módszerünk ("módosított FMO-elv") teljesítőkéességét kívántuk ezúttal oly módon próbára tenni, hogy az alkilezési kísérletek elvégzését megelőzően fontolóra vettük a más esetekben mérvadónak talált paramétereket, mindenekelőtt az un.  $c_{n-HOMO}$  koefфициenseket. A három modellvegyületre számított értékeket ( $c_{n-HOMO}$ , valamint összehasonlítás céljából  $c_{HOMO}$  és  $q_{NET}$ ) a 12. táblázatban (77.o.) foglaltuk össze. Mindhárom paraméter esetében csillaggal jelöltük meg azt a támadáspontot, melynek reakciója az n-HOMO pálya számértékei alapján várható.

Megjegyezzük, hogy a 125 ikerion B pozíciójának alkileződését eleve el kell vetnünk, mivel az így képződő származék a gyűrűben két pozitív töltést tartalmazna. Ilyen vegyület ha átmenetileg képződik is, azonnal továbbalakul: maga is mint aktív "metilezőszer" lépne további reakcióba.



A metil-jodiddal végzett alkilezési kísérletek mindhárom esetben egységes termékeket eredményeztek, melyeket jó hozammal (kb. 70%) tudtunk izolálni. A három modellvegyület - érdekes módon - három különböző nitrogénatomjával vettek részt a szelektív átalakulásokban, s három újabb színes, sószerű vegyület képződött. Így a 119 kondenzált pirrol-származékból a sárga színű 1-metil só (128), a kék semleges 127-ből a bíbor színű 11-metil vegyület (129), a 125 zöld ikerionból pedig a narancssárga, 5-metil származék (130) képződött [149].

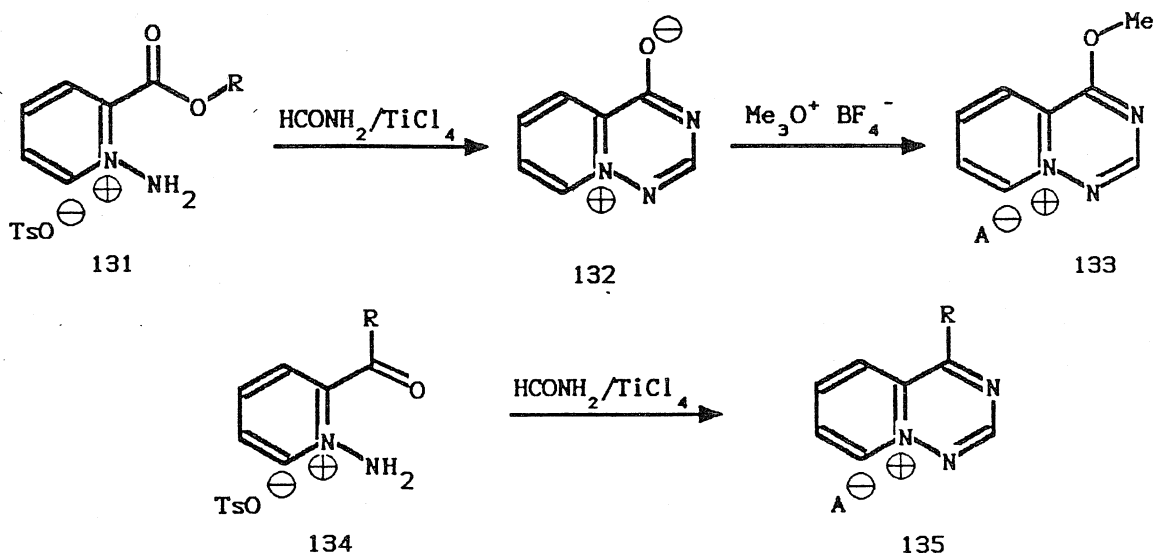
A kísérleti eredményeket a 12. táblázat előrejelzéseivel összevetve azonnal kitűnik, hogy a gyűrű-nitrogének kötetlen elektronpárját reprezentáló n-HOMO pálya koefficiensei ezúttal is kielégítő korrelációban vannak az észlelt átalakulásokkal: mindhárom esetben a legnagyobb  $c_{n-HOMO}^2$  értékű nitrogén alkileződését tapasztaltuk. Ezzel további alátámasztását nyújtottunk a kötetlen elektronpárokat reprezentáló n-HOMO pálya-koefficiensek jelentőségének. Rá kell azonban mutatnunk arra, hogy ez utóbbi három esetben a  $c_{HOMO}$  értékek is a valós reaktivitási sorra engednek következtetni. Ilyen egyezést már más esetekben is észleltünk, de éppenúgy beszámoltunk ennek ellenkezőjéről is (v.ö. 57.o.). Az n-HOMO pályára számított értékek azonban minden eddig vizsgált eset alapján megbízhatónak tűnnek a sík- vagy közel síkalkatú gyűrűvázakon végbemenő alkilezések szelektivitásának megítélésére.

### 5.c. N-amino- $\alpha$ -izokinolil ketonokból kiinduló szintézisek

Az előzőekben már szóltunk a pirido[1,2-b]-as-triazinium rendszer (98), valamint két különbözőképpen anellált benzológja (100, 102) terén elért eredményeinkről. E helyen azokról az erőfeszítésekről számolunk be, melyek a hídfő-nitrogént tartalmazó pirido-as-triazinium vázak egy másik lehetséges esetének, a [2,1-f] kondenzált gyűrűrendszernek (ld. 25. ábra, 63.o.) előállítására irányultak.

A szóbanforgó heteroaromás gyűrűváz szintézisét először Bátori és Messmer publikálták [148]: A 2-piridil-karbonsavészter N-aminálásával nyerhető 131 tozilátsót formamiddal 132 ikerionná alakították, melynek speciális alkilezése (trimetil-oxóniumsóval)

a **133** heteroaromás metoxi-sót eredményezte. Hasonló gyűrűzárást lehetett N-amino-ketonokkal (**134**) is kiváltani, flymódon az 1-es pozícióban megfelelő R szubsztituenst tartalmazó heteroaromás só (**135**) képződött.



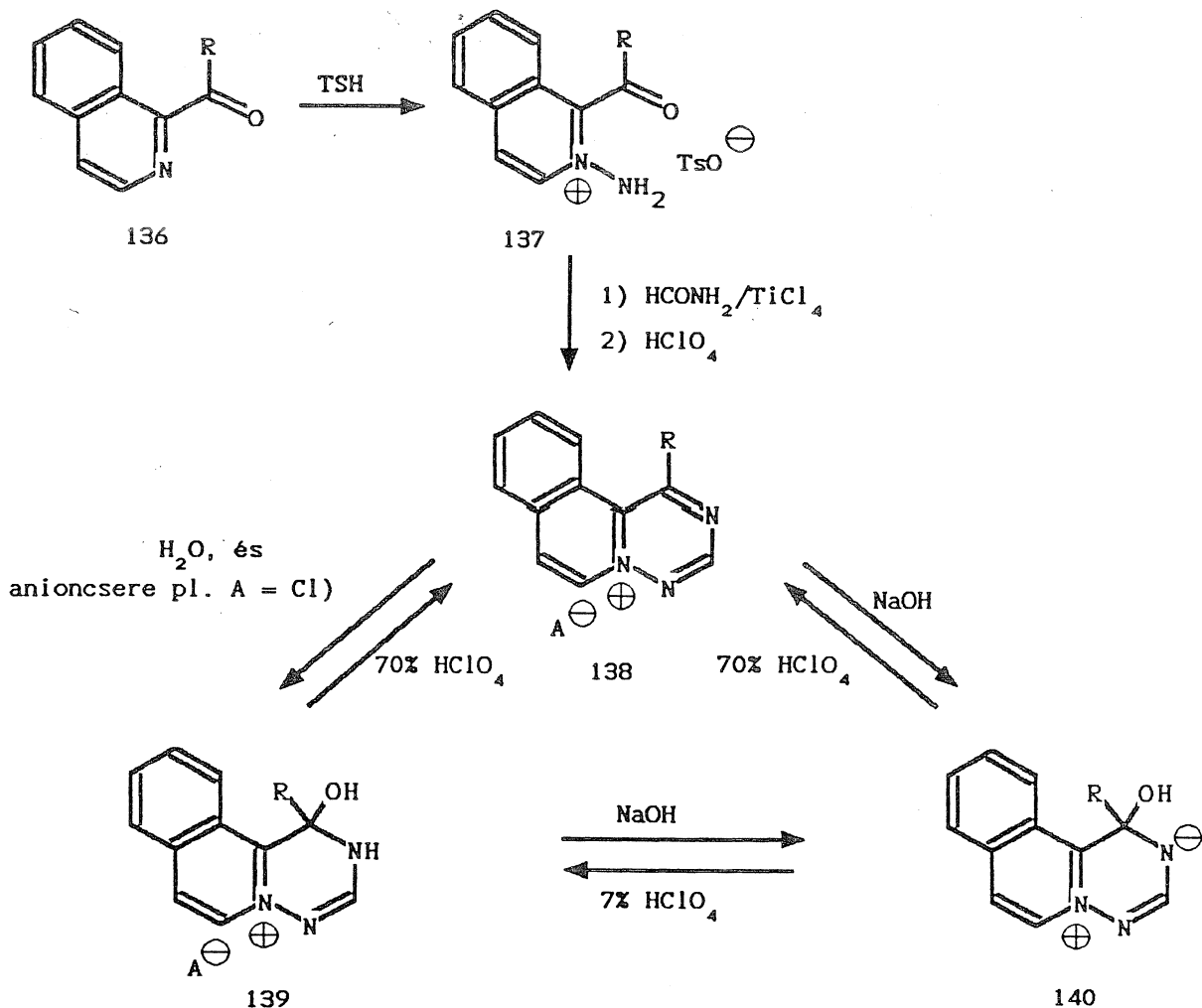
A kétgyűrűs pirido[2,1-f]-as-triazinium gyűrűváz sikeres kiépítése (**133** ill. **135** szintetizálása) után annak benzológjai előállítására törekedtünk, s ismét hangsúlyt helyeztünk arra, hogy különböző anellációjú vázakat hasonlíthassunk össze. Az alábbiakban ezért az anguláris as-triazino[6,1-a]izokinolinium és a lineáris as-triazino[1,6-b]izokinoliniumsó szintézisét és az új gyűrűváz néhány figyelemre méltó reakciókészségét mutatjuk be.

### 5.c.1. Az anguláris as-triazino[6,1-a]izokinolinium rendszer

Az 1-izokinolil ketont (**136**) könnyen lehetett N-aminálási reakcióba vinni, s a képződő tozilát só (**137**) formamiddal megfelelő vízelvonószert jelenlétében a várt új heteroaromás gyűrűrendszert (**138**) szolgáltatatták [150, 156, 157] "aromás sók" formájában.

A perklorátsó alakjában izolált termék spektrumadatai (infravörös, <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR szinképei) a **138** (A = ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>) szerkezetet teljes mértékben alátámasztották. Egy más irányú próbálkozásunk (biológiailag aktív származékok preparálása) során azonban, amikor a **138** són anioncserét hajtottunk végre (halogenid formájában állítottuk elő), kitűnt, hogy az így kapott termék kovalens hidrát szerkezetű (**139**) - röviden: "hidrátsó". Kimutattuk továbbá, hogy a **139** hidrát





Megjegyezzük, hogy kezdetben formamid és foszforoxiklorid elegyét találtuk alkalmasnak a gyűrűzárás megvalósítására, azonban az ilyen körülmények között képződő nagy feleslegű hidrogén-cianid, főként nagyobb tételek előállításánál, arra késztetett bennünket, hogy e módszert módosítsuk. Erre irányuló kísérleteink során megállapítottuk, hogy foszfor-oxiklorid helyett titán-tetrakloridot alkalmazva [150-153] hidrogén-cianid már nem fejlődik, de a kívánt átalakulás végbemegy. E szerencsés megoldást preparatív szempontból is figyelemre méltónak tartjuk. Ugyanakkor ismeretes olyan eljárás is [197], mely során speciális körülmények között - lúgos közegben - a titán-tetraklorid alkalmas a savamidok nitrillé történő átalakítására.

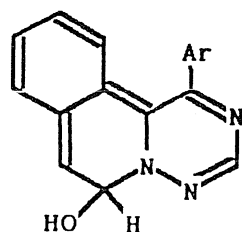
és a **138** aromás só formák között egyensúly áll fenn, mely csak néhány esetben tolódik el a **138** forma irányába és általános esetben a hidrátforma (**139**) dominál [150-157]. Hasonló hidrátképződést figyelhattunk meg tehát ennél a gyűrűváznál is, mint a korábbiakban tárgyalt esetben (ld. 68. old.).

Váratlan megfigyeléshez vezetett azonban a heteroaromás só (**138**) reakciója lúggal. Korábbi kísérleteink alapján azt valószínűsítet-

tük ugyanis, hogy valamely, a nitrogén pozitív töltése által aktivált pozícióban (a vegyérték-módszer nyelvén: olyan helyen, ahol a pozitív töltés határszerkezetben kialakulhat) megy végbe a nukleofil támadás. A várakozással ellentétben azonban a hidroxilionnal végzett átalakítás a stabilisan izolálható **140** ikeriont eredményezte, azaz az aromás **138** kation oly módon reagált, hogy a hidroxilion reagens az 1-es pozíción addicionálódott. Ugyanaz az ikerion (**140**) képződött a **139** hidrátsó lúgos kezelésével is: ez esetben a reagens mint protonelvonó bázis szerepelt. Hármas (**138**, **139**, és **140** közötti) egyensúlyt figyelhettünk meg tehát, hiszen a három forma bármely párja között egyensúlyi átalakulást tudtunk kimutatni, mely a pH változtatásával érzékenyen eltolódott [150-157].

#### 10. Táblázat

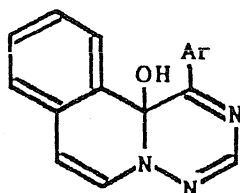
Az as-triazino[6,1-a]izokinoliniúmsóból (**138**) képezhető pszeudobázisok (a, b, c) összenergiáinak, valamint a **138** kation nukleofil reakciókra érzékeny centrumaira számított paraméterek ( $c_{LUMO}$ ,  $q_{NET}$ ) összehasonlítása PM3 módszerrel [179]. A geometria-optimalizálást molekula-mechanikai módszerrel (MMX) [196] végeztük.



(a)

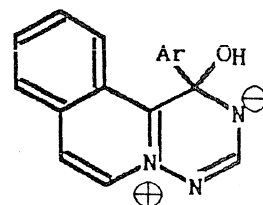
számított  
összenergiák:

-1925 eV



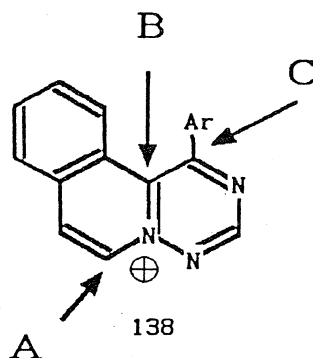
(b)

-1816 eV



(c)

-1927 eV

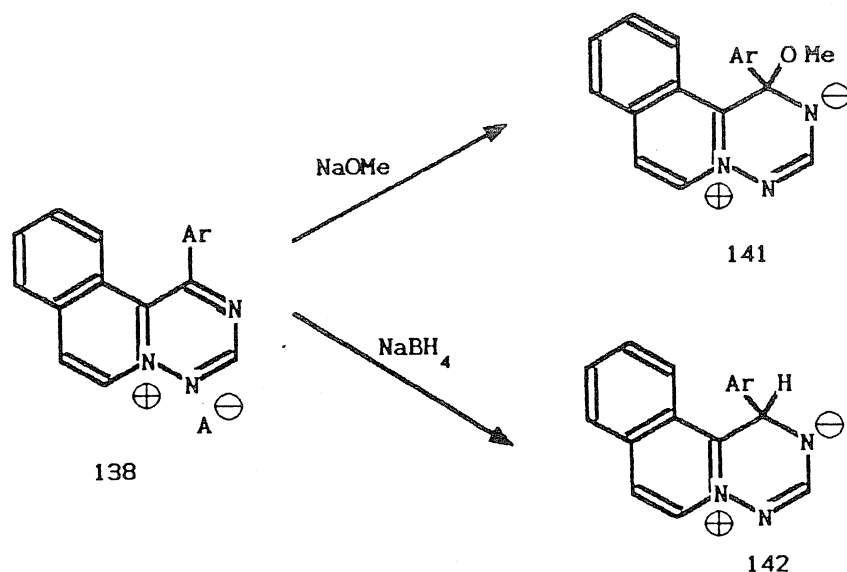


pozíció	$c_{LUMO}$	$q_{NET}$
A	0.08	+0.12
B	0.32	+0.10
C	0.37	+0.09

A váratlan reakciókészséget: a nukleofil reagens támadását a **138** kation 1-es szénatomján ezúttal is kielégítően tudtuk magyarázni az FMO elmélettel. A 10. táblázatban az (a), (b) és (c)

pszeudobázisok összenergia-értékeit hasonlítottuk össze, s ebből látható, hogy a kísérletileg észlelt (c) szerkezet rendelkezik a legkedvezőbb energiaszinttel.

Amennyiben azonban kérdőre vonnánk a (c) egyensúlyi képződését (pl. oldhatatlanság következtében végbemenő azonnali kiválás), az az kinetikusan kontrollált reakciót tételezünk fel és a kiindulási vegyület (138) elektroneloszlását vesszük figyelembe, akkor is hasonló eredményhez jutunk. A 10. táblázat (ld. 85. o.) az aromás rendszer szénatomjaira számított  $c_{LUMO}$  koefficienseket és netto töltéseket is tartalmazza. Az adatok összehasonlításából kitűnik, hogy az 1-es pozíció ("C") mindkét paraméter tekintetében kiemelkedő, az itt végbemenő nukleofil addíció ezen eredmények alapján indokolt.

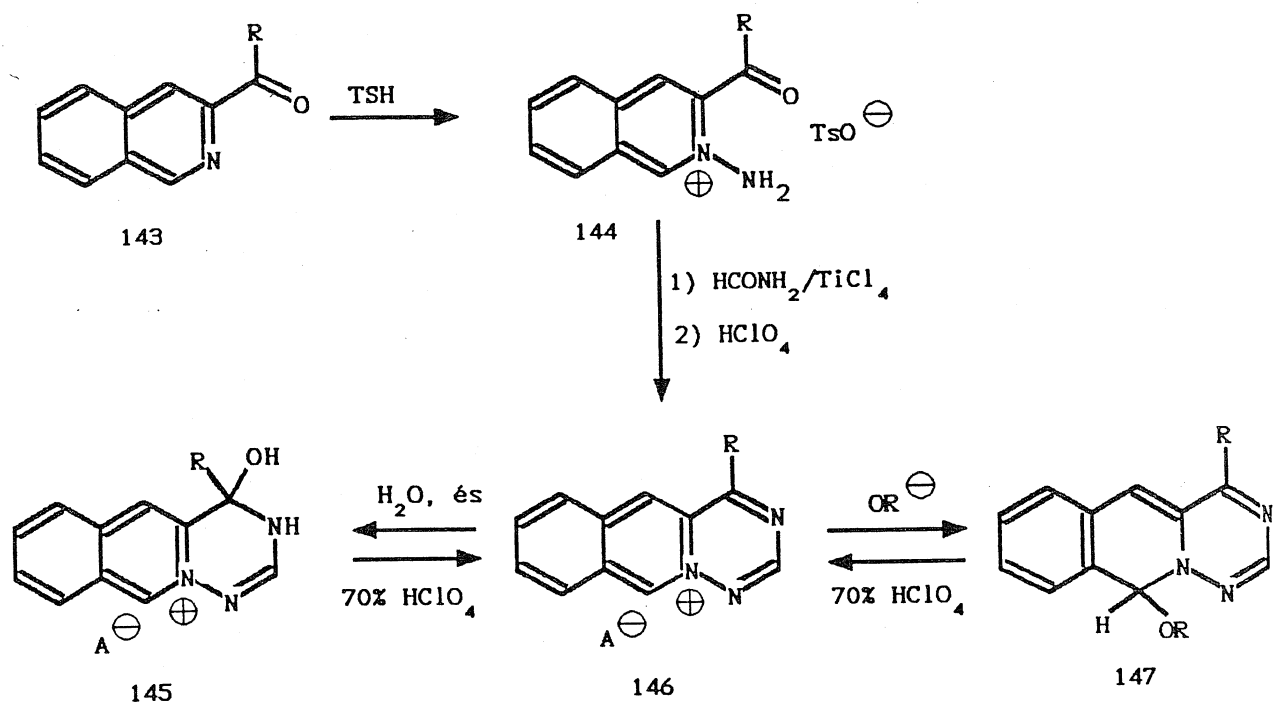


Az 1-es szénatom nukleofilérzékenysége más reagensek alkalmazásakor is érvényesült, így nátrium-metiláttal és borohidriddel szintén az az 1-helyettesített származékokat (141 ill 142) nyertük. Különösen figyelemre méltó a borohidrid alkalmazása, mivel a hidrid-anion irreverzibilisen épül be, így a 142 származékban a kialakult dihidro forma stabilizálódott.

### 5.c.2. A lineáris as-triazino[1,6-b]izokinolinium gyűrűrendszer

Az angulárisan kondenzált 138 kationnak megfelelő lineáris gyűrűvázú as-triazino[1,6-b]izokinoliniumsó (146) szintézisét a 3-izokinolil ketonból (143) kiindulva, az anguláris esethez (119)

hasonlóan lehetett megvalósítani [150, 156, 157]. Minthogy az anguláris gyűrűváznál (138) kovalens hidrát só (139) képződését tapasztaltuk, e lineárisan anellált izomernél (146) is számítottunk hasonló jelenségre, és az új gyűrűrendszert ezért többféle típusú anionnal is előállítottuk.



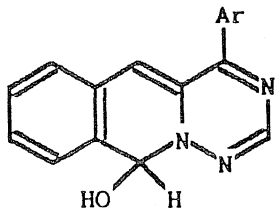
A termékek NMR és infravörös spektrumai egyértelműen jelezték, hogy a kovalens hidrát itt is képződik. A részletes CMR vizsgálat kimutatta továbbá, hogy az OH csoport kapcsolódási helye az előbbi esethez hasonlóan az 1-es szénatom, azaz 145 képződött. Az aromás sót (146) és a hidrát sót (145) bázissal (pl. nátrium-etiláttal) kezelve ezúttal is mindkét esetben azonos termék keletkezett, azonban az izolált mélyvörös kristályos anyag szerkezete (pl. 147) eltért az anguláris esethöz tapasztaltaktól. Nem ikerionos (146 típusú) terméket, hanem stabil semleges pszeudobázist nyertünk, mely a belépő csoportot (pl. R = etil) egy, a hidrát sóétól eltérő helyen: a 6-os szénatomon tartalmazta.

A három forma: a halványsárga aromás vegyület (146), a színtelen hidrát só (145) és a vörös pszeudobázis (147) ezúttal is pH-függő egyensúlyt alkottak, azzal az eltéréssel azonban, hogy a belépő csoportnak a 145-ben és 147-ban észlelt eltérő pozíciója folytán ezúttal a hármas egyensúly a felrajzolt kollineáris módon áll fenn, míg a [6,1-a] típusú, angulárisan kondenzált esetben hármas egyensúlyt (ld. 81.o.) trianguláris képletsor jellemzi.

A lineáris gyűrűváznak (146) az anguláris izomerhez (138) viszonyított megváltozott reakciókészségét a heteroaromás gyűrűváz (146) elektroneloszlásával kíséreltük meg alátámasztani. A 11. táblázatban az ide vonatkozó számítási eredményeinket foglaltuk össze.

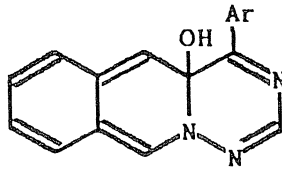
#### 11. táblázat

Az as-triazino[1,6-b]izokinoliniumsóból (146) képezhető pseudobázisok összenergiáinak, valamint a 146 kation nukleofil reakciókra érzékeny centrumaira PM3 módszerrel [179] számított paraméterek ( $c_{LUMO}$ ,  $q_{NET}$ ) összehasonlítása. Geometria-optimalizálás MMX módszerrel [196].



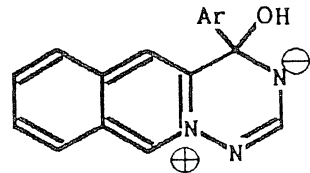
(a)

-1927 eV



(b)

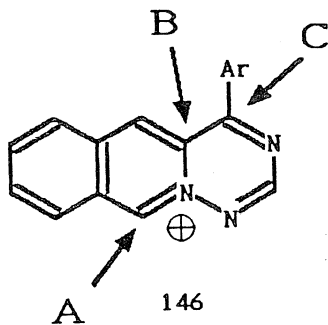
-1809 eV



(c)

-1925 eV

számított  
összenergiák:



146

pozíció	$c_{LUMO}$	$q_{NET}$
A	0.30	+0.25
B	0.06	+0.09
C	0.28	+0.22

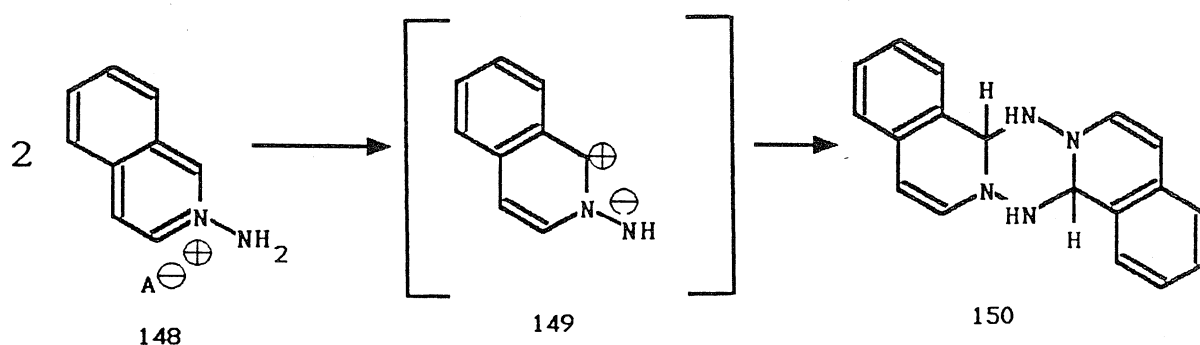
Mint a táblázat felső részében látható, a három szóbjövő pseudo-bázis-variáns energiáinak összehasonlítása alapján az (a) izomer képződése mellett foglalhatunk állást, hiszen a c már kis mértékben, a b pedig jelentősen nagyobb energiataralommal rendelkezik. A 146 kationra számított paraméterek ( $c_{LUMO}$  és  $q_{NET}$ ) szintén hasonló következtetést engednek meg, és a kísérletileg észlelt támadáspontot valószínűsítik.

#### 5.c.3. Dimerizációk

Az előző két fejezetben (5.c.1. és 5.c.2.) leírt szintézisek kiinduló anyagai: az N-amino- $\alpha$ -izokinolil-ke-ton-tozilátok (134,

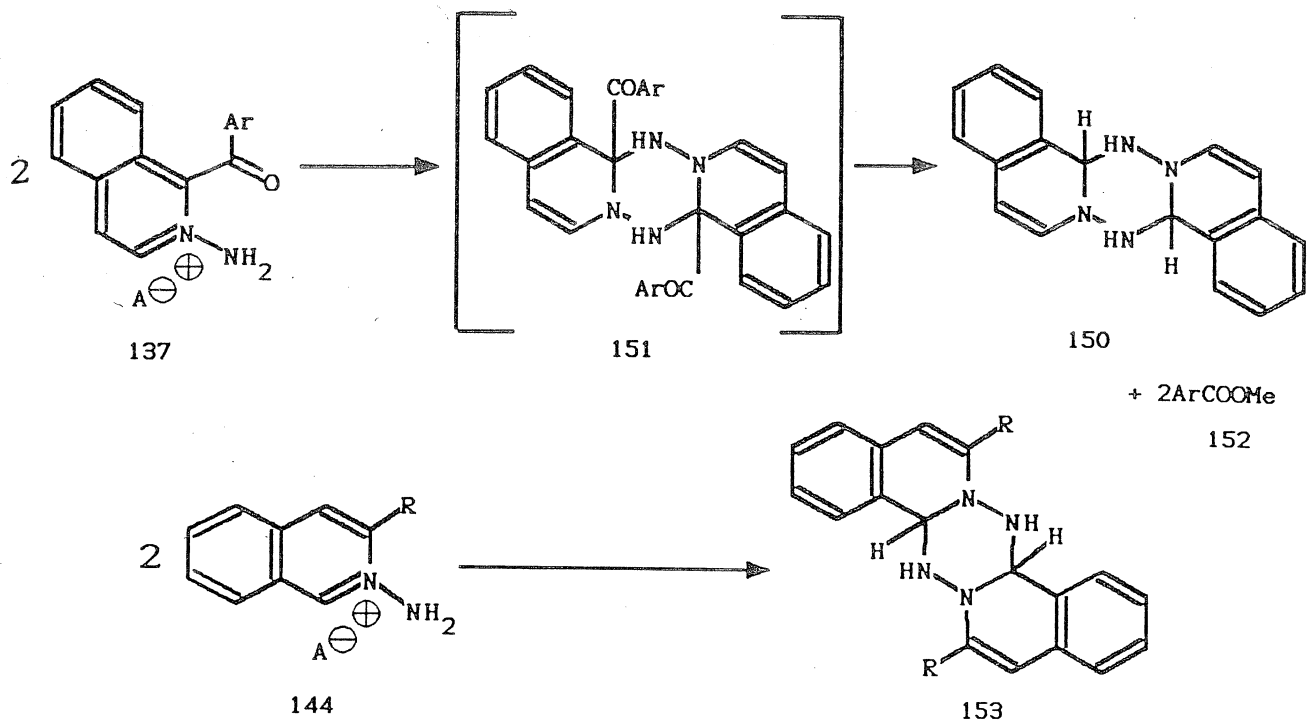
137, 144), melyeket laboratóriumunkban állítottunk elő első ízben, önmagukban is érdekes kémiai viselkedésű (elektrofil és nukleofil centrumokat egyaránt tartalmazó) vegyületeknek mutatkoztak. Dimerizációs reakciókészségük felismeréséhez egy véletlen kísérleti megfigyelés vezetett: a 137 tozilátsó (A=TsO) metanolos oldatát lúggal reagáltatva azonnali csapadékkiválást és aromás illat keletkezését észleltük.

Huisgen munkásságából már korábban ismert volt [182, 183], hogy N-amino-izokinoliniumsók (pl. 148) lúg hatására iliddé (149) alakulnak, és e reaktív 1,3-dipólus dimerizálás közben azonnal gyűrűt zár, így tetrazin (150) képződik.



A 137 N-amino-ke-tonból metanolos lúggal képződött csapadékról megállapítottuk, hogy az ismert, Huisgen által leírt, tetrazingyűrűt tartalmazó dimer keletkezett (150), így tehát a ke-ton oldalláncot (Ar-C=O) már nem tartalmazta. A termék szerkezetének ismerete alapján az átalakulásra valószínű mechanizmust fogalmazhatunk meg: bázis hatására a 151 reaktív átmeneti terméknek kellett keletkeznie, melyből metanolízis vezetett a 150 dimerhez, s a reakcióban a jellegzetes aromájú metilbenzoát (152) szabadult fel [158].

Érdekes összehasonlításra adott módot a 137 pozicionális izomerjének: a 2,3-diszubsztituált 144 N-amino sónak hasonló körülmények között észlelt átalakulása. Az ezúttal is rosszul oldódó csapadékként keletkező termék itt is dimer szerkezetűnek bizonyult (153), e dimer azonban a ke-ton részt is tartalmazta, azaz a Huisgen-féle dimerizáció a ke-ton lánc leszakadása nélkül ment végbe [158].



Ez a kísérletsorozat az N-amino-izokinolin-ketonokkal kapcsolatban ismét rávilágít az izokinolin gyűrűváz egyik jellegzetes reakciókészségére: az 1-es pozíció fokozott nukleofil-érzékenységére. Az átmeneti termékként képződő 1,3-dipól (pl. 149) nukleofil centruma a reakciópartnert mindkét esetben, a szubsztituáltságtól függetlenül, az 1-es pozícióban támadta meg.

## 6. KIRÁLIS GYŰRŰVÁZHOZ KONDENZÁLT HETEROAROMÁS VEGYÜLETEK SZINTÉZISE ÉS CIRKULÁRIS DIKROIZMUSA

Az irodalmi bevezetőben (ld. 2.f.) már utaltunk arra, hogy azokkal a kutatásokkal, melyekről ebben a fejezetben szólunk, a heteroaromás vegyületek kiroptikai sajátosságainak további megismeréséhez igyekeztünk hozzájárulni. Ráműtattunk továbbá arra, hogy az inherensen akirális heteroaromás kromofor ilyen irányú vizsgálata csak oly módon lehetséges, hogy ha gondoskodunk a kromofor királis környezetének megteremtéséről. A királis vegyületek Moscowitz-féle csoportosításán [160] alapuló Snatzke-féle zóna elvet [161] tekintetbe véve olyan modellvegyületeket kellett szintetizálnunk és vizsgálat tárgyává tennünk, melyeknél a kiralitás centruma az un. 2. szférában helyezkedik el, azaz a heteroaromás gyűrűhöz közvetlen kapcsolódó szerkezeti rész hordozza a kiralitást. Csak így várható ugyanis, hogy az akirális kromofor a királis környezetbe kerülve jól észlelhető Cotton-effektust eredményezzen.

A fenti megfontolások alapján úgy tűnt, hogy a megfelelő királis környezetet kínáló 2. szféra szerepét a transz-dekalin gyűrűváz kielégítően töltheti be. E merev gyűrűrendszer nemcsak a kiralitás iránt támasztott feltételt teljesíti, hanem a fennálló szimmetria-sajátága ( $C_{2v}$ ) folytán egyes kiválasztási szabályok érvényesülésének megfigyelését is lehetővé teszi. A karboaromás vegyületek (benzolszármazékok) sorában sikeresen állítottak elő korábban dekalinnal kondenzált származékokat [162, 172], és e modellvegyületek szisztematikus vizsgálatával a kiroptikai tulajdonságok és a térszerkezet összefüggésében számos új felismerést publikáltak.

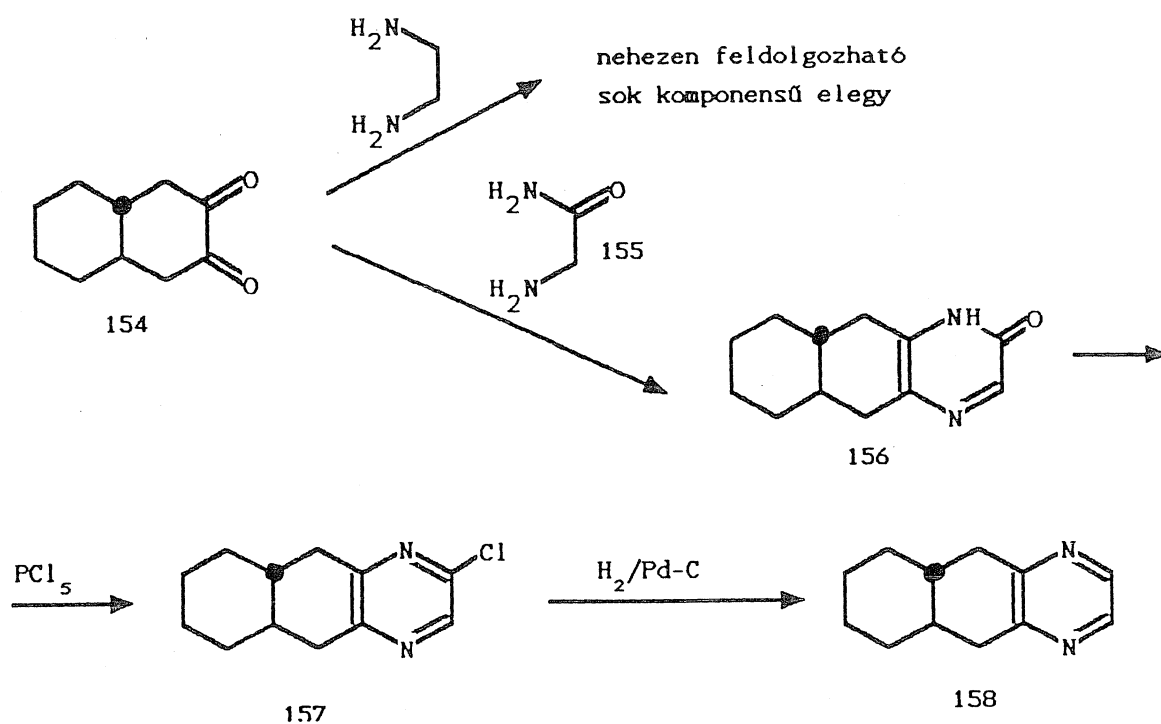
A karboaromás vegyületek körében elért sikeres kutatások a heteroaromás származékok terén is hasonló modellvegyületek előállítására és vizsgálatára ösztönöztek bennünket. Az alábbiakban először az új származékok szintézisére irányuló eredményeinket ismertetjük, majd ezt követően elemezzük az észlelt kiroptikai tulajdonságokat.



## 6.a. Szintézisvariációk és megvalósítások

A dekalin váznak mint az aromás gyűrűhöz kondenzált, kiralitást biztosító környezetnek megválasztása eleve azt jelentette, hogy diszubsztituált heteroaromás vegyület szintézisét terveztük. E szubsztitúció (vagyis maga az anelláció) és a dekalingyűrű szimmetriáját tekintve ezért kiemelt fontosságúnak tartottuk az olyan heterociklusok vizsgálatát, melyek e szimmetriát továbbra is megtartják, azaz a heteroatom megjelenésével a teljes molekulában fennmarad az eredeti szimmetriatulajdonság. Ez a megfontolás vezetett bennünket először a pirazin-származékok vizsgálatához.

Dekalinnal kondenzált pirazin előállítására kézenfekvő módszerként kínálkozott a 2,3-dekalin-dion (154) és etiléndiamin kondenzációja, majd a képződő termék oxidációja. Úgy találtuk azonban [163], hogy ebben az átalakításban csak nehezen feldolgozható, polimer-szerű termék képződik, így a célzott szintézisre ez az út nem alkalmas.



Járhatónak bizonyult ugyanakkor egy, a pirazinonok előállítására ismert [164] gyűrűzáró módszer: a 154 dioxo vegyület glicinamiddal (155) lúgos közegben könnyen reakcióba lépett, és jó hozammal a (156) pirazinon képződött. E vegyület rutinszerű átalakítása 157 klórvegyületté, majd a katalitikus hidrogénezéssel végzett reakció

a kívánt végtermékhez, a **158** oktahidro-benzo[g]kinoxalinhoz vezetett.

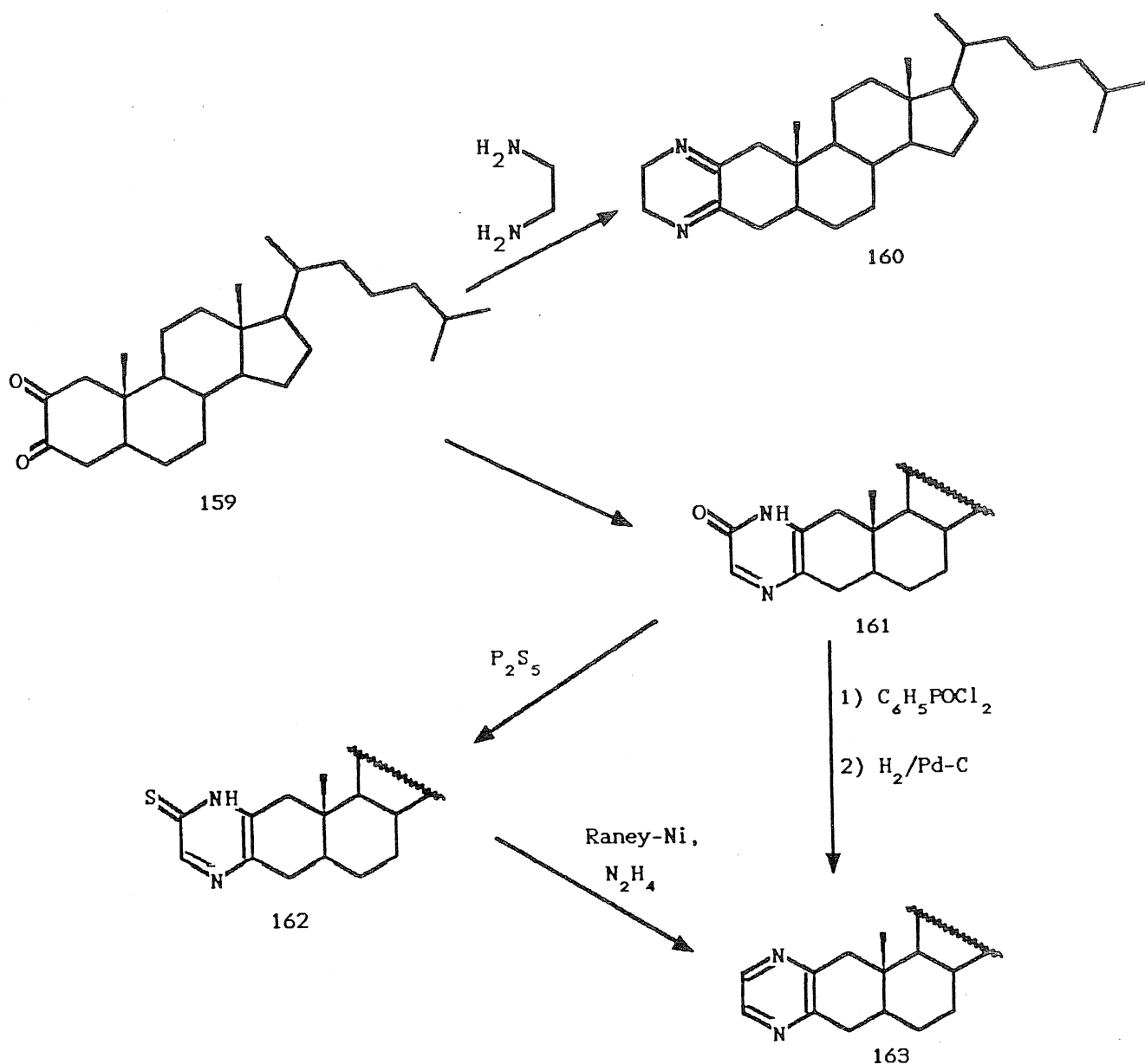
E szintézist az eredeti célkitűzésünk számára azonban úgy kellett megvalósítanunk, hogy a végterméket optikailag aktív formában izoláljuk. Ennek a kívánalomnak úgy tettünk eleget [165], hogy a **156** közti terméket kámfor-szulfonsavas sóján keresztül (annak 23-szoros átkristályosításával, majd visszaalakításával) rezolváltuk. Az így nyert jobbra forgató enantiomert (+**158**) hidrolízissel és azt követő lúgos peroxidos bontással egy, az irodalomban leírva [166], ismert abszolút konfigurációjú vegyületté alakítottuk, s ílymódon a +**158** abszolút konfigurációját (5aS, 9aS) megállapíthattuk [165].

Bár a fenti út sikerrel vezetett el a kívánt pirazin-származékhoz, a hosszadalmas és tekintélyes anyagvesztéssel járó rezolválási eljárás miatt alkalmatlannak látszott arra, hogy több más heteroaromás rendszerre is kiterjesszük. E megfontolás ösztönözte bennünket arra, hogy más, könnyebben hozzáférhető modellvegyület után kutassunk.

Ilyen irányú törekvéseink folytán került sor a kolesztán váz gyűrűjéhez kondenzált heteroaromás vegyületek szintetézisére [167, 169, 171]. Az optikailag eleve aktív koleszterin-származékokból kiinduló szintézisutak ílymódon közvetlenül optikailag aktív termékeket eredményeztek, melyektől azt vártuk, hogy az eredetileg tervezett dekalin-analógokhoz hasonló kiroptikai tulajdonságokkal rendelkeznek. A kolesztán váz A és B gyűrűje ugyanis, melyek a heteroaromás rész közelében helyezkednek el, eltekintve a C-10-hez kapcsolódó metilcsoporttól a kívánt szimmetriájú transz-dekalin vázat képviselik, s e szimmetriát csupán a távolabbi C és D gyűrűk, valamint a C-17-hez kapcsolódó hosszú alkil lánc bontja meg. E módosított szintézis-stratégia folytán természetesen a lecsökkent szimmetria által előidézett esetleges változások megfigyelése is vizsgálataink előterébe került.

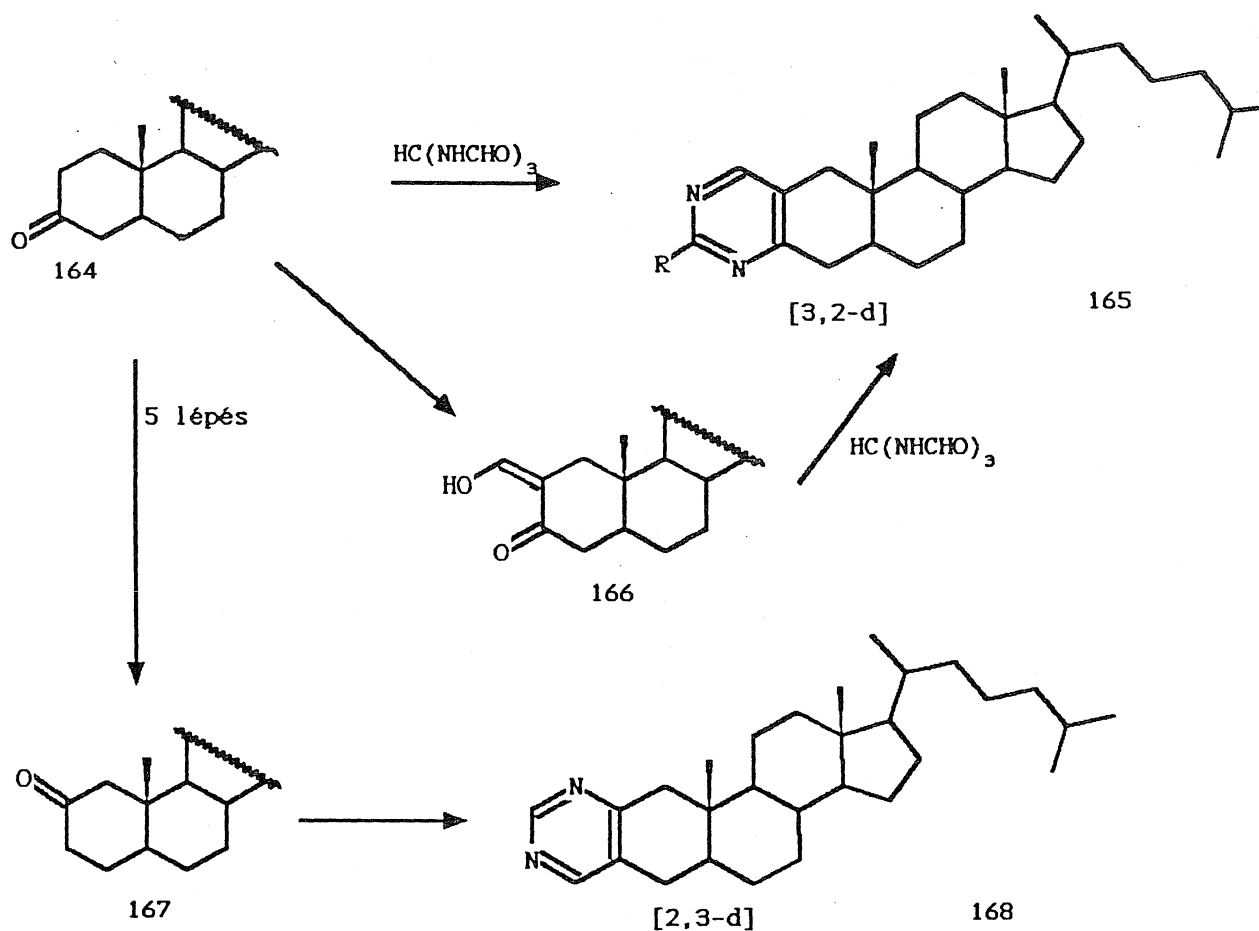
Az 5 $\alpha$ -kolesztán-2,3-dionból (**159**) kiindulva a dekalin váz esetében sikerrel alkalmazott reakcióutat valósítottuk meg. Bár etilén-diaminnal ezúttal a **160** egységes, kristályos dihidro-pirazin származék

zékot tudtuk izolálni, ennek heteroaromás pirazin-derivátummá való oxidációja még erélyes körülmények között sem sikerült. Ezzel szemben a glicinammal végzett gyűrűzárással a **161** pirazinont nyertük, melyből két út is kínálkozott a **163** célvegyület elérésére: a már ismert (v.ö. 89.o.), klór-vegyület szintézisén és annak redukcióján keresztül, valamint a **162** tion-származék előállításán át, melyet speciális körülmények között szintén a **163** pirazinná lehetett redukálni [167].



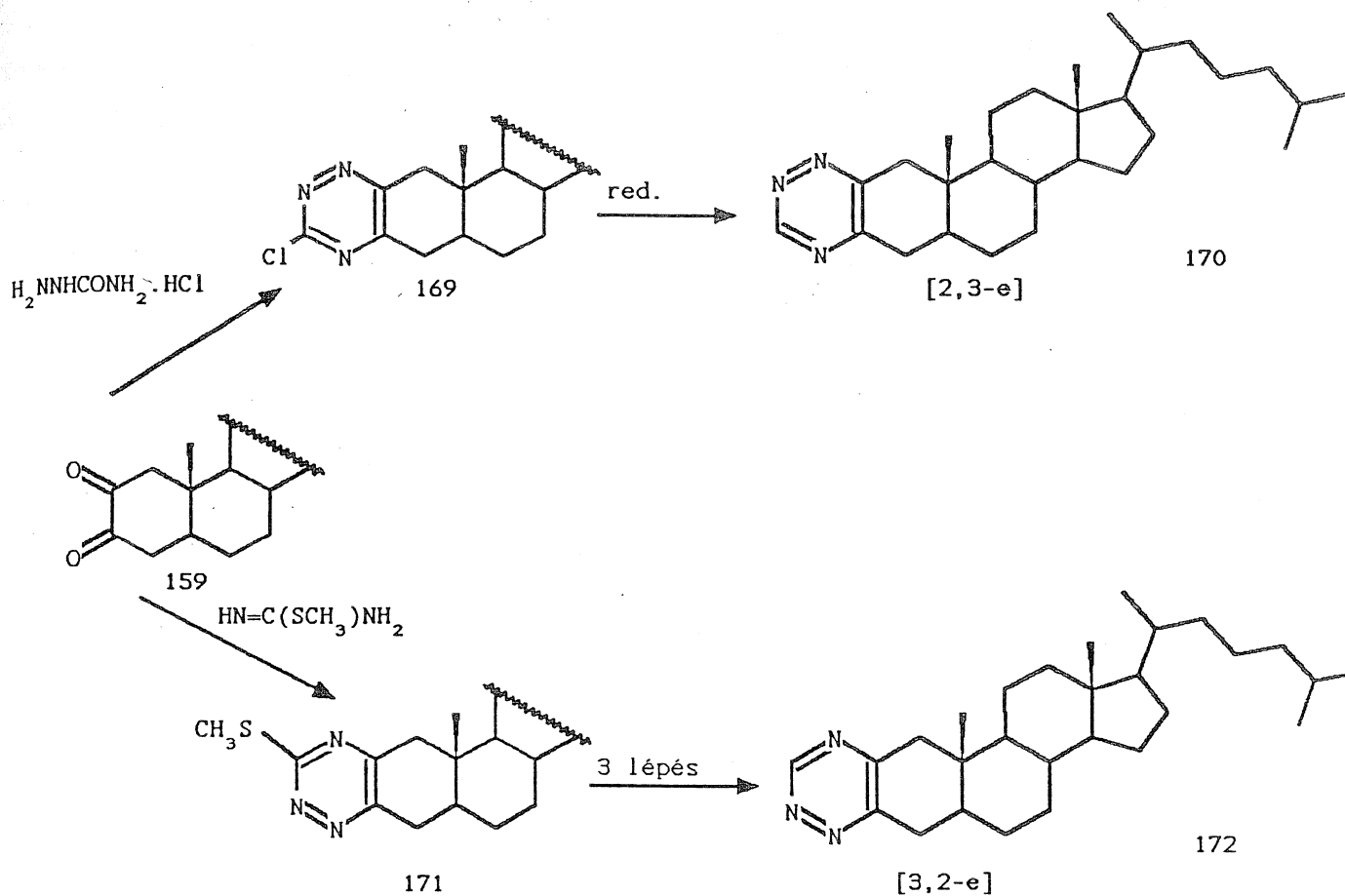
A kolesztán vázhoz kondenzált heteroaromás vegyületek sorát a továbbiakban két gyűrűváz-párral: két izomer kolesztano-pirimidin-nel, valamint két, szintén izomer, kolesztano-as-triazinnal gyara-pítottuk.

A kondenzált pirimidin-gyűrű szintézisének a 3-kolesztanonból (164) indultunk ki. Brédereck eljárását követve [168] tris-formamido-metán reagenssel sikeresen - bár gyenge hozammal - juthatunk el a 165 [3,2-d] kondenzált rendszerhez. Ugyanezt a terméket eredményezte a 166 hidroximetilén származékon keresztül vezető, szubsztituensek beépítésére is alkalmas reakciót [169] is. Érdekes összehasonlításra adott lehetőséget a 165-tel izomer, [2,3-d] kondenzált gyűrűrendszer (168) szintézise. E gyűrűvázhoz



úgy juthattunk el, hogy a kolesztán-3-ont (164) irodalmi leíratok alapján öt lépésben a 2-oxo izomerré (167) alakítottuk, melyből kiindulva az előző reakciósor analógiáját valósítottuk meg.

A másik gyűrűváz-pár: a kolesztano-as-triazinok szintéziséhez ismét a kolesztán-2,3-dion (159) kínálkozott alkalmas kiindulási vegyületnek. Az irodalomban leírt analógiákat felhasználva a 159 dioxo vegyületet szemikarbazid-hidrokloriddal közvetlenül a 169 3'-klór-as-triazinná alakítottuk, melynek redukciója vezetett a [2,3-e] kondenzált, szubsztituátlan as-triazinhoz (170) [171].



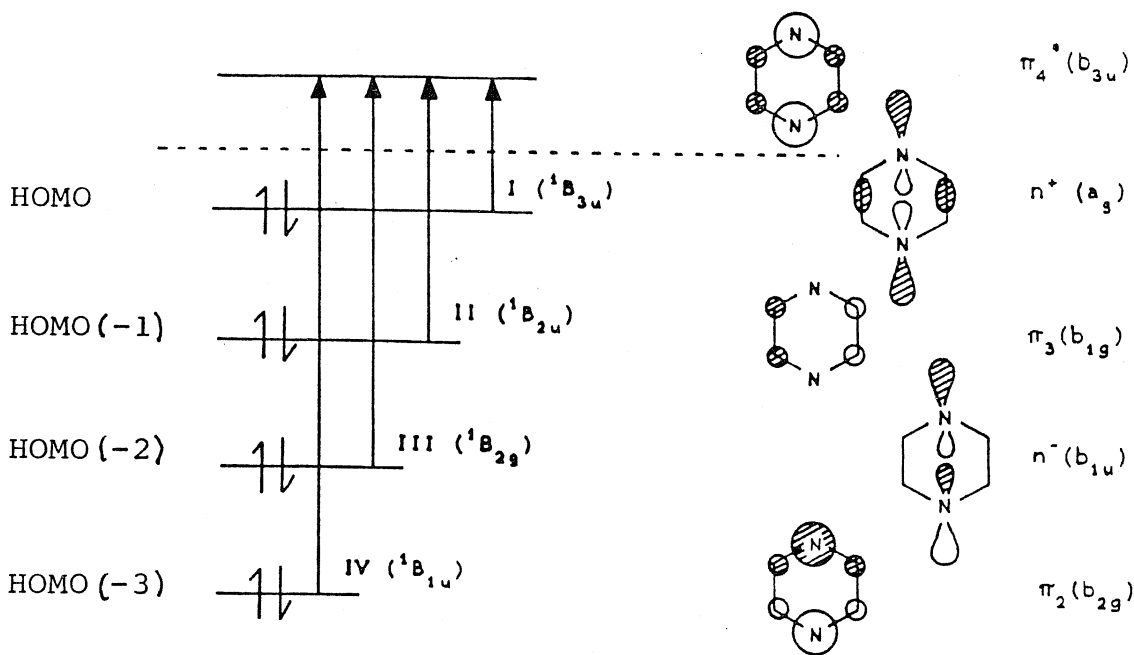
Érdekes eredményhez vezetett egy tájékozódó kísérletünk, melynek eredeti célja az volt, hogy a nyert új gyűrűvázba (**170**) szubsztituenseket építésünk be: reagensként szemikarbazid helyett S-metil-izotioszemikarbazidot használva a **169**-nek megfelelő metiltio-származékot akartuk a **159** diketonból közvetlenül megkapni. Jó termeléssel végbemenő gyűrűzárást tapasztaltunk, mely azonban váratlanul a másik lehetséges, [2,3-e] kondenzációs típusú vázat (**171**) eredményezte. A **171** metiltio vegyületből analóg esetekre leírt [170] háromlépéses reakciósorral ismét szubsztituálatlan kolesztano-as-triazinhoz, ez esetben tehát a kolesztano[2,3-e]-as-triazinhoz (**172**) jutottunk [171].

A kétféle, szelektív lefutású gyűrűzárás feltehetőleg azzal hozható összefüggésbe, hogy a két hasonló jellegű reagens esetében két különböző reakciókörülményt alkalmaztunk: szemikarbazidnál savas, míg az S-metil-izotioszemikarbazid esetében lúgos körülmények között végeztük az átalakítást.

## 6.b. Kiroptikai vizsgálatok

Az újonnan előállított kondenzált heteroaromás vegyületek cirkuláris dikroizmusának értelmezéséhez mindenekelőtt a kromoforok elektronszerkezetét kell fontolóra vennünk. A pirazin heteroaromás elektronrendszerére nézve számos tanulmány jelent meg, és a betöltött pályák (HOMO-k) aszignációját tekintve Gleiter és munkatársainak [173] foto-elektron spektroszkópiai kísérleti adatokon nyugvó megállapításai látszanak a leginkább hitelt érdemlőknek. Ezek szerint a négy legfelső betöltött pálya növekvő energiasorrendben rendre  $\pi_2(b_{2g})$ ,  $n^-(b_{1u})$ ,  $\pi_3(b_{1g})$  és  $n^+(a_g)$  típusú, és a legalsó betöltetlen (LUMO) pálya  $\pi^*(b_{3u})$  (ld. 32. ábra). Az ultraibolya spektrumban megjelenő, azaz elektromosan megengedett átmeneteket is aszignálták, és azok energiáira (ld. I, II, IV átmenetek a 32. ábrán) számításokat végeztek. Az ábrán III jellel jelölt lehetséges átmenetetet gáz és mátrix spektrumok jelei alapján feltételezték, azonban erre kielégítő kísérleti igazolás idáig nem született.

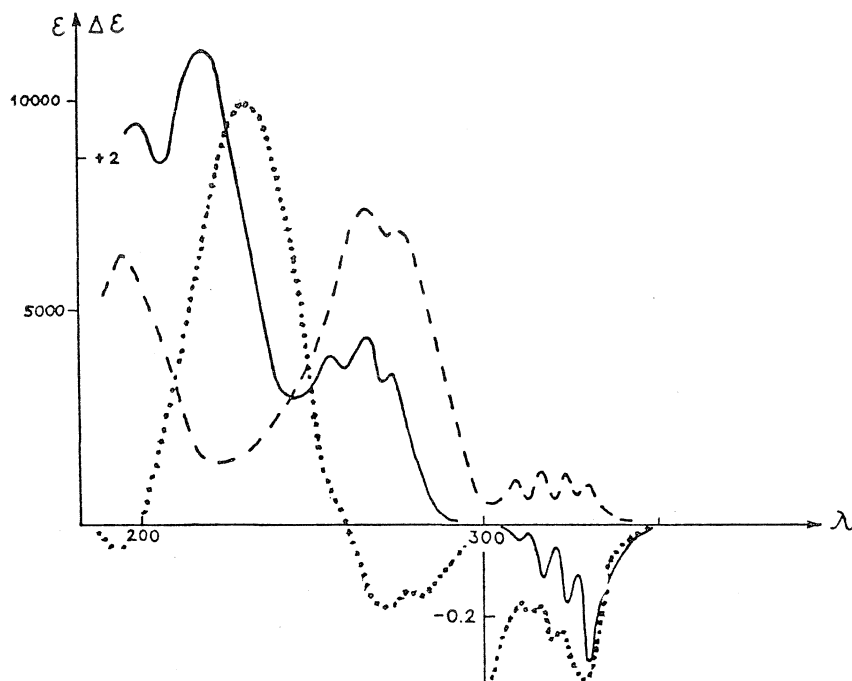
32. ábra



A pirazin legalsó betöltetlen (LUMO), és a legfelső négy betöltött: HOMO, HOMO(-1), HOMO(-2) és HOMO(-3) pályái és azok szimmetriája. Az ábra baloldalán e négy pályáról kiinduló elektronátmenetet és azok szimmetriáit jelöltük meg.

A 33. ábra a 158 (89.o.) oktahidrobenzo[g]kinoxalin ultraibolya és CD-spektrumait tünteti fel. Látható, hogy az ultraibolya spektrumban három sáv lép fel: a legnagyobb hullámhosszúságú (320 nm körül) jól látható finomszerkezet észlelhető, mely poláris oldószerekben eltűnik. Ezt a sávot az  $n^+-\pi^*$  átmenetnek tulajdonítjuk, mely a  $c_{2v}$  szimmetria esetében megengedett. A második sáv, 260 nm körül kevésbé kivehető finom szerkezetet tartalmaz ("diffúz sáv"), ezt a  $\pi_3-\pi^*$  átmenetnek aszignáltuk. A harmadik sáv, mely 195 nm körül jelentkezik, a  $\pi_2-\pi^*$  átmenetnek felel meg.

33. ábra



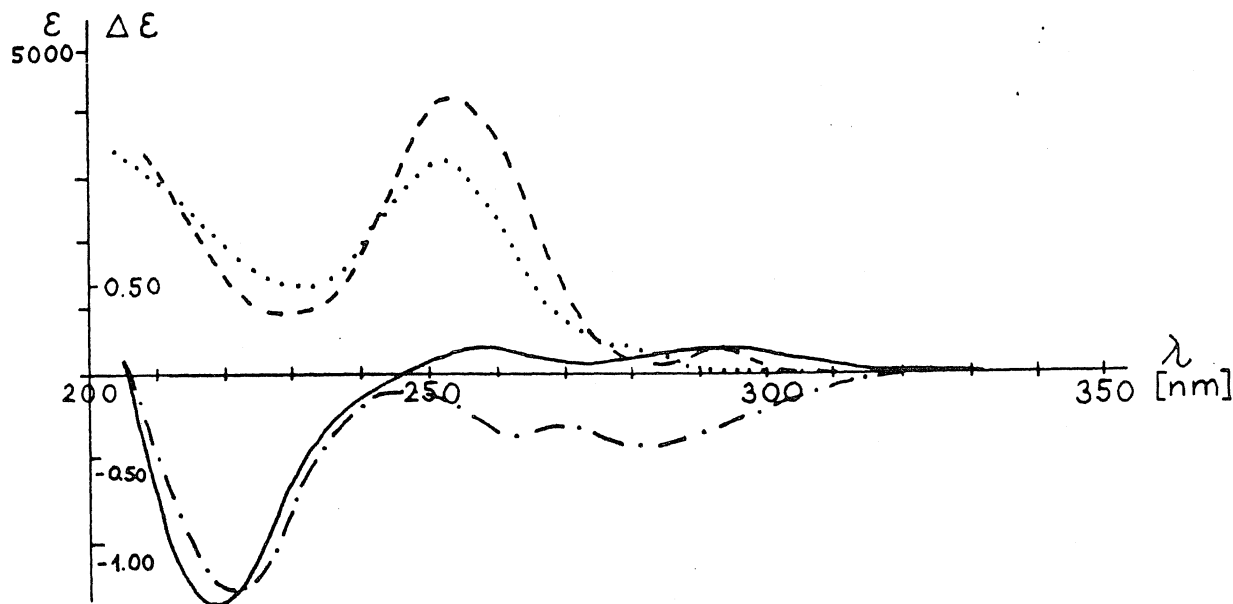
Az oktahidrobenzo[g]kinoxalin (158) CD- (————) és UV-spektrumai (-----), valamint a szintén pirazin kromofort tartalmazó 163 szteroid származék CD-színképe (.....). i-Oktán, 25°C.

A negyedik lehetséges átmenetnek, melyet korábban - mint már arról szóltunk - csupán feltételeztünk,  $n^--\pi^*$  típusúnak (azaz elektromosan tiltottnak, de mágnesesen megengedettnek) kellene lennie, a számítások alapján 200 és 300 nm között várható a megjelenése. Az ábrán szintén feltüntetett CD spektrumot most már az UV-görbével együtt tanulmányozva kitűnik, hogy ott négy Cotton-effektus észlelhető, s a 230 nm-nél megjelenő, nagy  $\Delta\epsilon$  értékkel rendelkező sáv az ultraibolya spektrumnak egyik minimum-helyével esik egybe. Nyilvánvaló tehát, hogy egy elektromosan tiltott, de mágnesesen megengedett sávot sikerült

kimutatni, mely a pirazin ultraibolya-spektrumaiban korábban feltételezett, ezidáig meg nem erősített  $n-\pi^*$  átmenet bizonyító erejű kísérleti igazolásának tekinthető [165,174].

A 33. ábra a szteroid vázhoz kondenzált pirazin-származék (163 91.o.) CD spektrumát is feltünteti. Látható, hogy ezúttal is négy Cotton-effektus lép fel, melyek közül az első és harmadik sávok ( $n^+-\pi^*$  ill  $n^--\pi^*$ ) a 158-nál (89.o.) észlelt jelekkel összehasonlítva azonos előjelű, a második és negyedik azonban (a  $\pi-\pi^*$  átmenetek) ellenkezőek. Az  $\pi-\pi^*$  típusú, utóbbi két Cotton-effektus előjelváltását a szteroid vegyületnél más eseteknél már megfigyelték [176,184], és a C-10-hez kapcsolódó anguláris metilcsoport jelenlétének tulajdonították. Úgy tűnik tehát, hogy az  $n-\pi^*$  átmenetek előjele nagyobb biztonsággal hozható korrelációba az abszolút konfigurációval, mint a  $\pi-\pi^*$  sávoké. A lényegesen behatóbban vizsgált keton kromoforok esetén hasonló megállapításra jutottak [177].

34. ábra



A kolesztieno[3,2-d]pirimidin (165) CD- (-----) és UV-spektruma (.....), valamint a kolesztieno[2,3-d]pirimidin (168) CD- (-.-.-.-) és UV-spektruma (.....). Acetonitril, 25°C.

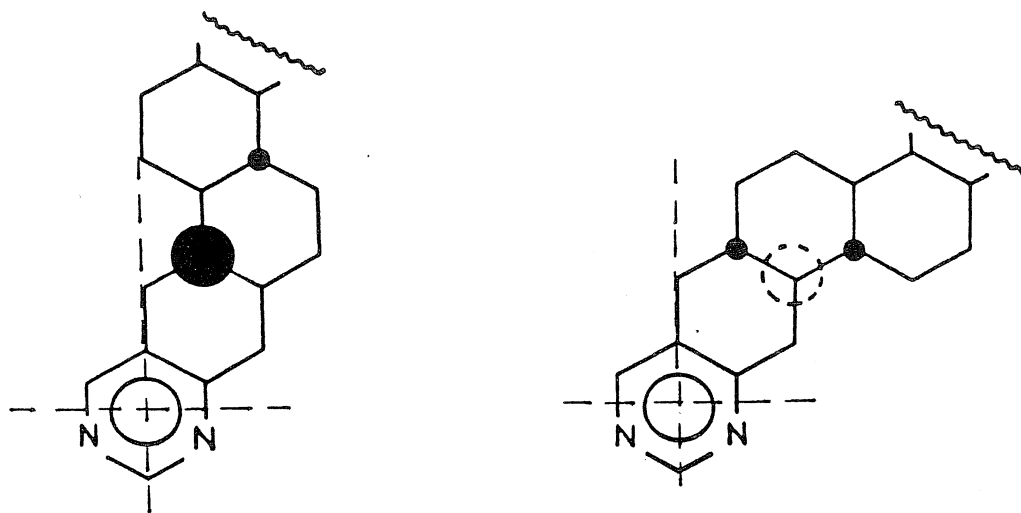
Az általunk előállított, szintén két nitrogént tartalmazó heteroaromás rendszerek: a kolesztieno-pirimidinek (165, 168, 92.o.) az előző modellvegyülethez viszonyítva már lényegesen csökkentettebb



szimmetriával rendelkeznek. Bár a pirimidin kromofor önmagában szintén  $c_{2v}$  szimmetriájú, a szteroid vázhoz történő kondenzáció folytán e szimmetria lecsökken. Elméleti és fotoelektron-spektroszkópiai tanulmányok alapján korábban meghatározták [175,178], hogy a pirimidin HOMO pályája a kötetlen elektronpárok  $n^-$  ( $b_2$ ) kombinációja, ezt követi lefelé haladva a legfelső betöltött  $\pi$  pálya ( $a_2$ ), a következő ismét  $n^-$ -típusú ( $a_1$ ), majd a negyedik megint  $\pi$ -típusú pálya ( $a_2$ ). Meghatározták továbbá, hogy a LUMO  $a_2$  szimmetriával rendelkezik.

Ha a konfigurációs kölcsönhatásoktól eltekintünk, ez az aszignáció ismét jó összhangban van a CD spektrumban észlelt sávokkal (34. ábra). Az első, legnagyobb hullámhosszú sáv az  $n^- - \pi^*$ ,  $B_1$  szimmetriájú átmenetnek felel meg. A második Cotton-effektus  $\pi - \pi^*$  eredetű, B szimmetriájú és megengedett, míg a harmadik akár  $n^+ - \pi^*$ , akár  $n^- - \pi^*$  eredetű, mindenképpen  $A_2$  típusú, és feltehetően

35. ábra

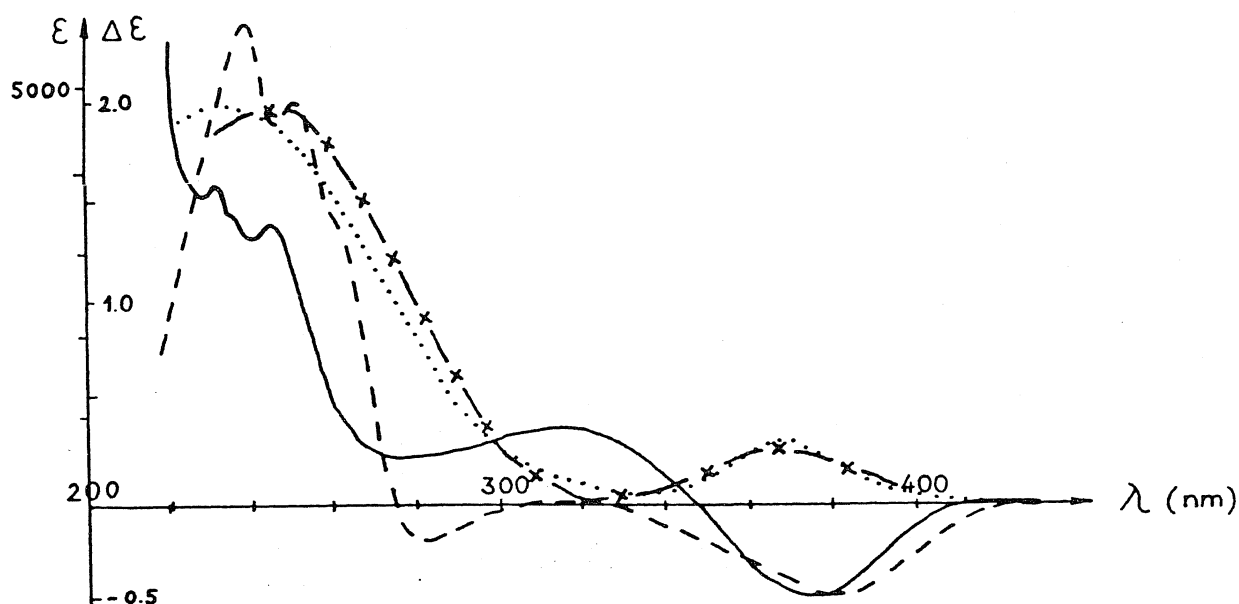


A C-10 atomhoz kapcsolódó metilcsoport különböző helyzete a koleszteno[3,2-d]- (165) és a [2,3-d]-pirimidinnél (168) a kromofor (pirimidin gyűrű) helyzetéhez viszonyítva. A 165-nél a metilcsoport (nagy sugarú, fekete kör) a kromofor tükörsíkjához közel, a felső szektorban helyezkedik el, a 168-nál pedig (nagy sugarú, szaggatott kör) a tükörsíktól távolabb, az alsó szektorba kerül.

e két átmenet keveredéséből származik. Az ilyen típusú átmenetek elektromosan tiltottak, azonban mágnesesen megengedettek, ennél fogva a CD-ben nagyobb intenzitással várhatjuk megjelenését. Mint az ábrából kitűnik, a 220 nm körüli sáv valóban kellően nagy  $\Delta\epsilon$  értékkel lép fel.

Érdekes jelenség tűnik ki a két izomer (165 és 168, 92.o.) pirimidin-származék CD spektrumainak összehasonlításából: míg az előtárgyalt 220 nm körüli sáv a két vegyületnél azonos előjelű, második és harmadik, nagyobb hullámhossznál jelentkező sávok előjele a két vegyületben eltér egymástól. Ha a 165 és 168 vegyületek (92.o.) szerkezeteit összehasonlítjuk (ld. 35. ábra) arra a következtetésre jutunk, hogy a kromofor közvetlen szomszédságában a C-10 metilcsoport helyzete a két esetben jelentősen eltér. Az ábrán a szerkezeteket következetesen úgy tüntettük fel, hogy a C-10 metilcsoport a heterogyűrű függőleges tükörsíkjától jobbra essék. E metil csoport azonban így a 165-nél a felső szektorba, a tőkürsíkhöz közel esik, a 168-nál lényegesen eltérő pozícióba: a heteroaromás gyűrű alá, és a tükörsíktól távolabb kerül. Ez azt jelenti, hogy a 165 és 168 izomereknél a C-10 metilcsoport két különböző szektorba került [169].

36. ábra



A kolesztieno[2,3-e]- (170) és a [3,2-e]-as-triazin (172) CD- és UV-színképei. 170 UV: -x-x- ; 170 CD: - - - - - 172 UV: .....  
172 CD: \_\_\_\_\_

Végezetül az alábbiakban röviden szólnunk a királis vázhoz kondenzált as-triazin vegyületek (170 és 172, ld. 93. old.) kiroptikai vizsgálatáról. E kromoforra vonatkozó korábbi spektroszkópiái [180,181] tanulmányok azt igazolták, hogy az első UV abszorpció 347 nm körül jelentkezik és  $n-\pi^*$  jellegű, az ezt követő pedig 247 nm tájékán lép fel, és  $\pi-\pi^*$  típusú.

A koleszteno-as-triazinok (170 és 172, 93.o.) CD és UV spektrumait a 36. ábra mutatja be. Látható, hogy a nagyobb hullámhosszak tartományában (380 nm körül) mindkét származék spektruma közel azonos intenzitású ( $\Delta\epsilon = -0.35$ ) negatív Cotton-effektust tartalmaz. Ezt a sávot az első  $n-\pi^*$  átmenetnek aszignáltuk. E Cotton-effektus, valamint az első  $\pi-\pi^*$  sáv között két további Cotton-effektus jelenik meg: az egyik a 170 spektrumában mint pozitív sáv észlelhető 320 nm tájékán, a másik (280 nm) pedig a 172 CD színeképében negatív sávként lép fel. Minthogy a két sáv egyike sem esik egybe UV-elnyelésekkel, fel kellett tételeznünk, hogy mindkét sáv  $n-\pi^*$  átmenetnek felel meg.

E vizsgálataink során első ízben került sor az as-triazin heteroaromás kromofor cirkuláris dikroizmusának regisztrálására. A szintetizált modellvegyületek behatóbb kiroptikai tanulmányozására azonban már nem vállalkozhattunk: a nagy számú n-pályák folytán meglehetősen bonyolult rendszer alaposabb vizsgálata csak részletes számítások elvégzése árán válik majd lehetségessé.

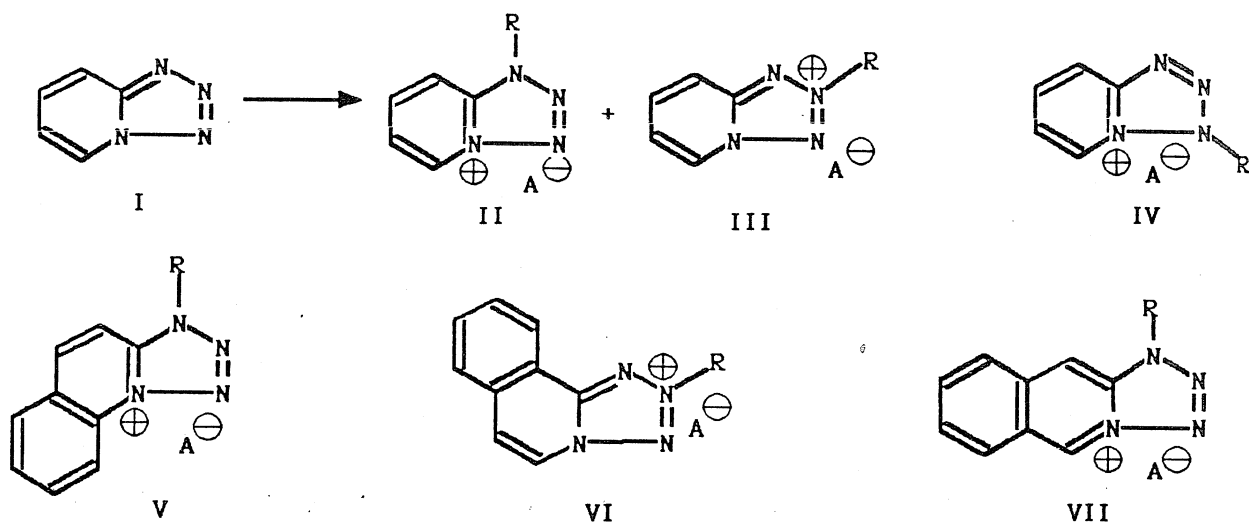
A fejezetben leírt munkánkkal az előzőekben említett eredményeinkhez csatlakozva mindenekelőtt a heteroaromás jelleg komoly múltú és még ma is felderítetlen problémák sokaságát nyújtó tématerületéhez kapcsolódtunk: az ultraibolya- és cirkuláris dikroizmus-spektroszkópia egyesített használatával a heteroaromás rendszer elektronátmeneteire nézve szereztünk új ismereteket így többek között egy, az ultraibolya tartományban tiltott átmenetet figyeltünk meg kísérletileg, és más átmeneteknél a CD-spektrumban észlelhető Cotton-effektus előjelét értelmeztük.

Az értekezésben a heteroaromás jelleg sokféle oldalról próbáltuk megközelíteni, megnyilvánulását számos különböző vonatkozásban (pl. szelektív reakcióutak fellépésénél, anellációs effektusnál, elméleti számításoknál, gyűrűfelnyílási reakcióknál, vagy - mint legutóbb láttuk - a spektroszkópia terén) figyelhettük meg. Úgy véljük, hogy a **heteroaromás jelleg** fogalmának további finomítása, a kapcsolódó kémiai jelenségekre vonatkozó újabb szabályszerűségek megfigyelése a kísérleti és elméleti szerves kémia egyik kiemelkedően fontos feladata a jövőben.

## 7. ÖSSZEFOGLALÁS

Az értekezésben foglalt kutatások célja a régóta vitatott heteroaromás jelleg behatóbb megismerése volt. Olyan eseteket vizsgáltunk, ahol a kondenzáció típusa (így az anelláció jellege, pl. a lineáris vagy anguláris anelláció, vagy az anelláló egyéb molekuláris rész különleges sajátága, pl. hídfő-nitrogénatom vagy királis kondenzált gyűrű jelenléte) meghatározó szerepet játszik a reakciókészségben vagy az aromás karakter egyéb vonatkozásai megnyilvánulásában.

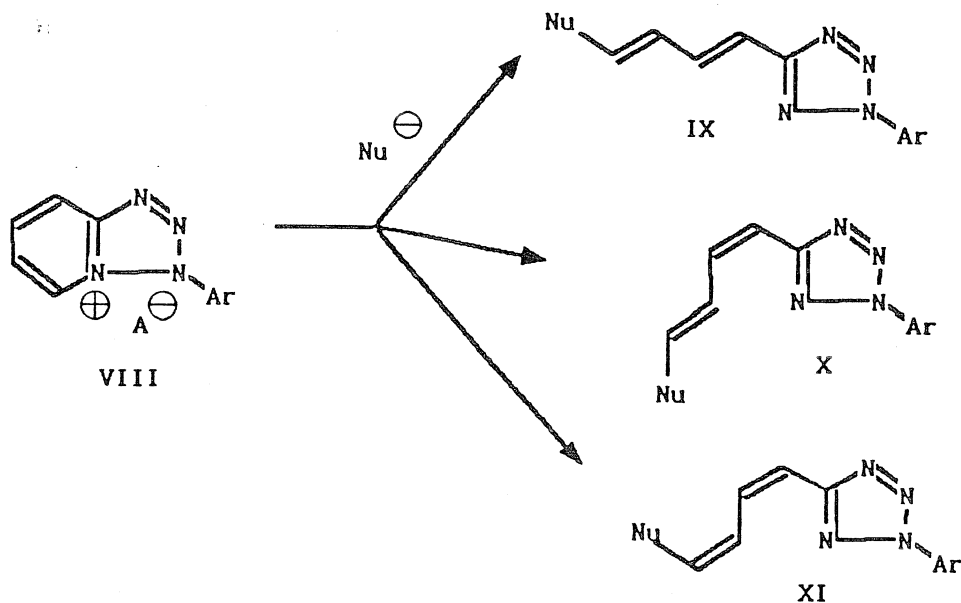
Négy gyűrűrendszer-típussal végzett vizsgálatokat foglaltunk össze: hídfő-nitrogént tartalmazó 5+6 kondenzációs típusok (azolo-piridinek), 6+6 kondenzációs rendszerek (azino-piridinek), ez utóbbi gyűrűtípusnak speciális esetei: a triazinnal kondenzált rendszerek, és királis gyűrűvázhoz kondenzált hattagú nitrogén-heteroaromás gyűrűk.



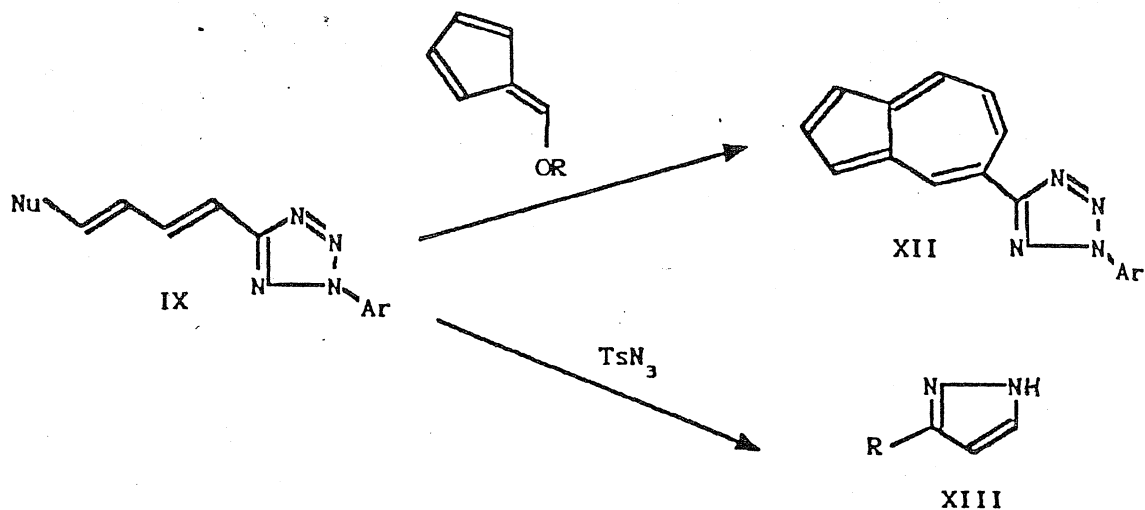
### I.

A tetrazolo-piridin (I) és benzológgjainak alkilezése során szelektív reakciók lejátszódása hívta fel figyelmünket ennek az átalakulásnak a tanulmányozására. Úgy találtuk, hogy a kétgyűrűs rendszernél a három lehetséges termék (II, III, IV) közül II keletkezett főtermékként, III-t csak nyomokban lehetett regisztrálni, és IV pedig egyáltalán nem képződött. A tetrazolo-piridin (I) két benzológgja szintén szelektíven reagált, így az anguláris gyűrűvázakból az V és VI, a lineáris vegyületből

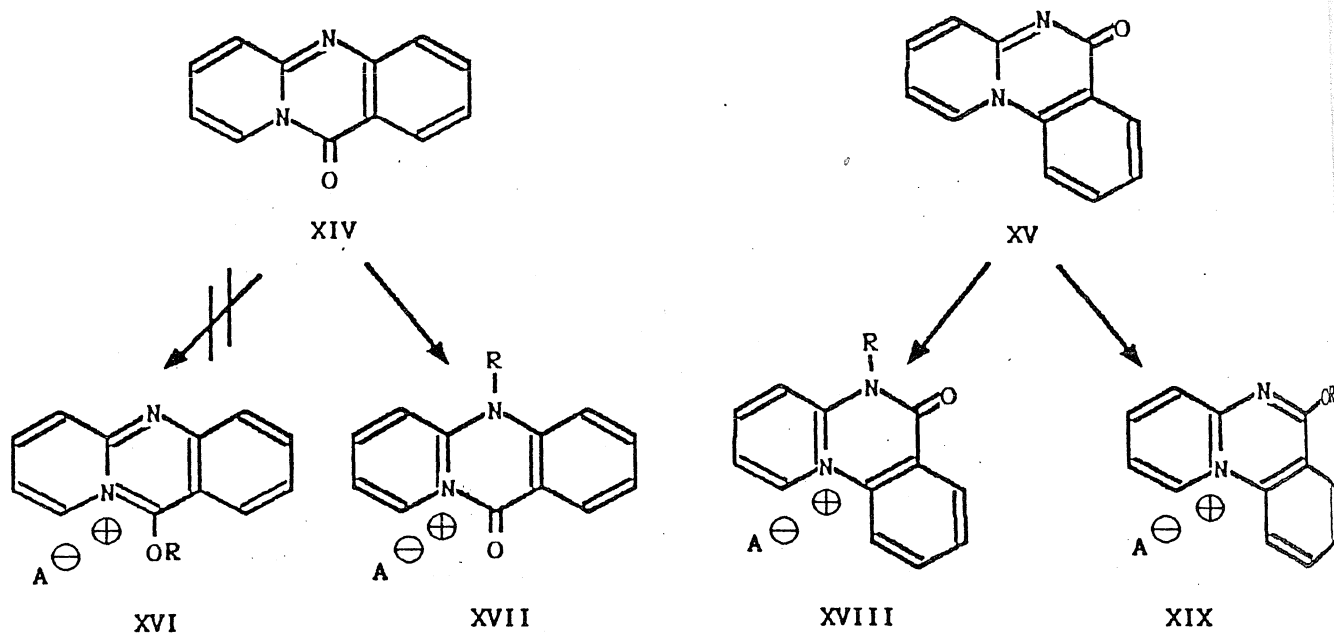
a VII alkil-származék keletkezett. A reakcióelegyek analízise a háromgyűrűs vegyületeknél is kimutatta, hogy 3-helyettesített (azaz IV-gyel analóg) kvaterner tetrazóliumsó egyik esetben sem képződött. A 3-as pozíció feltűnő passzivitását a kiindulási tetrazol gyűrű-nitrogénjei kötetlen elektronpárjainak sűrűségével hoztuk összefüggésbe. Ezzel az FMO-elvet módosítottuk: az alkilezési reakció sztereokémiai lefutását is figyelembe vettük.



A közvetlen gyűrűzárással szintetizálható azolo-piridiniumsók (VIII) gyűrűfelnyílását részleteiben vizsgálva kimutattuk, hogy a képződő azolil-diének háromféle (transz-transz (IX), cisz-transz (X) és cisz-cisz (XI) geometriát vehetnek fel. Míg az első két geometriai izomer (IX, X) képződése a reagens protikus ill. aprotikus jellegével könnyen értelmezhető volt, az anomális cisz-cisz termék (XI) képződését korábban nem tudtuk magyarázni. Deuterált reagens alkalmazásával, különböző térigényű alkoholátok összehasonlító vizsgálatával arra a következtetésre jutottunk, hogy az anomális termék (XI) keletkezése a reakcióban képződő átmeneti termék gyűrű-nitrogénje inverziójának, és a kétféle invertomerben különböző mértékben megvalósuló, **gyűrűfelnyílást meghatározó sztereoelektron-effektusnak** tulajdonítható. Elgondolásunkat kísérleti úton támasztottuk alá: aziridint, valamint trifluor-etilát nukleofileket alkalmazva az előrejelzett anomális termék képződését észleltük főtermékként.

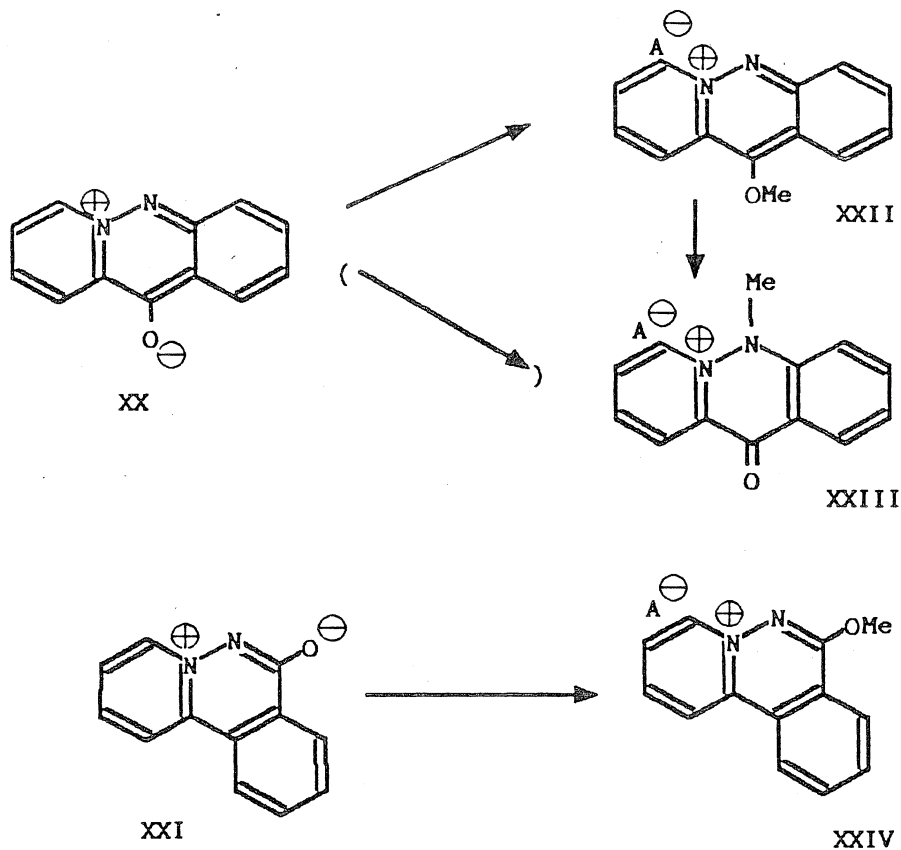


A hetaril-diénaminok (IX) egyrészt az elvárásnak megfelelően kiváló szubsztrátoknak bizonyultak Diels-Alder reakciók során, másrészt fokozott, un. push-pull reakciókészségüket kiaknázva olyan dipoláris cikloaddíciókat valósítottunk meg, melyek korábban nem hozzáférhető, hetaril-szubsztituált új vegyülettípusokat eredményeztek. Így pl. a IX diénamin fulvénnel a XII hetaril-azulént, tozilaziddal pedig a XIII hetaril-pirazolt szolgáltatatta.



## II.

A 6+6 kondenzációs típusú vegyületek sorában kétféleképpen kondenzált (a lineáris XIV és az anguláris XV) pirido-kinazolont szintetizáltunk, és vizsgáltuk alkilezhetőségüket. Míg a lineáris vegyület (XIV) csak N-metil származékot (XVII), addig az anguláris analóg (XV) mind N- (XVIII) mind O-metil terméket (XIX) eredményezett, az alkalmazott reagens természetétől függően.

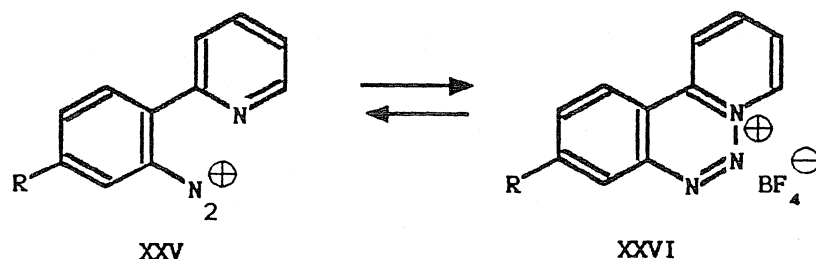


A XIV és XV gyűrűvázak nitrogén-pozicionális, ikerionos izomerjei (XX és XXI) szintén eltérő módon viselkedtek az alkilezési folyamatok során: így pl. a lineáris XX dimetil-szulfáttal csak N-metil vegyületet (XXIII), az anguláris XXI analóg pedig főként O-metil terméket (XXIV) adott.

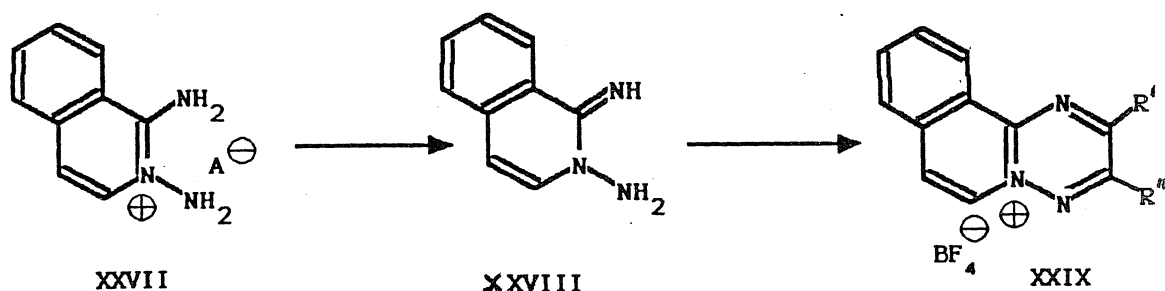
Mind a XIV és XV, mind a XX és XXI vegyületepároknál a korábban már általunk felvetett **"módosított FMO elvet"** sikerrel tudtuk alkalmazni. Úgy találtuk, hogy a tapasztalt regioszelektivitások nem a HOMO pályák elektroneloszlásával, hanem a heteroaromás rendszer síkjában levő "legmagasabb", és főként a heteroatomokon lokalizálódó pályák (un. n-HOMO-k) koeficienseivel hozhatók összefüggésbe. A XX modellvegyületnél tapasztalt látszólagos ellentmondást: az N-alkil termék képződését - melyet a számított adatok nem indokoltak - kísérletileg igazoltuk: kimutattuk, hogy a kvaternerezés valójában az elméletileg is megjósolt oxigénatomon megy végbe, első lépésben XXII keletkezik, s a kísérleti körülmények között végbemenő izomerizáció vezet a XXIII N-alkil származékhoz, vagyis termodinamikai kontroll valósul meg.

### III.

A triazinvegyületek kémiája területén új vegyértékizomerizáció sikerült megterveznünk: az  $\alpha$ -piridil-fenil-diazóniumsók (XXV) oldószertől és szubsztituenstől függő mértékben az eddig ismert pirido[1,2-c]benzo-v-triaziniumsóvá (XXVI) alakulnak egyensúlyban. Az egyensúlyi átalakulás érdekes vonása, hogy viszonylag gyors, így a két egyensúlyi forma NMR-rel nem, csak infravörös spektroszkópiával regisztrálható egyidejűleg.

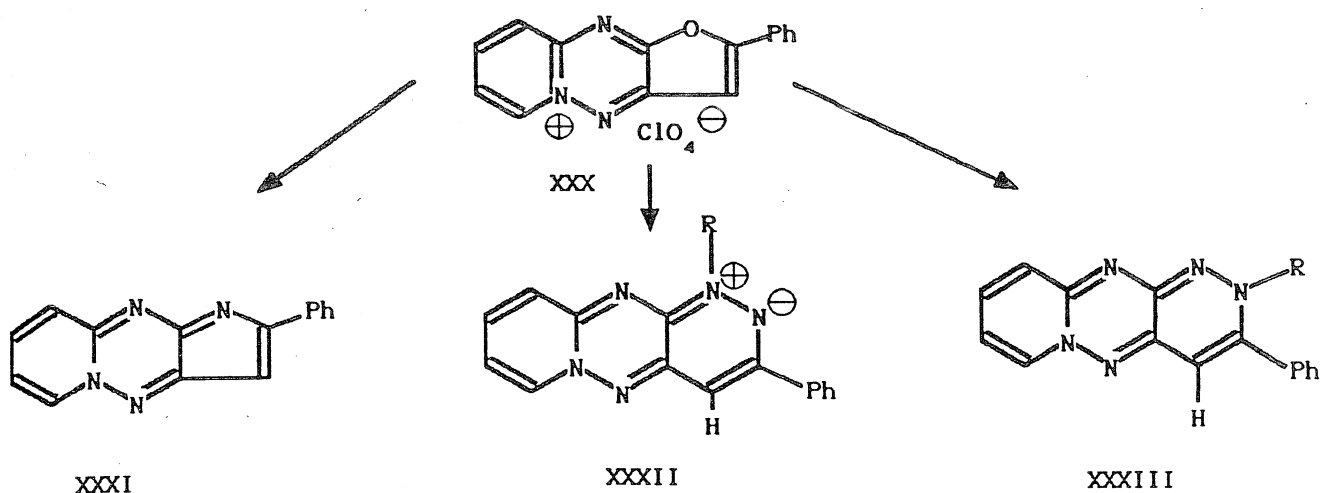


Alapos kutatássorozatot végeztünk  $\alpha$ -dioxo reagensekkel kialakítható, híd-fő-nitrogént tartalmazó as-triaziniumsók (pl. XXIX) szintézise területén. A gyűrűzárási reakció általánosítását a fentebb leírtak miatt lehetővé, hogy felismertük, hogy néhány esetben az 1,2-diamino-piridiniumsó benzolójai (pl. XXVII) savas körülmények között nem vihető ilyen típusú ciklizációs reakcióba. A kívánt gyűrűzárást oly módon tudtuk végrehajtani, hogy a kiindulási kvaterner só konjugált bázisát (XXVIII) állítottuk elő, s ez semleges körülmények között reagáltattuk a kiválasztott reagenssel. E módszert a klasszikus, savas közegben végzett gyűrűzárással összehasonlítva azt észleltük, hogy aszimmetrikus  $\alpha$ -diketonok ( $R' \neq R''$ ) esetében ellenkező regiospecifitással megy végbe az átalakulás. E jelenséget az 1,2-diamino-aziniumsók (pl. XXVII) konjugált bázissá (pl. XXVIII) alakításánál felleltünk **umpolung**-gal értelmeztük.

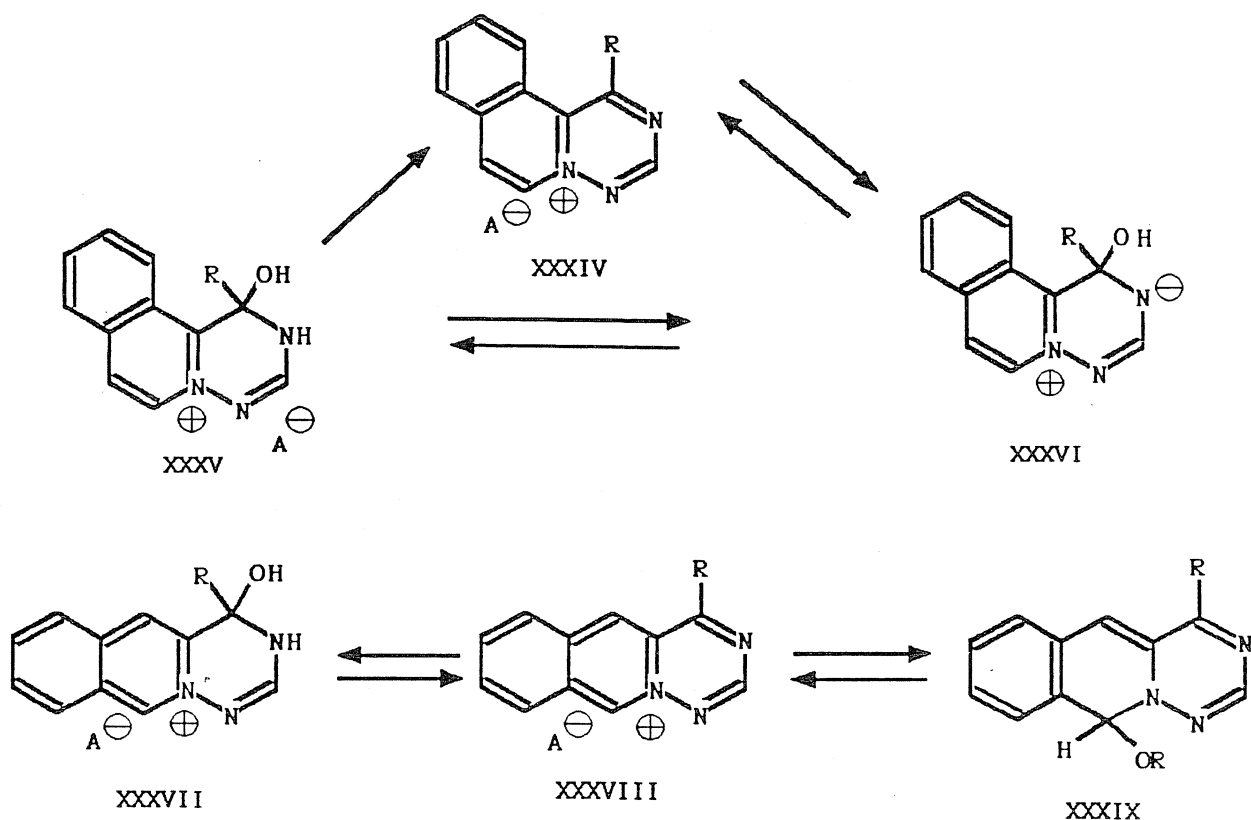


Érdekes szerkezetű új gyűrűrendszereket eredményezett a furán-2,3-dionnal végrehajtott as-triazin-szintézis, melynek

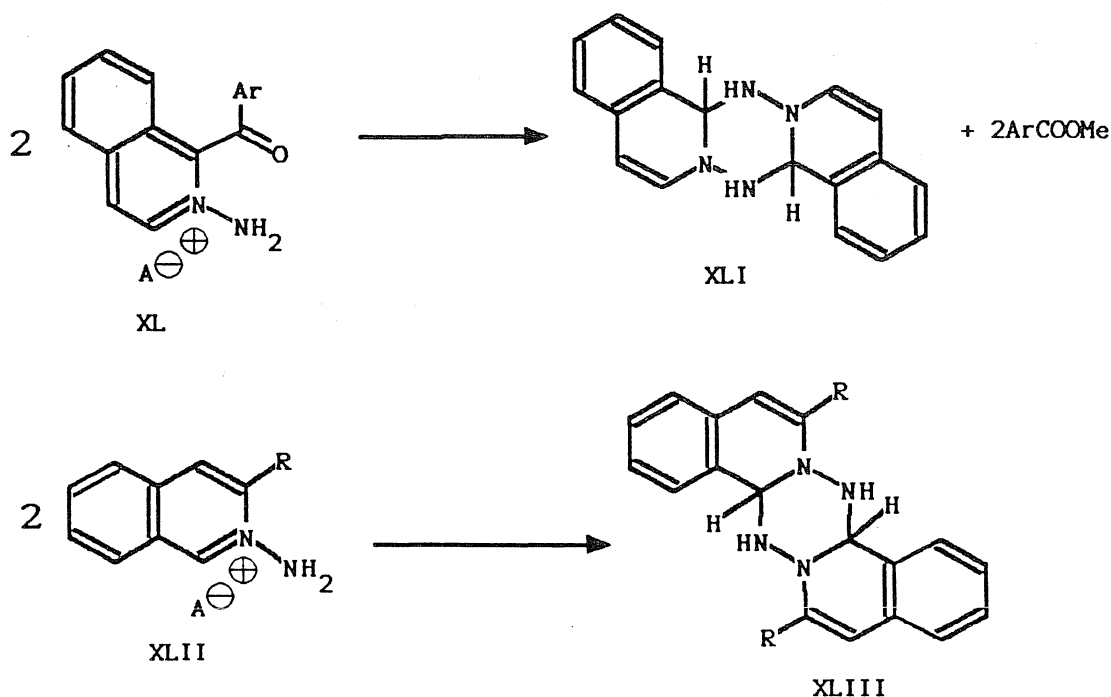




terméke: az új furo-pirido-as-triaziniumsó (XXX) nukleofilek hatására gyűrűtranszformációt szenvedett. Az így nyert pirrolo (XXXI), valamint az ikerionos (XXXII) és semleges (XXXIII) piridazino-pirido-as-triazinok alkilezhetőségét vizsgálva ismét nagyfokú szelektivitást tapasztaltunk, és annak értelmezésére sikeresen alkalmazhattuk az általunk felvetett "módosított FMO elv"-et.



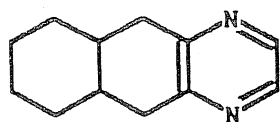
Az N-amino-piridil-ketonok formamidós gyűrűzárása idáig ismeretlen gyűrűrendszerek sorozatát eredményezte. Az új anguláris (XXXIV), és lináris (XXXVIII) as-triazino-izokinoliniumsók nagyfokú hidrátképzési hajlamot mutattak. Kimutattuk, hogy mindkét esetben pH függő hármas egyensúly figyelhető meg, melynek során az anguláris aromás sóból stabil ikerion (XXXVI) és hidrátsó (XXXV), a lineáris analógból pszeudobázis (XXXIX) és hidrátsó (XXXVII) képződik.



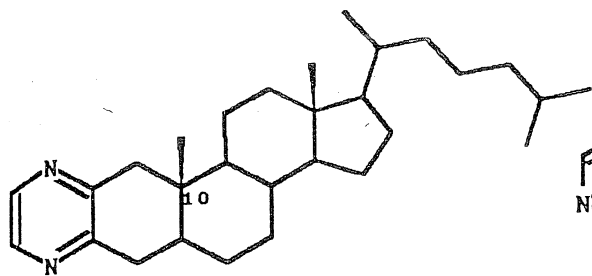
Az N-amino-izokinolinium-1- és 3-ketonok (XL és XLII) bázikus körülmények között dimerizációs reakciókban vettek részt (XLI és XLIII keletkeztek). Kísérleteink megerősítették azt a korábbi tapasztalatot, hogy az izokinolinium gyűrűváz 1-es pozíciója nukleofil-érzékenység tekintetében felülmúlja a 3-as helyet. E körülménnyel magyarázható az 1-izokinolil-ketonból kiinduló váratlan, metilbenzoát kilépésével járó (XLI-t eredményező) dimerizáció, valamint az a körülmény, hogy a 3-szubsztituált izomer esetében eltérő folyamat megy végbe, és a termék (XLIII) az aroil csoportot (R) megtartja.

#### IV.

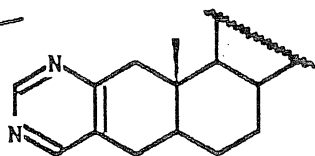
Végül a **heteroaromás karakter** érdekes aspektusa nyilvánult meg királis telített gyűrűvázakkal (*transz* dekalin, kolesztán) kondenzált hattagú nitrogén-heteroaromás rendszerek (XLIV-XLIX)



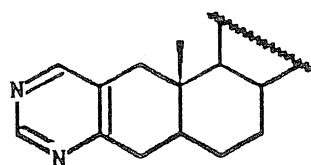
XLIV



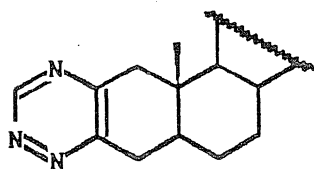
XLV



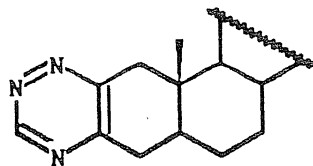
XLVI



XLVII



XLVIII



XLIX

vizsgálata során. E modellvegyületek lehetővé tették, hogy a kiválasztott heteroaromás kromofort kiroptikai módszerekkel vizsgáljuk. A pirazin-vegyületek (XLIV, XLV) UV és CD spektrumainak összehasonlító vizsgálata egy eddig még kísérletileg nem alátámasztott elektronátmenet regisztrálását tette lehetővé. A tisztán  $c_{2v}$  szimmetriájú, dekalinnal kondenzált pirazin (XLIV) és a szteroiddal kondenzált analóg vegyület (XLV) CD spektrumainak eltérését az anguláris C-10 atomhoz kapcsolódó metilcsoport jelenlétével hoztuk összefüggésbe. Szintén ennek a metilcsoportnak a jelenléte váltotta ki a kétféle kolesztano-pirimidin (XLVI és XLVIII) CD spektrumainak eltérését, melyre e felismerés birtokában kielégítő magyarázatot tudunk nyújtani. A kolesztano-as-triazinok (XLVIII és XLIX) szintézise során az alkalmazott reakciókörülményektől függően a kiindulási szteroid ambidens reakciókészségét figyeltük meg. Az előállított, optikailag aktív as-triazin vegyületek (XLVIII és XLIX) e heteroaromás rendszer első cirkuláris-dikroizmus vizsgálatát tették lehetővé.

## 8. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Bruckner Győző: Szerves Kémia, II.1., p. 32, 60. Tankönyvkiadó, Budapest, 1979.
- [2] A. P. Dunlop, F. N. Peters, The Furans. Reinhold press, New York, 1953.
- [3] H. Fischer, H. Orth, Die Chemie des Pyrrols. Vol. 1. Akademischer Verlag, Leipzig, 1934.
- [4] T. Anderson, Trans. R. Soc. Edinb. 16, 123 (1849).
- [5] M. J. Cook, A. R. Katritzky, and P. Linda, Adv. Heterocycl. Chem. 17, 255 (1974).
- [6] A csupán szénatomokból álló aromás gyűrűk elnevezésére a heteroatomot is tartalmazó "heteroaromás" kifejezésnek megfelelően a "homoaromás" szót kellene használnunk. Minthogy azonban a szakirodalom ezt a kifejezést más fogalomra (a  $-\text{CH}_2-$  csoporttal megtöltött aromás vegyületek körére) alkalmazza, a jelen disszertációban a **karboaromás** kifejezést használjuk.
- [7] A. Vogler et al., Angew. Chem. Int. Ed. 19, 717 (1980).
- [8] H. Huber, Angew. Chem. Int. Ed. 21, 64 (1982).
- [9] (a) B. Flürscheim and E. Leighton, J. Chem. Soc. 1929, 334.  
(b) R. Breslow, P. Maslah, and J. S. Thomaidis, J. Am. Chem. Soc. 106, 6453 (1984).
- [10] A. R. Katritzky and J. M. Lagowski, Adv. Heterocycl. Chem. 1, 350 (1963).
- [11] J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, and P. Linda, "The Tautomerism of Heterocycles" in Adv. in Heterocyclic Chem., ed. by A. R. Katritzky and A. J. Boulton, Suppl. I., Academic Press, New York, 1976.
- [12] R. Faure and E.-J. Vincent, Heterocycles 20, 1713 (1983).
- [13] E. Clar: The Aromatic Sextet. Wiley, New York, 1972.
- [14] Bruckner Győző: Szerves Kémia, II.1., p. 226. Tankönyvkiadó, Budapest, 1979.
- [15] C. Krieger, F. Diederich, D. Schweitzer. H. Staab, Angew. Chem. Int. Ed. 18, 699 (1979).
- [16] M. Aida and H. Hosoya, Tetrahedron, 36, 1317 (1980).

- [17] N. Ohkami, A. Motoyama, T. Yamaguchi, H. Hosoya and I. Gutman, *Tetrahedron*, **37**, 1113 (1981).
- [18] M. Shobu and H. Hosoya, *National Science Report of the Ochanomizu University Japan*, **32**, 55 (1981).
- [19] H-J. Metz and H. Neunhoeffer, *Chem. Ber.* **115**, 2807 (1982).
- [20] Hajós György: Kondenzált Azolok és Azóliumsók Szintézise és Anellációs Effektusa. Kandidátusi értekezés. Budapest, 1982.
- [21] T. V. Domareva-Mandelstam and I. A. Dyakonov, *Usp. Khim.* **35**, 1324 (1966).
- [22] R. E. Valters and W. Flitsch, "Ring-Chain Tautomerism", ed. by A. R. Katritzky, Plenum Press, New York, 1985.
- [23] M. Tisler, *Synthesis* **1973**, 123.
- [24] J. D. Roberts, *Chem. Ber.* **94**, 273 (1961).
- [25] H. Reimlinger: *Chem. Ber.* **103**, 1900 (1970).
- [26] Gy. Hajós, A. Messmer, A. Neszemlyi and L. Párkányi, *J. Org. Chem.* **49**, 3199 (1984).
- [27] M. M. Goodman, J. L. Atwood, R. Carlin, W. Hunter and W. W. Paudler, *J. Org. Chem.* **41**, 2860 (1976).
- [28] K. Clusius and H. Schuhmacher, *Helv. Chim. Acta*, **41**, 2264 (1958).
- [29] S. Castillón, E. Meléndez, and J. Vilarrasa, *J. Heterocycl. Chem.* **19**, 61 (1982).
- [30] S. Castillon, E. Melandez, C. Pascual and J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **47**, 3886 (1982).
- [31] M.S.K. Youssef et al., *J. Heterocyclic Chem.* **21**, 1565 (1984).
- [32] M. I. Yonnes et al., *Arch. Pharm.* **320**, 1191 (1987).
- [33] N. Vinot and P. Malette, *J. Heterocyclic Chem.* **23**, 721 (1986).
- [34] R. M. Claramunt, J. Elguero, R. Faure and J. G. Galy, *Annales de Quimica* **82**, 61 (1986).
- [35] M. V. Jovanovic, *Heterocycles* **20**, 1987 (1983).
- [36] A. Denisov et al., *Org. Magn. Res.* **1988**, 42.
- [37] E. Taylor and I. J. Turchi, *Chem. Rev.* **79**, 181 (1979).
- [38] A. Holm, *Adv. in Heterocycl. Chem.* **20**, 145 (1976).
- [39] C. Wentrup, *Helv. Chim. Acta* **61**, 1755 (1978).
- [40] M. Regitz, *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry* Vol. VII. Ed. by W. Foerst, Academic Press, N.Y. **1971**, 81.
- [41] Y. Inagaki et al., *Bull. Chem. Soc. Jap.* **52**, 1998 (1979).

- [42] R. Okazaki, K. Inone, and N. Inamoto, *Heterocycles*, **15**, 803 (1981).
- [43] W. K. Warburton, *Chem. Rev.* **57**, 1011 (1957).
- [44] Gy. Hajós and A. Messmer, *J. Heterocyclic Chem.* **13**, 881 (1976).
- [45] A. Messmer and Gy. Hajós, *J. Org. Chem.* **46**, 843 (1981).
- [46] K. Fukui, T. Yonezawa, and H. Shingu, *J. Chem. Phys.* **20**, 723 (1952).
- [47] Ld. [195] hivatkozás, p. 206.
- [48] G. Sneath, *Kémia Közlemények*, **51**, 169 (1979).
- [49] G. Klopman, *Chemical Reactivity and Reaction Paths*, Wiley, New York, 1974, p. 83.
- [50] I. Fleming, *Frontier Orbitals in Organic Chemistry*, Wiley, New York, 1978, p. 47.
- [51] K. Fukui, *Accts. Chem. Res.* **4**, 57 (1971).
- [52] K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 4092 (1973).
- [53] R. Sustmann and H. Trill, *Angew. Chem. Int. Ed.* **11**, 838 (1973).
- [54] P. Deslongchamps, "Stereolectron Effects in Organic Chemistry", Pergamon Press, London, 1983.
- [55] A. J. Kirby, "The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen", Springer, Berlin, 1983.
- [56] P. Luger, G. Kothe and G. Paulsen, *Chem. Ber.* **109**, 1850 (1976).
- [57] N. D. Epiotis et al., *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 8379 (1977).
- [58] L. Phillips and V. Wray, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1973**, 90.
- [59] (a) Ld. [55] hivatkozás, p. 73; (b) J. R. Larson, N. D. Epiotis, and F. Bernardi, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 5713 (1978).
- [60] V. Malatesta and K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 609 (1981).
- [61] Ld. [55] hivatkozás, p. 78.
- [62] az "ambidens" kifejezés analógiájára használjuk ezt, a laboratóriumunkban alkotott kifejezést: olyan reaktánsok kémiai viselkedését értjük alatta, melyek három vagy több irányú reakciókban vehetnek részt. sz.
- [63] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3533 (1963).
- [64] R. G. Pearson and J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1827 (1967).
- [65] R. G. Pearson and J. Songstad, *J. Org. Chem.* **32**, 2899 (1967).

- [66] J. Seyden-Penne, Bull. Soc. Chim. Fr. **1968**, 387.
- [67] T.-L. Ho, Chem. Rev. **75**, 1 (1975)
- [68] T.-L. Ho, "Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry", Academic Press, New York, 1977.
- [69] G. Klopman, J. Am. Chem. Soc. **90**, 223 (1968).
- [70] G. C. Hopkins, J. P. Jonak, H. J. Minnemeyer and H. Tickelmann, J. Org. Chem. **32**, 4040 (1967). [71]
- [71] E gyűrűrendszer szintézis-vizsgálatához legutóbb egy újabb szovjet kutatócsoport kapcsolódott: K. D. Atanasov, J. Chem. Res (S), **1990**, 186.
- [72] J. Elguero, Bull. Soc. Chim. Fr. **1971**, 1925.
- [73] H. Günther: NMR-Spektroskopie. Thieme, Stuttgart, 1973, p.369.
- [74] D. H. Williams and I. Fleming: Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie. Thieme, Stuttgart, 1971., p.70.
- [75] J. A. Boulton and A. McKillop: Structure of Six-membered Rings" in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press, Oxford, 1984, Vol. 2., p.6.
- [76] ld. [74] hivatkozás, p.28-37.
- [77] G. Sneath: Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry. Heyden, London, 1967.
- [78] G. Sneath and P. C. Ho, Tetrahedron **27**, 3645 (1971).
- [79] G. Sneath, M. Kajtár, F. Werner-Zamojska, Tetrahedron, **28**, 281 (1972).
- [80] Ld. [11] hivatkozás, p. 498.
- [81] S. Gladiali et al., J. Chem. Soc. Perk. II. **1980**, 598.
- [82] H. E. Smith, K. R. Orr, and F.-M. Chen, J. Am. Chem. Soc. **97**, 3126 (1975).
- [83] M. L. Bailey, Theor. Chim. Acta **16**, 309 (1970).
- [84] Gy. Hajós, Zs. Juhász-Riedl, and A. Messmer: Selective ring closure to asymmetrically substituted pyrido[1,2-b]-as-triazinium salts. Közlésre előkészítve. Ld. Függelék, F-3
- [85] S. Anderson, E.E. Glover, and K. D. Vaugham, J. Chem. Soc. Perk. I. **1975**, 1232.
- [86] Belg. Pat. 630.606 (1963), Chem. Abstr., **61**, 8450 (1964).
- [87] A. Messmer, Zs. Juhász-Riedl, Gy. Hajós, and P. Sohár, J. Org. Chem. **53**, 973 (1988). Ld. B rész, K-1.
- [88] J. A. Zoltewicz, L. W. Deady, Adv. Heterocycl. Chem. **22**, 71 (1978).

- [89] W.W. Paudler and R. J. Brumbaugh, *J. Heterocycl. Chem.* **5**, 29 (1968).
- [90] A. Messmer, Gy. Hajós, J. Fleischer, and M. Czugler, *Monatsh.* **116**, 1227 (1985). Ld. **B** rész, K-2
- [91] J. A. Pople, D. P. Santry, and G. A. Segel, *J. Chem. Phys.* **43**, S129 (1960).
- [92] S. Anderson, E. E. Glover et al., *J. C. S. Perk. I.*, **1975**, 1232.
- [93] T. Eicher et al., *Chem. Ber.* **102**, 3159 (1969).
- [94] A. Messmer and A. Gelléri, *Angew. Chem.* **77**, 171 (1965).
- [95] R. Kuhn and W. Münzig, *Chem. Ber.* **86**, 858 (1953).
- [96] A. Messmer, L. Váradi, and I. Pintér, *Acta Chim. Hung.* **15**, 183 (1959).
- [97] A. Messmer, Gy. Hajós and A. Gelléri, *Tetrahedron*, **42**, 4827 (1986). Ld. **B** rész, K-3
- [98] A. Messmer, Gy. Hajós, A. Gelléri, and L. Radics, *Tetrahedron*, **42**, 5415 (1986). Ld. **B** rész, K-4
- [99] C. K. Bradsher and D.F. Lohr, *J. Heterocyclic Chem.* **3**, 27 (1966).
- [100] C. K. Bradsher and D.F. Lohr, *J. Heterocyclic Chem.*, **4**, 71 (1967).
- [101] Gy. Hajós, A. Messmer, and T. Koritsánszky, *J. Org. Chem.* **52**, 2015 (1987). Ld. **B** rész, K-5
- [102] A. Gelléri and A. Messmer, *Tetr. Lett.* **1973**, 4295.
- [103] A. Gelléri, L. Radics, A. Messmer, and S. Nagy, *Tetr. Lett.* **21**, 663 (1980).
- [104] Fel kell tételeznünk, hogy a nukleofil reagens a heteroaromás rendszert "felülről", azaz a gyűrű síkjára merőlegesen támadja meg. Ezáltal a belépő csoport pseudo-axiális, míg a gyűrűben levő helyettesítő (pl. hidrogén-atom) pseudo-ekvatoriális állásba kerül.
- [105] K. Müller, *Chimia*, **34**, 310 (1980).
- [106] J. Sauer and H. Prahl, *Chem. Ber.* **102**, 1917 (1969).
- [107] Pl.: M. Gillard, C. T'kint, E. Sonveaux, and L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 5837 (1979).
- [108] L. Stella, Z. Janousek, R. Merényi, H. G. Viehe, *Angew. Chem.* **90**, 741 (1978).



- [109]J. Lambert: "Pyramidal Atomic Inversions" in Topics in Stereochemistry, ed. by N. L. Allinger and E. L. Eliel, Vol. 6., p.48, Wiley, New York, 1971.
- [110]A. Messmer, Gy. Hajós, and G. Timári, Monatsh. **119**, 113 (1988). Ld. B rész, K-6
- [111]A. Messmer, Gy. Hajós, G. Timári, and A. Gelléri, Monatsh. **119**, 1121 (1988). Ld. B rész, K-7
- [112]G. Timári, Gy. Hajós, A. Messmer, and A. Gelléri, Monatsh. **119**, 1037 (1988). Ld. B rész, K-8
- [113]Gy. Hajós, A. Messmer, and G. Timári, "Stereo-electronic Effect in Ring Opening of Bridge-head-nitrogen containing Fused Azolium Salts." Közlésre előkészítve. Ld. Függelék, F-2.
- [114]Fleischer J.: egyetemi doktori disszertáció, Budapesti Műszaki Egyetem, 1982.
- [115](a) D. Morler and F. Kröhnke, Liebigs Ann. Chem. **744**, 65 (1971).
- (b) F. Krebs and H. Maas, Synthesis, 735 (1989).
- [116]S-D. Saraf, Heterocycles, **16**, 987 (1981).
- [117]J. K. Landquist, J. Chem. Soc. (C), 2735 (1971).
- [118]G. Timári, Gy. Hajós, and A. Messmer, J. Heterocyclic Chem. **27**, 2005 (1990). Ld. B rész, K-9
- [119]M. Davis, R. J. Hook and W. Y. Wu, J. Heterocyclic Chem. **21**, 369 (1984).
- [120]M. J. S. Dewar, E. G. Zebisch, E. F. Healy, and J. J. P. Stewart, J. Am. Chem. Soc. **107**, 3902 (1985).
- [121]R. Y. Ningh, W. Y. Chen and L. H. Sternbach, J. Heterocyclic Chem. **11**, 125 (1974).
- [122]P. Molina, A. Táraga, M. L. Pena, E. Hurtado, and M. J. Vilaplana, Tetr. Lett. **23**, 2985 (1982).
- [123]S. Bátori and A. Messmer, J. Heterocyclic Chem. **27**, (1990).
- [124]Gy. Hajós, Timári, S. Bátori and A. Messmer: "Synthesis and methylation of the two differently fused benzologues of the pyrido[1,2-b]pyridazine olates" Közlésre előkészítve. Ld. Függelék, F-4.
- [125]A. W. Murray and K. Vaghan, J. Chem. Soc. Chem. Comm., **1967**, 1972.
- [126]M. F. G. Stevens, J. Chem. Soc. (C), **1970**, 2298.
- [127]M. F. G. Stevens, J. Chem. Soc. (C), **1967**, 1096.

- [128]D. Harrison and A. C. B. Smith, *J. Chem. Soc.* **1960**, 2157.
- [129]R. R. Schmidt, *Tetr. Lett.* **1971**, 1925.
- [130]J. W. Haworth and D. H. Hey, *J. Chem. Soc.* **1940**, 349.
- [131]P. Benkó, D. Berényi, A. Messmer, Gy. Hajós, and L. Pallos, *Acta Chim. Hung.* **90**, 405 (1976).
- [132]Benkó P., Berényi D., Messmer A., Hajós Gy., Pallos L., *Magy. Kém. Foly.* **82**, 183 (1976).
- [133]Messmer A., Benkó P., Hajós Gy., Petőcz L., Kosóczy I., Görög D., *Hung. Pat.* 177.819; bej.: 1979. ápr. 28.
- [134]Benkó P., Messmer A., Hajós Gy., Bátori S., Petőcz L., Kosóczy I., Görög D.: *Hung. Pat.* 179.159, bej.: 1979. máj. 25.
- [135]N. V. Baranova, A. K. Sheinkman, and A. N. Kost, *Khim. Get. Soed.*, **1970**, 1148.
- [136]K. T. Potts, H. R. Burton, and J. Bhattacharyya, *J. Org. Chem.* **31**, 260 (1966).
- [137]E. Brown and S. R. Mitchell, *J. Org. Chem.* **37**, 1053.
- [138]W. W. Paudler and J. Lee, *J. Org. Chem.*, **36**, 3921 (1971).
- [139]A. Albert, *Adv. Heterocycl. Chem.* **20**, 117 (1976).
- [140]Gy. Hajós, Zs. Juhász-Riedl, A. Messmer, P. Benkó and L. Pallos: "Synthesis of new linearly and angularly fused as-triazinium salts". Közlésre előkészítve. Ld. Függelék, F-1
- [141]A. Messmer, Gy. Hajós, J. Giber, and S. Holly, *J. Heterocyclic Chem.* **24**, 1133 (1987). Ld. **B** rész, K-10
- [142]D. Seebach, *Angew. Chem.* **91**, 259 (1979).
- [143]W. Ott, E. Ziegler, and G. Kollenz, *Synthesis*, **1976**, 477.
- [144]E. Terpetsching, W. Ott, G. Kollenz, K. Peters, E. M. Peters, and H. G. von Schnering, *Monatsh. Chem.* **119**, 367 (1988).
- [145]Zs. Juhász-Riedl, Gy. Hajós, G. Kollenz, and A. Messmer, *Chem. Ber.* **122**, 1935 (1989). Ld. **B** rész, K-11
- [146]Zs. Juhász-Riedl, Gy. Hajós, E. Gács-Baitz, G. Kollenz, and A. Messmer, *Chem. Ber.* **123**, 1415 (1990). Ld. **B** rész, K-12
- [147]Zs. Juhász-Riedl, Gy. Hajós, E. Gács-Baitz, G. Kollenz, and A. Messmer, *Sci. Pharm.* **58**, 195 (1990).
- [148]S. Bátori, Zs. Juhász-Riedl, P. Sándor, and A. Messmer, *J. Heterocyclic Chem.* **23**, 375 (1986).
- [149]Zs. Juhász-Riedl, Gy. Hajós, E. Gács-Baitz, G. Kollenz, and A. Messmer, *Chem. Ber.* in press (1991). Ld. **B** rész, K-13

- [150] Gy. Hajós, A. Messmer, S. Bátori, P. Benkó, and L. Pallos, "Annelation effect with synthesis and ternary equilibria of differently fused as-triazino-isoquinolinium salts. Közlésre előkészítve. Ld. Függelék, F-5.
- [151] Bátori S., Messmer A., Hajós Gy., Pallos L., Benkó P., Petőcz L. és Kosóczy I.: Eljárás as-triazin származékok szintézisére. Magy. Szab. 187.305. Bej.: 1980. júl. 18.
- [152] Bátori S., Messmer A., Hajós Gy., Benkó P., Petőcz L., és Kosóczy I.: Eljárás kondenzált as-triazinium származékok előállítására ("aromás"). Magy. Szab. 190.503. Bej.: 1985. márc. 18.
- [153] Messmer A., Bátori S., Hajós Gy., Benkó P., Furdyga É., Petőcz L., Grasser K., Kosóczy I. és E. Szirt.: Eljárás kondenzált as-triazinium származékok előállítására ("hidrát") Belg. Pat. 900,598 (Chem. Abstr. **103**, 37503, 1985). Bej.: 1985. márc. 18.
- [154] Bátori S., Messmer A., Hajós Gy., Benkó P., Petőcz L., és Kosóczy I.: Eljárás ikerion-típusú vegyületek előállítására ("ikerion"). Belg. Pat. 900.597 (Chem. Abstr. **103**, 37504, 1985), Nejl.: 1985. márc. 18.
- [155] Bátori S., Hajós Gy., Messmer A., Benkó P., Pallos L., Petőcz L., Grasser K., Kosóczy I. és Kiszelly E.: Eljárás kondenzált as-triazin-származékok előállítására. Magy. Szab. 199.464, bej.: 1986. máj. 6.
- [156] A. Messmer, S. Bátori, Gy. Hajós, P. Benkó, L. Pallos and L. Petőcz: A new class of antidepressants: differently fused benzologues of pyrido[2,1-f]-as-triazinium salts. In "Trends in Medicinal Chemistry" 88, ed. by H. van der Goot, G. Domány, L. Pallos and H. Timmerman. Elsevier ed., Amsterdam, p.453 (1989). Ld. B rész, K-14
- [157] A. Messmer, S. Bátori, Zs. J-Riedl, Gy. Hajós, Bull. Soc. Chim. Belg. **91**, 412 (1982).
- [158] S. Bátori, Gy. Hajós, P. Sándor and A. Messmer: Selective dimerizations of substituted N-aminopyridinium salts and its benzologues. J. Org. Chem. **54**, 3062 (1989). Ld. B rész, K-15
- [159] Tasi Gy., Kiricsi I., Fejes P., F. Horst, Lovas S., Magyar Kém. Foly. **95**, 1 (1989)
- [160] A. Moscowitz, K. Mislów, W. A. M. Glass, C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc. **84**, 1945 (1962).

- [161]G. Snatzke, *Tetrahedron* **21**, 413 (1965).
- [162]Badruddin, Thesis, Bochum, 1975.
- [163]A 2,3-dekalin-dion (151) és etiléndiamin reakciója feltehetően a rokon, nyíltláncú diketonoknál végbemenő bonyolult folyamattal analóg, mely polimerszerű termékek képződéséhez vezethet. Ld. I Flament and M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **50**, 1754 (1967).
- [164]G. W. H. Cheesman and E. S. G. Verstiuk, *Adv. Heterocycl. Chem.* **14**, 99 (1972).
- [165]G. Snatzke and Gy. Hajós, *Heterocycles*, **5**, 299 (1976). Ld. B rész, K-16
- [166]D. E. Applequist and N. D. Werner, *J. Org. Chem.*, **28**, 48 (1963).
- [167]Gy. Hajós and G. Snatzke, *Heterocycles*, **28**, 783 (1989). Ld. B rész, K-18
- [168]H. Bredereck, R. Gompper and B. Geiger, *Chem. Ber.* **93**, 1402 (1960).
- [169]Gy. Hajós and G. Snatzke, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 31. Ld. B rész, K-19
- [170]ld. ref. [168]
- [171]Gy. Hajós, G. Snatzke, V. Fülöp, and A. Kálmán, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 25. Ld. B rész, K-20
- [172](a) H. Dorcal-Mathelier, Thesis, Bochum, 1975;  
(b) J. Hollweg, Thesis, Bochum, 1975.
- [173]R. Gleiter, E. Heilbronner and V. Hornung, *Helv. Chim. Acta*, **55**, 255 (1972).
- [174]G. Snatzke and Gy. Hajós: Excited states of chiral pyrazines. B. Pullmann and N. Goldblum ed.: "Excited states in Organic Chemistry and Biochemistry", Reidel Publ., Dordrecht, 1977. p.295. (B rész, K-17)
- [175]J. E. Ridley, M. C. Zerna, *Theor. Chim. Acta* **32**, 111 (1973).
- [176]W. Lindner, Thesis, Ruhr-Universität, Bochum, 1982.
- [177]G. Snatzke, szóbeli közlés.
- [178]R. Gleiter, E. Heilbronner, V. Hornung, *Helv. Chim. Acta* **55**, 255 (1972).
- [179]J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **10**, 209 (1989).
- [180]H. Neunhoeffler and H. Henning, *Chem. Ber.* **101**, 3952 (1968).
- [181]R. Gleiter, M. Kobayashi, H. Neunhoeffler and J. Spanget-Larsen, *Chem. Phys. Lett.* **46**, 231 (1977).

- [182]R. Huisgen, R. Grashey, R. Krischke, *Tetr. Lett.* **1962**, 387.
- [183]R. Huisgen, R. Grashey, R. Krischke, *Liebigs Ann. Chem.*, **1977**, 506.
- [184]L. Novotny, M. Budesinsky, J. Jizba, J. Harmatha, V. Lukes, W. Lindner, G. Snatzke, *Coll. Czech., Chem. Comm.*, **52**, 1786 (1987).
- [185]R. Koefod and K. R. Mann, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7287 (1990).
- [186]G. L'abbé, I. Luyten, A. Frederix, and M. Gelinne, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **99**, 389 (1990).
- [187]J. Aihara, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **49**, 1429 (1976).
- [188]M. J. Cook and A. R. Katritzky: "Aromaticity of Heterocycles" in *Adv. Heterocycl. Chem.* **17**, 255 (1974).
- [189]C. W. Bird, *Tetrahedron*, **41**, 1409 (1985).
- [190]C. W. Bird, *Tetrahedron*, **42**, 89 (1986).
- [191]C. W. Bird, *Tetrahedron*, **43**, 4725 (1987).
- [192]C. W. Bird, *Tetrahedron*, **46**, 5697 (1990).
- [193]A. Messmer, Gy. Hajós, P. Benkó, L. Pallos, *J. Heterocycl. Chem.* **10**, 575 (1973).
- [194]F. Benson: "The High Nitrogen Compounds", Wiley, New York, 1984, p. 207.
- [195]E. Heilbronner, H. Bock: *Das HMO Modell und seine Anwendung*, Verlag Chemie, Weinheim, 1968, p. 206.
- [196]U. Burkert, N. L. Allinger: "Molecular Mechanics", ACS Monograph No. 177, American Chemical Society, Washington, 1982.
- [197]W. Lehnert, *Tetr. Lett.* **19**, 1501 (1971).

- [161]G. Snatzke, Tetrahedron **21**, 413 (1965).
- [162]Badrudin, Thesis, Bochum, 1975.
- [163]A 2,3-dekalin-dion [151] és etiléndiamin reakciója feltehetően a rokon, nyíltláncú diketonoknál végbemelő bonyolult folyamattal analóg, mely polimerszerű termékek képződéséhez vezethet. Ld. I Flament and M. Stoll, Helv. Chim. Acta **50**, 1754 (1967).
- [164]G. W. H. Cheesman and E. S. G. Verstiuk, Adv. Heterocycl. Chem. **14**, 99 (1972).
- [165]G. Snatzke and Gy. Hajós, Heterocycles, **5**, 299 (1976). Ld. B rész, K-16
- [166]D. E. Applequist and N. D. Werner, J. Org. Chem., **28**, 48 (1963).
- [167]Gy. Hajós and G. Snatzke, Heterocycles, **28**, 783 (1989). Ld. B rész, K-18
- [168]H. Bredereck, R. Gompper and B. Geiger, Chem. Ber. **93**, 1402 (1960).
- [169]Gy. Hajós and G. Snatzke, Liebigs Ann. Chem. **1989**, 31. Ld. B rész, K-19
- [170]ld. ref. [168]
- [171]Gy. Hajós, G. Snatzke, V. Fülöp, and A. Kálmán, Liebigs Ann. Chem. **1989**, 25. Ld. B rész, K-20
- [172](a) H. Dorcal-Mathelier, Thesis, Bochum, 1975;  
(b) J. Hollweg, Thesis, Bochum, 1975.
- [173]R. Gleiter, E. Heilbronner and V. Hornung, Helv. Chim. Acta, **55**, 255 (1972).
- [174]G. Snatzke and Gy. Hajós: Excited states of chiral pyrazines. B. Pullmann and N. Goldblum ed.: "Excited states in Organic Chemistry and Biochemistry", Reidel Publ., Dordrecht, 1977. p.295. (B rész, K-17)
- [175]J. E. Ridley, M. C. Zerna, Theor. Chim. Acta **32**, 111 (1973).
- [176]W. Lindner, Thesis, Ruhr-Universität, Bochum, 1982.
- [177]G. Snatzke, szóbeli közlés.
- [178]R. Gleiter, E. Heilbronner, V. Hornung, Helv. Chim. Acta **55**, 255 (1972).
- [179]J. J. P. Stewart, J. Comput. Chem. **10**, 209 (1989).
- [180]H. Neunhoeffer and H. Henning, Chem. Ber. **101**, 3952 (1968).
- [181]R. Gleiter, M. Kobayashi, H. Neunhoeffer and J. Spanget-Larsen, Chem. Phys. Lett. **46**, 231 (1977).

- [182]R. Huisgen, R. Grashey, R. Krischke, *Tetr. Lett.* **1962**, 387.
- [183]R. Huisgen, R. Grashey, R. Krischke, *Liebigs Ann. Chem.*, **1977**, 506.
- [184]L. Novotny, M. Budesinsky, J. Jizba, J. Harmatha, V. Lukes, W. Lindner, G. Snatzke, *Coll. Czech., Chem. Comm.*, **52**, 1786 (1987).
- [185]R. Koefod and K. R. Mann, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7287 (1990).
- [186]G. L'abbé, I. Luyten, A. Frederix, and M. Gelinne, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **99**, 389 (1990).
- [187]J. Aihara, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **49**, 1429 (1976).
- [188]M. J. Cook and A. R. Katritzky: "Aromaticity of Heterocycles" in *Adv. Heterocycl. Chem.* **17**, 255 (1974).
- [189]C. W. Bird, *Tetrahedron*, **41**, 1409 (1985).
- [190]C. W. Bird, *Tetrahedron*, **42**, 89 (1986).
- [191]C. W. Bird, *Tetrahedron*, **43**, 4725 (1987).
- [192]C. W. Bird, *Tetrahedron*, **46**, 5697 (1990).
- [193]A. Messmer, Gy. Hajós, P. Benkó, L. Pallos, *J. Heterocycl. Chem.* **10**, 575 (1973).
- [194]F. Benson: "The High Nitrogen Compounds", Wiley, New York, 1984, p. 207.
- [195]E. Heilbronner, H. Bock: *Das HMO Modell und seine Anwendung*, Verlag Chemie, Weinheim, 1968, p. 206.
- [196]U. Burkert, N. L. Allinger: "Molecular Mechanics", ACS Monograph No. 177, American Chemical Society, Washington, 1982.
- [197]W. Lehnert, *Tetr. Lett.* **19**, 1501 (1971).

## 9. TÁRGYMUTATÓ

alkilezés.....	28, 48, 56, 78
AM1 módszer.....	50, 54, 57, 77
anellációs effektus.....	11, 29
anomer effektus.....	18
antiaromás rendszer.....	75
arilezés.....	31
aromaticitási indexek.....	6
aromás köráram.....	23
aromás kromofor.....	23
azid-tetrazol egyensúly	10
izokinolinoknál.....	26
capto-dativ reakciókészség.....	44
cikloaddíció	
Diels-Alder típusú.....	45
[6+4] típusú.....	45
ciklodehidrogénezés.....	36
cirkuláris dikroizmus	
pirazin vegyületeké.....	95
pirimidin vegyületeké.....	96, 97
triazin vegyületeké.....	98
Clar-szabály.....	7, 8, 11 26
CNDO/II.....	33
diazónium-v-triazónium egyensúly.....	60
Diels-Alder reakció.....	45
dimerizáció.....	86
dipoláris ciklizáció.....	10, 86
dipóluserősség.....	24
elektronhiányos rendszerek.....	4
elektrontöbblettel rendelkező rendszerek.....	4
frontális molekulapálya-elmélet.....	16
módosított.....	35, 50, 59, 78
gyűrűfelnylás.....	41, 48, 52
gyűrűtranszformáció.....	74
hármás egyensúly.....	75
hexa-amino-benzol.....	5
hexazin.....	5
HSAB-elv.....	20, 50
Hückel-molekulapálya elmélet (HMO).....	67
Hückel-szabály.....	7, 26
ikerion.....	55, 75, 76, 80
kinetikus kontroll.....	30, 58
Klopmann-egyenlet.....	21
korlátozott aromás jelleg.....	5, 6, 27
kovalens hidrát.....	68, 81, 84
nitrogén-inverzió.....	39, 40
pályakontroll.....	21
pirazin kromofor.....	94
pirimidin kromofor.....	96
piridin heteroaromás jellege.....	4
pirrol heteroaromás jellege.....	4



PM3 módszer.....	69
pszeudobázis.....	39, 41, 65, 84
push-pull reakciókészség.....	44
rotátorerősség.....	25
sztereoelektron-effektus	
definíciója .....	19
megnyilvánulása.....	40
szubsztituens-hatás.....	61
tautomerizáció.....	6
piridon-hidroxi-piridin.....	6
termodinamikai kontroll.....	30, 58
térbeli gátlás.....	29, 32
töltéskontroll.....	21
triazin kromofor.....	98
Umpolung.....	72
zóna-elv (Snatzke-féle).....	88

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom az MTA Központi Kémiai Kutató Intézet Igazgatóságának, hogy munkámat lehetővé tette és abban támogatót.

Őszinte köszönetemet fejezem ki dr. Messmer András egyetemi tanárnak, a kémiai tudomány doktorának, osztályvezetőmnek, aki a tudományos kutatásba pályám kezdetén bevezetett, érdeklődésemet az elméleti szerves kémia és a heterociklusos kémia felderítetlen területei felé irányította, munkámat tanácsaival mindvégig segítette.

Köszönettel tartozom dr. Günther Snatzke egyetemi tanárnak, a Bochum-i egyetem professzorának, hogy az optikailag aktív heteroaromás származékok szintézisére és a cirkuláris dikroizmus vizsgálataira figyelmemet felhívta.

Köszönetet mondok a megjelent közlemények társszerzőinek, hogy munkájukkal eredményeimhez hozzájárultak: a kísérleti munkában való részvételért kutatócsoportom tagjainak: dr. Bátori Sándor, Juhászné dr. Riedl Zsuzsa, dr. Tímári Géza, dr. Fleischer Judit és Giber János tudományos munkatársaknak, a gyűrűzáró reakciók terén nyújtott tanácsaiért és közreműködéséért dr. Gert Kollenznek, a Graz-i Egyetem tanárának, a szerkezetfelderítésekben végzett munkáért és értékes javaslataikért Dr. Sohár Pál egyetemi tanárnak, tudományok doktorának, dr. Radics Lajos kandidátusnak és munkatársainak: Gácsné dr. Baitz Eszter és dr. Sándor Péter tudományos munkatársaknak, dr. Kálmán Alajos egyetemi tanár, tudományok doktorának és munkatársainak: dr. Fülöp Vilmos, dr. Koritsánszky Tibor, dr. Czugler Mátyás tud. munkatársaknak, valamint dr. Holly Sándor kandidátusnak. Köszönöm továbbá Osztályunk munkatársainak: dr. Pintér István tudomány doktorának, dr. Kovács József kandidátusnak és Zsoldosné dr. Mády Virág tudományos munkatársnak a segítő észrevételeket és a hasznos tanácsokat. Köszönetet mondok minden kollegának, aki munkámat megjegyzésével vagy javaslatával segítette.

Köszönettel tartozom az EGIS és BIOGAL Gyógyszergyárak vezetőinek és munkatársainak, akik a biológiailag hatékony származékok szintézise területén kutatásaimat segítették, mindenekelőtt dr. Pallos László tudomány doktorának, dr. Benkó Pál kandidátusnak.

Külön köszönettel tartozom a laboratóriumi kísérletek elvégzéséért Juhász Tamásné és Németh Imréné technikusoknak, valamint csoportom valamennyi technikus és laboráns kollégájának.

Köszönetemet fejezem ki a németországi Alexander von Humboldt Alapítványnak, hogy a hosszabb külföldi tanulmányutamat lehetővé tette, itthoni munkámat modern kromatografáló műszer ajándékozásával segítette.

Hálásan köszönöm feleségemnek, dr. Hajós Gyöngyi kandidátusnak dolgozatom megírásához nyújtott ösztönző segítségét, türelmes támogatását és alapos nyelvi bírálatát.

## A "B" részben foglalt közlemények jegyzéke

A szögletes zárójelben a közleményeknek az **Irodalomjegyzékben** (A rész, 7. fejezet) szereplő hivatkozási számát adjuk meg

- K-1 A. Messmer, Gy. Hajós, Zs. Juhász-Riedl and P. Sohár: Alkylation of tetrazolo[1,5-a]pyridine and its benzologues (Annulation effect). *J. Org. Chem.*, **53**, 973 (1988). [87]
- K-2 A. Messmer, Gy. Hajós, J. Fleischer and M. Czugler: Direct arylation of tetrazolo[1,5-a]pyridine and its benzenologues. *Monatsh.* **116**, 1227 (1985). [90]
- K-3 A. Messmer, A. Gelléri, Gy. Hajós: Synthesis and nitrogen elimination of 3-aryltetrazolo[1,5-a]pyridinium salts and its angular benzologues. *Tetrahedron*, **42**, 4827 (1986). [97]
- K-4 A. Messmer, Gy. Hajós, A. Gelléri and L. Radics: Synthesis and nitrogen elimination of the linearly fused tetrazolo[1,5-b]isoquinolinium salts. *Tetrahedron*, **42**, 5426 (1986). [98]
- K-5 Gy. Hajós, A. Messmer and T. Koritsánszky: Selective ring openings of isomeric fused thiazolium salts with nucleophiles. *J. Org. Chem.* **52**, 2015 (1987). [101]
- K-6 A. Messmer, Gy. Hajós, and G. Timári: Cycloadditions with hetaryl dieneamines. A direct route to hetarylazulenes. *Monatsh.* **119**, 1113 (1988). [110]
- K-7 A. Messmer, Gy. Hajós, G. Timári and A. Gelléri: Novel reactions with hetaryldieneamines as activated olefines. *Monatsh.* **119**, 1121 (1988). [111]
- K-8 G. Timári, Gy. Hajós, A. Messmer and A. Gelléri: Synthesis of aryl- and hetarylpyrazoles. *Monatsh.* **119**, 1037 (1988). [112]
- K-9 G. Timári, Gy. Hajós and A. Messmer: Synthesis, Alkylation and Ring Opening of Two Differently Fused Pyridoquinazolones. *J. Heterocyclic Chem.* **27**, 2005 (1990). [118]
- K-10 A. Messmer, Gy. Hajós, J. Giber and S. Holly: Synthesis of the new pyrido[1,2-c]benzo  $\nu$  triazinium system via valence bond isomerization. *J. Heterocycl. Chem.* **24**, 1133 (1987). [141]
- K-11 Zs. Juhász-Riedl, Gy. Hajós, G. Kollenz and A. Messmer: Synthesis and ring transformation of a new fused as-triazinium salt. *Chem. Ber.* **122**, 1935 (1989). [145]
- K-12 Zs. Juhász-Riedl, Gy. Hajós, E. Gács-Baitz, G. Kollenz and A. Messmer: Synthesis of New Zwitterionic Pyrido-as-triazines. *Chem. Ber.* **123**, 1415 (1990). [146]

- K-13 Zs. Juhász-Riedl, Gy. Hajós, E. Gács-Baitz, G. Kollenz, A. Messmer: Selective Alkylations of Tricyclic Pyrrolo-Pyridazino-as-triazine. Chem. Ber., **124**, in press. [149]
- K-14 A. Messmer, S. Bátori, Gy. Hajós, P. Benkó, L. Pallos and L. Petőcz: A new class of antidepressants: differently fused benzologues of pyrido[2,1-f]-as-triazinium salts. In "Trends in Medicinal Chemistry 88", ed. by H. van der Goot, G. Domány, L. Pallos and H. Timmerman. Elsevier ed., Amsterdam, p.453 (1989). [156]
- K-15 S. Bátori, Gy. Hajós, P. Sándor and A. Messmer: Selective dimerizations of substituted N-aminopyridinium salts and its benzologues. J. Org. Chem. **54**, 3062 (1989). [158]
- K-16 G. Snatzke and Gy. Hajós: Synthesis and circular dichroism of some octahydrobenzo[g]quinoxalines. Heterocycles, **5**, 299 (1976). [165]
- K-17 G. Snatzke and Gy. Hajós: Excited states of chiral pyrazines. B. Pullmann and N. Goldblum ed.: "Excited states in Organic Chemistry and Biochemistry", Reidel Publ., Dordrecht, 1977, p.295. [174]
- K-18 Gy. Hajós and G. Snatzke: Synthesis and chiroptical properties of 5a-cholest-2-eno[2,3-b]pyrazine derivatives. Heterocycles, **28**, 783 (1989). [167]
- K-19 Gy. Hajós and G. Snatzke: Synthesis and circular dichroism of cholestenopyrimidines. Liebigs Ann. Chem. **1989**, 31. [169]
- K-20 Gy. Hajós, G. Snatzke, V. Fülöp and A. Kálmán: Synthesis, X-ray diffraction, and CD of cholesteno-as-triazines. Liebigs Ann. Chem. **1989**, 25. [171]

## A "B" részben foglalt közlemények jegyzéke

A szögletes zárójelben a közleményeknek az **Irodalomjegyzékben** (A rész, 7. fejezet) szereplő hivatkozási számát adtuk meg

- K-1 A. Messmer, Gy. Hajós, Zs. Juhász-Riedl and P. Sohár: Alkylation of tetrazolo[1,5-a]pyridine and its benzologues (Annulation effect). *J. Org. Chem.*, **53**, 973 (1988). [87]
- K-2 A. Messmer, Gy. Hajós, J. Fleischer and M. Czugler: Direct arylation of tetrazolo[1,5-a]pyridine and its benzenologues. *Monatsh.* **116**, 1227 (1985). [90]
- K-3 A. Messmer, A. Gelléri, Gy. Hajós: Synthesis and nitrogen elimination of 3-aryltetrazolo[1,5-a]pyridinium salts and its angular benzologues. *Tetrahedron*, **42**, 4827 (1986). [97]
- K-4 A. Messmer, Gy. Hajós, A. Gelléri and L. Radics: Synthesis and nitrogen elimination of the linearly fused tetrazolo[1,5-b]isoquinolinium salts. *Tetrahedron*, **42**, 5426 (1986). [98]
- K-5 Gy. Hajós, A. Messmer and T. Koritsánszky: Selective ring openings of isomeric fused thiazolium salts with nucleophiles. *J. Org. Chem.* **52**, 2015 (1987). [101]
- K-6 A. Messmer, Gy. Hajós, and G. Timári: Cycloadditions with hetaryl dieneamines. A direct route to hetarylazulenes. *Monatsh.* **119**, 1113 (1988). [110]
- K-7 A. Messmer, Gy. Hajós, G. Timári and A. Gelléri: Novel reactions with hetaryldieneamines as activated olefines. *Monatsh.* **119**, 1121 (1988). [111]
- K-8 G. Timári, Gy. Hajós, A. Messmer and A. Gelléri: Synthesis of aryl- and hetarylpurazoles. *Monatsh.* **119**, 1037 (1988). [112]
- K-9 G. Timári, Gy. Hajós and A. Messmer: Synthesis, Alkylation and Ring Opening of Two Differently Fused Pyridoquinazolones. *J. Heterocyclic Chem.* **27**, 2005 (1990). [118]
- K-10 A. Messmer, Gy. Hajós, J. Giber and S. Holly: Synthesis of the new pyrido[1,2-c]benzo  $\nu$  triazinium system via valence bond isomerization. *J. Heterocycl. Chem.* **24**, 1133 (1987). [141]
- K-11 Zs. Juhász-Riedl, Gy. Hajós, G. Kollenz and A. Messmer: Synthesis and ring transformation of a new fused as-triazinium salt. *Chem. Ber.* **122**, 1935 (1989). [145]
- K-12 Zs. Juhász-Riedl, Gy. Hajós, E. Gács-Baitz, G. Kollenz and A. Messmer: Synthesis of New Zwitterionic Pyrido-as-triazines. *Chem. Ber.* **123**, 1415 (1990). [146]

- K-13 Zs. Juhász-Riedl, Gy. Hajós, E. Gács-Baitz, G. Kollenz, A. Messmer: Selective Alkylations of Tricyclic Pyrrolo-Pyridazino-as-triazine. Chem. Ber., **124**, in press. [149] and and
- K-14 A. Messmer, S. Bátori, Gy. Hajós, P. Benkó, L. Pallos and L. Petőcz: A new class of antidepressants: differently fused benzologues of pyrido[2,1-f]-as-triazinium salts. In "Trends in Medicinal Chemistry 88", ed. by H. van der Goot, G. Domány, L. Pallos and H. Timmerman. Elsevier ed., Amsterdam, p.453 (1989). [156]
- K-15 S. Bátori, Gy. Hajós, P. Sándor and A. Messmer: Selective dimerizations of substituted N-aminopyridinium salts and its benzologues. J. Org. Chem. **54**, 3062 (1989). [158]
- K-16 G. Snatzke and Gy. Hajós: Synthesis and circular dichroism of some octahydrobenzo[*g*]quinoxalines. Heterocycles, **5**, 299 (1976). [165]
- K-17 G. Snatzke and Gy. Hajós: Excited states of chiral pyrazines. B. Pullmann and N. Goldblum ed.: "Excited states in Organic Chemistry and Biochemistry", Reidel Publ., Dordrecht, 1977. p.295. [174]
- K-18 Gy. Hajós and G. Snatzke: Synthesis and chiroptical properties of 5 $\alpha$ -cholest-2-en[2,3-*b*]pyrazine derivatives. Heterocycles, **28**, 783 (1989). [167]
- K-19 Gy. Hajós and G. Snatzke: Synthesis and circular dichroism of cholestenopyrimidines. Liebigs Ann. Chem. **1989**, 31. [169]
- K-20 Gy. Hajós, G. Snatzke, V. Fülöp and A. Kálmán: Synthesis, X-ray diffraction, and CD of cholesteno-as-triazines. Liebigs Ann. Chem. **1989**, 25. [171]

Reprinted from The Journal of Organic Chemistry, 1988, Vol. 53, page 973  
 Copyright © 1988 by the American Chemical Society and reprinted by permission of the copyright owner.

## Alkylation of Tetrazolo[1,5-a]pyridine and Its Benzologues (Annellation Effect)

A. Messmer,\* Gy. Hajós, Zs. Juhász-Riedl, and P. Sohár†

Central Research Institute for Chemistry, Budapest, Hungary, and EGIS Pharmaceuticals, Spectroscopy Department, Budapest, Hungary

Received June 22, 1987

Tetrazolo[1,5-a]pyridine (1) and its angularly and linearly fused benzologues tetrazolo[1,5-a]quinoline (4), tetrazolo[5,1-a]isoquinoline (7), and tetrazolo[1,5-b]isoquinoline (10), respectively, were alkylated by methyl iodide, dimethyl sulfate, trimethyloxonium, and triethyloxonium salts to give mixtures of 1- and 2-alkyl compounds in different ratios. While tetrazoles 1 and 4 afforded mainly 1-alkyl compounds, tetrazole 7 yielded predominantly 2-alkyl compound. Comparison of the linearly (10) and angularly fused (4 and 7) analogues showed that besides steric factors the annellation effect influences also the regioselectivity of these reactions. A satisfactory correlation was found between densities of the MO representations of the lone electron pairs calculated by CNDO/2 and the experimental findings.

Recently we have reported<sup>1</sup> that direct phenylation of tetrazolo[1,5-a]pyridine (1) as well as of its angular benzologues with diphenyliodonium salt results mainly in N-1 arylated product unless this position is sterically hindered (e.g., selective formation of 2-phenyltetrazolo[5,1-a]isoquinoline was found).

As a continuation of the above studies and of our earlier efforts on electrophilic reactions of fused heteroaromatic systems<sup>2</sup> we decided to investigate the alkylation of the differently fused tetrazoles in detail. In this area, very little has been published earlier: Glover et al. found<sup>3</sup> that tetrazolo[1,5-a]pyridine (1) reacts with methyl iodide to give 1-methyltetrazolopyridinium salt 2; the structure was proved by an independent synthesis. According to patent literature,<sup>4</sup> the alkylation of tetrazolo[1,5-a]quinoline (4) with ethyl iodide afforded the 3-ethyl compound 5 (corresponding to the 1-substitution of 1 because of the different numbering). No verification of the structure, however, was given in this publication.

This study compares the alkylation of fused tetrazoles with three methylating agents which differ in their soft and hard character<sup>5</sup> (methyl iodide, dimethyl sulfate, and trimethyloxonium tetrafluoroborate), and triethyloxonium tetrafluoroborate. The latter reagent was chosen to assess the dependence of these alkylations on steric factors.

The bicyclic (1) and angular tricyclic (4 and 7) tetrazoles exist exclusively as tetrazole isomers,<sup>6</sup> while 3-azidoisoquinoline (11) and the linear tetrazolo[1,5-b]isoquinoline (10) are in equilibrium both in solid phase and in solutions.<sup>7</sup> The presence of the ring-opened azide isomer 11 is responsible for the fact that alkylation of this compound is successful only with a trialkyloxonium reagent.

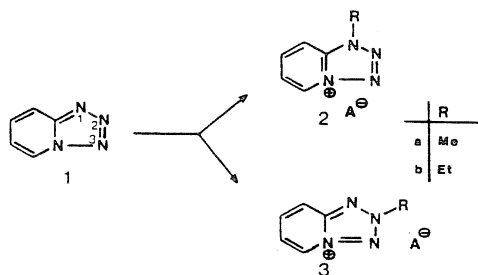
Mixtures obtained from the alkylation reactions were worked up so that, in every case, the crude product was first isolated to enable detection of all components formed in the reaction (Scheme I).

Structure elucidation of the alkylated products was carried out by <sup>1</sup>H NMR. Reaction of bicycle 1 with methyl iodide afforded a mixture of intensity ratio of 24:1 as revealed by the methyl signals.

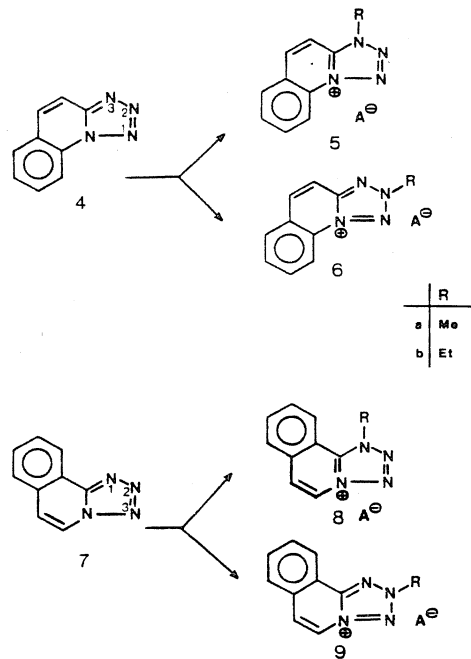
By comparison with the literature,<sup>3</sup> 1-methyl-tetrazolo[1,5-a]pyridinium salt (2) was formed as main product and the minor product therefore had to be considered as 2-methyl compound 3. (Formation of the 3-methyl isomer could be excluded by proton NMR as shown below).

Similarly, methylation of the angularly fused tricyclic tetrazoles 4 and 7 with methyl iodide afforded mixtures containing two isomers in a ratio of 10:1 and 3:2, respec-

Scheme I



Scheme II



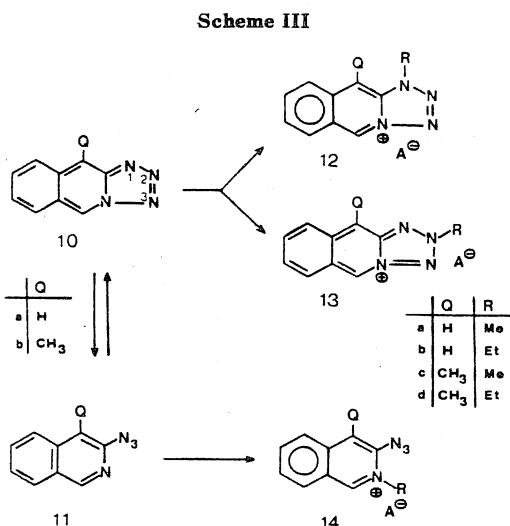
tively (Scheme II). Assignments of the proton signals to the components was straightforward on the basis of signal

(1) Messmer, A.; Hajós, Gy.; Fleischer, J. *Monatsh.* 1985, 116, 1227.  
 (2) Batori, S.; Juhász-Riedl, Zs.; Sándor, P.; Messmer, A. *J. Heterocycl. Chem.* 1986, 23, 375.

(3) Anderson, S.; Glover, E. E.; Vaughan, K. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1975, 1232.

(4) (a) Gevaert Photo-Producten N. V. Belg. Pat. 630 906, 1963; *Chem. Abstr.* 1964, 61, 8450. (b) Duffin, G. F. "The Quaternization of Heterocyclic Compounds" In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Academic: New York, 1964; Vol. 3, p 38.

\*EGIS Pharmaceuticals, Spectroscopy Department.



intensities. Differential nuclear Overhauser effect (DNQE) measurements as shown (see supplementary material) indicated that the major component in each experiment was the 1-methylated product (according to numbering of bicycle 1), isomers 5 and 8.

Saturation of the more intense methyl singlet at 4.62 ppm in the <sup>1</sup>H NMR spectrum of the mixture of 5 + 6 resulted in a significant enhancement of intensities of H-4 at 8.57 ppm [*J*(H-5,H-4) = 9.4 Hz]. Irradiation of the weaker methyl line at 5.01 ppm had, however, no influence on the aromatic signal intensities. Similarly, no effect on H-9 doublet pair of the isomers (at 8.88 and 8.73 ppm, respectively) was observed which finding excludes the 3-methyl structure for both components. Results of similar DNQE experiments on the mixture of 8 + 9 were in accordance with the above findings. Irradiation of the methyl line at 4.91 ppm corresponding to the main product results in a very strong intensity enhancement of the corresponding H-10 doublet pair at 8.98 ppm. The stronger effect in 8 as compared to 5 is due to the smaller distance between the methyl group and the "peri" H-10 atom in compound 8. No DNQE signal of H-10 was observed in case of saturation of the methyl signal at 4.99 ppm for the minor component 9. As the H-5 doublet (at 9.48 and 9.43 ppm) of both isomers 8 and 9 proved to be insensitive to saturation of the methyl group, the 3-methyl alternative structure could safely be ruled out.

Two derivatives of the linearly fused tetrazolo[1,5-*b*]isoquinoline ring system (10)—the unsubstituted (10a) and 10-methyl-substituted (10b) compounds—were subjected to alkylation reactions (Scheme III). Assignment of the proton NMR spectra to the isomeric alkyltetrazolium structures was accomplished in the case of compound 10b. Because of the lack of azide band in IR spectrum, the two components found in this spectrum were considered as 1- and 2-methyl isomers. On the basis of the chemical shifts of the related compounds (2, 3, 5, 6, 8, and 9) we concluded that 1-methyl compound 12a was obtained in majority. (CH<sub>3</sub>, 4.81 ppm, while for the minor component 5.02 ppm was measured).

On the basis of the above assignments the isomeric ratios observed with different reagents could easily be established by comparison of integrals of the different

Table I. Percent of 1-Alkylated Isomers in the Reaction Mixtures<sup>a</sup>

start tetrazole	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	MeI	Me <sub>3</sub> O <sup>+</sup> -BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Et <sub>3</sub> O <sup>+</sup> -BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	products
1	85	96	86	75	2 and 3
4	95	91	90	60	5 and 6
7	60	60	40	20	8 and 9
10a			100	95	12a,b and 13a,b
10b			83	52	12c,d and 13c,d

<sup>a</sup>These entries express the ratio of the 1-alkylated products related to the total 1-alkyl/(1-alkyl + 2-alkyl) × 100 with a limit of reproducibility of ±2%.

methyl signals. In the spectra of the ethylated products, comparison of the methylene signals was used to determine the position of the ethyl group introduced.

Results of alkylations obtained by <sup>1</sup>H NMR are summarized in Table I. From this comparison, the following conclusions can be drawn.

(A) With respect to the reagent: (i) dimethyl sulfate and methyl iodide react in rather similar manner and give nearly the same isomeric ratios; (ii) trimethyloxonium salt leads preferably to 2-methyl compound; (iii) in all cases, a relatively high ratio of 2-alkyl product was formed with triethyloxonium salt compared to the trimethyloxonium reagent.

(B) With respect to the reactant: (i) Ring systems 1 and 4 gave similar ratios with a slightly more preference of 2-methylation in the latter case. (ii) Alkylation of 4 is essentially different from that of 7. Thus, in the case of the isoquinoline isomer 7 a relatively high ratio of 2-methyl compound was observed with all reagents; moreover, predominant formation of 2-ethyl salt 9b (80%) allowed isolation of this compound in acceptable yield. (iii) The unsubstituted linearly fused tetrazole (10) resulted in the 1-methyl-substituted salt 12 as main product in a higher ratio than isomer 4 or bicycle 1. On the contrary, presence of 10-methyl substituent (10b) highly assisted the formation of 2-methyl salt (13c), too. This effect was found even more pronounced with the ethylation of this compound.

These results show that the regioselectivity of alkylation of these fused tetrazoles is controlled by a combination of steric and electronic factors. The steric effect always favours to an attack at the easiest approachable point (rather at N-2 than at N-1 according to the numbering of 1)<sup>8</sup>. This steric control is demonstrated by comparison of methylation of 4 with that of 7, or by the increased amount of 2-substituted compounds 13c,d with the methyl-substituted linear ring system 10b. Similarly, the unambiguous trend that 2-substituted products were preferred in ethylations compared to methylations can evidently be ascribed also to steric reasons.

The other essential effect orienting alkylation is the heteroaromatic electronic distribution. In our earlier studies<sup>9</sup> we found several examples for the effect of the type of fusion of heteroaromatic systems on the regioselectivity. The present findings also show that, in addition to the steric conditions, this annelation effect also plays important role. Furthermore, Table I shows that the annelation effect can lead to an opposite result compared to the steric effect. For rationalization of this annelation effect semiempirical CNDO/2 calculations<sup>10</sup> have been

(5) Ho, T.-L. *Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry*; Academic: New York, 1977.

(6) Tisler, M. *Synthesis* 1973, 123.

(7) Messmer, A.; Hajós, Gy. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 843.

(8) *s*-Triazolopyridines showed similar behavior: Paudler, W. W.; Brumbaugh, R. J. *J. Heterocycl. Chem.* 1968, 5, 29.

(9) (a) Hajós, Gy.; Messmer, A.; Neszmélyi, A.; Párkányi, A. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3199. (b) Hajós, Gy.; Messmer, A.; Koritsánszky, T. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2015.



**Table II. Electronic Distribution of the Highest Occupied  $\pi$  (HOMO) and the Highest  $n$  Orbital of Compound 1 at Centers N-1, N-2, and N-3**

center	$c^2_{\text{HOMO}(\pi)}$	$c^2_n$	$c^2_{\text{px}} + c^2_{\text{py}}$	$c^2_s$
N-1	0.28	0.38	0.31	0.07
N-2	0.00	0.31	0.25	0.06
N-3	0.27	0.11	0.10	0.01

carried out for the starting tetrazole systems (1, 4, 7, and 10). On the basis of mechanistic considerations, the nucleophilic attack of the heteroaromatic system on the alkylating agent is supposed to proceed in the plain of the fused ring system. Therefore, besides the HOMO orbitals, the orbital coefficients of those orbitals having non negligible density only in this plain and lying the nearest to the HOMO have also been calculated.

Table II comprises these values for the three possible centers of 1 available for electrophiles. On the left sides of the columns, the  $c^2_{\text{HOMO}}$  densities are listed whereas on the right, the  $c^2_n$  coefficients of the highest orbital of that symmetry mentioned above are shown. These figures clearly show that for electronic reasons, N-1 is highly preferred for an electrophilic attack followed by N-2, whereas the calculated value for N-3 lower by one order of magnitude.

Our earlier results<sup>1</sup> found with arylation of these heterocycles can also be interpreted by these electronic density values. The very low value for N-3 centers gives a good explanation for the lack of either arylation of alkylation at N-3. It is interesting to note that not only the total electronic density but also their p-character—favoring the nucleophilicity—of center N-3 is extremely low.

We believe that the above considerations provide a good explanation for the regioselective alkylations of bicyclic and differently fused tricyclic tetrazoles. Furthermore, the finding that in appropriate cases 1- and 2-alkyltetrazolium salts can conveniently be prepared in acceptable yields is of preparative importance. The study on reactivity of these new azolium salts is in progress.

### Experimental Section

Melting points were determined on a Büchi apparatus and are uncorrected. The IR spectra were recorded with a Specord 75 IR apparatus. The NMR spectra were determined in dimethyl sulfoxide-*d*<sub>6</sub> solutions at room temperature on a Bruker WM-250 FT-spectrometer controlled by an ASPECT 2000 computer. TMS was used as internal standard. The quantum chemical calculations were carried out by IBM 3031 computer.

**Methylation of Tetrazoles. Method A: Methylation with Methyl Iodide.** A solution of the appropriate tetrazole compound (2 mmol) in absolute acetonitrile (5 mL) was refluxed with methyl iodide (3 mL) for 4 h. The precipitated crystals were filtered off and washed with ether to give crude *N*-methyl salt.

Data of products (starting tetrazole, yield, mp): 1, 56%, 177–180 °C; 4, 72%, 198–200 °C; 7, 50%, 162–165 °C.

**Method B: Methylation with Dimethyl Sulfate.** A mixture of dimethyl sulfate (1 mL) and a solution of the appropriate tetrazole (2 mmol) in acetonitrile (5 mL) was refluxed for 1 h. The reaction mixture was then evaporated, and the residue was dissolved in water (5 mL) and was mixed with 40% tetrafluoroboric acid. The resulting crude *N*-methyl salt was precipitated as colorless crystals.

Data of products (starting tetrazole, yield, mp): 1, 91%, 118–130 °C; 4, 93%, 256–267 °C; 7, 95%, 165–171 °C.

**Method C: Methylation with Trimethyloxonium and Triethyloxonium Tetrafluoroborates.** A solution of the tetrazole compound (1 mmol) in absolute dichloromethane (5 mL) was stirred at 20 °C with 0.16 g (1.1 mmol) of trimethyloxonium tetrafluoroborate or with 0.2 g (1.1 mmol) of triethyloxonium tetrafluoroborate, respectively, for 20 h. The reaction mixture was then treated with ether (10 mL), and the resulting precipitate was filtered off.

Data of products (starting tetrazole, alkyl group introduced, yield, mp): 1, Me, 90%, 121–129 °C; Et, 86%, 89–100 °C; 4, Me, 96%, 230–251 °C; 4, Et, 80%, 188–210 °C; 7, Me, 85%, 178–209 °C; 7, Et, 65%, 119–125 °C.

**1-Methyltetrazolo[1,5-*a*]pyridinium Tetrafluoroborate (2a).** The crude product obtained from tetrazolo[1,5-*a*]pyridine (1) by using method B was recrystallized from acetonitrile-ether to give pure 1-methyl compound 2a: mp 131–135 °C (75%); <sup>1</sup>H NMR (dimethyl sulfoxide-*d*<sub>6</sub>) 9.80 (d, 1 H, H-5), 8.70 (d, 1 H, H-8), 8.60 (t, 1 H, H-7), 8.02 (t, 1 H, H-6), 4.53 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>) ppm. Anal. Calcd for C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (222.13): C, 33.44; H, 3.17; N, 25.22. Found: C, 33.19; H, 2.96; N, 25.09.

**3-Methyltetrazolo[1,5-*a*]quinolinium Tetrafluoroborate (5a).** The crude product obtained from tetrazolo[1,5-*a*]quinoline (4) by using method B was recrystallized from acetonitrile-ether to give pure 1-methyl compound 5a; mp 267–269 °C (80%); <sup>1</sup>H NMR (dimethyl sulfoxide-*d*<sub>6</sub>) 9.08 (d, 1 H, H-5), 8.88 (dd, 1 H, H-9), 8.57 (d, 1 H, H-4), 8.50 (d, 1 H, H-6), 8.28 (t, 1 H, H-8), 8.11 (t, 1 H, H-7), 4.62 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>) ppm; IR (KBr) 3300, 2900, 1610, 1600, 1500, 1060, 810, 800, 760 cm<sup>-1</sup>. Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (272.03): C, 44.15; H, 3.33; N, 20.60. Found: C, 43.98; H, 3.02; N, 20.39.

**2-Ethyltetrazolo[5,1-*a*]isoquinolinium Tetrafluoroborate (9b).** The crude product obtained from tetrazolo[5,1-*a*]isoquinoline (7) by using method C was recrystallized three times from a mixture of acetone and ethyl acetate to give pure 2-ethyl compound 9b: mp 138–140 °C (35%); <sup>1</sup>H NMR (dimethyl sulfoxide-*d*<sub>6</sub>) 9.42 (d, 1 H, H-5), 8.78 (dd, 1 H, H-10), 8.41 (d, 1 H, H-6), 8.40 (dd, 1 H, H-7), 8.22 (t, 1 H, H-8), 8.12 (t, 1 H, H-9), 5.30 (q, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.80 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>) ppm; IR (KBr) 3010, 2980, 1620, 1510, 1470, 1440, 1060, 790, 740, 690 cm<sup>-1</sup>. Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (286.06): C, 46.18; H, 3.88. Found: C, 46.05; H, 3.69.

**1-Ethyltetrazolo[1,5-*b*]isoquinolinium Tetrafluoroborate (12b).** The crude product obtained from tetrazolo[1,5-*b*]isoquinoline (10a) with triethyloxonium tetrafluoroborate by using method C was recrystallized from acetic acid to give colorless needles: mp 185–187 °C (65%); <sup>1</sup>H NMR (dimethyl sulfoxide-*d*<sub>6</sub>) 10.95 (s, 1 H, H-5), 9.36 (s, 1 H, H-10), 8.48 and 8.37 (2 d, 2 H, H-6,9), 8.15 and 7.98 (2 t, 2 H, H-7,8); 5.04 (q, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.70 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>) ppm; IR (KBr) 3080, 2950, 1620, 1500, 1450, 1060, 880, 740 cm<sup>-1</sup>. Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (286.06): C, 46.18; H, 3.88. Found: C, 45.91; H, 3.72.

**Registry No.** 1, 274-87-3; 2a (A<sup>-</sup> = I<sup>-</sup>), 57024-09-6; 2a (A<sup>-</sup> = BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 112483-28-0; 2b (A<sup>-</sup> = BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 112483-30-4; 3a (A<sup>-</sup> = I<sup>-</sup>), 112483-31-5; 3a (A<sup>-</sup> = BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 112483-33-7; 3b (A<sup>-</sup> = BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 112483-35-9; 4, 235-25-6; 5a (A<sup>-</sup> = I<sup>-</sup>), 112483-36-0; 5a (A<sup>-</sup> = BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 112483-38-2; 5b (A<sup>-</sup> = BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 112483-40-6; 6a (A<sup>-</sup> = I<sup>-</sup>), 112483-41-7; 6a (A<sup>-</sup> = BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 112483-43-9; 6b (A<sup>-</sup> = BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 112483-45-1; 7, 1443-60-3; 8a (A<sup>-</sup> = I<sup>-</sup>), 112483-46-2; 8a (A<sup>-</sup> = BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 112483-48-4; 8b (A<sup>-</sup> = BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 112483-50-8; 9a (A<sup>-</sup> = I<sup>-</sup>), 112483-51-9; 9a (A<sup>-</sup> = BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 112483-53-1; 9b (A<sup>-</sup> = BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), 112483-55-3; 10 (Q = H), 33459-64-2; 10 (Q = Me), 75949-22-3; 12a, 112483-57-5; 12b, 112483-59-7; 12c, 112483-61-1; 12d, 112483-63-3; 13b, 112483-65-5; 13c, 112483-67-7; 13d, 112483-69-9.

**Supplementary Material Available:** <sup>1</sup>H NMR DNOE spectra of compounds 5 and 6 and 8 and 9, respectively (2 pages). Ordering information is given on any current masthead page.

(10) Pople, J. A.; Santry, D. P.; Segel, G. A. *J. Chem. Phys.* 1960, 43, S129.

## Direct Arylation of Tetrazolo[1,5—*a*]pyridine and Its Benzenologues<sup>1</sup>

### Short Communication

András Messmer\*, György Hajós, Judit Fleischer, and Mátyás Czugler

Central Research Institute for Chemistry, Hungarian Academy of Sciences,  
H-1525 Budapest, Hungary

(Received 7 June 1985. Accepted 28 June 1985)

Diphenyliodonium fluoroborate proved to be a suitable reagent for direct arylation of bridge head nitrogen containing fused heteroaromatic systems. By this one step method, 1-aryl-tetrazolo[1,5—*a*]pyridinium salt (**3**) can be obtained. Arylation of related benzenologues gave not only 1-aryl but also 2-aryltetrazolium salts.

(Keywords: Arylation; Fused tetrazolium salts; Heterocyclic synthesis)

*Direkte Arylierung von Tetrazolo[1,5—*a*]pyridin und dessen Benzologen (Kurze Mitteilung)*

Kondensierte Heteroaromaten mit Brückenkopf-Stickstoff können direkt mit Diphenyl-Jodonium Fluoroborat aryliert werden. In dieser Weise wird 1-Aryltetrazolo[1,5—*a*]pyridinium Salz (**3**) in einer Reaktionsstufe synthetisiert. Arylierung der verwandten Benzologen führten nicht nur zu 1-Aryl, sondern auch zu 2-Aryltetrazolium Salzen.

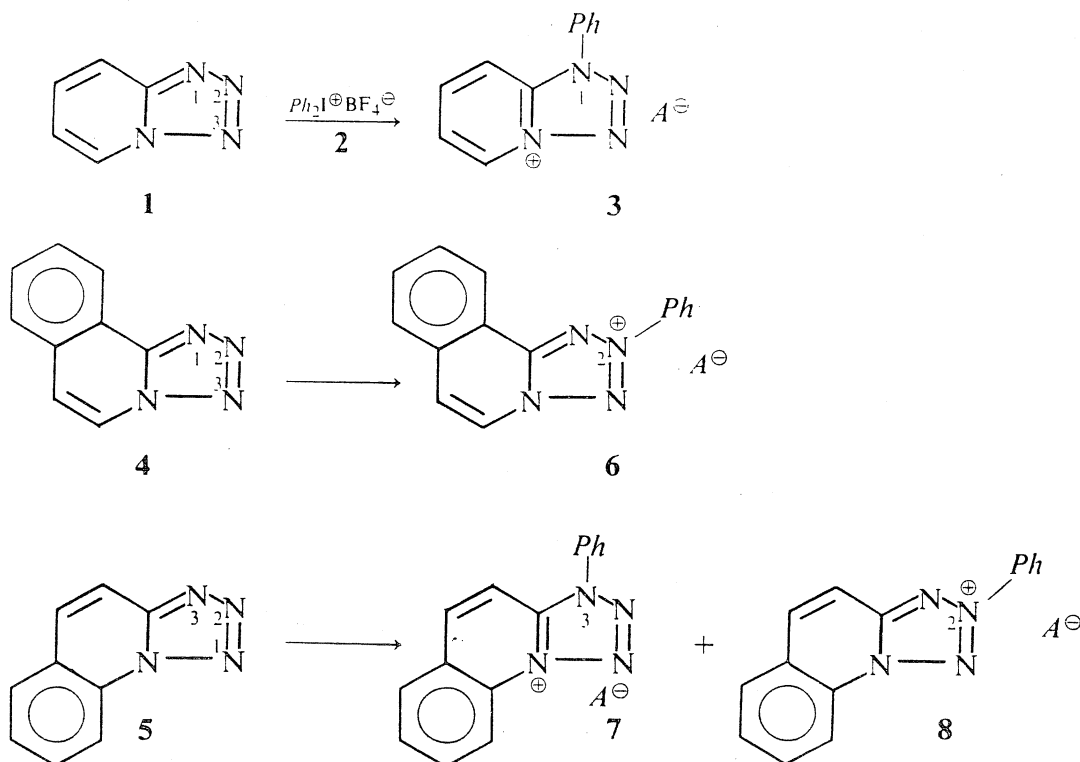
In the course of our studies on nucleophilic reactivity of bridge head nitrogen containing azolium salts<sup>1–3</sup> a direct ring closure to 3-aryltetrazolo[1,5—*a*]pyridinium salts and to its benzenologues has been elaborated earlier. In order to investigate the positional effect of the aryl substituent on reactivity of the fused azolium salts, we wished to synthesize the analogous 1-aryl compounds. Only one example has been known for such derivatives: Glover et al.<sup>4</sup> published the formation of 1-phenyltetrazolo[1,5—*a*]pyridinium bromide (**3**, *A* = Br) in a poor overall yield (less than 1%) calculated for 2-bromopyridine as starting com-

pound. Elaboration of a simple and more economic way to 1-aryl derivatives seemed to be desirable.

We describe now the direct arylation of tetrazolo[1,5-*a*]pyridine (**1**) with diphenyliodonium fluoroborate (**2**). Diaryl iodonium salts proved to be excellent N-arylating agents for several anionic<sup>6</sup> and a couple of neutral<sup>7</sup> compounds, whereas arylation of bridge head nitrogen containing fused heteroaromatics has not yet been reported.

While treatment of tetrazolo[1,5-*a*]pyridine (**1**) with diphenyliodonium chloride results only in decomposition products, in the case of fluoroborate salt **2** prepared by us by a simplified procedure, arylation takes place at 180°C and 1-phenyltetrazolo[1,5-*a*]pyridinium fluoroborate (**3**) is formed. The position of the aryl group was supported by preparation of the perchlorate salt (**3**,  $A = \text{ClO}_4$ ) which proved to be identical with that obtained by the method cited above<sup>4</sup>.

This successful arylation prompted us to extend the reaction to benzenologous of **1**. Thus, we found that both angular benzenologous (**4** and **5**) undergo arylation under similar conditions. Interestingly, however, selective formation of one single arylated product was found in the case of the tetrazolo[5,1-*a*]isoquinoline system (**4**), while a mixture of two isomers (**7** and **8**; in about 3 : 1 ratio shown by NMR) was obtained with tetrazolo[1,5-*a*]quinoline compound **5**. By comparison of these products with 3-phenyltetrazolo[5,1-*a*]isoquinolinium and 1-



phenyltetrazolo[1,5-*a*]quinolinium salts prepared by us earlier<sup>8,9</sup>, formation of the latter isomers could be excluded<sup>11</sup>.

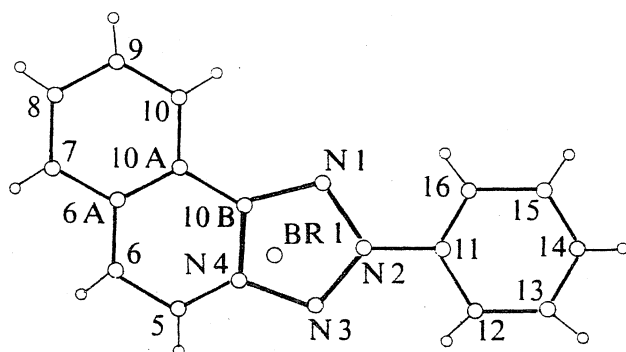
X-ray proved to be a suitable method for the determination of the position of the aryl substituent and supported the formation of the 2-phenyl compound **6** in case of the isoquinoline system. The structure was solved by a combined direct method—*Fourier* techniques and refined to an *R* value of 0.125 for 2368 observed reflexions. One of the molecules in the asymmetric unit has the structure and conformation as depicted in Fig. 1. The other molecule has its phenyl group slightly rotated with respect to the one displayed.

The isomeric mixture of 3-phenyl- and 2-phenyltetrazolo[1,5-*a*]quinolines could, unfortunately, not be separated. Earlier literature data<sup>12</sup>, however, show that 1-arylation is more probable with this ring system and, for this reason, we propose structure **7** for the major product of the arylation reaction of tetrazolo[1,5-*a*]quinoline (**5**).

The regiospecific 2-arylation of **4**—similarly to methylation of related systems<sup>13</sup>—can be interpreted by a steric obstruction of the annelating benzene ring. The case of the quinoline system **5** also supports this suggestion: because of the sterically more favourable annelation in **5**, attack of reagent **2** at position 3 (corresponding to position 1 in **3** and **6**) may become predominant.

An attempt to arylate the linearly fused benzenologue failed because of the violent decomposition of the reaction mixture observed at 170°C. As reported earlier<sup>10</sup> this tetrazole compound, contrary to the angularly fused benzenologues (**4** and **5**), exists as an equilibrium of tetrazole and azide forms and, at elevated temperatures, the ring opened azide isomer is the major component.

As a conclusion it can be stated that arylation occurred never at the adjacent but at the most distant nitrogen atom from the bridge head nitrogen of fused tetrazoles. If this far one is sterically hindered its neighbour is preferred. Further studies on extension of direct arylation of fused heteroaromatics are in progress.



### Experimental

All melting points are uncorrected and were determined by a Büchi apparatus. IR spectra were performed on a Specord 75 IR equipment, <sup>1</sup>H-NMR spectra were recorded on a Varian XL-100 spectrometer. An Enraf-Nonius CAD-4 diffractometer was used for X-ray determination, 3134 independent reflexions were collected from a single crystal [ $a = 31.446$  (9),  $b = 6.314$  (2),  $c = 15.907$  (7) Å,  $\beta = 104.47$  (3)°, space group  $P 2_1/n$ ,  $Z = 8$ ]. Elementary analysis (C, H and N were in good agreement with the calculated values.

#### *Diphenyliodonium fluoroborate (2)*

The procedure for preparation of the chloride salt described by *Beringer et al.*<sup>14</sup> was applied with the following modification: the reaction mixture obtained from 80 g of potassium iodate was treated with ammonium fluoroborate. The precipitated crude product was filtered, and recrystallized from acetonitrile-ether to give 60 g (41%) of fluoroborate salt, m. p. 133–135 °C (Lit.<sup>5</sup>, m. p. 136 °C).

#### *1-Phenyltetrazolo[1,5-a]pyridinium fluoroborate (3)*

A mixture of diphenyliodonium fluoroborate (2) (5.0 g, 13.7 mmol) and tetrazolo[1,5-a]pyridine (1.5 g, 1.25 mmol) was stirred at 180 °C for one hour, then addition two portions of reagent 2 (2.0 g, 5.5 mmol) was added to the mixture in 1 hour intervals. After a period of altogether 3 h, the viscous brown mixture was treated with ethanol (10 ml), the dark crystalline mass was filtered and recrystallized from methanol to give 0.75 g (22%) of fluoroborate salt, m. p. 224–227 °C. IR (KBr): 3120, 3060 (CH), 1630, 1520 (C=C, C=N) and 1060 cm<sup>-1</sup> (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7.85 (s, 1 H, H-aryl), 8.15 (q, 1 H, H-7), 8.48 (m, 1 H, H-5), 8.65 (m, 1 H, H-6) and 9.82 ppm (d, 1 H, H-4).

#### *2-Phenyltetrazolo[5,1-a]isoquinolinium fluoroborate (6, A = BF<sub>4</sub>)*

A mixture of reagent 2 (2.0 g, 5.5 mmol) and tetrazole 4 (0.75 g, 4.4 mmol) was stirred at 180 °C for one hour. To the mixture 1.0 g of reagent 2 was added 3 times in 1 hour intervals, and stirring was finally continued for additional 6 h. The mixture was then cooled, treated with 10 ml of ethanol, and the precipitated crystals were filtered and recrystallized from methanol to give 0.44 g (30%) of product, m. p. 248–250 °C. IR (KBr): 3050 (CH), 1630, 1550, 1530 (C=C, C=N) and 1070 cm<sup>-1</sup> (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CH<sub>3</sub>CN): 9.02 (d, 1 H, H-5), 8.31 (d, 1 H, H-6), and 8.9–7.8 ppm (m, 9 H).  $J_{5,6} = 7.5$  Hz. The bromide salt (6, A = Br) was obtained by treatment of 6, A = BF<sub>4</sub> with tetrabutyl ammonium bromide in acetonitrile, and was recrystallized from acetic acid, m. p. 291–292 °C.

#### *Arylation of tetrazolo[1,5-a]quinoline (5)*

Tetrazole 5 (0.75 g, 4.4 mmol) was treated with iodonium salt 2 as above. The same work up yielded 0.59 g (51%) of the mixture of 7 and 8, m. p. 198–204 °C (ethanol). C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> (324.11): Calcd. C 53.92; H 3.32; N 16.77. Found C 54.02; H 3.78; N 16.81. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN): 8.95 and 8.73 (two doublets corresponding to H-9 in compounds 6 and 7 with an integral ratio 3:1,  $J = 10$  Hz); 9.0–7.8 ppm (m, 10 H, H-aryl).

## References

- <sup>1</sup> Fused azolium salts. Part VII. For Part VI see: *Hajós Gy., Messmer A.*, J. Heterocycl. Chem. **21**, 809 (1984).
- <sup>2</sup> *Gelléri A., Radics L., Messmer A., Nagy S.*, Tetrahedron Lett. **21**, 663 (1980).
- <sup>3</sup> *Messmer A., Gelléri A., Hajós Gy.*, Symp. on Ambient Reactivity of Conjugated Systems, Salford, 1973. Abstract of Papers, p. 53.
- <sup>4</sup> *Anderson S., Glover E., Vaughan K. D.*, J. Chem. Soc. Perkin I. **1975**, 1232.
- <sup>5</sup> *Makarova L. G., Nesmeyanov A. N.*, Izvest. Akad. Nauk. SSSR **1945**, 617.
- <sup>6</sup> *Varvoglis A.*, Synthesis **1984**, 709.
- <sup>7</sup> *Nesmeyanov A. N., Makarova L. G., Tolstaya T. P.*, Tetrahedron **1**, 145 (1957).
- <sup>8</sup> *Messmer A., Gelléri A.*, Angew. Chem. **77**, 171 (1965).
- <sup>9</sup> *Messmer A., Gelléri A., Hajós Gy.*, Eur. Symp. of Organic Chem. II, Stresa (Italy) 1981, Abstract of Papers, p. 155.
- <sup>10</sup> *Messmer A., Hajós Gy.*, J. Org. Chem. **46**, 843 (1981).
- <sup>11</sup> 3-Phenyltetrazolo[5,1-*a*]isoquinolinium and 1-phenyltetrazolo[1,5-*a*]quinolinium salts, when treated with sodium carbonate or sodium dithionate, result in rapid nitrogen evolution or immediate formation of hetaryl triazene, respectively.
- <sup>12</sup> *Duffin G. F.*, Adv. Heterocycl. Chem. **3**, 38 (1964).
- <sup>13</sup> *Paudler W. W., Brumbaugh R. J.*, J. Heterocycl. Chem. **5**, 2929 (1968).
- <sup>14</sup> *Beringer F. M.*, J. Phys. Chem. **60**, 141 (1956).

SYNTHESIS AND NITROGEN ELIMINATION OF 3-ARYLTETRAZOLO(1,5-a)PYRIDINIUM SALTS  
AND ITS ANGULAR BENZENOLOGUESFormation of N-arylamino- $\alpha$ -pyridones, -quinolones, -isoquinolones, and  
phenanthridones<sup>1</sup>

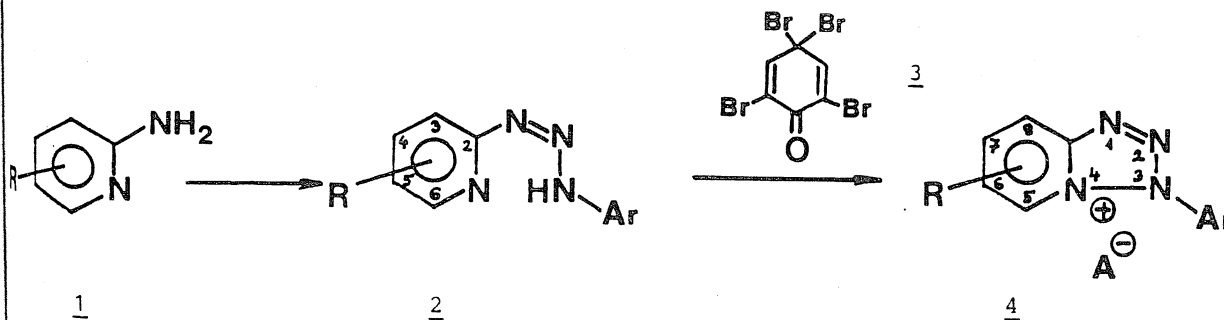
A. MESSMER, A. GELLÉRI and GY. HAJÓS

Central Research Institute for Chemistry, Hungarian Academy of Sciences,  
H-1525 Budapest, P.O.B. 17, Hungary

(Received in UK 20 June 1986)

**Abstract.** - 2-Pyridyl aryltriazenes (2) as well as 1-isoquinolyl-, 2-quinolyl- and 6-phenanthridyltriazenes (6, 9, 12) undergo cyclization in the presence of 2,4,4,6-tribromocyclohexa-2,5-dien-1-one (3) and result in 3-aryltetrazolo(1,5-a)pyridinium salts (4) and its angular benzenologues (7, 10, 13). These new tricyclic (7, 10) and tetracyclic (13) angularly fused tetrazolium salts when treated with tetraalkylammonium hydroxide result in rapid nitrogen elimination under mild conditions and give rise to N-arylaminoisoquinolones, -quinolones and -phenanthridones (14, 15, 16). In the case of the bicyclic tetrazolo(1,5-a)pyridinium salts (4) a nitrogen elimination reaction - analogous to that found with the tricyclic tetrazolium salts - can, however, be observed only by using alkoxides as reagents: thus, tetrazolyldieneethers (18) and N-arylamino pyridones (19) are simultaneously formed.

Earlier we reported<sup>2,3</sup> that reaction of 1-( $\alpha$ -pyridyl)-3-aryltriazenes (2) and 1-(1-isoquinolyl)-3-aryltriazenes (6), prepared from 2-aminopyridines (1) and 1-aminoisoquinoline (5) respectively, with same as above (3) gives 3-aryltetrazolo(1,5-a)pyridinium (4) and 3-aryl-6-bromotetrazolo(5,1-a)isoquinolinium salts (7).

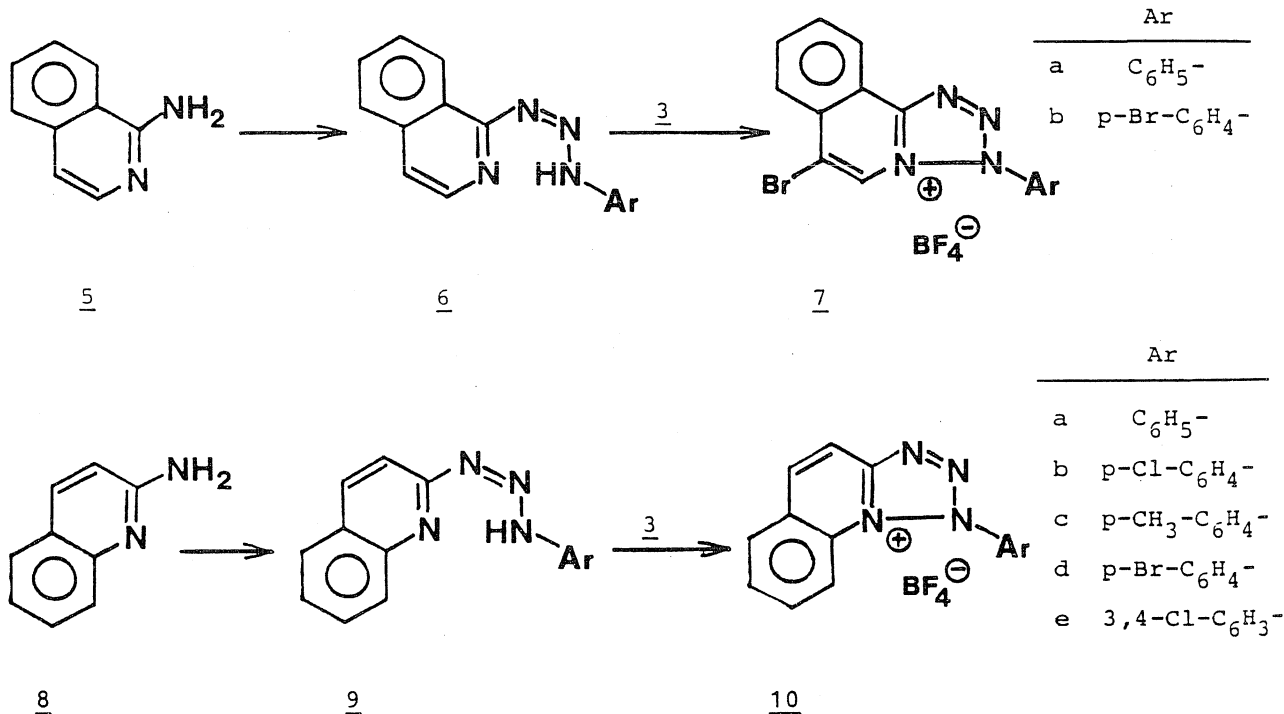


	R	Ar		R	Ar
a	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	e	8-CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
b	H	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	f	7-CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
c	H	p-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	g	6-CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
d	H	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	h	5-CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -

Numbering  
of  
system 4

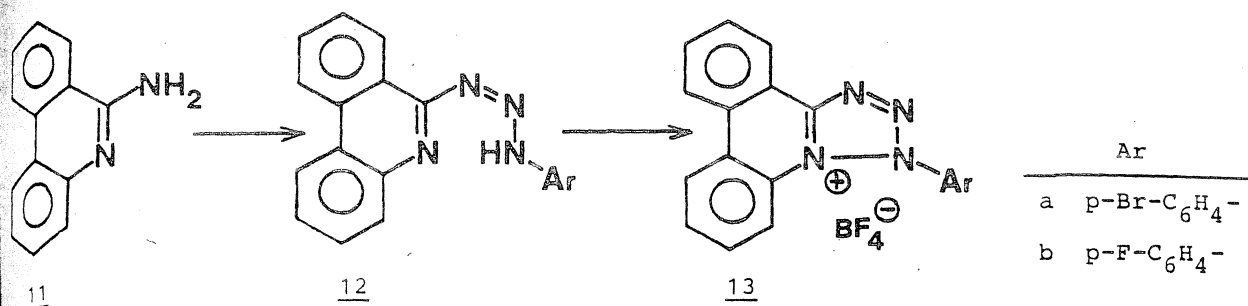
In this paper we give experimental details of the earlier findings, describe the extension of this ring closure for preparation of novel fused tetrazolium systems and discuss the reactivity of the resulting systems in the presence of nucleophilic reagents.

We found that the ring closure leading to tetrazolium salts 4 described for model derivatives can be successfully generalized for preparation of differently substituted derivatives. Reaction of triazenes (2a-h) with reagent 3 in a dichloro methane solution proceeds at 40°C within several minutes and yields an orange-yellow perbromide salt of 4 as the primary product, which can easily be transformed to bromide derivative by treatment with cyclohexene. The closure of the tetrazole ring is well supported - beside the hypsochromic shift of the first UV maxima<sup>2</sup> - by the <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the positively charged heteroaromatic system (e.g. chemical shift of H-6 in 2a /8.45 ppm/ changes to a value of 9.05 ppm /the same proton in 4a/).



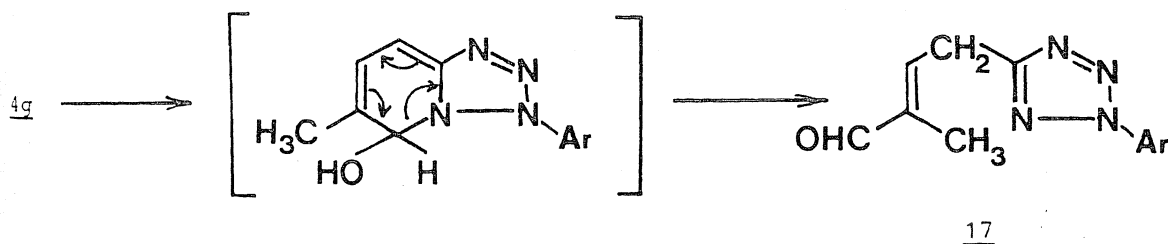
Benzenologues of pyridyltriazenes 2 undergo a similar ring closure with 3 giving angularly fused benzenologues of 4. Thus, treatment of 2-aminoquinoline (8) with diazonium salts gives rise to 1-(2-quinolyl)-3-aryltriazenes which, when reacted with tribromophenol bromine, result in 3-aryl substituted derivatives of the tetrazolo(1,5-a)quinolinium ring system (10). In the case of 1-(1-isoquinolyl)-3-aryltriazenes (6), closure of the tetrazole ring is accompanied by bromination of position 4 of the isoquinoline ring as shown by <sup>1</sup>H-NMR spectra and elementary analyses. This finding is in agreement with the well known high electrophilic reactivity of this position<sup>5</sup>.





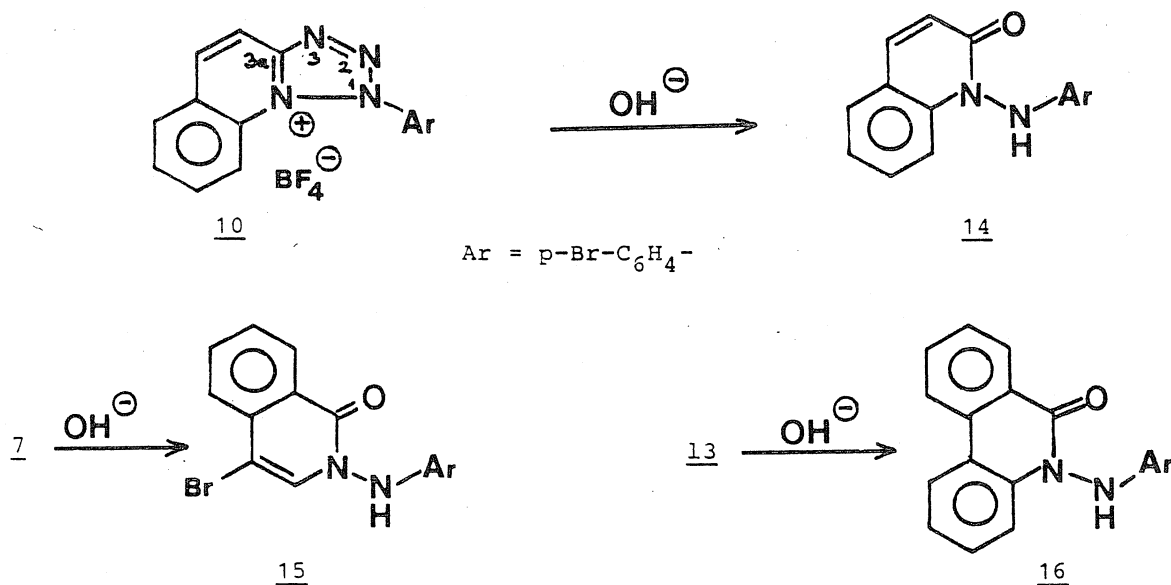
Formation of triazenes and cyclization to tetrazolium salts was also found with phenanthridine derivatives: 6-aminophenanthridine (11) was first converted to triazene 12 which gave tetrazolo(1,5-f)phenanthridinium salts (13).

The new bicyclic (4), tricyclic (7, 10) and tetracyclic (13) fused tetrazolium salts proved to be stable compounds both in the crystalline state and in neutral solutions. Under basic conditions, however, tetrazolium salts showed a high tendency to transform and, for example, we have shown recently<sup>6,7</sup> that tetrazolo(1,5-a)pyridinium salts (4) react with amines, alcoholates and thiolates at low temperatures to give tetrazolyldieneamines, -dieneethers and -dienethioethers, respectively. In this study the behaviour of the fused tetrazolium salts in the presence of hydroxide ion was investigated. As reagent, an aqueous solution of tetramethylammonium hydroxide was used.



Tetrazolo(1,5-a)pyridinium salts (4) when treated with tetramethylammonium hydroxide (TMAH) solution showed a very rapid decomposition. In the case of most derivatives, however, the dark red reaction mixtures could not be separated to components even by the use of chromatography. As an exception, 6-methyltetrazolo(1,5-a)pyridinium bromide (4g) gave 3-(2-chlorophenyl)-1-methylcrotonaldehyde (17) as only reaction product in good yield. This reaction can be rationalized by an attack of the hydroxide ion at C-5 followed by retro-electrocyclization (in brackets)<sup>8</sup>.

In contrast to the bicyclic system, treatment of the benzofused tetrazolium salts with TMAH resulted in a rapid nitrogen evolution and N-arylaminoquinolones (14), N-arylaminoisoquinolones (15) and N-arylaminoanthridones (16) precipitated from the reaction mixtures in good yield. Structures of these products



are well supported by their mass spectra (M<sup>+</sup> and arylamine fragments) and IR spectra (carbonyl and NH bonds). A possible mechanism for this nitrogen elimination reaction is attack of hydroxide anion at the bridge head carbon atom adjacent to the positive charge (i.e. position 3a in compound 10), withdrawal of a proton from the OH group by the basic medium and fragmentation involving splitting off a nitrogen molecule induced by the lone pair on the oxygen atom (Fig. 1).

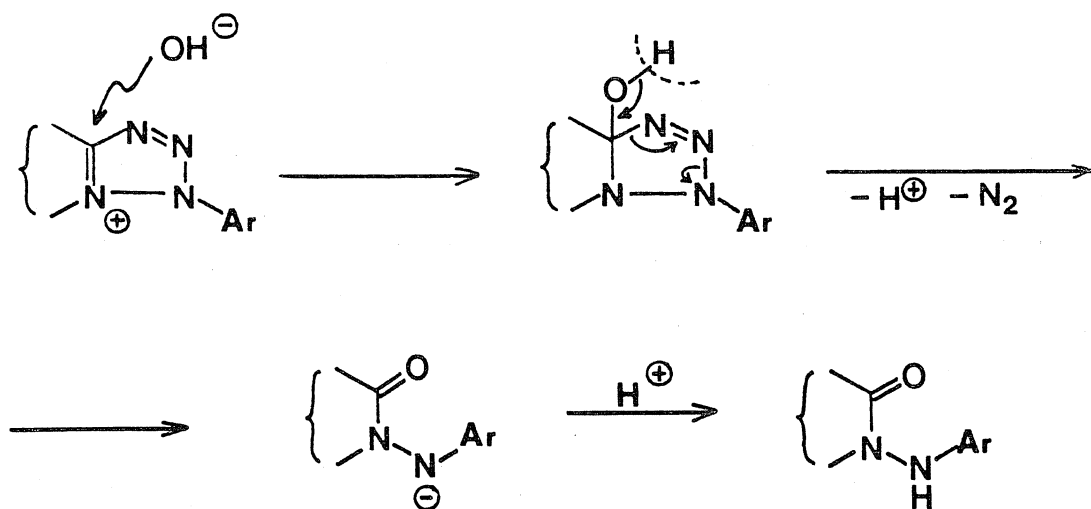
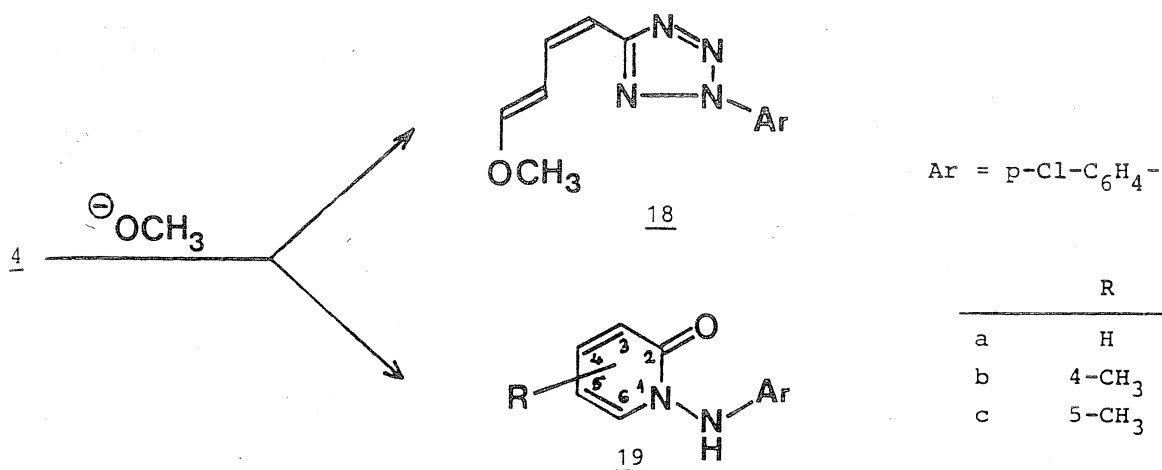


Fig. 1. Proposed mechanism of formation of fused N-arylamino pyridones

It is interesting to note that a detailed investigation of the reactivity of the tetrazolo(1,5-a)pyridinium system towards nucleophiles allowed observation of the above nitrogen elimination process in that case also. Earlier we published<sup>7</sup> that reaction of tetrazolium salts 4 with alcoholates proved to be suitable method



for synthesis of tetrazolyl dieneethers. A thorough work up of reaction mixture obtained from 4a and sodium methoxide led, however, to isolation of N-p-chloro-anilinopyridone (19a) in poor yield. The yield of this by-product proved to be strongly dependent on substitution of the pyridine ring and was found, interestingly, to be as high as 72 per cent in the case of compound 4g. Reaction of 4 with alcoholates to yield N-arylamino pyridones probably proceeds through an intermediate bearing methoxy group which must undergo de-methylation to result in the observed nitrogen elimination. Comparison of these results with those found recently by us<sup>7</sup> show that while tetrazolo(1,5-a)pyridinium system (4) shows ambident reactivity with nucleophiles (i.e. can be attacked at both positions 5 and 8a by nucleophiles), the tricyclic and tetracyclic angularly fused compounds react regio-specifically only at the bridge head carbon atom adjacent to the positively charged nitrogen.

Further studies of this facile nitrogen elimination and of the reactivity of fused tetrazolium salts with different types of nucleophiles are in progress.

#### EXPERIMENTAL PART

Melting points were determined by a Büchi apparatus and are uncorrected.

NMR spectra were obtained by a Varian XL-100 spectrometer, IR spectra were recorded on a Unicam SP-200, UV spectra on a Unicam SP-800 equipment.

#### 1-( $\alpha$ -Pyridyl)-3-aryltriazenes (2)

A solution of 2-aminopyridine derivative (1) (0.27 mol) in water (1500 ml) at -2°C was treated with a diazonium salt solution obtained from the appropriate aniline derivative (0.28 mol) in 10 per cent hydrochloric acid (220 ml). The mixture was then treated with an excess of potassium hydrogen carbonate, stirred for 5 h at this temperature and stored finally in a refrigerator for an additional 15 h. The voluminous pale yellow precipitate was filtered, washed thoroughly with water, dried and recrystallized (Table 1).

Compound 2a: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  845 (m, 1H, H-6); 7.9-7.2 (m, 6H, H-Ar+H-3, H-4); 7.1-6.95 (m, 1H, H-5); 1.65 (s, 1H, NH).  $J_{3,4} = 8.3$ ;  $J_{4,5} = 6.2$ ;  $J_{5,6} = 5.0$  Hz.

Table 1. Characteristics of 1-( $\alpha$ -pyridyl)-3-aryltriazenes (2)

No	X	R		A n a l y s i s %			m.p.	%	re-cryst.
<u>2a</u>	H	H	$C_{11}H_{10}N_4$ (198.23)	calc. C 66.65	H 5.09	N 28.27	177-78	34	B
				found C 66.79	H 5.28	N 28.53			
<u>2b</u>	OCH <sub>3</sub>	H	$C_{12}H_{12}N_4O$ (228.26)	calc. C 63.14	H 5.30	N 24.55	188-89	58	B
				found C 63.14	H 5.30	N 24.55			
<u>2c</u>	Br	H	$C_{11}H_9BrN_4$ (277.14)	calc. C 47.67	H 3.27	N 20.22	206-07	39	B
				found C 47.24	H 3.42	N 20.31			
<u>2d</u>	Cl	H	$C_{11}H_9ClN_4$ (232.68)	calc. C 56.74	H 3.90	N 24.08	195-96	74	T
				found C 56.39	H 3.85	N 24.12			
<u>2e</u>	Cl	3-CH <sub>3</sub>	$C_{12}H_{11}ClN_4$ (246.71)	calc. C 58.35	H 4.49	N 22.71	166-67	57	B
				found C 58.02	H 4.20	N 22.52			
<u>2f</u>	Cl	4-CH <sub>3</sub>	$C_{12}H_{11}ClN_4$ (246.71)	calc. C 58.35	H 4.49	N 22.72	208-09	64	T
				found C 58.12	H 4.31	N 22.50			
<u>2g</u>	Cl	5-CH <sub>3</sub>	$C_{12}H_{11}ClN_4$ (246.71)	calc. C 58.35	H 4.49	N 22.71	211-12	80	ME
				found C 58.21	H 4.17	N 22.43			
<u>2h</u>	Cl	6-CH <sub>3</sub>	$C_{12}H_{11}ClN_4$ (246.71)	calc. C 58.35	H 4.49	N 22.72	154-56	46	EA
				found C 58.05	H 4.36	N 22.48			

Abbreviations: B: Benzene; T: Toluene; ME: Methyl ethyl ketone; EA: Ethyl acetate

### 3-Aryltetrazolo(1,5-a)pyridinium salts (4)

To a solution of same as before (3) (13.3 g; 3.1 cmol) in dichloromethane (200 ml), crystalline 1-( $\alpha$ -pyridyl)-3-aryltriazene (2) (1.0 cmol) was added and the mixture was refluxed. A deep coloured solution was formed which turned to

Table 2. Characteristics of tetrazolo(1,5-a)pyridinium bromides (4)

No	X	R		A n a l y s i s %			m.p.	%	m.p. of analogons $BF_4$ salt
<u>4a</u>	H	H	$C_{11}H_9BrN_4$ (277.14)	calc. C 47.67	H 3.27	N 20.22	300	84	246
				found C 47.24	H 3.42	N 10.05			
<u>4b</u>	OCH <sub>3</sub>	H	$C_{12}H_{11}BrN_4O$ (307.27)	calc. C 46.90	H 3.61	N 18.28	358	77	179
				found C 46.72	H 3.45	N 18.42			
<u>4c</u>	Br	H	$C_{11}H_8Br_2N_4$ (356.05)	calc. C 37.11	H 2.26	N 15.74	310	82	207
				found C 37.24	H 2.02	N 15.90			
<u>4d</u>	Cl	H	$C_{11}H_8BrClN_4$ (311.59)	calc. C 42.40	H 2.59	N 18.08	307	87	198
				found C 42.11	H 2.38	N 18.31			
<u>4e</u>	Cl	9-CH <sub>3</sub>	$C_{12}H_{11}BrClN_4$ (325.61)	calc. C 44.27	H 3.40	N 17.21	242	76	208
				found C 43.98	H 3.22	N 17.11			
<u>4f</u>	Cl	7-CH <sub>3</sub>	$C_{12}H_{11}BrClN_4$ (352.61)	calc. C 44.27	H 3.40	N 17.21	294	81	252
				found C 43.92	H 3.09	N 17.45			
<u>4g</u>	Cl	6-CH <sub>3</sub>	$C_{12}H_{11}BrClN_4$ (325.61)	calc. C 44.27	H 3.40	N 17.21	250	78	204
				found C 44.00	H 3.13	N 17.12			
<u>4h</u>	Cl	5-CH <sub>3</sub>	$C_{12}H_{11}BrClN_4$ (325.61)	calc. C 44.27	H 3.40	N 17.21	303	61	204
				found C 43.88	H 3.26	N 17.37			

yellow within some minutes and an orange precipitate deposited. After 30 min the mixture was cooled, ether (100 ml) was added and the precipitate was filtered. The orange crystals (perbromide salts) were then mixed with nitromethane (20 ml) and cyclohexene (2 ml). The orange colour rapidly disappeared and a colourless crystalline mass of bromide salt precipitated which, after addition of 100 ml of ether, was filtered and recrystallized from methanol-ethyl ether. For data see Table 2).

Compound 4a:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9.05 (d, 1H, H-6); 8.72 (t, 1H, H-4); 8.48 (d, 1H, H-3); 8.15 (t, 1H, H-5); 7.9 (s, 4H, H-Ar).

1-(2-Quinolyl)-3-aryltriazenes (9) and 1-(1-isoquinolyl)-3-aryltriazenes (6)

A solution of 2-aminoquinoline (8) (70 mmol) or 1-aminoisoquinoline (5) in acetonitrile (300 ml) was mixed with a solution of sodium hydrogen carbonate (20.0 g) in water (300 ml) and a solution of p-chlorophenyldiazonium fluoroborate (80 mmol) in acetonitrile (50 ml) was then added at  $0^\circ\text{C}$  with stirring. The mixture was stirred at  $5^\circ\text{C}$  for 5 h and was stored for additional 10 h in a refrigerator. The dark brown precipitate was filtered, washed with water and methanol and recrystallized from dioxane. Data of products are shown in Table 3.

Table 3. Characteristics of isoquinolyl-, quinolyl-, and phenanthridyl-triazenes (6, 9 and 12)

No	Hetero- cycle		A n a l y s e s		m. p.	%
<u>6a</u>	IQ	$\text{C}_6\text{H}_5^-$	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4$ (248.29)	calc. C 72.52 H 4.87 N 19.82 found C 72.64 H 5.09 N 19.63	135-36	52
<u>6b</u>	IQ	p-Br- $\text{C}_6\text{H}_4^-$	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{Br}$ (327.20)	calc. C 55.06 H 3.39 N 17.12 found C 54.93 H 3.51 N 17.31	173-75	46
<u>9a</u>	Q	$\text{C}_6\text{H}_5^-$	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4$ (248.29)	calc. C 72.52 H 4.87 N 19.82 found C 72.57 H 5.21 N 19.51	165-67	65
<u>9b</u>	Q	p-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4^-$	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{Cl}$ (282.75)	calc. C 63.78 H 3.92 N 21.36 found C 63.81 H 4.21 N 21.55	186-88	87
<u>9c</u>	Q	p- $\text{CH}_3$ - $\text{C}_6\text{H}_4^-$	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4$ (262.32)	calc. C 73.26 H 5.38 N 22.57 found C 73.57 H 5.67 N 22.81	155-58	76
<u>9d</u>	Q	p-Br- $\text{C}_6\text{H}_4^-$	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{Br}$ (327.20)	calc. C 55.05 H 3.39 N 17.13 found C 55.41 H 3.62 N 17.43	196-97	81
<u>9e</u>	Q	3,4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_3^-$	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4$ (317.19)	calc. C 56.80 H 3.18 N 17.67 found C 56.78 H 3.45 N 17.34	190-92	78
<u>12a</u>	PA	p-Br- $\text{C}_6\text{H}_4^-$	$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrN}_4$ (377.26)	calc. - - N 14.95 found - - N 15.20	155-57	67
<u>12b</u>	PA	p-F- $\text{C}_6\text{H}_4^-$	$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{FN}_4$ (316.35)	calc. - - N 17.78 found - - N 17.92	129-30	57

Abbreviations: IQ: 1-Isoquinolyl; Q: 2-Quinolyl; PA: 6-Phenanthridyl

Aryltetrazolo(1,5-a)quinolinium (10) and tetrazolo(5,1-a)isoquinolinium salts (7)

To a mixture of tribromophenol bromine (72 g; 186 mmol) and dichloromethane (700 mol) solid triazene 6 or 9 was added with stirring at  $40^\circ\text{C}$ . After a period of 30

min the precipitated crystals were filtered off, suspended in nitromethane (40 ml) and treated with cyclohexene similarly as described for 4. The bromide salt were finally converted to fluoroborates in methanol solution by addition of hydrogen fluoroboric acid. Data for products are shown in Table 4.

Compound 10b:  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  7.65, 8.25 (AA'BB', 4H;  $J_{AB}$  = 8.25 Hz); 8.81 (1H, d, J: 7.8, H-5); 7.8-8.4 (m, 5H).

Compound 7b:  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  9.2-9.0 (m, 1H, H-10); 9.10 (s, 1H, H-5); 8.7-8.2 (m, 3H, H-7,8,9); 8.2-7.8 (AA'BB', 4H,  $J_{AB}$  = 9.5 Hz).

Table 4. Characteristics of tetrazolo(5,1-a)isoquinolinium, tetrazolo(1,5-a)-quinolinium and tetrazolo(1,5-f)phenanthridinium salts (7, 10, 13)

No	Hetero-cycle	Ar	A n a l y s e s			m.p.	%
<u>7a</u>	IQ	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> BBBrF <sub>4</sub> N <sub>4</sub> (413.01)	calc. C 43.60 H 2.44 N 13.57 found C 43.69 H 2.89 N 13.82		290-92	53
<u>7b</u>	IQ	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> BBBr <sub>2</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> (491.92)	calc. C 36.62 H 1.84 N 11.39 found C 36.80 H 2.07 N 11.16		198-200	72
<u>10a</u>	Q	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BF <sub>4</sub> N <sub>4</sub> (334.11)	calc. C 63.76 H 3.31 N 16.72 found C 53.58 H 3.63 N 16.54		206-09	82
<u>10b</u>	Q	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> BClF <sub>4</sub> N <sub>4</sub> (368.55)	calc. C 48.88 H 2.74 N 15.20 found C 49.06 H 3.06 N 14.90		247-48	87
<u>10c</u>	Q	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> BBBrF <sub>4</sub> N <sub>4</sub> (413.01)	calc. C 43.60 H 2.44 N 13.57 found		208-09	79
<u>10e</u>	Q	3,4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> BCl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> (403.00)	calc. C 44.59 H 2.25 N 13.87 found C 44.72 H 2.64 N 13.67		256-58	74
<u>13a</u>	PA	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>4</sub> (456.17)	calc. - - N 12.82 found - - N 11.93		238-40	66
<u>13b</u>	PA	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>4</sub> F (395.26)	calc. - - N 14.25 found - - N 14.40		239-41	45

Abbreviations: IQ: Isoquinolyl; Q: 2-Quinolyl; PA: 6-Phenanthridyl

#### 1-(6-Phenanthridyl)-3-aryltriazenes (12)

5-Aminophenanthridine (11) (0.5 g; 2.6 mmol) was dissolved in methanol (80 ml), the solution was mixed with a solution of sodium acetate hydrate (3.0 g) in water (30 ml), and the resulting mixture was treated with a saturated solution of diazonium fluoroborate (2.7 mmol) in acetonitrile at -2 — 0°C. The mixture was stirred for additional 6 h at this temperature and was stored overnight in a refrigerator. The precipitated crude product was filtered and recrystallized from benzene-cyclohexane (For data, see Table 3).

#### 3-Aryltetrazolo(1,5-f)phenanthridinium bromides (13)

Phenanthridyltriazene (12) (1.2 mmol) was added to a solution of tribromophenol bromine (3) (2.0 g; 4.9 mmol) in dichloromethane (20 ml) at room temperature, whereupon a red solution was first formed and, in some minutes, a yellow solid precipitated. The product was filtered off after 15 min and was treated with cyclohexene as described above for the analogous cases. Data of the bromide salts are collected in Table 4.

N-Arylamino-quinolones, -isoquinolones and -phenanthridones (14, 15, 16)

A mixture of tetrazolium salt (7, 10, 13) (1.0 mmol) and acetonitrile (10 ml) was treated with a 10 per cent solution of tetraethylammonium hydroxide in water (5 ml) and the reaction mixture was stirred at room temperature. Gas evolution was observed and a solid was separated. The mixture was stored overnight, the product was filtered and recrystallized from toluene. For data, see Table 5.

Table 5. Characteristics of N-arylamino-quinolones, -isoquinolones and -phenanthridones (14, 15, 16; Ar = 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

No	A n a l y s e s		m.p.	%	Spectroscopic data
14	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O (315.18)	calc. C 57.15 H 3.52 N 8.89 found C 57.02 H 3.70 N 9.06	196	78	IR(KBr): 2900-3300(NH); 1640 (C=O)cm <sup>-1</sup> MS: 315 (M <sup>+</sup> ) 52% 171 (BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sup>+</sup> ) 100%
15	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (394.09)	calc. C 45.71 H 2.56 N 7.11 found C 45.55 H 2.33 N 7.01	185	74	IR(KBr): 3100-3300(NH); 1640 (C=O)cm <sup>-1</sup> MS: 394 (M <sup>+</sup> ) 26% 171 (BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sup>+</sup> ) 100%
16	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O (365.24)	calc. C 62.48 H 3.59 N 7.67 found C 62.22 H 3.70 N 7.49	255	82	IR(KBr): 3100-3300(NH); 1660 (C=O)cm <sup>-1</sup> MS: 365 (M <sup>+</sup> ) 100% 171 (BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sup>+</sup> ) 39%

3-(4-Chlorophenyl)-1-methylcrotonaldehyde (17)

A solution of 3-p-chlorophenyl-6-methyltetrazolo(1,5-a)pyridinium fluoroborate (4g) (0.6 g; 1.9 mmol) in acetonitrile (10 ml) was stirred and treated with a 10 per cent solution of tetraethylammonium hydroxide in water (6 ml). After a period of 2 g the reaction mixture was poured onto water (30 ml) and was extracted with dichloromethane. Crystallization from ether-petroleum ether gave 0.36 g (73%) of colourless crystals, m.p. 55-57°C. Calc. for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>ClO: C, 54.86; H, 4.22; N, 21.33. Found: C, 54.55; H, 4.02; N, 21.10. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.43 (s, 1H, CHO); 8.1-7.3 (AA'BB', 4H, H-Ar); 6.75 (t, 1H, H-olef.); 4.0 (d, 2H, CH<sub>2</sub>) and 1.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Reaction of tetrazolo(1,5-a)pyridinium salts (4) with sodium methoxide

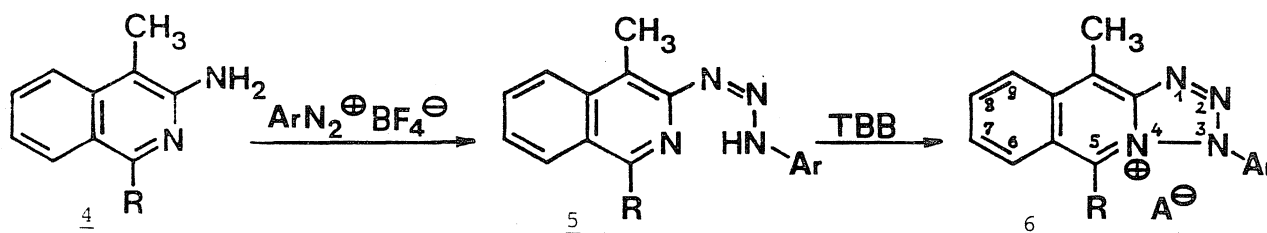
Method (a). A solution of tetrazolo(1,5-a)pyridinium salt (4) (10 mmol) in acetonitrile was treated with a solution of sodium methoxide in methanol (prepared from 1.55 g /67 mmol/ sodium in 150 ml of methanol), and the resulting red solution was stored at room temperature for 15 h. The precipitated diene ether (18) was filtered off, the mother liquor was evaporated and the residue was treated with water. A colourless precipitate was formed which was crystallized from toluene (Table 6).

Method (b). A solution of tetrazolo(1,5-a)pyridinium salt (4) (10 mmol) in acetonitrile was treated with sodium methoxide as above. The resulting reaction mixture, after a 15 h storage, was evaporated, the residue was triturated with toluene, the colourless precipitate filtered off and recrystallized from toluene (Table 6).

with diazonium salt was expected to yield the corresponding triazene. Unexpectedly, however, instead of the triazene coupling, formation of 3-amino-4-arylaizoquinolines (2) were observed. These new, red-coloured, azo compounds, on the other hand, proved to be suitable starting materials for subsequent ring closure when treated with aromatic aldehyde. Thus, reaction of 2a with anisaldehyde afforded a derivative of the imidazo(4,5-c)isoquinoline ring system (3a)<sup>4</sup>. In cases of 1-bromo-substituted azo compounds, the ring closure reaction was accompanied by solvolysis which led to the formation of ethoxy derivatives 3b, c.

This finding showed that position 4 in 3-aminoisoquinoline (1) is more active than the exo nitrogen atom in electrophilic reactions such as diazo coupling. To offset the undesired azo coupling route, amino derivatives blocked by methyl group in position 4 (4a, b) were then used to obtain the desired triazene compounds.

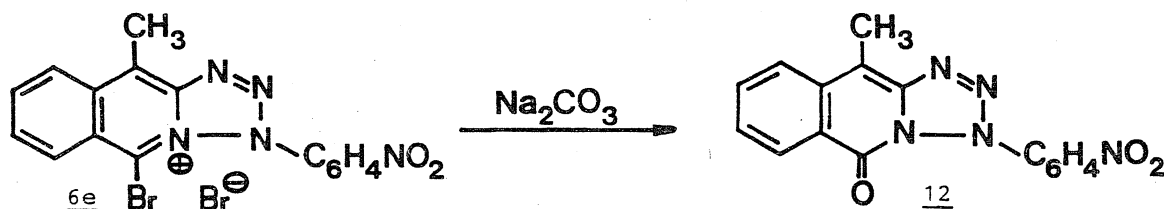
We found that reaction conditions used in earlier studies<sup>2</sup> (weakly basic water-alcohol solution) yielded a mixture of decomposition products only; in the presence of hydrophosphate buffer (pH 4-5), however, the triazene coupling took place and 1-(3-isoquinolyl)-3-aryltriazenes (5) could be isolated as yellow crystals.



	Ar	R		Ar	R
a	p-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H	a	p-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H
b	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H	b	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H
c	p-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H	c	p-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H
d	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H	d	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H
e	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	Br	e	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	Br
			f	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	morph.

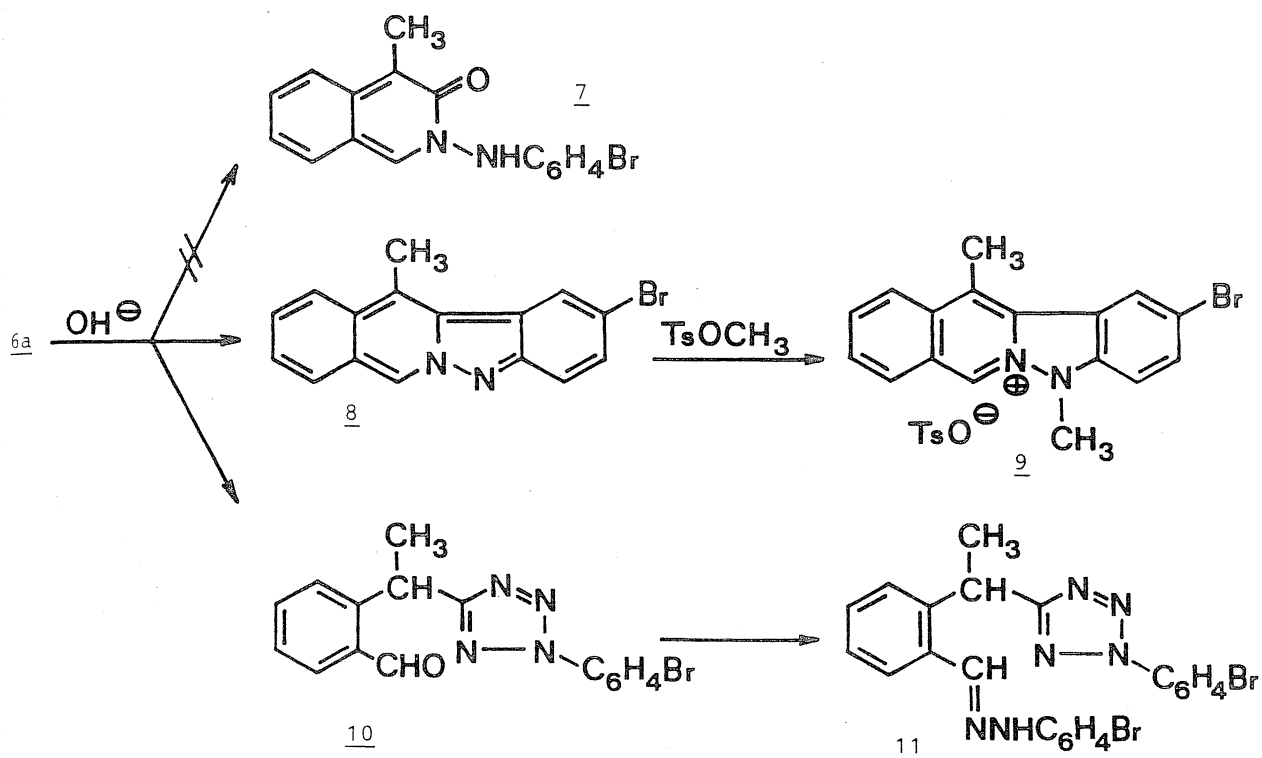
Cyclization of triazenes 5 by 2,4,4,6-tetrabromocyclohexa-2,5-dien-1-one<sup>5</sup> (TBB) proceeds under surprisingly mild conditions (even at -10°C) compared to the angularly annelated cases (boiling dichloromethane)<sup>2</sup>. The new tetrazolium bromides or fluoroborates (6) were stable compounds, on reaction with sodium dithionite they afforded the starting triazenes (5)<sup>6</sup>.

Interestingly, while p-nitrophenyl substituted triazenes were found to be unreactive in the presence of TBB in earlier cases<sup>2</sup>, triazenes 5d, e gave the corresponding tetrazolium salts (6d, e) in a few minutes. The preparative importance of this finding is that, in this way, tetrazolium salts having very reactive bromine atom in position 5 (adjacent to the positively charged nitrogen) become readily available which, in turn, may serve as starting materials for introduction of novel substituents in that position. Thus, for instance, reaction of 6e with morpholine gave 10-methyl-5-morpholino-3-p-nitrophenyltetrazolo(1,5-b)isoquinolinium bromide (6f) whereas the reaction with aqueous sodium carbonate solution yielded 10-methyl-3-p-nitrophenyltetrazolo(1,5-b)isoquinolin-5(4H)-one (12).





As reported in our previous paper<sup>2</sup>, reaction of the angularly fused tetrazolo-(1,5-a)quinolinium or tetrazolo(5,1-a)isoquinolinium salts with tetramethylammonium hydroxide (TMAH) resulted in nitrogen elimination and formation of N-anilinoquinolones and isoquinolones, respectively. Experiments in this study have shown that the linearly fused tetrazolium salt (6) reacts in an entirely different way. Its treatment with TMAH at room temperature gives immediately a deeply coloured solution accompanied by slow gas evolution and deposition of a yellow precipitate. The IR spectrum of this solid product excluded the formation of an N-anilinoisoquinoline structure (7) (no carbonyl band) expected on the basis of earlier cases<sup>2</sup>. 200 MHz proton spectrum of this product displayed an AMX and an ABXY multiplet



pattern ( $\delta_{\text{H}}$  7.65 to 8.66 ppm) attributable, resp., to tri- and disubstituted aromatic ring protons, a methyl signal ( $\delta_{\text{H}}$  3.41 ppm) and an "isolated" one-proton resonance at 9.76 ppm heavily broadened through long range couplings with ABXY and Me protons ( $J_{\text{H,Me}} = 1.03$  Hz). These findings, together with other spectral evidence, indicated that the ring closure occurred via  $\text{N}_2$ -elimination and that the product molecule may be represented by one of the alternative structure shown in Fig. 1 (a or b). In terms of proton NMR, these structures differ primarily in the number of bonds separating the unsaturated CH at 9.76 ppm and the Me protons. While the 1.03 Hz may be readily accounted for the assuming four-bond coupling pathway,  $^4\text{J}$  (H-7, Me), available in b (Fig. 1), mechanistic considerations obviously favour structure a where, however, the interacting protons are separated by six chemical bonds,  $^6\text{J}$  (H-7, Me), an unusually large distance for sizable couplings to be observed.



Fig. 1 Alternative structures for the product obtained by reaction of 6a with TMAH

An unambiguous distinction between a and b (Fig. 1) was inferred from C-13 NMR spectra (50 MHz) of the product. Assignment of the proton-bearing carbon atoms was conveniently performed by means of two-dimensional (2D) heteronuclear chemical shift correlation experiment<sup>7</sup>, whereas quaternary C atoms were identified through their long range couplings with neighbouring protons ( ${}^nJ_{CH}$ ,  $n = 2, 3, 4$ ) in a series of pulsed selective polarization transfer ("selective INEPT") experiments<sup>8</sup>. For each proton site, two separate INEPT runs were performed in which the pertinent delay times ( $\Delta_1, \Delta_2 = 1/2 ({}^nJ_{CH})$  for CH pairs and  $1/4 ({}^nJ_{CH})$  for Me group)<sup>8</sup> were adjusted such to give optimum polarization transfer via the smaller  ${}^2J_{CH}$  and  ${}^4J_{CH}$  ( $\sim 0.5$  to 2 Hz) and via the larger vicinal  ${}^3J_{CH}$  couplings ( $\sim 3$  to 8 Hz).

Evaluation of the carbon-proton coupling pathways deduced from these experiments has led to a consistent labelling of each carbon and proton site of the molecule. The particular finding that quaternary carbon atoms resonating at 133.29 (C-12a) and 134.80 ppm (C-11a) are vicinally coupled to both the CH at 9.76 ppm and the Me protons has settled the molecular structure as portrayed by structure a in Fig. 1.

Compound 8 could be readily methylated by p-toluenesulphonic acid methyl ester to give pale yellow tosylate salt 9. Extraction of the mother liquor obtained after the isolation of 8 with dichloro methane gave a second product as colourless crystals. Proton NMR (60 MHz) unambiguously indicated the formation of  $\alpha$ -(2-p-bromophenyltetrazolyl-5)-*o*-ethyl benzaldehyde (10) in 40 per cent yield. Formation of 10 is strongly reminiscent of some reactions of the bicyclic tetrazolo(5,1-a)-pyridinium system<sup>2</sup> leading to the opening of the pyridine ring. It seems very like that the anion attacks the linearly fused tetrazolium system at C-5 and the resulting intermediate undergoes a ring opening process as shown in Fig. 2. The presence of the aldehyde function in 10 was also verified experimentally by preparing the stable crystalline p-bromophenylhydrazone 11.

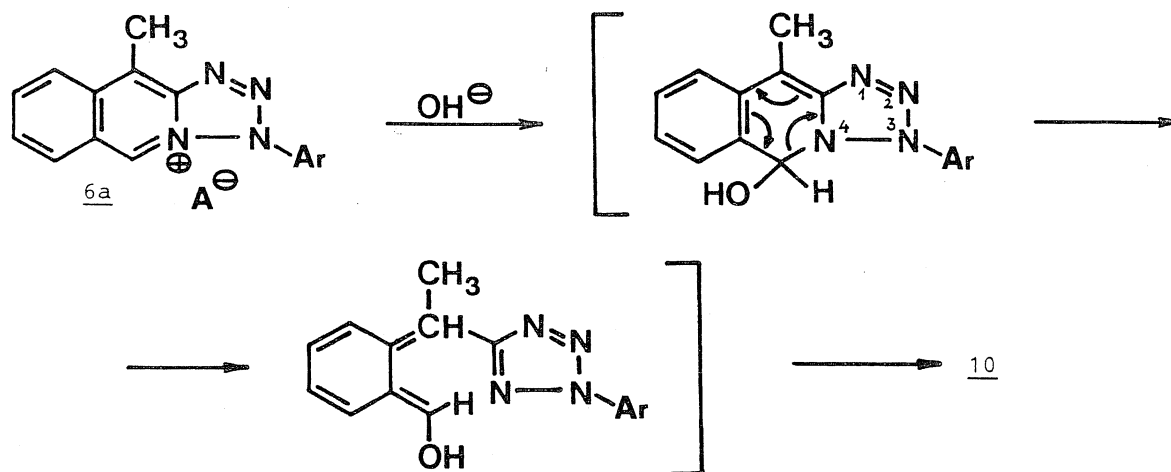
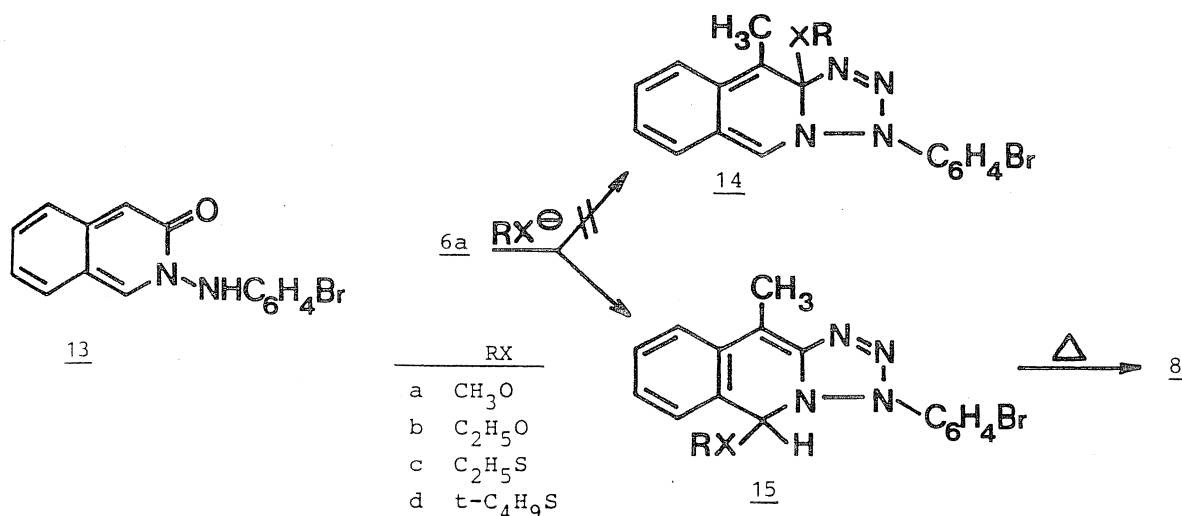


Fig. 2. Proposed mechanism of formation of  $\alpha$ -(2-p-bromophenyltetrazolyl-5)-*o*-ethyl benzaldehyde (10)

As shown by these results, the linearly fused tricyclic tetrazolium salt has an ambident reactivity towards hydroxide anion which results in the simultaneous formation of aldehyde 10 and tetracycle 8. This ambidensity can be rationalized by assuming that the nucleophilic reagent (in a similar manner to other cases<sup>2</sup>) attacks the heteroaromatic cation both at C-5 and C-10a; the former attack yields product 10 while the latter leads to the intermediate formation of 7 followed by subsequent ring closure/water elimination step giving 8. In order to verify this contention, N-p-bromophenylaminoisoquinolin-3(2H)-one (13) was prepared by independent synthesis<sup>9</sup> and was subsequently treated with TMAH using the same conditions as with

synthesis of 8. Contrary to our expectations, no reaction could be detected and the starting material was recovered in quantitative yield. Consequently, compound 7 cannot be regarded as the intermediate of tetracycle 8. A solution to this problem could finally be obtained by studying the reaction of the linearly fused tetrazolo (1,5-a)isoquinolinium salt (6) with alcoholates and thioalcoholates.



We found that treatment of the acetonitrile solutions of 6 with sodium alcoholates or a mixture of mercaptan and sodium alcoholate gave rapidly a red solution followed by the separation of deep red crystals. As shown by proton NMR, these products contain alkoxy and alkylthio group, respectively, and, by treatment with acid, can be reconverted to the starting material. These two pieces of evidence revealed that the new red coloured compounds were pseudo bases (the addition products of the nucleophile anion and the tetrazolium cation) and formation of either of the two possible structures (14, or 15) could be anticipated. Distinction between 14 and 15 was readily available from the carbon-13 NMR spectra of the product molecules. As shown by the chemical shift data in Table 1, both the ethoxy and the ethylthio groups are attached to a proton-bearing carbon atom, a finding that verifies structure 15 and clearly discards 14 as an alternative structure<sup>10</sup>.

The new pseudo bases (15a-d) proved to be fairly stable in the crystalline state (several weeks) whereas their solutions underwent rapid decomposition even at room temperature. When 15 was added to boiling toluene, the initial red colour disappeared rapidly, a yellow solution formed, and a few minutes later, crystals of

Table 1. <sup>13</sup>C-NMR chemical shifts of relevant proton-bearing carbon atoms in 15b and 15c ( $\delta$ ppm) ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 25°C)

<p style="text-align: center;"><u>15b</u></p>	<p style="text-align: center;"><u>15c</u></p>
(a) 11.0	(a) 11.2
(b) 15.4	(b) 15.2
(c) 65.1	(c) 27.0
(d) 85.8	(d) 68.4

2-bromo-12-methylindazolo(2,3-b)isoquinoline (8) separated in fairly good yield. The occurrence of this reaction (formation of 8 from 15 in aprotic solvent) suggests that formation of 15-like base has to be anticipated also in the reaction with hydroxide ion as shown in Fig. 3. In other words, the hydroxy-analogue of 15 (Fig.3;  $RX = OH$ ) can be considered as a common intermediate in reactions leading to 8 and 10, respectively.

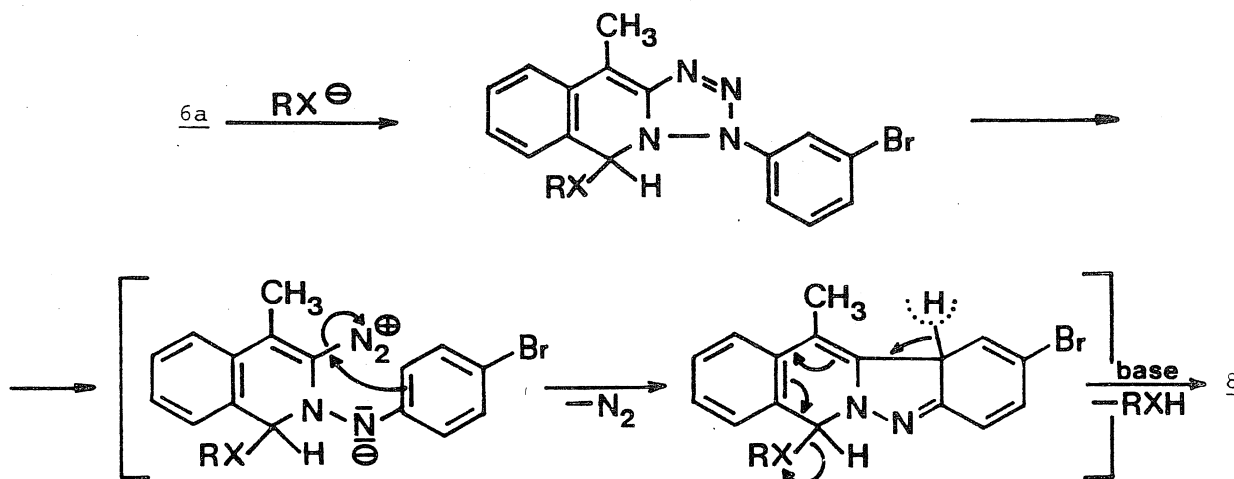


Fig. 3. Supposed mechanism of formation of the indazolo(2,3-b)-isoquinoline ring system (8)

Comparison of the reactivities of the linearly fused tetrazolium salt (8) with those of related bicyclic and angularly fused tricyclic systems studied earlier<sup>2</sup> shows that, in each case, regioselective nucleophilic reactions take place and the selectivity depends strongly on the type of annelation. Since mechanistic consideration suggested that the formation of pseudo bases constitutes the first step of the conversions, it seemed of interest to compare the estimated stabilities of the conversions. In Fig. 4, two types of pseudo bases corresponding to attack of nucleophile at both positions adjacent to the positively charged nitrogen are portrayed for the four ring systems using Clar's notation for the separated  $\pi$ -electron sextets<sup>11</sup>. From the inspection of this Figure it can be seen that both

Type	tetrazolo-(1,5-a)pyridinium	tetrazolo-(5,1-a)isoquinolinium	tetrazolo-(1,5-a)quinolinium	tetrazolo-(1,5-b)isoquinolinium
A				
B				

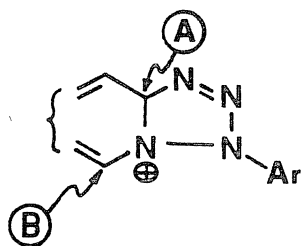
Fig. 4. Comparison of stabilities of pseudo bases obtained by reaction of differently annelated tetrazolium salts with nucleophile ( $R^-$ )

types of pseudo bases with the bicyclic system are equally stable, whereas an essential difference is to be expected with the tricyclic compounds: in the case of the angularly fused rings pseudo base of type A, while with the linearly annelated system pseudo base of type B (i.e. those types having one circle in the valence bond representation) should be regarded as the more stable. In fact, this experimental study showed that only these preferred pseudo bases were formed in the tricyclic cases and the alternative routes could not have been observed in any case.

The above interpretation of the regioselective reactions of the differently annelated systems involves the supposition of a thermodynamic control in formation of the pseudo bases. When the question, however, is raised from the side of the starting azolium salt (kinetic control), interestingly, the same result can be obtained. For this purpose, CNDO/II calculations have been carried out for the electronic distribution in the heteroaromatic cations<sup>12</sup>. The  $c_{\text{LUMO}}$  coefficients and  $q_{\text{net}}$  charges for the two centres adjacent to the bridge head nitrogen (the most probable targets of the reagent) are summarized in table 2. From this comparison

Table 2. Electronic distribution in fused tetrazolium salts

Center	Value	tetrazolo (1,5-a) pyridinium	tetrazolo (1,5-a) quinolinium	tetrazolo (5,1-a) isoquinolinium	tetrazolo (1,5-b) isoquinolinium
A	$c_{\text{LUMO}}$	0.44	0.44	0.46	0.02
	$q_{\text{net}}$	+0.23	+0.24	+0.29	+0.19
B	$c_{\text{LUMO}}$	0.18	0.09	0.07	0.55
	$q_{\text{net}}$	+0.10	+0.12	+0.16	+0.10



For calculations, 3-aryl groups were neglected and were changed for hydrogen atoms. Geometry of the bicyclic tetrazolopyridinium systems has been determined earlier<sup>13</sup>. For the annelating benzene rings in the tricyclic systems, the common values of bond length and angles were taken.

it appears that both values are comparable in the case of bicyclic system. With the angularly fused tricyclic azolium systems, values belonging to the bridge head carbon atom are considerably higher than those calculated for the "α-carbon atom", whereas the situation dramatically changes in the case of the linearly fused system and the  $c_{\text{LUMO}}$  value at the "α-carbon atom" became to be higher by one order of magnitude.

The authors believe that the observed nucleophilic reactivities of the differently annelated tetrazolium salts, the surprising dependency of the regioselectivity on the mode of annelation represents a novel example for the "annelation effect".

#### EXPERIMENTAL PART

Melting points were determined by a Büchi apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded on a Unicam SP-200, UV spectra on a Unicam SP-800 equipment.

60 MHz NMR spectra were obtained by a Varian EMX-360 spectrometer. The 200 ( $^1\text{H}$ ) and 50.13 ( $^{13}\text{C}$ ) MHz NMR spectra were recorded on a Bruker WP 200/SY instrument, at ambient temperature. Mass spectra were obtained with an AEI MS-902 spectrometer.

### 3-Amino-4-arylazaisoquinolines (2a-c)

A solution of 3-aminoisoquinoline or 3-amino-1-bromoisoquinoline (1), respectively, (7 mmol) in ethanol (80 ml) and water (60 ml) was treated with a solution of the appropriate aryldiazonium fluoroborate (7.5 mmol) in acetonitrile (10 ml) at 0°C. The mixture was stirred for 3 h, stored in a refrigerator overnight and the precipitated red solid was filtered. Recrystallization from benzene afforded red needles.

#### Compound 2a:

M.p. 236-37°C; 66%. Anal. Calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{Br}$  (327.20): C, 55.06; H, 3.63; N, 17.12; Br, 24.42. Found: C, 54.92; H, 3.54; N, 17.25; Br, 24.60. MS: 327(39), 155(13), 143(100). UV (EtOH): 466 (4.25), 330 (3.89). NMR ( $\text{DMSO-d}_6 + \text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.0 (s, 1H, H-1); 8.2 (s, NH); 8.8-7.2 (m, 8H, H-Ar).

#### Compound 2b:

M.p. 251-52°C; 64%. Anal. Calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{Br}_2$  (406.11): C, 44.36; H, 2.48; N, 13.8. Found: C, 44.12; H, 2.35; N, 13.61. UV (EtOH): 470 (4.27), 336 (3.84).

#### Compound 2c:

M.p. 229-31°C, 59%. Anal. Calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{BrO}$  (357.23): C, 53.80; H, 3.67; N, 15.69. Found: C, 53.69; H, 3.51; N, 15.82. UV (EtOH): 464 (4.33), 336 (3.84).

### Imidazo(4,5-c)isoquinoline compounds (3a-c)

A solution of the appropriate 3-amino-4-arylazaisoquinoline (2) (4.3 mmol) in ethanol (100 ml) was mixed with anisaldehyde (0.59 g, 0.48 ml, 4.3 mmol) and with one drop of conc. hydrochloric acid and the mixture was refluxed for 3 h. The resulting reddish yellow solution was then evaporated, the residue was treated with triethylamine (0.5 ml) and water (30 ml) and the resulting precipitate was filtered off and recrystallized.

#### Compound 3a:

M.p. 233-35°C (BuOH), 46%. Anal. Calc. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{BrO}$  (445.34): C, 62.03; H, 3.85; N, 12.58; Br, 17.95. Found: C, 62.16; H, 3.60; N, 12.83; Br, 17.89. MS: 445(6), 274(100). UV (EtOH): 353 (4.22), 300 (4.21). NMR ( $\text{DMSO-d}_6 + \text{CDCl}_3$ ): 10.35 (s, 1H, H-5); 9.15 (s, 1H, NH); 8.30-7.50 (m, 4H, H-Ar); 8.05 and 6.45 (AA'BB', 4H, methoxyphenyl); 7.30 and 7.00 (AA'BB', p-bromophenyl); 3.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

#### Compound 3b:

M.p. 186-88°C (nitromethane), 45%. Anal. Calc. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{BrO}_2$  (489.39): C, 61.36; H, 4.33; N, 11.45. Found: C, 61.09; H, 4.22; N, 11.36.

#### Compound 3c:

M.p. 276.78 (BuOH), 35%. Anal. Calc. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$  (440.51): C, 71.05; H, 5.28; N, 12.75. Found: C, 70.89; H, 5.12; N, 12.94.

### 3-Isoquinolyltriazenes (5)

#### Compounds 5a-c:

To a mixture of a solution of 3-amino-4-methylisoquinoline (4a)<sup>14</sup> (3.0 g, 1.9 mmol) in ethanol (120 ml) and a solution of sodium dihydrogenphosphate (4.0 g) in water (240 ml), a solution of the appropriate diazonium fluoroborate (2.0 mmol) in acetonitrile (10 ml) was added at once at 0 - -5°C and the resulting mixture was stored without stirring for 40 h in a refrigerator. Voluminous yellow precipitate was formed which was filtered and recrystallized from benzene. Yields, and physical data are given in table 3.

#### Compounds 5d,e:

To a solution of the appropriate amino compound (4a,b) (12.6 mmol) in glacial acetic acid (420 ml), ethanol (280 ml), sodium acetate hydrate (24 g) and crushed ice (280 g) were added and the resulting solution was mixed with a solution of 4-nitrophenyldiazonium fluoroborate (7.2 g, 32 mmol) in acetonitrile (10 ml) at -2°C. The mixture was allowed to stand and was worked up as described above. For data, see table 3.

Table 3. Characteristics of 3-isoquinolyltriazenes (5a-e)

No	R	Ar	Analysis			m.p. (°C); yield(%)	UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ (log $\epsilon$ )	
			C	H	N			
5a	H	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> Br	Calc. 56.32	3.84	16.42	190-91; 58	382(4.38) 354(4.37) 226(4.42)
			(341.23)	Found 56.10	3.60	16.24		
5b	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> Cl	Calc. 64.76	4.42	18.88	187-88; 53	380(4.41) 356(4.40) 228(4.50)
			(296.77)	Found 64.52	4.17	18.95		
5c	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> F	Calc. 68.56	4.67	19.99	167-68; 28	375(4.33) 349(4.37) 226(4.49)
			(280.31)	Found 68.37	4.52	19.84		
5d	H	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	Calc. 62.53	4.26	22.79	212-13; 75	402(4.57) 221(4.54)
			(307.32)	Found 62.41	4.10	22.98		
5e	Br	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	Calc. 49.76	3.13	18.13	181-82; 68	408(4.49)
			(386.23)	Found 49.61	2.95	17.87		

Tetrazolo(1,5-b)isoquinolinium salts (6)

## Compounds 6a-c:

A solution of the appropriate triazene compound (5a-c) (6 mmol) in dichloro methane (40 ml) was treated with solid tribromophenol bromine (80 g, 19.5 mmol) at 0°C with stirring. Orange yellow crystals separated from the solution which was filtered in 30 min. This perbromide salt was suspended in nitromethane (20 ml) and the suspension was treated with cyclohexene (2 ml). The resulting cream coloured thick suspension was filtered off and the solid was recrystallized. Data for products are given in table 4.

The bromide salts could be converted to fluoroborates by treatment of their methanol-water solution with fluoroboric acid. (E.g. 6a, A = BF<sub>4</sub>: m.p. 232-34°C.) <sup>1</sup>H-NMR (TFA) of compound 6a:  $\delta$  9.65 (s, 1H, H-5); 8.6-7.6 (m, 4H, H-Ar); 7.71 (s, 4H, H-p-bromophenyl); 3.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

## Compounds 6d,e:

A suspension of the appropriate triazene compound (5d or e) (1.8 mmol) in dimethyl formamide (30 ml) was stirred at room temperature and was treated with solid tribromophenol bromine (3.0 g, 65 mmol). After 10 min, ether was carefully added to the red solution whereupon orange yellow perbromide salt separated. De-bromination with cyclohexene and further work-up was accomplished as described above. For data see table 4.

## Compound 6f:

A suspension of 5-bromo-10-methyl-3-p-nitrophenyltetrazolo(1,5-b)isoquinolinium bromide (6e) in methanol (15 ml) was stirred in an ice bath and was treated with morpholine (3 ml). The starting material rapidly dissolved and a new suspension was formed. After few minutes, ether (15 ml) was added and the product was filtered. For data, see table 4.

IR (KBr): 3050 (CH-Ar); 2800 (CH-Alk); 1610, 1590, 1500 (C=C), C=N) cm<sup>-1</sup>.

Reaction of 6a with hydroxide ion

Method (a). Formation of 2-bromo-12-methylindazolo(2,3-b)isoquinoline (8): A solution of 3-p-bromophenyl-10-methyltetrazolo(1,5-b)isoquinolinium fluoroborate (6a, A = BF<sub>4</sub>) (2.0 g, 4.7 mmol) in acetonitrile (40 ml) was treated with a 10 per cent solution of tetramethylammonium hydroxide in water (16 ml) at room temperature and the mixture was stirred for 2 h. A deep red colour was developed at once which turned to deep yellow at the end of this period, a slow gas evolution could be observed and a fine precipitate was formed. The mixture was then filtered off, the solid product was recrystallized from pyridine (3 ml) to give 2-bromo-12-methylindazolo(2,3-b)isoquinoline (8) as brilliant yellow crystals (0.5 g, 35%) m.p. 239-40°C.

Table 4. Characteristics of tetrazolo(1,5-b)isoquinolinium salts (6a-f)

R	Ar	Analysis	m.p. (°C); yield (%) (solvent of recryst.)			UV(EtOH) $\lambda_{\max}$ (log $\epsilon$ )
			C	H	N	
<u>a</u>	H 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> Br <sub>2</sub> (420.14) Calc. 45.74 Found 45.56	2.88 2.58	13.34 13.17	250-52; 61 (W-Et)	358(3.98) 277(4.18)
<u>b</u>	H 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> BrClN <sub>4</sub> (375.68) Calc. 51.15 Found 50.98	3.22 3.07	14.91 14.65	237-38; 63 (W-Et)	356(4.12) 275(4.36)
<u>c</u>	H 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> BrF (359.22) Calc. 53.50 Found 53.21	3.37 3.62	15.60 15.85	231-33; 60 (ME/EE)	354(4.45) 263(4.16)
<u>d</u>	H 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>5</sub> O (386.23) Calc. 49.75 Found 49.63	3.13 2.94	18.13 18.39	226-28; 55 (NM)	362(4.19) 233(4.63)
<u>e</u>	Br 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> (465.14) Calc. 41.32 Found 41.09	2.38 2.41	15.06 15.42	146-47; 33 (DMF/EE)	394(3.58) 270(4.37)
<u>f</u>	Mf 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> (471.34) Calc. 50.97 Found 50.68	4.06 4.24	17.83 17.54	136-38; 70 (ME)	365(4.03) 275(4.10)

Abbreviations: W-Et: 50% water-ethanol; ME methanol; EE: ethyl ether;  
NM: nitromethane; Mf: morpholino

Anal. Calc. for C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>Br (311.20); C, 61.75; H, 3.56; N, 9.00. Found: C, 61.47; H, 3.32; N, 8.88. MS: 311(100); 230(9); 202(22); 101(13). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMF-d<sub>7</sub>-CDCl<sub>3</sub> = 1:1 solvent mixture): 9.36 (m, 1H, J<sub>H,Me</sub> = 1.03); 8.51 (dd, 1H, J<sub>m</sub> = 1.7, J<sub>p</sub> = 0.7, H-1); 8.24 (m, 1H, J<sub>O</sub> = 8.3, J<sub>m</sub> = 1.9, J<sub>p</sub> = 0.5, H-11); 7.92 (m, 1H, J<sub>O</sub> = 8.0, J<sub>m</sub> = 2.0, J<sub>p</sub> = 0.5, H-15); 7.70 (m, 1H, J<sub>O</sub> = 8.85, J<sub>p</sub> = 0.7, H-4); 7.66 (m, 1H, J<sub>O</sub> = 8.0, J<sub>m</sub> = 1.9, H-10); 7.52 (m, 1H, J<sub>O</sub> = 8.0, J<sub>m</sub> = 1.9, H-9); 3.26 (d, 3H, J<sub>H,Me</sub> = 1.03 Mh).

Owing to the limited solubility of the free base **8**, <sup>13</sup>C and related <sup>1</sup>H-NMR spectra were recorded on the protonated form using TFA-d<sub>1</sub>-CDCl<sub>3</sub> (1:1) solvent mixture with TMS as internal reference.

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$ <sup>TFA-CDCl<sub>3</sub></sup>) 9.76 (1H, m, H-7); 8.66 (1H, m, H-1); 8.55 (1H, m, H-11); 8.31 (1H, m, H-8); 8.15 (1H, m, H-10); 8.01 (1H, m, H-9); 8.01 (1H, m, H-3); 7.65 (1H, m, H-4); 3.41 (3H, Me). Interproton couplings remained practically unchanged upon protonation.

<sup>13</sup>C-NMR ( $\delta$ <sup>TFA-CDCl<sub>3</sub></sup>): 139.87 (s, C4a); 137.08 (s, C3); 134.87 (d, C10); 134.80 (d, C3); 133.29 (s, C4); 132.17 (d, C9); 131.46 (s, C7a); 129.19 (d, C8); 128.36 (d, C7); 127.34 (d, C1); 126.94 (s, C12); 124.92 (d, C11); 120.01 (s, C12b); 118.93 (s, C1); 112.97 (d, C4); 14.92 (q, C12-Me). IR (KBr): 3000, 2900 (CH); 1610, 1580, 1490, 1480 (C=C, C=N) cm<sup>-1</sup>. UV (CH<sub>3</sub>CN): 394 (4.06); 374 (3.65); 314 (4.25); 304 (4.07); 290 (3.92). UV (TFA): 384 (4.14); 368 (4.03); 3.04 (4.24); 287 (4.22).

**Method (b).** Formation of  $\alpha$ -(2-p-bromophenyltetrazolyl-5)-o-ethylbenzaldehyde (**10**): The mother liquor obtained as above was mixed with 50 ml of water then the mixture was extracted three times by dichloromethane. Evaporation of the organic solvent followed by crystallization from ether gave 0.65 g (40%) of product, m.p. 65-70°C. Anal. Calc. for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>O (357.23); C, 53.80; H, 3.67; N, 15.69; Br 22.37. Found: C, 53.52; H, 3.49; N, 15.41; Br, 21.95. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.5 (s, 1H, CHO); 8.1-7.5 (m, 8H, H-Ar); 5.8 (q, 1H, -CH=); 1.9 (d, 3H, CH<sub>3</sub>). IR (KBr): 3050, 2900, 2800 (CH); 1690 (C=O); 1600-1580 (C=C, C=N) cm<sup>-1</sup>.

#### 2- Bromo-5,12-dimethylindazolo(2,3-b)isoquinolinium tosylate (9)

A mixture of compound **8** (0.4 g, 1.3 mmol) and p-toluenesulfonic acid methyl ester (1 ml) was stirred at 120°C for 5 min. A solution was first formed then a thick mass of crystals deposited. The cold reaction mixture was filtered off, the product was washed with ether and recrystallized from ethanol to give 0.45 g (70%) of tosylate salt, m.p. 272-74°C.



Anal. Calc. for  $C_{24}H_{21}BrN_2O_3S$  (497.43); C, 57.95; H, 4.26; N, 5.63; S, 6.45. Found: C, 57.68; H, 4.09; N, 5.37; S, 6.09.  $^1H$ -NMR (TFA):  $\delta$  10.3 (s, 1H, H-7); 8.8-7.9 (m, 7H, H-Ar); 4.4 (s, 3H, N-Me); 3.3 (s, C-Me). IR (KBr): 3050, 2970 (CH); 1610, 1500, 1480 (C=C, C=N)  $cm^{-1}$ .

$\alpha$ -(2-p-Bromophenyltetrazolyl-5)-o-ethylbenzaldehyde p-bromophenylhydrazone (11)

A solution of aldehyde compound 10 (0.4 g, 1.1 mmol) in ethanol (10 ml) was first diluted with a little amount of water still to obtain a solution, then the mixture was treated with a solution of p-bromophenylhydrazine (0.3 g, 1.3 mmol) in 5 ml of 50 per cent ethanol. An oily precipitate was formed which slowly crystallized. After 2 days the product was filtered and crystallized from acetonitrile to give 0.34 g (58%) of product, m.p. 186-88°C.

Anal. Calc. for  $C_{22}H_{18}Br_2N_6$  (526.27); C, 50.21; H, 3.45; N, 15.97; Br, 30.37. Found: C, 50.03; H, 3.20; N, 15.61; Br, 29.90.

10-Methyl-3-p-nitrophenyltetrazolo(1,5-b)isoquinolin-5(4H)one (12)

Solid 5-bromo-10-methyltetrazolo(1,5-b)isoquinolinium bromide (6e) (0.5 g, 1.4 mmol) was added to a 10 per cent solution of sodium carbonate in water (15 ml) with stirring and the mixture was stirred for an addition hour at room temperature. During this time an orange suspension was formed which was filtered and the solid product was crystallized from toluene to give 0.25 g (56%) of product, m.p. 227-28°C.

Anal. Calc. for  $C_{16}H_{11}N_5O_3$  (321.30); C, 59.81; H, 3.45; N, 21.80. Found: C, 59.82; H, 3.31; N, 2.59. IR (KBr): 3050, 2900 (CH); 1660 (C=O); 1620, 1590, 1490, 1410 (C=C, C=N); 1530, 1350 ( $NO_2$ )  $cm^{-1}$ .

Reaction of 6a with sodium dithionite

A solution of tetrazolium salt 6a (0.3 g, 0.7 mmol) in a mixture of acetonitrile (10 ml), methanol (20 ml) and water (20 ml) was treated with a solution of sodium dithionite (0.15 g, 0.8 mmol) in water (15 ml) containing sodium hydrogencarbonate (0.1 g) and the mixture was stirred at room temperature. Within few minutes, a deeply coloured mixture was first formed then a yellow solid precipitated which was filtered off in 20 min. The product proved to be identical (mp. and IR) with the authentic sample of triazene compound 5a.

Table 5. Characteristics of pseudobases 15a - d

No	Reagent used m.p.(°C); yield(%)	A n a l y s e s	$^1H$ -NMR ( $\delta$ ppm)
15a	Sodium methylate 90-92; 76	$C_{17}H_{15}BrN_4O$ (371.26) Calc. C 54.99 H 4.07 N 15.09 Found C 54.60 H 3.87 N 14.87	8.0-7.2 (m, 8H, H-Ar) 5.85 (s, 1H, H-5) 3.15 (s, 3H, $OCH_3$ ) 2.40 (s, 3H, $CH_3$ ) ( $CDCl_3$ )
15b	Sodium ethylate 82-84; 73	$C_{18}H_{17}BrN_4O$ (385.28) Calc. C 56.11 H 4.45 N 14.54 Found C 55.93 H 4.21 N 14.20	8.2-7.0 (m, 8H, H-Ar) 6.0 (s, 1H, H-5) 3.4 (q, 2H, $CH_2$ ) 1.05 (t, 3H, $CH_3$ -ethyl) 2.50 (s, 3H, 10-Me) ( $CDCl_3$ )
15c	Sodium mercaptan+ Sodium ethylate 67-69; 68	$C_{18}H_{17}BrN_4S$ (401.35) Calc. C 53.87 H 4.27 S 7.99 Found C 53.61 H 4.69 S 7.01	7.7-7.2 (m, 8H, H-Ar) 6.2 (s, 1H, H-5) 2.40 (s, 3H, $CH_3$ ) 2.35 (q, 2H, $CH_2$ ) 1.0 (t, 3H, $CH_3$ -ethyl) ( $C_6D_6$ )
15d	t-Butylmercaptan+ Sodium ethylate 75-77; 47	$C_{20}H_{21}BrN_4S$ (429.40) Calc. C 55.94 H 4.93 S 7.47 Found C 55.61 H 4.69 S 7.01	7.8-7.1 (m, 8H, H-Ar) 6.0 (s, 1H, H-5) 2.4 (s, 3H, $CH_3$ ) 1.1 (s, 9H, butyl-Me) ( $C_6D_6$ )

Preparation of pseudo bases 15a - d

A solution of tetrazolium salt 6a (0.5 g, 1.2 mmol) in acetonitrile (5 ml) was treated with a solution of the appropriate reagent (1.4 mmol) in ethanol (10 ml) <sup>15</sup> at 0°C. A deep red solution was formed at once followed by separation of red needles. The product was filtered and washed with cold ethanol. Data for products are summarized in table 5.

Formation of 8 from pseudobases 15a - d

Solid pseudobases 15a (1.0 g, 2.7 mmol) was added to boiling toluene (5 ml) and the reflux was continued for an additional 5 min. Brisk gas evolution was observed, the deep red colour changed to yellow and yellow crystals deposited. The cold mixture was then filtered to give 0.35 g (42%) of indazoloisoquinoline compound 8 which proved to be identical (m.p., UV, IR) with the sample obtained by the alternative route.

The same product could be isolated starting from compound 15b (48%), 15c (62%) and 15d (47%)

Acknowledgements - Thank are due to Dr. J. Tamás for the mass spectra.

The authors are grateful to Dr. L. Szilágyi (Institute of Organic Chemistry, University of Debrecen, Debrecen, Hungary) for kind permission to use his Bruker WP 200/SY NMR instrument in the present study.

## REFERENCES AND NOTES

- <sup>1</sup>Linearly fused isoquinolines. Part III. For Part II see: Gy. Hajós and A. Messmer, *J. Heterocycl. Chem.*, 15, 463-465 (1978).
- <sup>2</sup>Fused azolium salts. Part IX. Previous papers of the series: Part VII. A. Messmer, Gy. Hajós, J. Fleischer and M. Czugler, *Monatsh.* 1227-1231 (1985); Part VIII. A. Messmer, A. Gelléri and Gy. Hajós, *Tetrahedron*, in press.
- <sup>3</sup>In the course of our investigation with azide-tetrazole equilibria, we described the formation of this cation by protonation of the neutral tetrazolo(1,5-b)-isoquinoline: A. Messmer and Gy. Hajós, *J. Org. Chem.*, 46, 834-846 (1981).
- <sup>4</sup>This type of ring closure is well known with naphthalene derivatives: O. Fischer, W. Meier, H. Schwappacher and J. Kracker, *J. prakt. Chem.*, 104, 102-122 (1922).
- <sup>5</sup>V. Calo, F. Ciminale, L. Lopez and P.E. Todesco, *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, 3652-3653.
- <sup>6</sup>Similar behaviour was found in the case of bicyclic and angularly fused tricyclic tetrazolium salts: A. Messmer and A. Gelléri, *Angew. Chem.*, 77, 171 (1965).
- <sup>7</sup>A. Bax, *J. Magn. Reson.*, 53, 517-520 (1983).
- <sup>8</sup>A. Bax, *ibid.* 57, 314-318 (1984).
- <sup>9</sup>J.O. Halford and B. Weissmann, *J. Org. Chem.*, 18, 30-35 (1953).
- <sup>10</sup>Owing to the low stability of molecules 15b,c in the solution state, carbon-13 spectra had to be recorded with few transients. With the instrumentation available, this was sufficient to detect proton bearing carbon atoms only. The chemical shift data of carbon atoms (c) and (d), however, clearly demonstrate the formation of structure 15.
- <sup>11</sup>(a) E. Clar, *The Aromatic Sextet*, J. Wiley, New York, 1972; (b) Gy. Hajós, A. Messmer, A. Neszmélyi and L. Párkányi, *J. Org. Chem.*, 49, 3199-3203 (1984).
- <sup>12</sup>J.A. Pople, D.P. Santry and G.A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43, Part 2, S-129-S-135 (1965).
- <sup>13</sup>For the X-ray structure elucidation, see: K. Sasvári, M. Czugler and A. Gelléri, *Acta Cryst.*, B35, 2145-2149 (1979).
- <sup>14</sup>H. Win and H. Tickelman, *J. Org. Chem.*, 32, 59-61 (1967).
- <sup>15</sup>In the case of compound 15a, methanol was used as solvent.

## Selective Ring Openings of Isomeric Fused Thiazolium Salts with Nucleophiles<sup>1</sup>

Gy. Hajós, A. Messmer,\* and T. Koritsánszky

Central Research Institute for Chemistry, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary

Received October 27, 1986

Different types of reactions have been found with isomeric tricyclic fused thiazolium salts for their interactions with secondary amines. Thus, the angularly fused quinolinium salt **7** gave rise to a stable pseudobase **8**; the related angular isoquinolinium system **9** led to opening of the thiazole ring and enamine **10** was formed; and the linear system **6** underwent opening of the pyridine moiety and gave the aldehyde compound **16**. The reactions were interpreted on FMO theory; the CNDO/2 calculation supported the qualitative picture based on the "annulation effect".

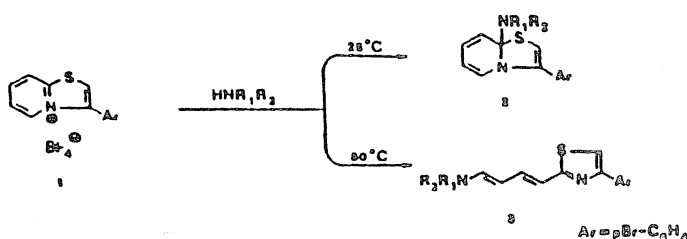
Recently we reported<sup>2</sup> that the reaction of thiazolo[3,2-*a*]pyridinium salt **1** with a secondary amine results in both a pseudobase **2** and thiazolyl dieneamine **3** depending on the reaction conditions (Scheme I). As a consequence of these findings, the question of how the differently annulated benzologues of **1** (i.e., **6**, **7**, and **9**) behave in similar reactions is of interest. In the literature, only a few examples of nucleophilic reactions of tricyclic fused thiazolium salts have been described.<sup>3-5</sup>

Two of the possible benzologue systems, i.e. the angularly fused thiazoloisoquinolinium and quinolinium salts (**7**, **9**), have been reported<sup>6</sup> whereas the linearly fused thiazolo[3,2-*b*]isoquinolinium system has not yet been synthesized.

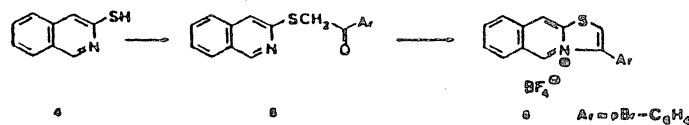
Preparation of this latter linearly fused system (**6**) was accomplished by application of the method described for the angularly fused isomers.<sup>6</sup> Thus, 3-mercaptoisoquinoline (**4**) was treated with *p*-bromophenacyl bromide, and the resulting sulfide (**5**) was cyclized by using concentrated sulfuric acid. The new ring system as well as the earlier known angular ones were transferred to stable fluoborate salts (**6**, **7**, **9**) (Scheme II).

Reaction of 1-(*p*-bromophenyl)thiazolo[3,2-*a*]quinolinium fluoborate (**7**) with morpholine at room temperature gave stable pseudobase **8** that could be converted to the starting thiazolium salt **7** by treatment with acid

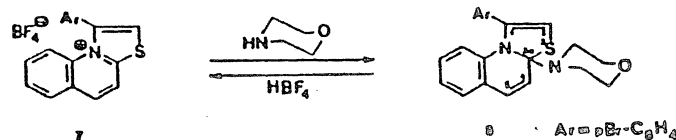
Scheme I



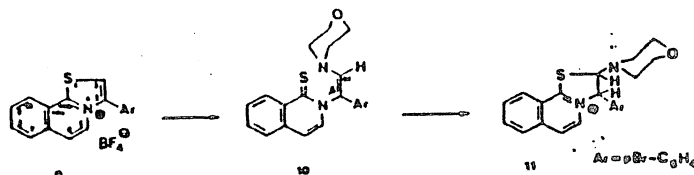
Scheme II



Scheme III



Scheme IV



(Scheme III). Structure **8** is based on <sup>1</sup>H NMR data: an alternative structure having a 5-morpholino substituent

- (1) Fused Azolium Salts. 10. Part 9: Messmer, A.; Hajós, Gy.; Gelléri, A.; Radics, L. *Tetrahedron* 1986, 42, 5415.  
 (2) Hajós, Gy.; Messmer, A. *J. Heterocycl. Chem.* 1984, 21, 809.  
 (3) Singh, H.; Lal, K. *J. Chem. Soc., Perkins Trans. 1* 1972, 1799.  
 (4) Molina, P.; Arques, A.; Cartagena, I.; Noguera, J. A.; Valcarcel, V. *J. Heterocycl. Chem.* 1983, 20, 983.  
 (5) Bradsher, C. K.; Lohr, D. F. *J. Heterocycl. Chem.* 1967, 4, 71.

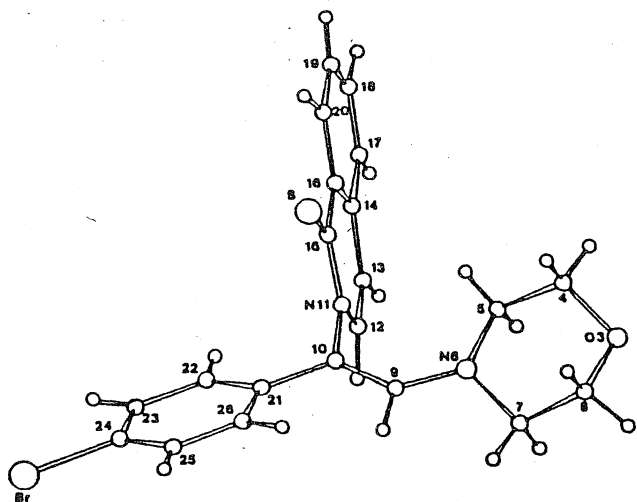


Figure 1. 10 obtained by X-ray analysis. An arbitrary numbering was used for C, N, and O atoms.

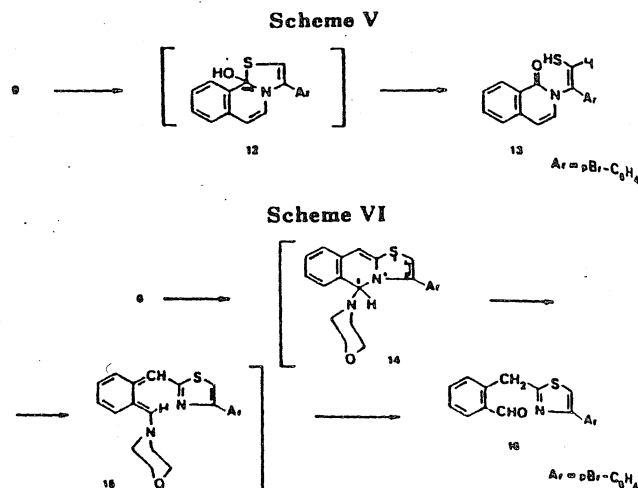
instead of 3a would not be consistent with the chemical shifts of the doublet pair assigned to H-4 and H-5 in the  $^1\text{H}$  NMR spectrum. The fact that pseudobase 8 and the starting azolium salt 7 give the same fragmentation in the mass spectrum verifies the ring-closed structure of 8 and excludes a possible ring opening (e.g., a process analogous to formation of 10 from 9). Interestingly, even at elevated temperatures, formation of pseudobase 8 only was observed.

A different reactivity was found in the case of the other angularly fused isomer 9. This thiazolium salt did not react with morpholine at room temperature. At higher temperatures (in boiling morpholine), however, a very rapid change took place and ring-opened product 10 could be isolated in good yield. The structure of this compound was supported by its  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum; an unambiguous proof, however, could only be given by crystal structure analysis (Figure 1). This finding shows that carbon-2 was attacked by the reagent followed by opening of the thiazole ring yielding isoquinolinethione derivative 10 (Scheme IV).

When compound 10 was treated with acid, ring closure to dihydro compound 11 occurred. This can be explained by the enamine character of 10: protonation takes place at the  $\beta$ -carbon atom of the enamine chain followed by a nucleophilic addition of sulfur to the  $\alpha$ -carbon atom. The structure of 11—which can also be regarded as a formal addition product of morpholine to the parent cation 9—was proved by its  $^1\text{H}$  NMR spectrum where protons H-2 and H-3 showed two doublets at 6.6 and 5.85 ppm with a coupling constant of 2.5 Hz.

While formation of pseudobase 8 from the thiazolium salt 7 is strongly reminiscent of the case of bicyclic system 1 (formation of 2), the observed reactivity of the angularly fused tricyclic salt 9—i.e., predominance of nucleophilic attack at C-2—is essentially different from the behavior of system 1: if 9 reacted in a similar manner as system 1, attack of the nucleophile at positions C-5 and C-10b would be expected. Formation of the 5-substituted pseudobase, however, would involve destruction of the aromatic sextet in the benzene ring and is therefore not probable. The lack of attack at C-10b can, on the other hand, be ascribed to steric hindrance. This latter supposition, however, implies that attack of smaller nucleophiles can be expected at position 10b.

In accordance with this consideration, thiazoloisoquinolinium salt 9, when treated with aqueous tetrabutylammonium hydroxide, gave rise to isocarbostyryl derivative 13, formation of which can only be interpreted



by supposing formation of intermediate 12 (10b-substituted pseudobase). The structure of the ring-opened product 13 was proved by  $^1\text{H}$  NMR and mass spectrometry (Scheme V).

Behavior of the linearly fused thiazoloisoquinolinium salt 6 in the presence of morpholine was found to be different from that of both angularly fused isomers 7 and 9. Treatment of 3-(*p*-bromophenyl)thiazolo[3,2-*b*]isoquinolinium fluoborate (6) with morpholine in acetonitrile solution followed by addition of water to the reaction mixture resulted in formation of aldehyde derivative 16. The same product was obtained with the reaction of 6 with tetramethylammonium hydroxide. In this case the attack of the nucleophile took place evidently at C-5. A possible retroelectrocyclization of the supposed intermediate 14 and reaction of the opened species 15 with water could lead to product 16. Some similarity can be recognized between formation of 16 from 6 and that of 3 from 1. Obviously, however, the supposed intermediate 15, which can be regarded as the "benzologue" of dieneamine 3, is rather unstable because of its quinonoid character and is therefore easily stabilized by water addition and hydrolysis (Scheme VI).

Comparison of reactivities of the bicyclic thiazolium salt 1 and the linear and angular tricyclic benzologues 6, 7, and 9 shows that the site of attack of the nucleophile can essentially be changed by alteration of the type of annelation. To understand these significant changes with the different annelations and the observed high selectivities, we decided—as in our earlier studies<sup>1</sup>—to apply the frontier molecular orbital theory. Calculation of the electronic distribution was carried out for the four heteroaromatic cations by CNDO/2 method.<sup>6</sup> In the case of the tricyclic systems (6, 7, 9), a geometry containing the thiazolopyridinium moiety of known bonds and angles<sup>7</sup> and an annelated regular hexagon was assumed. Table I contains the  $\text{C}_{\text{LUMO}}$  coefficients and  $q_{\text{NET}}$  charges for the four positions adjacent to the heteroatoms.

In Table I, data pairs containing considerably higher values than the other figures in that row and therefore representing a preferred position for the nucleophilic attack are marked by asterisks. (Morpholine can be regarded as a medium-soft nucleophile,<sup>8</sup> and therefore both  $\text{C}_{\text{LUMO}}$  and  $q_{\text{NET}}$  values are important.) Evaluation of Table I

(6) Pople, J. A.; Santry, D. P.; Segel, G. A. *J. Chem. Phys.* 1960, 43, S129.

(7) Sasvári, K.; Párkányi, L.; Hajós, Gy.; Hess H.; Schwartz, W. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* 1980, B36, 1229.

(8) Ho, Tse-Lok *Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry*; Academic: New York, 1977; p 6.

Table I.  $c_{LUMO}$  Coefficients and  $q_{NET}$  Positive Charges of the Four Positions Adjacent to the Heteroatoms Calculated by CNDO/II\*

	(A)	(B)	(C)	(D)
1	0.44° (0.16)	0.41° (0.12)	0.29 (0.03)	0.10 (0.04)
9	0.57° (0.17)	0.17 (0.08)	0.24° (0.02)	0.06 (0.04)
6	0.15 (0.13)	0.56° (0.13)	0.25 (0.03)	0.08 (0.03)
7	0.47° (0.18)	0.19 (0.14)	0.22 (0.01)	0.05 (0.05)

\*Large values are  $c_{LUMO}$ , and  $q_{NET}$  positive charges are in parentheses. Positions that can be predicted as probable targets of a nucleophilic attack are marked by asterisks. Aryl substituents were replaced by hydrogen in each case of calculation. Letters A-D stand for the four different types of attack.

shows that our experimental findings are in rather good agreement with these theoretical predictions:

(i) Bicyclic system 1: Attacks at centers A and B are equally probable according to these data and, indeed, attacks at these points were found experimentally.

(ii) Thiazolo[2,3-*a*]isoquinolinium system 9: Attack of type A is highly preferred by the data and is, in fact, realized in the case of the small hydroxyl ion. With a larger nucleophile, however, attack at only the second probable—and sterically not hindered—position was found.

(iii) Linearly fused thiazolo[3,2-*b*]isoquinolinium system 6: Attack B can unambiguously be predicted by the figures; the experiments show that only this attack is realized.

(iv) Thiazolo[3,2-*a*]quinolinium system 7: Nucleophilic attack was observed only at site A having the highest  $c_{LUMO}$  coefficient (i.e., there is no steric hindrance).

Our experimental findings and theoretical considerations show that alteration of the annelation of these fused thiazolium systems involves important changes in the heteroaromatic electronic distribution and leads to dramatic changes in the reactivity with nucleophiles. In our previous studies we showed<sup>1,9</sup> that this annelation effect of fused heteroaromatic systems could be sufficiently explained by the following consideration: among isomers, those containing a greater number of isolated benzene-like sextets—formulated by circles standing exactly for six  $\pi$  electrons—are energetically preferred. (This is an extension of Clar's principle<sup>11</sup>—elaborated originally for carbocycles—to heteroaromatic systems.)

The above experimental results also showed that attack of the nucleophile was found to take place at those centers (e.g., 9-A, 6-B, and 7-A; see Table I) whereby the  $\pi$  sextet of the benzene ring is retained. Both this qualitative consideration and the semiempirical calculation as shown above seem to support this "heteroaromatic annelation effect".

### Experimental Section

Melting points were determined on a Büchi apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded on a Unicam SP 200 and UV spectra on a Unicam SP 800 instrument. <sup>1</sup>H NMR spectra (60 MHz) were obtained on a Varian EMX-360 spectrometer, the 100-MHz <sup>1</sup>H NMR spectra and the <sup>13</sup>C NMR spectra were re-

corded on a Varian XL-100 instrument. Mass spectra were obtained with an AEI MS-902 spectrometer. The quantum chemical calculations were carried out on an IBM 3031 computer.

X-ray Analysis. Crystal data:  $C_{21}H_{15}BrN_2OS$ ,  $M_r$  426.4;  $a = 8.466$  (1),  $b = 12.316$  (1),  $c = 18.516$  (2) Å;  $\beta = 99.92$  (1)°;  $V = 1901.8$  (6) Å<sup>3</sup>;  $D_x = 1.489$  g cm<sup>-3</sup>;  $\mu(Cu K\alpha, \lambda = 1.5418 \text{ \AA}) = 41$  cm<sup>-1</sup>;  $z = 4$ ; space group  $P2_1/c$ .

A total of 3782 unique reflections with nonzero intensities were collected on an Enraf-Nonius CAD4 computer-controlled diffractometer, with  $\theta$ - $2\theta$  scan in the  $3 < 2\theta < 150^\circ$  range (approximate crystal size  $0.08 \times 0.12 \times 0.20$  mm). The structure was determined by direct methods and was refined by full-matrix least squares. Hydrogen atoms were generated from assumed geometries and were refined in the last two least-squares cycles with their isotropic temperature factor fixed at  $4.0 \text{ \AA}^2$ . The final  $R$  values are 0.043 for 3576 observations ( $I > 2\sigma(I)$ , where  $\sigma(I)$  is the standard deviation of the intensity, based on counting statistics) and 0.052 for all reflections. Atomic coordinates are given in the microfilm supplement.<sup>12</sup> No unusual bond distances and angles were observed.

1-(*p*-Bromophenyl)thiazolo[3,2-*a*]quinolinium Fluoborate (7). This compound was prepared according to the procedure of Bradsher et al.<sup>5</sup> described for the corresponding perchlorate salt. The fluoborate derivative was obtained from the reaction mixture by addition of 40% fluoboric acid in 67% yield; mp 210–211 °C. Anal. Calcd for  $C_{17}H_{11}BBrF_4NS$ : C, 47.70; H, 2.59; N, 3.27; S, 7.49. Found: C, 47.52; H, 2.48; N, 3.11; S, 7.29.

3-(*p*-Bromophenyl)thiazolo[2,3-*a*]isoquinolinium Fluoborate (9). The reaction mixture obtained as described by Bradsher et al.<sup>5</sup> for the analogous perchlorate salt was treated with 40% fluoboric acid to give fluoborate salt in 70% yield; mp 247–248 °C. Anal. Calcd for  $C_{17}H_{11}BBrF_4NS$ : C, 47.70; H, 2.59; N, 3.27; S, 7.29. Found: C, 47.59; H, 2.39; N, 3.05; S, 7.42.

3-[(*p*-Bromophenacyl)thio]isoquinoline (5). To a solution of 3-mercaptoisoquinoline<sup>10</sup> (0.5 g, 3.1 mmol) in glacial acetic acid (5 mL) was added *p*-bromophenacyl bromide (0.95 g, 3.4 mmol), and the mixture was stirred. Within some minutes colorless crystals separated. After a period of 1 h, 10 mL of water was added to the reaction mixture and the product was filtered and recrystallized from methanol to give 0.56 g (52%) of colorless crystals: mp 90–92 °C; NMR (deuteriochloroform)  $\delta$  9.0 (s, 1 H, H-1), 8.0–7.2 (m, 5 H, H-Ar), 4.7 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>). Anal. Calcd for  $C_{17}H_{11}BrNOS$ : C, 56.99; H, 3.38; N, 3.91; S, 8.95. Found: C, 56.70; H, 3.21; N, 3.91; S, 9.02.

3-(*p*-Bromophenyl)thiazolo[3,2-*b*]isoquinolinium Fluoborate (6). A solution of phenacylthio compound 5 (1.0 g, 2.8 mmol) in 10 mL of sulfuric acid was allowed to stand at room temperature for 24 h and was then poured onto a mixture of 50 g of ice water and 5 mL of 40% fluoboric acid. The resulting pale yellow precipitate was collected and recrystallized from acetonitrile–ether to give 0.8 g (68%) of compound 6: mp 265–267 °C; NMR (dimethyl-*d*<sub>6</sub> sulfoxide)  $\delta$  10.1 (s, 1 H, H-5), 9.6 (s, 1 H, H-10), 8.8–7.8 (m, 9 H, H-Ar). Anal. Calcd for  $C_{17}H_{11}BBrF_4NS$ : C, 47.70; H, 2.59; N, 3.27. Found: C, 47.61; H, 2.82; N, 2.99.

1-(*p*-Bromophenyl)-3a,10-dihydro-3a-morpholinothiazolo[3,2-*a*]quinoline (8). A mixture of 0.5 g (1.2 mmol) of fluoborate salt 7 and 5 mL of morpholine was stirred at room temperature for 30 min. The starting suspension became a clear solution from which deep yellow solid deposited. Water (30 mL) was added to the reaction mixture, and the precipitate was filtered and recrystallized from dimethylformamide to give 0.36 g (72%) of pseudobase 8; mp 217–218 °C; <sup>1</sup>H NMR (dimethyl-*d*<sub>6</sub> sulfoxide)  $\delta$  8.7 (s, 1 H, H-thiazolyl), 8.6 (d, 1 H, H-5), 8.05 (d, 1 H, H-4), 7.7–7.4 (m, 4 H, H-Ar), 7.3 and 6.8 (two d, 4 H, *H-p*-bromophenyl), 3.8–3.4 (m, 8 H, H-morpholine); MS,  $m/z$  427 (3%, M<sup>+</sup>), 341 (59%, C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>BrNS<sup>+</sup>), 260 (16%), 161 (32%), 128 (56%), 87 (66%, morpholine). The same fragments—except  $m/z$  427 and 87—were shown by the mass spectrum of thiazolium salt 7. Anal. Calcd for  $C_{21}H_{15}BrN_2OS$ : C, 59.02; H, 4.48; N, 6.56; S, 7.50. Found: C, 58.75; H, 4.28; N, 6.38; S, 7.22.

2-[ $\alpha$ -(*p*-Bromophenyl)- $\beta$ -morpholinoethenyl]isoquinoline-1(2H)-thione (10). A solution of thiazolium salt 9 (0.5 g, 1.2 mmol) in 5 mL of morpholine was refluxed for 3 min

(9) Hajós, Gy.; Measmes, A.; Neazmelyi, A.; Párkányi, L. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3199.

(10) Albert, A.; Barlin, R. *J. Chem. Soc.* 1959, 384.

(11) Clar, E. *The Aromatic Sextet*; Wiley: New York, 1972.

(12) See paragraph at the end of paper regarding supplementary material.

and was treated after cooling with 50 mL of water. The precipitate was filtered and recrystallized from acetonitrile to give 0.34 g (69%) of product: mp 188-190 °C; <sup>1</sup>H NMR (deuteriochloroform) δ 9.1 (m, 1 H, H-8), 7.8-6.8 (m, 9 H, H-Ar), 6.6 (s, 1 H, H-β), 3.8-2.9 (m, 8 H, H-morpholine); <sup>13</sup>C NMR (deuteriochloroform, doublet signals) δ 136.29, 134.25, 132.82, 132.76, 131.69 (2 C), 128.69, 126.87, 124.97 (2 C), 111.96, 66.72 (2C), 49.66 (2C); MS, *m/z* 427 (6%, M<sup>+</sup>), 341 (100%, C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>BrNS<sup>+</sup>), 266 (5%), 260 (12%), 161 (6%), 128 (13%) (no peak at *m/z* 87). Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>OS: C, 59.02; H, 4.48; N, 6.56; S, 7.50. Found: C, 58.80; H, 4.37; N, 6.38; S, 7.24.

3-(*p*-Bromophenyl)-2,3-dihydro-2-morpholinthiazolo-[2,3-*a*]isoquinolinium Fluoborate (11). To a suspension of compound 10 (0.5 g, 1.2 mmol) in 5 mL of acetonitrile was added 1 mL of 40% fluoboric acid with stirring. On addition of water, colorless crystals separated from the mixture that were recrystallized from acetonitrile-ether to give 0.43 g (71%) of product: mp 212-214 °C; <sup>1</sup>H NMR (trifluoroacetic acid) δ 9.5-7.2 (m, 10 H, H-Ar), 6.9 and 5.85 (two d, 2 H, H-2 and H-3, *J*<sub>2,3</sub> = 2.5 Hz), 3.9-2.4 (m, 8 H, H-morpholine). Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BBrF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>OS: C, 48.96; H, 3.91; N, 5.44; S, 6.22. Found: C, 48.74; H, 3.81; N, 5.38; S, 6.01.

2-[α-(*p*-Bromophenyl)-β-mercaptoethenyl]isoquinolin-1-(2*H*)-one (13). A mixture of thiazolium salt 9 (0.5 g, 1.2 mmol), 5 mL of acetonitrile, and 1 mL of 10% aqueous tetramethylammonium hydroxide solution was stirred for 24 h at room temperature. During this period, a colorless solution was formed first and then a slow precipitation of a white solid commenced. After

filtration and recrystallization from nitromethane, 0.25 g (58%) of product was obtained: mp 210-212 °C; <sup>1</sup>H NMR (deuteriochloroform) δ 8.6 (m, 1 H, H-8), 7.9-7.1 (m, 8 H, H-Ar), 6.9 and 6.5 (two d, 2 H, H-3 and H-4, *J*<sub>3,4</sub> = 8 Hz); MS, *m/z* 357 (3%, M<sup>+</sup>), 340 (2%), 325.0028 (C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>NOBr<sup>+</sup> (M - SH)<sup>+</sup>, 100). Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrNOS: C, 56.99; H, 3.38; N, 3.92; S, 8.98. Found: C, 57.01; H, 3.49; N, 3.84; S, 8.67.

α-[4-(*p*-Bromophenyl)thiazol-2-yl]-*o*-tolualdehyde (16). A mixture of thiazolium salt 6 (0.5 g, 1.2 mmol), 5 mL of acetonitrile, and 1 mL of morpholine was stirred for 1 h at room temperature, and the resulting solution was poured onto 40 g of ice water. The oily precipitate that began to crystallize slowly was filtered and was eluted on silica by ethyl acetate to give 0.28 g (62%) of product 16 mp 157-158 °C; <sup>1</sup>H NMR (deuteriochloroform) δ 10.3 (s, 1 H, H-aldehyde), 8.0-7.2 (m, 9 H, H-Ar), 4.8 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>). Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrNOS: C, 56.99; H, 3.38; N, 3.91; S, 8.96. Found: C, 56.86; H, 3.44; N, 3.62; S, 8.80.

**Acknowledgment.** Thanks are due to Dr. A. Neszmélyi for the NMR spectra and for the valuable discussions.

**Registry No.** 4, 98589-68-5; 5, 107454-06-8; 6, 107454-08-0; 7, 107454-02-4; 8, 107454-03-5; 9, 107454-04-6; 10, 107454-05-7; 11, 107454-11-5; 13, 107454-09-1; 16, 107454-12-6; *p*-bromophenacyl bromide, 99-73-0; morpholine, 110-91-8.

**Supplementary Material Available:** Listing of atomic coordinates and their esd values (1 page). Ordering information is given on any current masthead page.

## Cycloadditions with Hetaryl Dieneamines A Direct Route to Hetarylazulenes

A. Messmer, Gy. Hajós, and G. Timári

Central Research Institute for Chemistry, Hungarian Academy of Sciences,  
H-1525 Budapest, POB 17, Hungary

(Received 16 March 1987. Accepted 31 March 1987)

Hetaryl dieneamines readily available from fused N-aryl azolium salts with secondary amines were found to undergo cycloadditions. With N-phenylmaleinimide and acetylene dicarboxylic ester, [4 + 2] cycloaddition took place to yield tetrahydroisindolone (2) and phthalic acid (3) derivatives, respectively. Reaction with fulvene reagent 4 resulted in a [6 + 4] cycloaddition followed by a spontaneous elimination and allowed a convenient route to hetaryl azulenes (5–7).

(Keywords: Cycloaddition; Dieneamine; Push-pull system; Azulene synthesis)

### *Zykloadditionen mit Hetaryldienaminen. Eine direkte Route zu Hetarylazulenen*

Die aus kondensierten N-Aryl-azoliumsalzen leicht zugänglichen Hetaryldienamine gehen Zykloadditionen ein. Mit N-Phenylmaleinimid und Acetylendicarbonsäureester traten [4 + 2]-Zykloadditionen ein, wobei Tetrahydroisindolon- (2) und Phtalsäurederivate (3) erhalten wurden. Die Reaktion mit Fulvenreagenz 4 führte zu einer [6 + 4]-Zykloaddition und anschließender spontaner Eliminierung; das erwies sich als eine bequeme Route zu Hetarylazulenen (5–7).

### Introduction

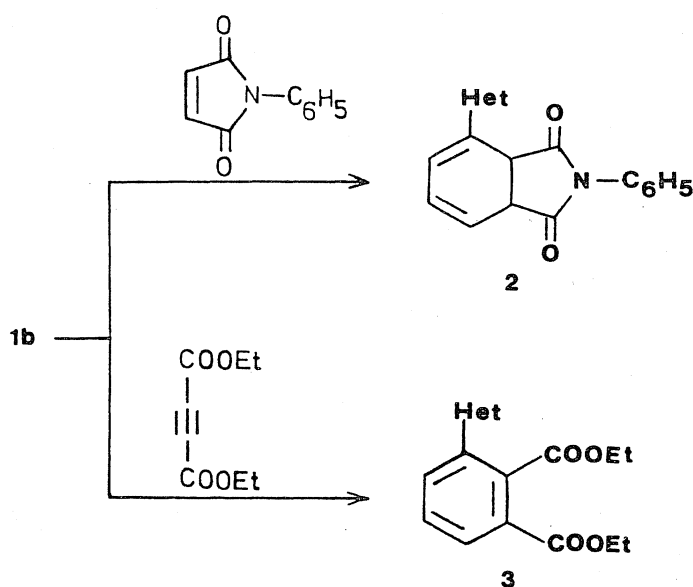
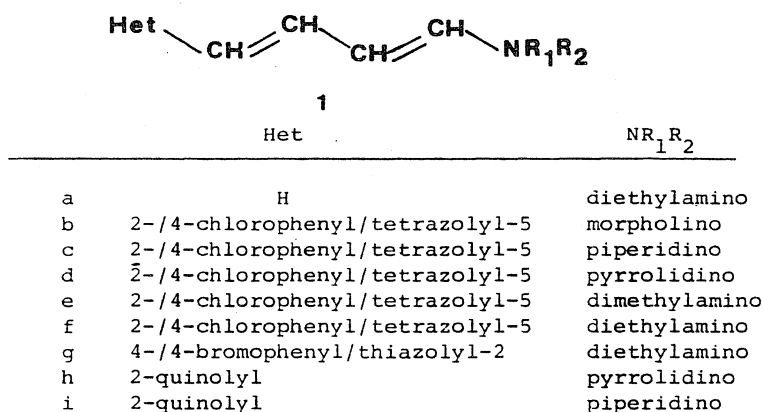
In our earlier publications [1–3] we reported that treatment of bridge head nitrogen containing fused azolium salts with nucleophiles proved to be a suitable tool for preparation of hetaryl dienes (e.g. dieneamines 1 b–g) in good yield. Because of this relatively easy access to hetaryl dienes, the investigation of the reactivity of these push-pull type compounds seemed to be of interest.

### Results and Discussion

In one of our preliminary papers [3] we indicated that dieneamine 1 b when treated with N-phenylmaleinimide gave a crystalline cycloadduct.

Structure elucidation of this product revealed now that this cycloaddition proceeded as expected in a [4 + 2] manner followed by elimination of morpholine and resulting in 2-phenyl-4-[2-(4-chlorophenyl)tetrazolyl-5]-1,3,3a,7a-tetrahydroisindole-1,3-dione (2).

Scheme 1



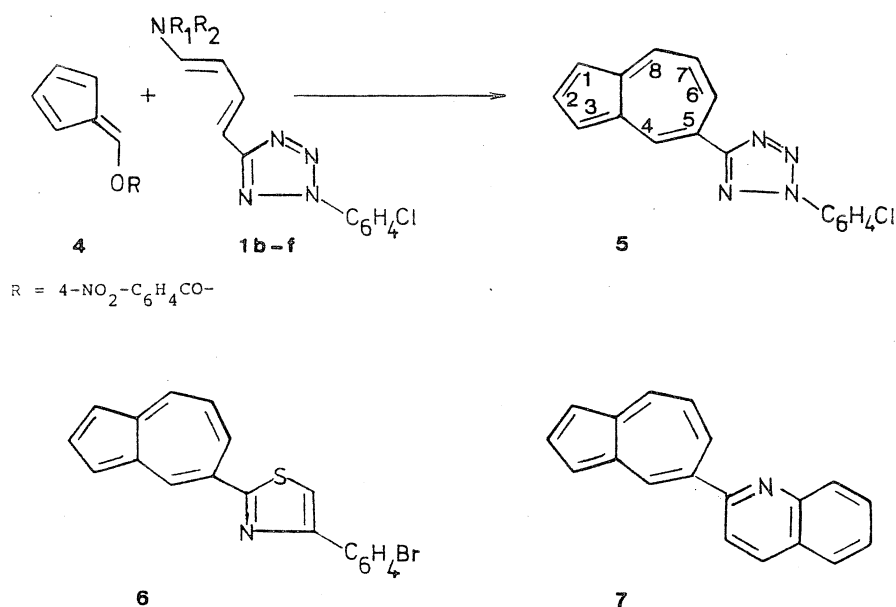
We found that this type of cycloaddition can occur with other dienophiles too. Thus, reaction of **1 b** with diethyl acetylene dicarboxylate yielded diethyl 3-[2-(4-chloro-phenyl)-tetrazolyl-5]-phtalate (**3**).

A recent paper from *Houk et al.* [4] on [6 + 4] cycloaddition of simple dieneamines (e.g. **1 a**) with fulvenes prompted us to investigate the



reactivity of hetaryldieneamines with such reagents. These authors reported that dieneamine **1 a** when reacted with *p*-nitrobenzoyloxyfulvene (**4**) (which is the most reactive fulvene derivative for such reactions) azulene was obtained in good yield.

Scheme 2



Reaction of **1 b** with fulvene reagent **4** showed that after few hours the starting diene compound disappeared from the reaction mixture and a new blue spot could be registered on tlc. By use of column chromatography, 5-(2-chlorophenyltetrazolyl-5)azulene (**5**) could be isolated. The  $^1\text{H-NMR}$  spectrum of **5** showed unambiguously (H-4 appeared as a singlet) the selective formation of the 5-substituted azulene. This regioselectivity seems to be in good agreement with earlier theoretical considerations and experimental findings [5].

Because of the rather poor yield (14%) of the above experiment, we also made efforts to compare dieneamines with various amine moieties in this cycloaddition reaction. For this purpose, piperidino-, pyrrolidino-, dimethylamino- and diethylamino-tetrazolylbutadienes (**1 c-f**) have also been prepared and reacted with reagent **4**. Table 1 shows that all of these dieneamines gave rise to tetrazolylazulene **5**, however, in different yields: the optimal yield (65%) was found with derivative **1 f**. Although by enhancement of the basicity of the amine component a shorter reaction time was achieved, no essential gain in yield was obtained, probably because of the acceleration of undesired side reactions (e.g. **1 c** vs. **1 d**)

A. Messmer *et al.*:

Table 1. Characteristics and yields of hetarylazulenes

Compound	m.p. [°C]	Molecular formula and analysis	Starting diene-amine	Reaction conditions		Yield [%]
				[°C]	[h]	
5	144-145	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> Calcd. C 66.56 H 3.61 N 18.25 Cl 11.56 Found C 66.35 H 3.73 N 18.43 Cl 11.61	1b	50	6	14
			1c	50	6	14
			1d	25	3	33
			1e	25	7	50
			1f	25	7	65
6	165-166	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> BrNS Calcd. C 62.31 H 3.30 N 3.82 S 8.75 Found C 62.51 H 3.19 N 3.59 S 8.64	1g	50	8	46
7	94-96	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> N Calcd. C 89.38 H 5.13 N 5.48 Found C 89.23 H 5.28 N 5.42	1h	25	8	10
			1i	25	10	12

and the decrease of the steric demand of the amine moiety (**1 e**) did not improve the yield either.

We found furthermore that this cycloaddition reaction can be extended to different hetaryl derivatives. Thus, thiazolylbutadiene **1 g** reacted in an analogous manner to give thiazolylazulene **6**. Azulene attached to a six membered heterocycle (**7**) could also be obtained by reacting quinolyldieneamines (**1 h, i**) with fulvene reagent **4**. Our attempt to improve the yield of **7** by preparing a quinolyldieneamine bearing a diethylamino substituent (which proved to ensure an optimal yield in the above cases) failed possibly because of its unstability.

These findings reveal that hetaryldieneamines easily undergo cycloadditions of both [4 + 2] and [6 + 4] types. Although few hetarylazulenes have been reported in the literature [7], this route represents a more convenient and direct access to azulenes bearing hetaryl substituent.

### Acknowledgments

The authors are indebted to Dr. *J. Fleischer* for her contribution to the experimental work. Thanks are due to Dr. *L. Radics* for the nmr spectra and for valuable discussions.

### Experimental

Nmr spectra were obtained on a Varian XL-100 equipment, the ir spectra on a Specord 75 apparatus. Melting points are uncorrected.

#### *Hetaryl Dieneamines (1 b-i)*

Solvents for recrystallization, melting points, yields and elementary analyses are shown in Table 2.

Compounds **1 b** and **1 i** were prepared as described earlier [3, 6].

Compounds **1 c-g**: A solution of azolium salt (5.0 mmol) in acetonitrile (15 ml) was treated with the appropriate amine (50 mmol) with stirring at 0°C. The mixture was allowed to stand overnight at this temperature and was then poured onto ice water. The precipitate was filtered and recrystallized.

Compound **1 h**: A solution of benzo[c]quinolizinium salt (5.0 mmol) in acetonitrile (15 ml) was treated with pyrrolidine (3.0 g, 51 mmol) and the mixture was refluxed for 30 min. A similar workup as above yielded dieneamine **1 h**.

#### *2-Phenyl-4-[2-(4-chlorophenyl) tetrazolyl-5]-1,3,3a,7a-tetrahydroisindole-1,3-dione (2)*

A solution of dieneamine **1 b** (0.32 g, 1 mmol) and N-phenylmaleinimide (0.18 g, 1 mmol) in benzene (10 ml) was refluxed for 8 h. The resulting colorless precipitate was filtered and recrystallized from dimethylformamide to give 0.35 (72%) of product, m.p. 203-204°.

Anal. calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>O (403.84): C 62.46, H 3.49, N 17.34, Cl 18.78. Found: C 62.78, H 3.71, N 17.52, Cl 19.03. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 8.08-6.25 (12 H, m, H-Ar), 2.88 (1 H, d, H-3a), 2.15 (1 H, dd, H-7a) ppm.

A. Messmer *et al.*:

Table 2. Characteristics of novel hetaryldieneamines

Compound	m.p. [°C]	Solvent of recrystallization	Yield [%]	Molecular formula	Analysis			
					C	H	N	
<b>1c</b>	129-131	Acetonitrile	76	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub>	Calcd.	60.85	5.75	22.18
					Found	61.01	6.12	22.43
<b>1d</b>	141-143	Methanol	80	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>5</sub>	Calcd.	59.67	5.34	23.21
					Found	59.72	5.67	23.46
<b>1e</b>	113-115	Acetonitrile	75	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub>	Calcd.	56.62	5.12	25.40
					Found	56.87	5.45	25.84
<b>1f</b>	71-72	Ethanol	70	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>5</sub> Cl	Calcd.	59.30	5.97	23.00
					Found	59.40	5.98	23.09
<b>1g</b>	86-87	Petrol ether	42	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>5</sub> S	Calcd.	56.36	5.28	7.72
					Found	56.36	5.43	7.77
<b>1h</b>	128-130	Petrol ether	66	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub>	Calcd.	81.56	7.24	11.28
					Found	81.56	7.07	11.06

*Diethyl 3-[2-(4-Chlorophenyl)tetrazolyl-5]-phtalate (3)*

A solution of dieneamine **1b** (0.32 g, 1 mmol) and diethyl acetylenedicarboxylate (0.22 g, 1 mmol) in dry ether (20 ml) was allowed to stand at room temperature for 24 h. The separated colorless crystals were suction filtered and recrystallized from dioxane to give 0.20 g (49%) of product, m.p. 265–266°.

Anal. calcd. for  $C_{19}H_{17}ClN_4O_4$  (400.83): C 56.93, H 4.28, N 13.98, Cl 8.85. Found: C 57.21, H 4.67, N 14.12, Cl 8.92.  $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ): 8.01–7.80 (m, 7H, H-Ar), 4.23 (qq, 4H,  $-CH_2-$ ), 1.88 and 1.77 (tt, 6H,  $CH_3$ ) ppm.

*Hetarylazulenes (5–7)*

To a solution of *p*-nitrobenzoyloxyfulvene (**4**) (0.243 g, 1 mmol) in benzene (15 ml), a solution of the appropriate hetaryldieneamine (**1b-i**) was added dropwise with stirring in an argon atmosphere. This mixture was stirred at ambient temperature (Table 1) and was monitored by tlc. After disappearance of the spot of fulvene **4** (for reaction times, see Table 1) the solvent was evaporated and the residue was chromatographed over a silica gel column (60 g of silica). Elution with benzene and evaporation of the blue fractions gave hetarylazulenes **5–7** of satisfactory purity. Melting points and elementary analyses are shown in Table 1.

Compound **5**:  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 9.41 (s, 1H, H-4), 8.70 (d, 1H, H-6), 8.40 (d, 1H, H-8), 7.97 (t, 1H, H-2), 7.70 (AA'BB', 4-chlorophenyl), 7.63 (d, 1H, H-3), 7.50 (d, 1H, H-1), 7.31 ppm (t, 1H, H-7). IR (KBr): 1570, 1495, 1410, 1384, 1080, 995  $cm^{-1}$ . UV (hexane):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ): 710 (264), 672 (272), 634 (522), 610 (469), 589 (488), 565 (374), 534 (290).

## References

- [1] Gelléri A, Messmer A, Nagy S, Radics L (1980) *Tetrahedron Lett* 21: 663
- [2] Hajós Gy, Messmer A (1984) *J Heterocyclic Chem* 21: 809
- [3] Gelléri A, Messmer A (1973) *Tetrahedron Lett* 14: 4295
- [4] (a) Dunn LC, Yan-Min Chang, Houk KN (1976) *J Am Chem Soc* 98: 7095; (b) Gupta YN, Mani SR, Houk KN (1982) *Tetrahedron Lett* 23: 495
- [5] (a) Dunn LC, Houk KN (1978) *Tetrahedron Lett* 19: 4311; (b) Houk KN, George JK, Duke RE Jr (1974) *Tetrahedron* 30: 523
- [6] Morler D, Kröhnke F (1971) *Liebigs Ann Chem* 744: 65
- [7] (a) Brunken J, Poppe E-J (1960) *Chem Ber* 93: 2572; (b) Hafner K, Bernhard C, Muller R (1961) *Liebigs Ann Chem* 650: 35; (c) Nozoe T, Ito S (1961) Recent advances in the chemistry of azulenes and natural hydroazulenes. In: Zechmeister L (Hrsg) *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe*, vol 19. Springer, Wien, p 101

## Novel Reactions with Hetaryldieneamines as Activated Olefins

A. Messmer, Gy. Hajós, G. Timári, and A. Gelléri

Central Research Institute for Chemistry, Hungarian Academy of Sciences,  
H-1525 Budapest, POB 17, Hungary

(Received 7 July 1987. Accepted 5 August 1987)

In the presence of appropriate reagents, hetaryldieneamines were found to react with only one of their two double bonds. Reaction with aryldiazonium salts resulted in hydrazone **2** while azodicarboxylic ester afforded substitution product **3**. In reactions with benzofuroxan and arylazides, hetaryldieneamines reacted as enamines to yield quinoxaline (**4**) and *v*-triazole derivatives (**5**), respectively.

(Keywords: Cycloaddition; Dieneamine; Diels Alder reaction of inverse electron demand)

### *Neue Reaktionen mit Hetaryldienaminen als aktivierte Olefine*

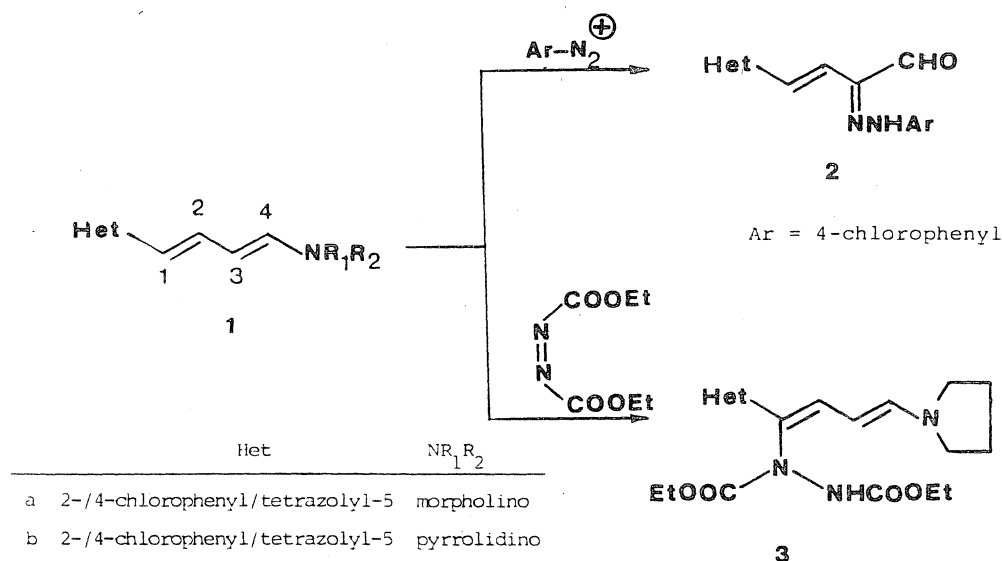
Mit entsprechenden Reagenzien traten Hetaryldienamine nur mit einer der zwei Doppelbindungen in Reaktion. Die Umsetzung mit Aryldiazoniumsalzen führte zum Hydrazone **2**, während Azodicarbonsäureester das Substitutionsprodukt **3** ergab. In Reaktionen mit Benzofuroxan und mit Arylaziden reagierten die Dienamine **1** als Enamine und es entstanden Chinoxalin- (**4**) bzw. Triazol- (**5**)-Derivate.

### Introduction

Recently we have published [1] that hetaryldieneamines **1**—available from fused azolium and azinium salts [2–4]—easily undergo cycloaddition of [4 + 2] and [6 + 4] type. The latter reaction allowed, i.a., elaboration of a simple route to hetarylazulenes. In both of these cycloadditions, dieneamines take part as diene components contributing with their both double bonds.

We found now that these push-pull hetaryldieneamines can also react with certain reagents used commonly as dienophiles in such an unexpected manner as if they had only one double bond (e.g. as an enamine or ethenylhetarene).

Scheme 1



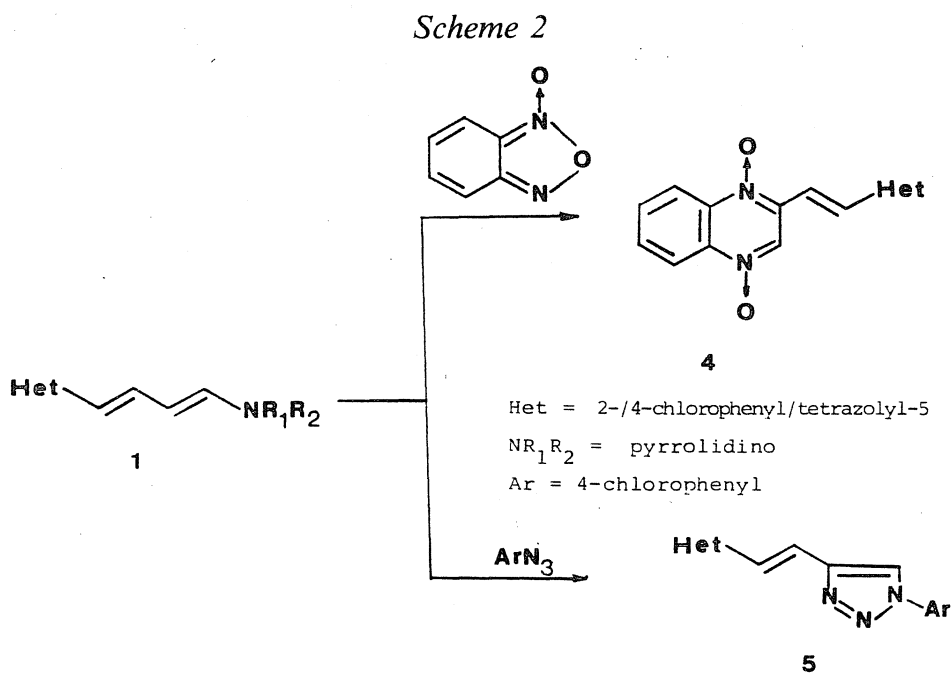
### Results and Discussion

Reaction of **1** with aryldiazonium salt known as dienophile in other cases [5] led to formation of hydrazone **2** which can be rationalized by an electrophilic attack of the diazonium salt at the electron rich C-3 carbon atom followed by hydrolysis of the amine moiety. An analogous behaviour of enamines has been reported [6].

Similarly, an unexpected behaviour of dieneamine **1** with azodicarboxylic ester was found [7]. This reaction afforded, instead of the expected cycloadduct, a hydrazino-substituted dieneamine **3** the structure of which was unambiguously proved by <sup>1</sup>H-NMR: the observed coupling constant ( $J_{3,4} = 13$  Hz; a typical value for such double bonds of dieneamines [8]) and the chemical shift of the central proton of the three neighbouring ones (5.8 ppm) could not be assigned to an alternative structure implying C-4 substitution.

Both of the above cases showed that dieneamine **1** reacted with only one of its double bonds. This finding prompted us to study the reactivity of **1** with 4- $\pi$  systems especially preferred for a *Diels-Alder* reaction of inverse electron demand. Such a reaction has earlier been reported: benzofuroxane was found to react with diethylaminobutadiene to give rise to quinoxalenylenamines [9].

We found now that hetaryldieneamine **1** also reacted with this reagent and yielded hetarylethenylquinoxaline (**4**) in good yield. While in the cited work, however, the 3,4-double bond of the diene chain reacted, in our case regiospecific formation of the reverse product formed by contribution of the 1,2-double bond of **1** was found. This difference (compared to the



earlier findings with simple dieneamines) is probably due to the presence of the hetaryl group diminishing the electronic density of the 3,4-double bond to a considerable extent.

Arylazides generally known as reactive 1,3-dipoles also easily gave cycloadducts with **1** and yielded hetarylethenyl-*v*-triazoles. Earlier results [10] showed that in such reactions always the nitrogen of arylazides adjacent to the aryl group is directed to the carbon atom of the dipolarophile bearing the amino function. On this basis, for the product of this cycloaddition, structure **5** was supposed.

### Experimental Part

The nmr spectra were obtained on a Varian XL-100 equipment, the ir spectra on a Specord 75 apparatus. Melting points are uncorrected.

#### Reaction of Hetaryldieneamines (**1**) with Aryldiazonium Salts

A solution of *p*-chlorophenyldiazonium fluoroborate (0.24 g, 1 mmol) in acetonitrile (5 ml) was added in one portion to a solution of dieneamine **1a** (0.32 g, 1 mmol) in dichloromethane (5 ml). An orange precipitate was first formed and disappeared then rapidly. The resulting solution was evaporated and the solid residue was triturated with chloroform. Pale yellow crystals deposited which were filtered off and were recrystallized from aqueous dimethyl sulfoxide to give 0.21 g (52%) of hydrazone **2**; m.p. 208–209 °C.

Anal. calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}$  (387.2): N 21.69, Cl 18.39. Found: N 21.45, Cl 18.49. <sup>1</sup>H-NMR (*DMSO-d*<sub>6</sub>): 9.56 (d, 1 H, H-4, *J* = 2.5 Hz), 7.92 (dd, 1 H, *J* = 16 Hz and 2.5 Hz), 7.98 (d, 1 H, H-1), 8.15–7.72 (AA'BB', 4 H, H-tetrazolylaryl), 7.51–7.39 (AA'BB'', 4 H, H-hydrazonearyl) ppm.



1124 A. Messmer *et al.*: Novel Reactions with Hetaryldieneamines*1*-[2-(4-Chlorophenyl)tetrazolyl-5]-1-(1,2-diethoxycarbonylhydrazino)-4-pyrrolidino-butadiene (3)

Diethyl azodicarboxylate (0.44 g, 2.6 mmol) was added dropwise to a dry-ice-cold and stirred solution of 1-[2-(4-chlorophenyl)tetrazolyl-5]-4-pyrrolidinobutadiene (**1b**) (0.6 g, 2 mmol) in dichloromethane (10 ml). The mixture was stirred at  $-80^{\circ}\text{C}$  for additional 30 min and was then evaporated *in vacuo* to give a red oil. Trituration with ethanol afforded a solid which was filtered, washed thoroughly with ethanol and ether and finally recrystallized from ethanol to give 0.57 g (60%) of yellow needles, m.p.  $161\text{--}162^{\circ}\text{C}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_4\text{Cl}$  (475.88): C 52.95, H 5.50, N 20.59, Cl 7.45. Found: C 52.53, H 5.70, N 20.57, Cl 7.53.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.04 and 7.50 (AA'BB', 4H, H-Ar), 7.36 (d, 1H, H-2,  $J_{2,3} = 12\text{ Hz}$ ), 7.16 (s, 1H, NH), 6.94 (d, 1H, H-4,  $J_{3,4} = 13\text{ Hz}$ ), 5.80 (dd, 1H, H-3), 4.22 (qq, 4H,  $-\text{CH}_2-$  ethyl), 3.38 and 1.97 (m, 8H, H-pyrrolidine), 1.24 (t, 6H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

*2*-[1-(2-(4-Chlorophenyl)tetrazolyl-5)ethenyl]quinoxaline-1,4-dioxide (4)

A solution of dieneamine **1b** (0.48 g, 1.5 mmol) and benzofuroxane (0.27 g, 2 mmol) in acetonitrile (8 ml) was refluxed for 8 h. The crude product separated as red crystals (0.31 g, 59%) was filtered and then purified by chromatography on silica (as eluent, a mixture of chloroform—acetone—ether—*t*-butanol in a ratio of 14:2:3:1 was used;  $R_f = 0.35$ ) to give 0.08 g (23%) of product, m.p.  $207\text{--}208^{\circ}\text{C}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClN}_6\text{O}$  (349.77): N 24.03, Cl 10.47. Found: N 23.67, Cl 10.45.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.27 (s, 1H, H-3), 8.09–7.68 (m, 8H, H-Ar), 6.87 and 6.28 (dd, 2H, H-ethylene) ppm.

*trans*-1-[2-(4-Chlorophenyl)tetrazolyl-5]-2-[1-(4-chlorophenyl)-*v*-triazolyl-4]-ethylene (5)

A solution of dieneamine **1b** (0.32 g, 1 mmol) and 4-chlorophenylazide (0.22 g, 1.5 mmol) in acetonitrile (10 ml) was refluxed for 8 h. A yellow precipitate deposited which was recrystallized from dimethylformamide to give 0.20 g (51%) of colorless needles, m.p.  $220\text{--}222^{\circ}\text{C}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_7$  (384.24): N 25.52, Cl 18.46. Found: N 25.67, Cl 18.80.  $^1\text{H-NMR}$  (trifluoroacetic acid): 8.7 (s, 1H, H-triazolyl), 7.88 and 7.69 (2s, 2H, H-ethenyl,  $J = 16.5\text{ Hz}$ ), 8.2–7.5 (m, 8H, H-aryl).

## References

- [1] Messmer A, Hajós Gy, Timári G (1988) *Monatsh* 119: 1113
- [2] Gelléri A, Messmer A (1973) *Tetrahedron Lett* 14: 4295
- [3] Hajós Gy, Messmer A (1984) *J Heterocyclic Chem* 21: 809
- [4] Mörlner I, Kröhnke F (1971) *Liebigs Ann Chem* 744: 65
- [5] Carlson BA, Sheppard WA, Webster OW (1975) *J Am Chem Soc* 97: 5291
- [6] Shvedov VJ, Almuchova LB, Grinev AN (1965) *Zh Org Chim* 1: 879
- [7] Schmidt RR, Wagner A (1982) *Synthesis* 958
- [8] Jackman LM, Sternhell S (1969) *Application of NMR spectroscopy in organic chemistry*, 2nd edn. Pergamon Press, New York, p 185
- [9] a) Devi P, Sandhu PS, Thyagarajan G (1979) *J Chem Soc Chem Comm* 710;  
b) Borah HN, Devi P, Shandhu JS, Baruah JN (1984) *Tetrahedron* 40: 1617
- [10] Meilahn MK, Cox B, Munk ME (1975) *J Org Chem* 40: 819

## Synthesis of Aryl- and Hetarylpyrazoles

### Short Communication

G. Timári, Gy. Hajós, A. Messmer\*, and A. Gelléri

Central Research Institute for Chemistry, Hungarian Academy of Sciences,  
Budapest, Hungary

(Received 7 April 1988. Accepted 15 April 1988)

Hetaryldieneamines (1) react with sulfonyl azides to give 3-hetarylpyrazoles (5). Similarly, N,N-dimethyl-4-phenyldieneamine-2-carboxylic acid methyl ester (6) affords 3-phenylpyrazole-5-carboxylic acid methyl ester (7).

(Keywords: Cycloaddition; Dieneamine; Ring closure)

#### *Synthese von Aryl- und Hetarylpyrazolen (Kurze Mitteilung)*

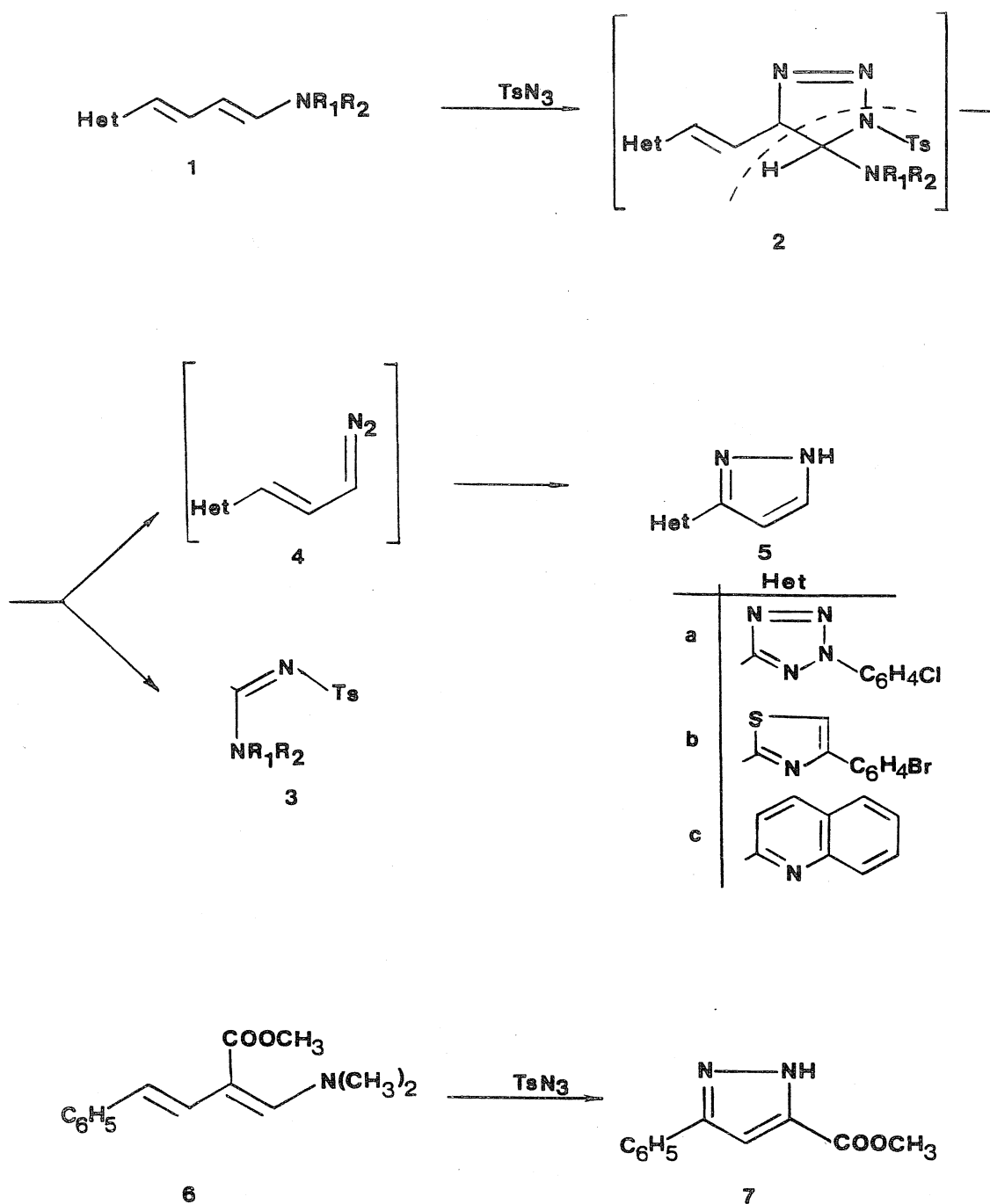
Reaktion von Hetaryldienaminen (1) mit Sulfonylaziden führt zu 3-Hetarylpyrazolen (5). N,N-Dimethyl-4-phenyldienamin-2-carbonsäure-methylester liefert dabei 3-Phenylpyrazol-5-carbonsäure-methylester.

Recently we have reported [1, 2] that hetaryldieneamines available from fused azolium and azinium salts by nucleophilic treatment undergo various cycloaddition reactions to yield ring closed products bearing hetaryl substituents; e.g., reactions with arylazides lead [2] to hetaryl substituted v-triazoles.

Some literature data concerning enamine chemistry [3–5] indicated that arylazides and sulfonyl azides can react in considerably different ways. Earlier papers reported [6] that simple dieneamines undergo cycloaddition with sulfonylazides and result in pyrazoles. This literature background prompted us to investigate this reactivity of hetaryldieneamines in detail.

We found that hetaryldieneamine **1a** reacted with tosylazide under mild conditions (compared to reactions with arylazides) and 3-tetra-zolylpyrazole **5a** could be prepared in moderate yield. This reaction can

be interpreted by supposition of formation of intermediate **2** undergoing fragmentation to give formamidine derivative **3** and diazo compound **4**. Diazoalkenes such as **4** prepared by an independent route were earlier found [7] to undergo cyclization to pyrazoles. In an analogous way, intermediate **4** afforded the pyrazole compound **5 a**. Careful work-up of the crude product by appropriate crystallization allowed isolation of the



supposed by-product 3 ( $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{morpholino}$ ), an evidence supporting the proposed mechanism.

This reaction could be successfully extended for different hetaryl-dieneamines. Thus, thiazolylpyrazole **5b** and pyrazolylquinoline **5c** were also prepared in acceptable yields.

Similarly to hetaryl dieneamines, aryldieneamines were also found to react in an analogous manner. Thus, dieneamine **6** prepared by the procedure of *Gompper* et al. [8] gave 3-phenylpyrazole-5-carboxylic acid methyl ester (**7**) obtained earlier by an independent synthesis [9]).

The authors believe that this reaction seems to be a convenient approach to hitherto unknown aryl and hetaryl pyrazoles.

### Experimental Part

The nmr spectra were obtained on a Varian XL-100 equipment, the ir spectra on a Specord 75 apparatus. Melting points are uncorrected.

Hetaryldieneamines (**1a**, **b** [1], **1c** [10]) were prepared according to the literature.

#### *Reaction of Dieneamine 1a with Tosyl Azide*

To a solution of dieneamine **1a** (0.63 g, 2 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml), a solution of tosyl azide in benzene (0.7 molar solution, 3.0 ml, 2.1 mmol) was added and the mixture was allowed to stand in a refrigerator (5 °C) for 24 h. The resulting yellow mixture containing few crystals was evaporated to a volume of 5 ml and the precipitate was filtered. Recrystallization from acetonitrile afforded 0.24 g (45%) of 2-(4-chlorophenyl)-5-(3-pyrazolyl)-tetrazole (**5a**), m.p. 212–213 °C. An additional quantity (0.05 g, 9%) could be recovered from the mother liquor by chromatography on silica using ether as eluent ( $R_f = 0.9$ ).

Anal. calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_6$  (246.67): C 48.69, H 2.86, N 34.07. Found: C 48.71, H 3.16, N 33.75. MS: 246 ( $M^+$ ), 218 ( $M-28$ ), 125, 100, 90.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 - \text{DMSO-}d_6$ ): 12.3 (s, 1 H, NH), 7.59 (d, 1 H, H-4 pyrazole,  $J = 1.4$  Hz), 7.55 and 6.99 (AA'BB', 4 H, H-Ar), 6.91 ppm (d, 1 H, H-5 pyrazole).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 110 (d, C-4), 121 and 131 (2 C doublets, C-Ar), 135 ppm (d, C-3).

The mother liquor obtained after separation of compound **5a** was evaporated *in vacuo* and the residue was treated with ether to give 0.22 g of precipitate which was recrystallized from acetonitrile and then from toluene: N-tosyl-formimino-morpholine (**3**) was obtained in 25% yield (0.132 g).

Anal. calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (268.34): C 53.71, H 6.01, S 11.95. Found: C 53.78, H 6.21, S 11.65. MS: 268 ( $M^+$ ), 155, 113, 91, 86.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6 - \text{CDCl}_3$ ): 8.20 (s, 1 H, H-iminoformyl), 7.79 and 7.28 (AA'BB', 4 H, H-Ar), 3.84 and 3.62 (m, 8 H, H-morpholino), 2.49 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

According to the above procedure, the following products were also obtained starting from the appropriate dieneamines (**1b**, **1c** and **6**):

#### *3-[4-(4-Bromophenyl)thiazolyl-2]-pyrazole (5b)*

Yield: 32%, m.p.: 154–156 °C. Anal. calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_3\text{BrS}$  (306.11): C 47.06, H 2.61, N 13.73. Found: C 46.97, H 2.72, N 13.75.  $^1\text{H-NMR}$  (acetonitrile- $d_3$ ): 6.87

(d, 1 H, H-pyrazole,  $J = 2.5$  Hz), 7.52 (d, 1 H, H-pyrazole,  $J = 2.5$  Hz), 7.64 (s, 1 H, H-thiazolyl), 7.5–8.0 (AA'BB', 4 H, H-aryl).

*3-(2-Quinolyl)-pyrazole (5c)*

Yield: 48%, m.p. 159–160 °C. Anal. calcd. for  $C_{12}H_9N_3$  (195.23): C 73.85, H 4.62, N 21.54. Found: C 73.95, H 4.62, N 21.45.  $^1H$ -NMR (acetonitrile- $d_3$ ): 7.06 (d, 1 H, H-4,  $J = 2.2$  Hz), 7.73 (d, 1 H, H-5,  $J = 2.2$  Hz).

*3-Phenylpyrazole-5-carboxylic acid methyl ester (7)*

Yield: 35%, m.p. 180–181 °C (Lit. m.p. 180–181 °C [9]).

### References

- [1] Messmer A, Hajós Gy, Timári G (1988) *Monatsh Chem* 119: in press
- [2] Messmer A, Hajós Gy, Timári G, Gelléri A (1988) *Monatsh Chem* 119: in press
- [3] Fusco R, Bianchetti G, Pocar D, Ugo R (1963) *Chem Ber* 96: 802
- [4] Pocar D, Trimarco P (1976) *J Chem Soc Perk I*: 622
- [5] Pocar D, Rossi LM, Trimarco P (1979) *J Heterocyclic Chem* 16: 925.
- [6] (a) Pocar D, Stradi R (1971) *Ann Chim (Roma)* 61: 181; (b) Fusco R (1967) *Chemistry of pyrroles and pyrazoles*. In: Weissberger A (ed) *The chemistry of heterocyclic compounds*, vol 22. Wiley, New York, p 30
- [7] Brewbaker JL, Hart H (1969) *J Am Chem Soc* 91: 711; and cited literature
- [8] Gompper R, Heinemann U (1981) *Angew Chem Int Ed* 20: 296
- [9] (a) Wentrup C, Fischer S, Maquestian A, Flammang R (1985) *Angew Chem Int Ed* 24: 56; (b) Felcht U, Regitz M (1977) *Liebigs Ann Chem*: 1309
- [10] Mörlner D, Kröhnke F (1971) *Liebigs Ann Chem* 744: 35

# Synthesis, Alkylation and Ring Opening of Two Differently Fused Pyridoquinazolones

Géza Timári, György Hajós and András Messmer\*

Central Research Institute for Chemistry,  
H-1525 Budapest, P. O. Box 17, Hungary

Received March 26, 1990

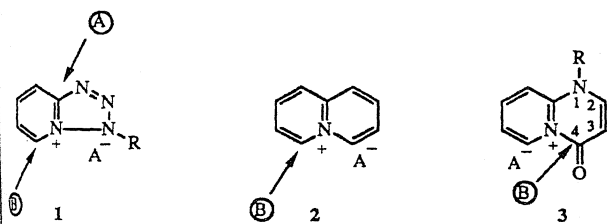
Alkylation of two differently (linearly and angularly) fused pyridoquinazolones **7** and **10** have been investigated. The linear **7** afforded exclusively *N*-alkyl derivatives **4**, whereas the angular **10** gave both *N*- and *O*-alkyl products **5** and **11**, respectively depending on the type of the reagent used. Reaction of the new alkylated salts **4**, **5**, and **11** with nucleophiles was found strongly dependent on the fusion type of the substrates: the reaction of the linear salt **4** led to opening of the pyrimidine moiety, and the angularly fused salts **5**, **11** reacted at the pyridine site to give quinazolyldieneamines **17**, **19**. Regioselectivities of the observed conversions were interpreted on FMO basis.

*Heterocyclic Chem.*, 27, 2005 (1990).

Some of our recent results indicated [1,2] that treatment of pyridine-fused azolium salts (*i.e.* 5-membered hetaryl systems; *e.g.* **1**) with nucleophiles can conveniently be applied for preparation of azolyldiene derivatives. These activated olefins formed through a retroelectrocyclic ring opening of the pyridine ring are of push-pull type compounds and proved to be excellent precursors for several ring closure reactions [3,4,5].

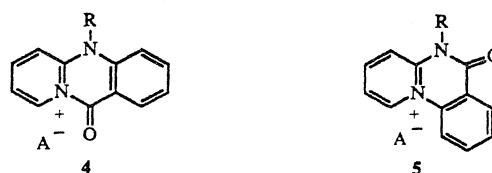
As a continuation of these studies we decided to make an effort to extend these reactions for fused azinium (*i.e.* 6-membered) systems. Synthesis and nucleophilic reaction of the simplest bridge-head containing azinium system: quinolizinium cation (**2**) has been investigated by different research groups [6,7]. An additional fused azinium salt: the oxo derivative of the pyrido[1,2-*a*]pyrimidinium system **3** has also been studied in this respect [8,9].

Scheme 1



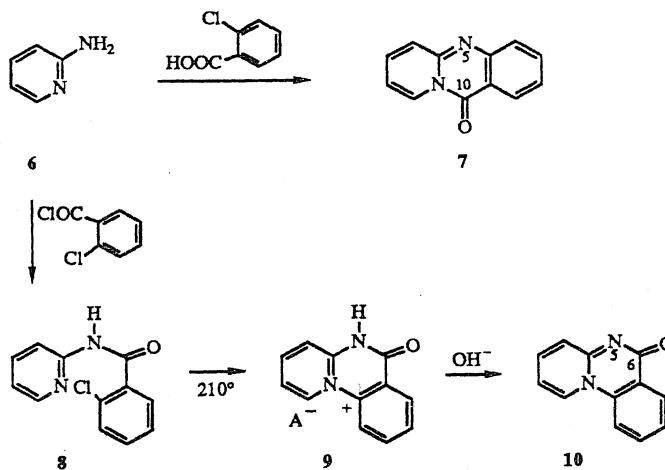
While azolium salt **1** was found to be attacked by nucleophiles mostly or exclusively at two sites (A and B) [2], studies on azinium salt **2** revealed [7] that attack type B is predominant and thus the pyridine ring opened up to a diene substituted by the group deriving from the reagent. Studies on fused pyrimidinium system **3** where the two "B-type" carbon atoms (*i.e.* C-4 and C-6) are located in two different hetero rings, showed that position 4 activated by the oxo group is superior to 6, and therefore opening of rather the pyrimidine than the pyridine ring took place providing thereby products different from benzene.

Scheme 2



Since we sought for extension of the diene formation reaction of new fused azinium salts, we decided now to prepare two differently annelated benzologues of ring system of **3**: oxo substituted fused quinazolium salts **4** and **5**. In the angularly fused **5**, C-10a deriving from C-4 of the pyrimidine ring is a bridge-head atom and therefore the ring opening of the pyrimidine moiety observed with **3** can not take place. Linearly fused benzologue **4**, however, still implies the reactive carbon atom similarly to bicycle **3**, and its study seemed therefore also as a comparison of interest.

Scheme 3



A feasible route to both selected model compounds seemed to be the synthesis of the parent neutral quinazolones **7** and **10** and their subsequent alkylation. The

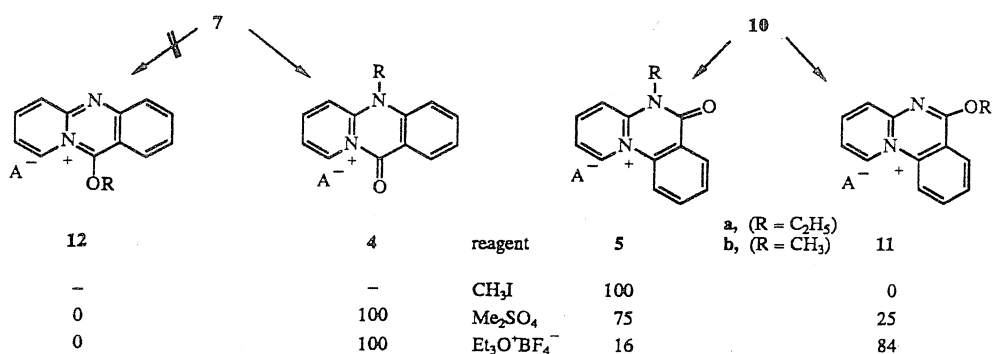
linearly fused pyracridone **7** was prepared according to an early literature procedure starting from 2-aminopyridine [10]. The analogous angularly fused isomer **10** known earlier only in polysubstituted form was synthesized [12] as follows: 2-aminopyridine (**6**) was acylated first with *o*-chlorobenzoyl chloride and the resulting amide was refluxed at elevated temperature to give the hydrochloride salt of the ring closed compound **9**; the free base was then simply obtained upon neutralization.

Alkylation experiments with the two differently fused pyridoquinazolones **7** and **10** were carried out by using three different reagents of hard and soft character [13]. The two ring systems showed, interestingly, entirely different behaviour.

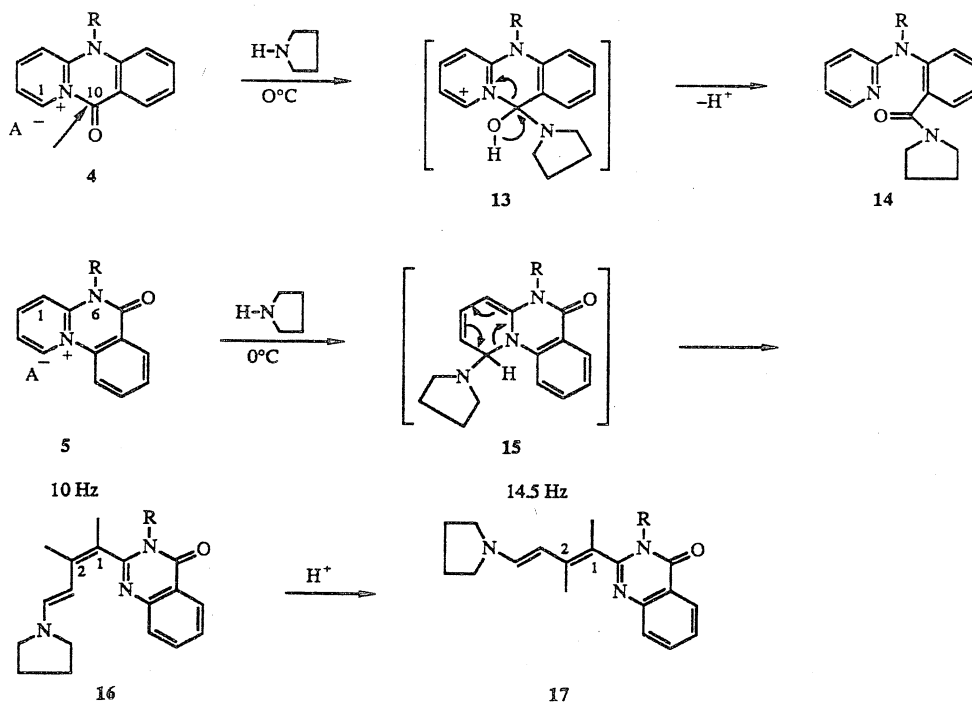
While linear compound **7**, regardless of the nature of the reagent, gave the desired *N*-alkyl compounds **4** only (*i.e.* **12** was not formed), the angularly fused **10** afforded both *N*-alkyl and *O*-alkyl salts **5** and **11**, respectively depending on the type of the alkylating agent used. Thus, the soft methyl iodide gave pure *N*-alkyl product **5**, and *O*-alkyl derivative **11** was obtained predominantly with the typically hard oxonium reagent.

Reactivities of the linearly and angularly fused *N*-alkyl oxopyridoquinazolinium salts **4** and **5** towards nucleophiles were found to be different in accordance with our expectation. The linear *N*-methylpyridoquinazolinium salt (**4**) reacted with the carbonyl carbon atom (*i.e.* with C-10) and - probably through intermediate **13** - gave rise to

Scheme 4



Scheme 5



amide derivative **14**. This reaction is reminiscent of that of the bicyclic analogue **3** cited above. Compound **5**, on the other hand, implying the corresponding carbon atom as a bridge-head atom, reacted at the other carbon atom adjacent to the positive nitrogen. In this reaction, intermediate **15** was possibly formed first which underwent a retro-electrocyclization to yield quinazolyldieneamine **16** as revealed by its  $^1\text{H-nmr}$  spectrum. Similarly to earlier observations [1,7a], the 1-*cis*-3-*trans* isomer **16** was detected as the primary product undergoing a slow isomerization to the all-*trans* diene **17** when standing at room temperature for a longer period or when treated with protic solvents (even with deuteriochloroform due to the traces of proton). The isomerization of **16** to **17** was unambiguously showed by the change of  $J_{1,2}$  coupling constant from 10 Hz to 14.5 Hz [7b].

As the alkylation experiments revealed, alkoxy derivative **11** could also be prepared by the choice of the appropriate reagent. Reactivity of this angularly fused compound **11** having heteroaromatic electronic structure unlike **4** and **5** towards nucleophiles seemed also of interest. Ethoxy salt **11a** was found undergo nucleophilic substitution readily and thus the methoxy **11b** and pyrrolidino **18** salts could be obtained under mild conditions in good yield. Use of an excess of the amine reagent and raise of the reaction temperature to  $25^\circ$ , however, gave rise to an additional reaction in which the substitution was followed by ring opening to yield all-*trans* quinazolyldieneamine **19** in good yield.

Comparison of the behaviour of the linear and angular systems concerning both the synthesis and the reactivity of the azinium salts towards nucleophiles reveals that in most cases selective reactions take place. For rationalization of these selectivities, we carried out semiquantitative calculations (AM1) [14] for the model compounds and applied the FMO theory.

Scheme 6

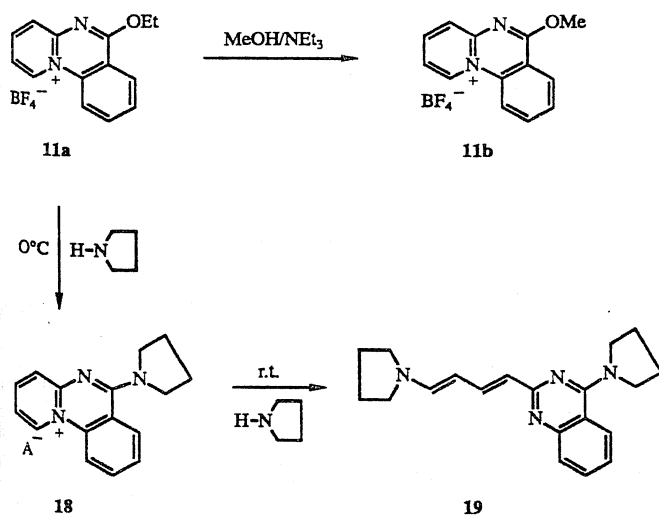


Table 1

Compound	atom	$q_{\text{NET}}$	$c_{\text{n-HOMO}}$ 's			$\Sigma c^2$
			$c_s$	$c_{\text{px}}$	$c_{\text{py}}$	
7	N	-0.21	0.33	0.36	0.51	0.50
	O	-0.34	0	0.06	0.08	0.01
10	N	-0.27	0.16	0.51	0.20	0.33
	O	-0.30	0	0.53	0.25	0.34

$q_{\text{NET}}$  and  $\Sigma c^2$  values of nitrogen and oxygen atoms available for alkylating reagents in fused quinazolones in **7** and **10** calculated by AM1 [14] method. Geometry was optimized, 150 SCF iterations were carried out in both cases.

In Table 1, we collected the  $q_{\text{NET}}$  charges of the two target atoms of the alkylation (*N* and *O*) and the coefficients of the highest occupied orbital that has a non negligible density only in the plane of the hetero ring (called as  $c_{\text{n-HOMO}}$ 's). Recently we have found that these values can be better correlated with the preference of the electrophilic attack than the  $c_{\text{HOMO}}$ 's having a  $\pi$  type symmetry, because the electrophilic attacks proceed in the plane of the ring [15]. Comparison of the  $c^2$  values calculated for the linearly fused **7** and angularly fused **10** cases shows that the attack of the oxygen atom is very improbable in the linear case **7** because of the very low  $c$  values, and attack of the nitrogen atom with considerably high coefficient can be expected. The situation is entirely different with the angularly fused compound **10**: here both  $q_{\text{NET}}$  and  $c^2$  values are almost the same and therefore a dependency on the nature of the reagent can be anticipated. The experimental findings seem to be in satisfactory correlation with these predictions: *O* alkylation of **7** failed totally whereas both heteroatoms (*N* and *O*) of **10** underwent alkylation yielding *N*- and *O*-alkyl products in different ratio depending on the hard or soft character of the reagent.

Table 2

Compound	pyridyl carbon		carbonyl carbon	
	$c_{\text{LUMO}}$	$q_{\text{NET}}$	$c_{\text{LUMO}}$	$q_{\text{NET}}$
<b>4b</b>	0.34	+0.17	0.10	+0.32
<b>5b</b>	0.46	+0.14	0.02	+0.35

AM1 calculations [14] for fused oxoquinazolium salts **4b** and **5b**:  $c_{\text{LUMO}}$  coefficients and  $q_{\text{NET}}$  charges of the pyridyl carbon atoms (C-1) and carbonyl carbon atoms (C-10 and C-6, respectively). Geometry was optimized, 150 iterations were carried out in both cases.

As the experiments showed, significant difference between behaviour of the linear and angular oxopyridoquinazolium salts **4** and **5** toward nucleophiles was found and selectively two different types of ring openings were observed in the two cases. A possible rationalization of this finding can be obtained by inspection of the figures listed in Table 2: we compared here the  $c_{\text{LUMO}}$  coefficients and  $q_{\text{NET}}$  charges of the two types of carbon atoms at which the



observed reactions took place. We can conclude from these data that, concerning the positive net charge, the carbonyl carbon atom is superior to the pyridine-carbon atom in both cases. Interestingly enough, however, the  $\rho_{CLUMO}$  coefficient for the carbonyl carbon atom vanishes in the angular case and is still reasonably high for the pyridine carbon atom. This may be accounted for the fact that the pyridyl carbon atom is attacked selectively to yield diene **16** as final product.

The authors feel that these results and interpretation provide a novel contribution to understanding the "heteroaromatic annelation effect" [16].

## EXPERIMENTAL

Melting points were determined on a Büchi apparatus and are uncorrected. The IR spectra were recorded with a Specord 75 IR apparatus. The NMR spectra were registered on a Varian XL-400 equipment (TMS as internal standard). The quantum chemical calculations were carried out by PC AT computer.

### 2-*o*-Chlorobenzoylaminopyridine (**8**).

2-Chlorobenzoyl chloride (10 g, 57 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 2-aminopyridine (5.4 g, 57 mmol) in dry pyridine (30 ml) at 10°. The mixture was stirred for 1 hour and was then poured into ice water (150 ml). The precipitated crystals were filtered off and recrystallized from ethanol to give **8** (11 g, 83%) as colorless prisms, mp 160-161°; IR (potassium bromide): 1665, 1575, 1525, 1430, 1310  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (TFA):  $\delta$  8.8-8.4 (2H, m), 7.9-7.4 (6H, m).

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$  (232.64): C, 61.94; H, 3.89; N, 12.03. Found: C, 61.95; H, 3.97; N, 12.00.

### Pyrido[1,2-*a*]quinazolin-11-ium-6(5*H*)-one Chloride (**9**).

A solution of *o*-chlorobenzoylaminopyridine **8** (8 g, 34 mmol) in tetraline (40 ml) was stirred at reflux temperature for 12 hours. The separated solid was collected by filtration and washed with benzene to give 7.6 g of product (95%) as colorless crystals, mp > 350°; IR (potassium bromide): 1695, 1615, 1455, 1330  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (TFA):  $\delta$  9.6 (1H, d), 8.9-8.0 (7H, m).

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$  (232.64): C, 61.94; H, 3.89; N, 12.03. Found: C, 61.86; H, 3.90; N, 11.89.

### Pyrido[1,2-*a*]quinazolin-6(11*H*)-one (**10**).

Pyrido[1,2-*a*]quinazolin-11-ium-6(5*H*)-one chloride (**9**, 3.75 g, 12.8 mmol) was dissolved in 1*N* aqueous sodium hydroxide solution (12.8 ml, 12.8 mmol), and the resulting solution was extracted with dichloromethane (75 ml). The residue obtained by evaporation was recrystallized from a mixture of benzene-petroleum ether (1:1) to give **10** (2.8 g, 88%) as colorless crystals, mp 255-256°; IR (potassium bromide): 1600, 1505, 1440, 1325  $\text{cm}^{-1}$ .

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$  (196.19): C, 73.46; H, 4.10; N, 14.27. Found: C, 73.28; H, 3.95; N, 14.15.

## General Procedure for Alkylation of Fused Quinazolones **7** and **10**.

### Method A. Methylation with Methyl Iodide.

A solution of the appropriate oxo compound (2 mmol) in absolute acetonitrile (5 ml) was refluxed with methyl iodide (2 ml)

for 4 hours. The precipitated crystals were filtered off and washed with ether to give crude iodide salt.

### Method B. Methylation with Dimethyl Sulfate.

A solution of the appropriate oxo compound (2 mmol) in dimethyl sulfate (5 ml) was stirred at 120° for 6 hours. The reaction mixture was evaporated, the residue was dissolved in water (5 ml) and this solution was mixed with 70% perchloric acid. The resulting crude perchlorate salt precipitated in the form of colorless crystals.

### Method C. Alkylation with Triethyloxonium Tetrafluoroborate.

A solution of the appropriate oxo compound (2 mmol) in absolute dichloromethane (5 ml) was stirred at 20° with 0.6 g (3.3 mmol) of triethyloxonium tetrafluoroborate for 20 hours. The reaction mixture was treated with ether (10 ml), and the resulting precipitate was filtered off.

### 5-Ethylpyrido[2,1-*b*]quinazolin-10(5*H*)-one-11-ium Tetrafluoroborate (**4a**).

The crude product obtained from piracridone **7** by using method C was recrystallized from ethanol to give product **4a** (73%) as pale yellow needles, mp 278-279°; IR (potassium bromide): 1730, 1620, 1600, 1515, 1475, 1130;  $^1\text{H-NMR}$  (perdeuterioacetonitrile):  $\delta$  ppm 9.35 (1H, d), 8.8-7.7 (7H, m), 4.7 (2H, q), 1.6 (3H, t).

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BF}_4\text{N}_2\text{O}$  (312.04): C, 53.89; H, 4.19; N, 8.97. Found: C, 53.75; H, 4.10; N, 8.99.

### 5-Methylpyrido[2,1-*b*]quinazolin-10(5*H*)-one-11-ium Perchlorate (**4b**).

The crude product obtained from piracridone **7** by using method B was recrystallized from ethanol to give **4b** (66%) as colorless needles, mp 300° dec; IR (potassium bromide): 1720, 1620, 1600, 1510, 1480, 1080  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (TFA):  $\delta$  9.5 (1H, d), 8.8-7.6 (7H, m), 4.3 (3H, s).

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5$  (310.67): C, 50.24; H, 3.56; N, 9.01. Found: C, 50.47; H, 3.77; N, 9.08.

### 5-Methylpyrido[1,2-*a*]quinazolin-6(5*H*)-one-11-ium Iodide (**5b**).

The crude product obtained from pyrido[1,2-*a*]quinazolin-6(11*H*)-one (**10**) by using method A was recrystallized from ethanol to give **5b** (97%) as yellow crystals, mp 274-275°; IR (potassium bromide): 1695, 1625, 1505, 1450, 1350, 1325  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (TFA):  $\delta$  9.6 (1H, d), 8.8-7.9 (7H, m), 4.05 (3H, s).

Since this compound did not prove to be suitable for elementary analysis, it was converted to its perchlorate analogue as follows: a solution of **5b** in acetonitrile was treated with 70% perchloric acid and the resulting precipitate was filtered off and recrystallized from ethanol; mp: 298-299°.

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5$  (310.67): C, 50.24; H, 3.56; N, 9.01. Found: C, 50.60; H, 3.23; N, 9.11.

### 6-Ethoxypyrido[1,2-*a*]quinazolinium Tetrafluoroborate (**11a**).

The crude product obtained from pyrido[1,2-*a*]quinazolin-6(11*H*)-one (**10**) by using method C was recrystallized three times from ethanol to give compound **11** (R =  $\text{C}_2\text{H}_5$ ) in 62% yield as colorless needles, mp 229-230°; IR (potassium bromide): 1550, 1505, 1440, 1320, 1050  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (perdeuterioacetonitrile):  $\delta$  9.7 (1H, d), 8.8-7.8 (7H, m), 4.9 (2H, q), 1.6 (3H, t).

*Anal.* Calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BF}_4\text{N}_2\text{O}$  (312.04): C, 53.89; H, 4.19; N, 8.97. Found: C, 53.79; H, 4.16; N, 9.08.

**6-Methoxypyrido[1,2-*a*]quinazolium Tetrafluoroborate (11b).**

Triethylamine (0.5 g, 5 mmoles) was added to a stirred solution of 6-methoxypyrido[1,2-*a*]quinazolium tetrafluoroborate (**11a**, 0.31 g, 1 mmole) in dry methanol (10 ml). The reaction mixture was stirred at 20° for 1 hour and the solid residue obtained by evaporation of the solvent was recrystallized from methanol to give 0.24 g of product (83%), mp 214-215°; <sup>1</sup>H-nmr (perdeuterioacetone-d<sub>6</sub>): δ 9.6 (1H, d), 8.8-7.8 (7H, m), 4.55 (3H, s).

*Anal.* Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O (298.02): C, 52.38; H, 3.72; N, 9.39. Found: C, 52.07; H, 3.58; N, 9.22.

**4-(2'-Pyrrolidinocarbonylphenyl)-*N*-methyl-2-aminopyridine (14).**

Pyrrolidine (10 ml) was added to a stirred solution of **4b** (0.4 g, 1.3 mmoles) in acetonitrile (10 ml) at 20°. The reaction mixture was allowed to stand overnight and the solvent was then removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on aluminium oxide using benzene as eluent to give 0.15 g of product (42%) as a yellow oil; ms: (m/e, %) 281 (M<sup>+</sup>, 11), 212 (26), 211 (44), 183 (100), 181 (10), 168 (11), 140.5 (M<sup>+</sup>, 3); <sup>1</sup>H-nmr (deuteriochloroform): δ 8.05 (1H, d), 7.4-7.1 (5H, m), 6.6-6.35 (2H, m), 3.4 (3H, s), 3.35-3.1 (4H, m), 1.75-1.5 (4H, m).

*Anal.* Calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O (281.34): C, 72.57; H, 6.80; N, 14.93. Found: C, 72.28; H, 6.91; N, 15.07.

**1-cis-3-trans-1-(3-Methylquinazol-4(3*H*)-one-2-yl)-4-pyrrolidino-1,3-butadiene (16).**

Compound **5b** was reacted with an excess of pyrrolidine in hexadeuteriodimethyl sulfoxide at 25° in an nmr tube, and the reaction was monitored by measuring the <sup>1</sup>H-nmr spectrum in regular intervals until no further change was observed. The spectrum recorded within a few hours after completion of the reaction showed the presence of the 1-cis-3-trans isomer **16** as the only component which subsequently began to isomerize slowly into its all-trans isomer **17**; <sup>1</sup>H-nmr (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.0 (1H, d); 7.8-7.2 (4H, m), 7.0 (1H, m), 6.6 (1H, t), 5.6 (1H, d), J<sub>1,2</sub> = 10.5 Hz, J<sub>2,3</sub> = 11.5 Hz, J<sub>3,4</sub> = 12.5 Hz.

**1-trans-3-trans-1-(3-Methylquinazol-4(3*H*)-one-2-yl)-4-pyrrolidino-1,3-butadiene (17).**

Pyrrolidine (2 ml) was added to a solution of 5-methylpyridio[1,2-*a*]quinazolin-6(5*H*)-one-11-ium iodide (**5b**, 0.6 g, 1.7 mmoles) in acetonitrile at 20°. The reaction mixture was stored at room temperature for overnight and was then poured into ice-water. The separated solid was collected by filtration and was recrystallized from ethanol to give 0.4 g of product (81%) as yellow crystals, mp 134-135°; <sup>1</sup>H-nmr (deuteriochloroform): δ 8.2 (1H, d), 7.8 (1H, dd), 7.65-7.2 (3H, m), 7.0 (1H, d), 6.1 (1H, d), 5.3 (1H, dd), 3.7 (3H, s), 3.4-3.2 (4H, m), 2.0-1.8 (4H, m), J<sub>1,2</sub> = 14.5 Hz, J<sub>2,3</sub> = 11.6 Hz, J<sub>3,4</sub> = 12.5 Hz.

*Anal.* Calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O (281.34): C, 72.57; H, 6.80; N, 14.93. Found: C, 72.68; H, 6.92; N, 15.05.

**6-Pyrrolidinopyrido[1,2-*a*]quinazolium Tetrafluoroborate (18).**

Pyrrolidine (0.11 ml, 1.6 mmoles) was added to a stirred solution of ethoxy compound **11a** (0.5 g, 1.6 mmoles) in dry acetonitrile (10 ml) at 0°. The mixture was stirred for 1 hour. The solid residue obtained by evaporation of the solvent was recrystallized from ethanol to give 0.43 g of product (80%) as colorless needles, mp 228-229°; <sup>1</sup>H-nmr (perdeuterioacetone-d<sub>6</sub>): δ 9.1 (1H, d), 8.8-7.3 (7H, m), 4.3-3.8 (4H, m), 2.3-1.8 (4H, m).

*Anal.* Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>3</sub> (337.11): C, 57.00; H, 4.78; N,

12.46. Found: C, 56.88; H, 4.85; N, 12.50.

**1-(4-Pyrrolidinoquinazolyl-2)-4-pyrrolidinobutadiene (19).**

Pyrrolidine (1 ml) was added to a stirred solution of 6-methoxypyrido[1,2-*a*]quinazolium tetrafluoroborate (**11a**, 0.4 g, 1.3 mmoles) or 6-pyrrolidinopyrido[1,2-*a*]quinazolium tetrafluoroborate (**18**, 0.44 g, 1.3 mmoles) in dry acetonitrile (10 ml) at 20°. The reaction mixture was stirred for 24 hours and was then poured onto ice-water. A solid separated which was filtered and recrystallized from ethanol to give **19** (0.26 g, 68%) as deep yellow crystals, mp 189-190°; <sup>1</sup>H-nmr (deuteriochloroform): δ 8.15-6.95 (5H, m), 6.75 (1H, d), 6.15 (1H, d), 5.15 (1H, t), 4.05-3.75 (4H, m), 3.4-3.0 (4H, m), 2.05-1.6 (8H, m), J<sub>1,2</sub> = 16 Hz, J<sub>2,3</sub> = 12 Hz, J<sub>3,4</sub> = 13 Hz.

*Anal.* Calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub> (320.42): C, 74.96; H, 7.55; N, 17.48. Found: C, 75.10; H, 7.72; N, 17.29.

**Acknowledgement.**

Thanks are due to Dr. Gy. Tasi (József Attila University, Department of Applied Chemistry, Szeged, Hungary) for kindly providing an AM1 calculation program adapted for PC AT.

**REFERENCES AND NOTES**

- [1] A. Messmer, Gy. Hajós and A. Gelléri, *Tetrahedron*, **42**, 4827 (1986).
- [2] Gy. Hajós and A. Messmer, *J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 809 (1984).
- [3] A. Messmer, Gy. Hajós and G. Timári, *Monats. Chem.*, **119**, 1113 (1988).
- [4] G. Timári, Gy. Hajós and A. Messmer, *Monats. Chem.*, **119**, 1037 (1988).
- [5] A. Messmer, G. Timári and Gy. Hajós, *Monats. Chem.*, **119**, 1121 (1988).
- [6] D. Morlier and F. Krohnke, *Liebigs Ann. Chem.*, **744**, 65 (1971).
- [7a] G. M. Sanders, M. van Dijk and H. C. van der Plas, *J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 797 (1982); [b] F. Krebs and H. Maas, *Synthesis*, 735 (1989).
- [8a] S. Tamura and M. Ono, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3167 (1978); [b] I. Hermecz and Z. Meszáros, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol **33**, A. R. Katritzky ed, Academic Press, New York, 1983, p 242.
- [9] J. K. Landquist, *J. Chem. Soc.(C)*, 2735 (1971).
- [10a] O. Seide, *Liebigs Ann. Chem.*, **440**, 311 (1924); [b] For a recent application of this procedure see: M. Davis, R. J. Hook and W. Y. Wu, *J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 369 (1984).
- [11] P. J. Abbott, M. Acheson, M. Y. Kornilov and J. K. Stubbs, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2322 (1975).
- [12] Similar synthetic route has been published for an aza-analogue of **10**, A. Kamal, M. W. Rao and P. B. Sattur, *Heterocycles*, **24**, 3075 (1976).
- [13] T.-L. Ho, *Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry*, Academic Press, New York, NY, 1977.
- [14] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985).
- [15] The concept of the in-the-plane approach of the electrophile was originally supposed for cases of ring nitrogens having lone pairs in the aromatic plane only, and now, for simplicity, a similar approach is supposed for the exo oxygen atoms, too. A more detailed study concerning the possible contribution of the π-type electrons to the nucleophilicity of the carbonyl bond is in progress.
- [16] A. Messmer, Gy. Hajós, Zs. Juhász-Riedl and P. Sohár, *J. Org. Chem.*, **53**, 973 (1988).

# Synthesis of the New Pyrido[1,2-c]benzo-*v*-triazinium System via Valence Bond Isomerization

A. Messmer\*, Gy. Hajós, J. Giber and S. Holly

Central Research Institute for Chemistry, Hungarian Academy of Sciences,  
H-1825 Budapest, P. O. Box 17, Hungary  
Received June 20, 1986

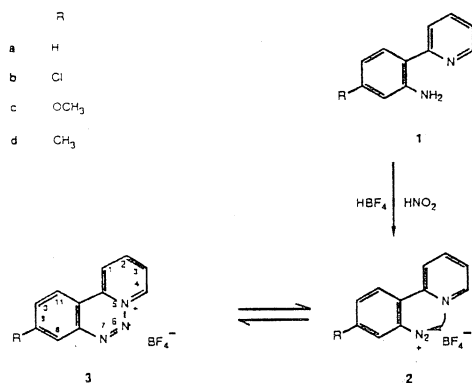
$\alpha$ -Pyridylphenyl diazonium salts **2** were found to undergo valence bond isomerization and gave the new pyrido[1,2-c]benzo-*v*-triazinium salts **3**. The ir and nmr studies on the products showed that isomers **2** and **3** form an equilibrium, and the ring closure is favoured by electron withdrawing substituents.

*J. Heterocyclic Chem.*, **24**, 1133 (1987).

Valence bond isomerizations involving closure of five membered heterocycles are reviewed in details in the literature [1] and have also been studied by us [2], while only few cases for valence bond tautomerism resulting in a six membered ring are known [3].

The recognition that  $\alpha$ -pyridylphenyldiazonium salt **2** might undergo valence bond isomerization (internal nucleophilic addition as shown by the arrow) prompted us to study the possibility of formation of the fused *v*-triazinium salt **3**. Interestingly, amine compound **1** as well as its diazotization have already been published earlier [4,5], but no comment has been made by these authors on the ring closure reaction proposed here by us.

Scheme 1



We found that reaction of amine derivative **1a** (prepared by a procedure published by Haworth *et al.* [4]) with nitrous acid followed by treatment of the mixture with aqueous fluoroboric acid resulted in separation of crystals which were collected after a period of 3 days. Elementary analyses and ir spectrum (lack of the  $\nu$ -N $\equiv$ N<sup>+</sup> absorption in the region of 2100-2300 cm<sup>-1</sup>) revealed the formation of the expected new heteroaromatic system: pyrido[1,2-c]benzo-*v*-triazinium fluoroborate (**3a**). Appearance of a relatively intense peak at 3120 cm<sup>-1</sup> in ir assigned to the C-H stretching adjacent to the positively charged nitrogen was also found to be in agreement with the proposed structure.

Extraction of the mother liquor by nitromethane resulted in a different crystalline product which showed however, an intense absorption at 2270 cm<sup>-1</sup> in the ir spectrum. Since both analytical data and ir spectra of solutions of the former product **3a** and this new crystalline compound proved to be identical, this latter obtained by extraction was considered as diazonium salt **2a** (the valence bond tautomer of **3a**). Solutions of both products **2a** and **3a** when reacted with  $\beta$ -naphthol gave the same azo compound; a finding which strongly reveals the presence of the diazonium salt **2a** also in solutions of the triazinium isomer **3a**.

In order to prove the existence of an equilibrium between **2** and **3** as well as to investigate the substituent effect, differently substituted derivatives **2,3 b-d** were prepared and their ir spectra were investigated both in the solid state and in solution. These compounds were synthesized in a similar manner to the unsubstituted derivative [4] without any significant modification.

Results of the ir study are shown in Table 1. The presence of the diazonium isomer **2** was detected by the band at 2270 cm<sup>-1</sup>, whereas the triazinium isomer **3** was observed by appearance of the absorption at 3120 cm<sup>-1</sup>. The isomeric ratios were estimated by measurement of extinctions of these bands.

Table I

Investigation of the Equilibrium Between 2-Pyridyl-4-*R*-phenyldiazonium Fluoroborate (**2**) and 9-*R*-Pyrido[1,2-c]benzo-*v*-triazinium Fluoroborate (**3**) by IR Spectroscopy

R	Solid phase (KBr)	H <sub>2</sub> O	DMSO	(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	MeOH	CH <sub>3</sub> CN
H	$\infty$	<1	<1	<1	<1	<1
Cl	[a]	$\infty$	$\gg 1$	>1	>1	>1
OCH <sub>3</sub>	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\gg 1$	$\gg 1$	$\gg 1$

Equilibrium constants were estimated on the basis of integrals of the peak at 2270 cm<sup>-1</sup> (**2**, diazonium) and at 3120 cm<sup>-1</sup> (**3**, ring closed form). The values refer to an equilibrium constant for the ring closure process (K = [triazinium form]/[diazonium form]);  $\infty$  means triazinium form only; <1, >1 and  $\gg 1$  denote a K value of approximately 0.5, 3 and 10, respectively, whereas [a] stands for only the presence of diazonium salt **2**.

Table I shows that the crystalline products are always present in one of the tautomeric forms **2** or **3** while measurements of their solutions indicated, except in a few cases, a mixture of both isomers. Thus, **3a** (R = H) while exclusively existing in the solid phase, its methanolic solution contains a mixture of **2a** and **3a** (in a ratio of approximately 2:1). On evaporation of this solution, crystalline **3a** could be recovered in good yield, which unambiguously proved the existence of the equilibrium between **2a** and **3a**.

Comparison of the equilibrium constants found in different solutions shows that the ring closure to **3** is favoured by electron withdrawing substituents in position 9. This finding may be accounted for the inductive effect of substituent R which enhances the partial positive charge at the diazonium group (*meta* position) and therefore favours ring closure.

As to the effect of substituent R, the same tendencies can be seen with all of the five solvents investigated, whereas the results obtained in the solid phase are different. It is known, however, from other valence bond isomerization equilibria [6] that the energy conditions in the crystalline state can often offset other important factors, e.g. substituent effects.

An interesting and, at first sight, contradictory result was obtained with <sup>1</sup>H-nmr study of these isomeric mixtures. While formation of mixtures of **2a** = **3a** and **2b** = **3b** and an equilibrium strongly shifted to **3c** was found by ir in acetonitrile solutions, the nmr spectra of the same solutions showed only one single component in all the three cases. This phenomenon can be explained by assuming a very rapid equilibrium between **2** and **3**. In this case, the ir can still serve as a suitable method for detection of both isomers, while, under nmr conditions, a mean value of shifts of the two equilibric forms should appear.

Table II

Comparison of the Chemical Shifts Found at the Lowest Field in the <sup>1</sup>H-NMR Spectra of Mixtures Containing the **2** and **3** Isomers

R	ppm
H	8.96
Cl	9.60
OCH <sub>3</sub>	9.63

Deuterioacetonitrile, 25°; shifts assigned to proton H-4 (numbering of the ring closed compound **3**).

Table II containing chemical shifts of H-4 protons (numbering according to the ring closed isomer **3**) reveals satisfactorily the above supposition: in the case of the methoxy derivative (the equilibrium mixture contains predominantly **3c**), the H-4 shift appears at a value lower by 0.6 ppm

than that found with **2a** = **3a** (shifted strongly to the diazonium isomer). In the case of chloro compound (**2b** = **3b**) which shows an equilibrium constant higher than that of **2a** = **3a** approximately by one order of magnitude, the corresponding shift appears between the above extremes, near to that of derivative **c** (R = OCH<sub>3</sub>).

To the best of our knowledge, compound **3** forms the first example for ring system involving heteroaromatic pyrido[1,6-*c*]-*v*-triazine moiety. Further study and extension of this valence bond isomerization is in progress.

## EXPERIMENTAL

The nmr spectra were obtained by a Varian XL-100 equipment. The ir spectra were recorded on a Nicolet 7199 FT-IR spectrometer; the resolution was 4 cm<sup>-1</sup> within the whole range; concentrations between 10<sup>-1</sup> and 10<sup>-2</sup> mole/liter were used; thickness was varied between 0.06 and 0.16 mm. Melting points are uncorrected.

General Procedure for the Preparation of 2-(4-*R*-2-Nitrophenyl)pyridines.

A mixture of 4-*R*-2-nitroaniline (0.23 mole) and concentrated hydrochloric acid (60 ml) was treated with sodium nitrite solution (0.26 mole) at 0-5°, the resulting solution was filtered and the filtrate was added dropwise to pyridine (470 ml) so that the internal temperature did not exceed 40°. The mixture was finally refluxed for 45 minutes, treated with an excess of sodium hydroxide solution and purified by steam distillation. An isomeric mixture of 4-*R*-nitrophenylpyridines was obtained which was first converted to a mixture of picrate salts. Recrystallization of the salt mixture from acetone and treatment of the first crystalline fraction with sodium hydroxide solution afforded the desired crude base.

2-(4-Chloro-2-nitrophenyl)pyridine.

This compound was obtained as a yellow oil, 3.8 g (7%).

*Anal.* Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 56.31; H, 3.01; N, 11.94. Found: C, 56.18; H, 2.81; N, 11.86.

2-(4-Methoxy-2-nitrophenyl)pyridine.

This compound was obtained as yellow prisms (diethyl ether), mp 23-26° (7%); <sup>1</sup>H-nmr (deuteriochloroform): 8.63 (m, 1H, H-6), 8.05 (d, 1H, H-3), 7.29-7.82 ppm (m, 5H, H-4,5,3,5',6'), 3.33 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

*Anal.* Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 62.60; H, 4.38; N, 12.17. Found: C, 62.80; H, 4.27; N, 11.95.

2-(4-Methyl-2-nitrophenyl)pyridine.

This compound was obtained as yellow prisms (diethyl ether), 3.5 g (6.3%), mp 57-58°; <sup>1</sup>H-nmr (deuteriochloroform): 8.65 (m, 1H, H-6), 8.02 (d, 1H, H-3), 7.24-7.79 (m, 5H, H-4,5,3',5',6'), 2.37 ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

2-(4-*R*-2-aminophenyl)pyridines (**1**).

Amino compounds **1b-d** were prepared from the above nitro compounds by application of the procedure described by Haworth and Hey [4] (i.e. by treatment of a solution of 3.8 mmoles of nitro compound in 1.6 ml of concentrated hydrochloric acid followed by stirring the mixture for 2 hours).

2-(4-Chloro-2-aminophenyl)pyridine (**1b**).

This compound was obtained as a yellow oil (76%).

*Anal.* Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>: C, 64.54; H, 4.43; N, 13.69. Found: C, 64.23; H, 4.67; N, 13.54.

2-(4-Methoxy-2-aminophenyl)pyridine (**1c**).

This compound was obtained as a yellow oil (82%).

*Anal.* Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O: C, 71.98; H, 6.04; N, 13.99. Found: C, 71.82; H, 6.00; N, 13.71.

2-(4-Methyl-2-aminophenyl)pyridine (**1d**).

This compound was obtained as colorless prisms, (42%) mp 103-105° (pyridine).

*Anal.* Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>: C, 78.23; H, 6.57; N, 15.21. Found: C, 77.95; H, 6.32; N, 15.34.

9-*R*-Pyrido[1,2-c]benzo-*v*-triazinium Fluoroborates **3** and their Diazonium Isomer **2**.

A mixture of 2-(2-aminophenyl)pyridine (**1a**) (5.0 g, 29.3 mmoles) and concentrated hydrochloric acid (33 ml) was stirred at 5° and treated with an aqueous solution of sodium nitrite (2.5 g) at this temperature. After addition of the reagent, 35 percent fluoroboric acid (8.8 g) was added and the mixture was stored at -10° for 3 days. Colorless crystals separated which were filtered and washed with water to give 1.7 g (21%) of product; <sup>1</sup>H-nmr (deuterioacetonitrile): δ 8.96 (m, 1H, H-7), 8.64 (m, 1H, H-11), 8.52 (m, 1H, H-3), 8.42-8.24 (m, 3H, H-2, 9, 10), 8.02 (m, 1H, H-1), 7.77 ppm (m, 1H, H-8).

*Anal.* Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>: C, 49.11; H, 3.00; N, 15.62. Found: C, 49.05; H, 2.92; N, 15.23.

The mother liquor was extracted with nitromethane (3 × 10 ml), and evaporation of the organic layer yielded 1.2 g (15%) of **2a** as a novel crystalline product, mp 102-104°; <sup>1</sup>H-nmr and ir spectra of the solutions of this product were found to be identical with those of compound **3a**; ir (potassium bromide): strong absorption at 2270 cm<sup>-1</sup>, no peak at 3120 cm<sup>-1</sup>.

By the above procedure, the following derivatives were obtained:

2-(2-Pyridyl)-4-chlorophenyldiazonium Fluoroborate (**2b**).

This compound was obtained as colorless crystals, mp 137-138°, 37%; <sup>1</sup>H-nmr (deuterioacetonitrile): δ 9.60 (m, 1H, H-7), 8.96 (m, 1H, H-10), 8.8 (m, 1H, H-11), 8.76 (m, 2H, H-9,3), 8.34-8.18 ppm (m, 2H, H-1,8).

*Anal.* Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>: C, 43.54; H, 2.33; N, 13.85. Found: C, 43.20; H, 2.15; N, 13.57.

9-Methoxybenzo[*e*]pyrido[1,6-*c*]-*v*-triazinium Fluoroborate (**3c**).

This compound was obtained as colorless crystals, mp 122-123°, 45%; <sup>1</sup>H-nmr (deuterioacetonitrile): δ 9.63 (m, 1H, H-7), 8.94 (m, 1H, H-10), 8.79 (m, 1H, H-11), 8.74 (m, 2H, H-9,3), 8.38-8.24 (m, 2H, H-1,8), 3.32 ppm

(s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

*Anal.* Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O: C, 48.03; H, 3.70; N, 14.01. Found: C, 48.00; H, 3.62; N, 13.95.

9-Methylbenzo[*e*]pyrido[1,6-*c*]-*v*-triazinium Fluoroborate (**3d**).

This compound was obtained as colorless crystals, mp 103-105°, 33%.

*Anal.* Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>: C, 50.74; H, 3.90; N, 14.79. Found: C, 50.36; H, 3.74; N, 14.43.

Reaction of **2a** or **3a** with β-Naphthol.

A mixture of **2a** or **3a** (269 mg, 1.0 mmole) and 0.8 ml of 5% sodium hydroxide solution was treated with a solution of β-naphthol (144 mg, 1.0 mmole) in 0.2 ml of 5% sodium hydroxide solution, whereupon red crystals precipitated immediately, 380 mg (86%), mp 188-190°; <sup>1</sup>H-nmr (deuteriochloroform): δ 9.05 (m, 1H, H-α-pyridyl), 8.6-8.4 (m, 2H, H-β,γ-pyridyl), 7.9-7.2 (m, 10H, H-aryl), 6.65 ppm (d, 1H, H-3-naphthyl); uv (ethanol): 438, 302 nm.

*Anal.* Calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (325.38): C, 77.52; H, 4.65; N, 12.92. Found: C, 77.28; H, 4.92; N, 12.70.

Acknowledgement.

Thanks are due to Dr. L. Radics for the nmr spectra and the valuable discussions.

REFERENCES AND NOTES

- [1] E. C. Taylor and I. J. Turchi, *Chem. Rev.*, **79**, 181 (1979).
- [2] A. Messmer, Gy. Hajós, P. Benkó and L. Pallos, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 575 (1973).
- [3a] A. W. Murray and K. Vaughan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1972 (1967); [b] M. F. G. Stevens, *J. Chem. Soc. (C)*, 1096 (1967); [c] S. M. Mackenzie and M. F. G. Stevens, *J. Chem. Soc. (C)*, 2298 (1970); [d] D. Harrison and A. C. B. Smith, *J. Chem. Soc.*, 2157 (1960).
- [4] J. W. Haworth and D. H. Hey, *J. Chem. Soc.*, 349 (1940).
- [5] R. R. Schmidt, *Tetrahedron Letters*, 1925 (1971).
- [6] M. Tisler, *Synthesis*, 123 (1973).

## Synthesis and Ring Transformation of a New Fused *as*-Triazinium Salt

Zs. Juhász-Riedl<sup>a</sup>, Gy. Hajós<sup>a\*</sup>, G. Kollenz<sup>b</sup>, and A. Messmer<sup>a</sup>

Central Research Institute for Chemistry<sup>a</sup>,  
P.O. Box 17, H-1525 Budapest, Hungary

Institut für Organische Chemie, Universität Graz<sup>b</sup>,  
A-8010 Graz, Austria

**Key Words:** *as*-Triazinium salt, fused / Ring transformation / Solvatochromy, negative / Zwitterion

The 1,2-Diaminopyridinium salt **1** was treated with furandione **2** to give pyrido-*as*-triazinone **3**, which could be cyclized to the tricyclic furo[2,3-*e*]pyrido[1,2-*b*]-*as*-triazinium salt **5**. Reaction of **5** with nucleophiles resulted in different types of products. Thus, aqueous base afforded bicyclic triazinone **4**, methoxide ion or secondary amine led to stable zwitterions **7a, b**, whereas ammonia and hydrazines resulted in ring transformation of the furan moiety and gave new fused tricyclic pyrroles (**10, 11**) and pyridazines (**13, 14**), respectively.

### Synthese und Ringtransformation von neuen kondensierten *as*-Triazinium-Salzen

Die Reaktion des 1,2-Diaminopyridinium-Salzes **1** mit dem Furandion **2** ergab ein Pyrido-*as*-triazinon **3**, das zum tricyclischen Furo[2,3-*e*]pyrido[1,2-*b*]-*as*-triazinium-Salz **5** cyclisiert wurde. Die Reaktion von **5** mit Nucleophilen führte zu unterschiedlichen Produkten: mit wässriger Base entstand das bicyclische Triazinon **4**, mit dem Methoxid-Ion und sekundären Aminen wurden die stabilen Zwitter-Ionen **7a, b** erhalten, wohingegen Ammoniak und Hydrazine unter Transformation des Furanringes die neuen tricyclischen kondensierten Pyrrole **10, 11** bzw. Pyridazine **13, 14a, b** ergaben.

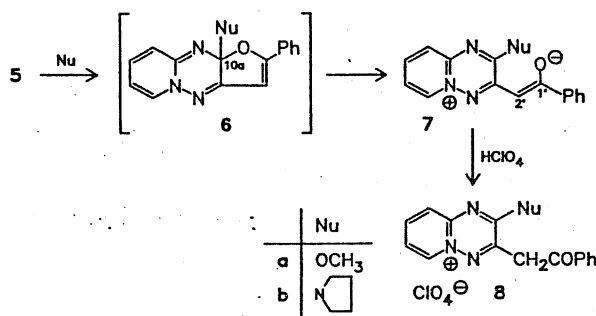
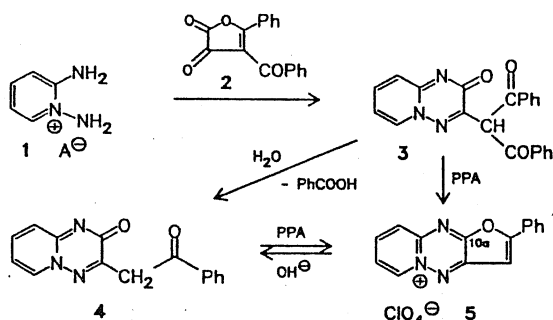
Earlier results have shown that both 4-benzoyl-5-phenyl-2,3-furandione (**2**) and its thiophene analogue readily react with *o*-phenylenediamine to give fused pyrazines<sup>1,2</sup>. As a continuation of our studies on fused *as*-triazinium salts<sup>3,4</sup> we were now interested in the reaction of this dioxo reagent **2** with a positively charged  $\alpha$ -diamine. Earlier literature data<sup>5</sup>, and our recent investigations<sup>6</sup>, showed that 1,2-diaminopyridinium salt **1** is a suitable starting compound for the synthesis of bridgehead-nitrogen-containing fused systems.

When the diamino salt **1** was treated with **2** under neutral conditions, the expected dibenzoyl compound **3** (cf. ref.<sup>1</sup>) was obtained. On treatment with polyphosphoric acid, ring closure and hydrolytic cleavage of one benzoyl group occurred, affording the desired new ring system: 2-phenylfuro[2,3-*e*]pyrido[1,2-*b*]-*as*-triazinium salt **5**, in poor yield.

phoric acid. The ring-closed structure of **5** was unambiguously proved by the microanalytical, IR (absence of C=O bands), and NMR data (aromatic protons only; characteristic downfield shift at  $\delta = 9.43$  of 6-H adjacent to the positive nitrogen; cf. ref.<sup>4</sup>).

This new fused *as*-triazinium salt **5** — like other related bridgehead-nitrogen-containing heteroaromatic cations in our hands<sup>7</sup> — showed a fairly high reactivity towards nucleophiles. Thus, **5** reacted easily with aqueous base, and the starting compound **4** of the ring-closure procedure could be recovered in good yield. In this reaction the hydroxide ion evidently attacked the C-10a atom, with subsequent ring opening of the furan moiety.

It is interesting to note that both compound **4** and the dibenzoyl derivative **3** could exist, in principle, in several tautomeric forms which could not be distinguished clearly by simple spectroscopic methods in any case. Nevertheless, on the basis of its <sup>1</sup>H-NMR spectrum, compound **4** has predominantly the depicted structure, i.e. the spectrum implies a benzoylmethylene group as substituent (see Experimental).



However, a much more convenient preparation of **5**, in a yield of 70%, was achieved by the following modification: **3** was carefully hydrolyzed to the monobenzoyl derivative **4**, and this compound **4** was then treated with polyphos-

## B

1936

However, when **5** was treated with other nucleophiles such as methoxide or secondary amines (e.g. pyrrolidine), the zwitterions **7a, b** were formed in good yield. The structures of these relatively stable salts were supported both by the downfield shift of 6-H protons adjacent to the positively charged nitrogen (at  $\delta = 8.85$  and  $8.50$ , resp.) and by the significant negative solvatochromy found in the UV spectrum of **7a** (Figure 1)<sup>8)</sup>. Treatment of **7** with mineral acid afforded pyrido[1,2-*b*]-*as*-triazinium salts bearing the functional group provided by the nucleophilic reagent **8a, b**.

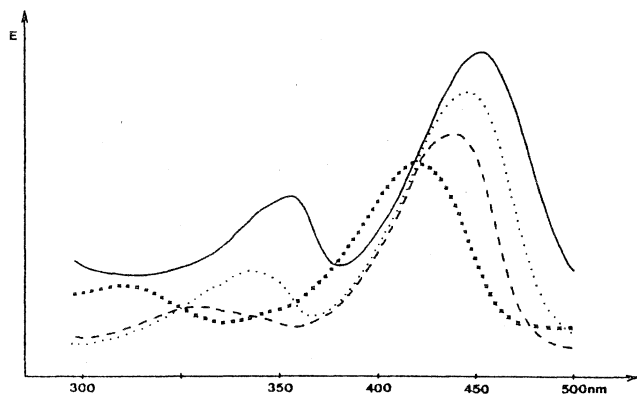
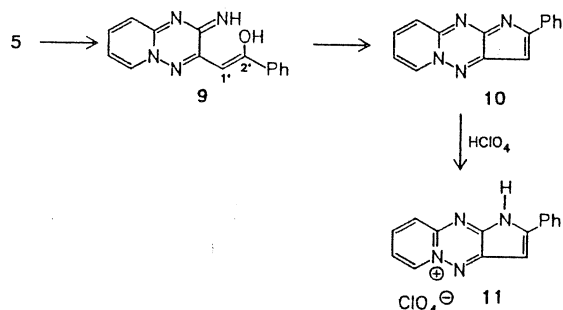


Figure 1.

Comparison of the UV spectra of **7a** in solvents of different polarity — carbon tetrachloride; ... chloroform; - - - ethanol; xxx water

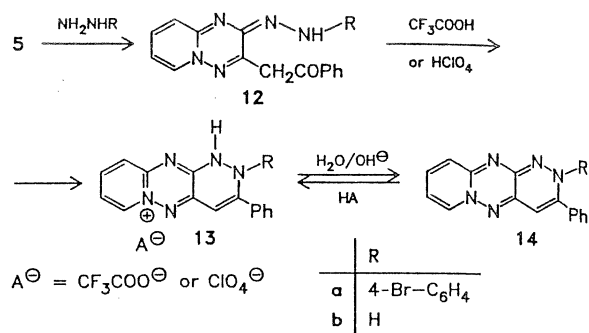
Among nucleophilic reagents, those which were suitable for internal nucleophilic attack in structure **7** form an additional fused ring were of particular synthetic interest<sup>9)</sup>. Thus, we found that reaction of **5** with ammonia afforded a ring-opened imine **9** (an analogue of products obtained with other nucleophiles; e.g. **7**) which, on prolonged heating underwent cyclization to give the neutral, tricyclic, new pyrido[1,2-*b*]pyrrolo[2,3-*e*]-*as*-triazine **10** as brilliant red crystals.



The structure of this novel fused heteroaromatic ring system was verified both by its mass spectrum, which showed the expected molecular mass, and by its <sup>1</sup>H- and <sup>1</sup>H-coupled <sup>13</sup>C-NMR spectra, which contained only characteristic aromatic resonances. For the complete assignment of the proton and carbon shifts, a COSY spectrum was recorded and analyzed.

Treatment of this new compound **10** with acid gave rise to the stable, yellow, fused triazinium salt **11**.

Zs. Juhász-Riedl, Gy. Hajós, G. Kollenz, A. Messmer



Reaction of **5** with *p*-bromophenyl hydrazine showed similar nucleophilic attack, and afforded the hydrazone **12a** in the first step, the structure of which is based on IR- and <sup>1</sup>H-NMR-spectroscopic data. When **12a** was dissolved in trifluoroacetic acid at room temperature, the initial yellow color of the solution changed to deep red, and red crystals containing trifluoroacetate ion separated from the reaction mixture in acceptable yield. When added to water or to aqueous base this salt underwent facile deprotonation to afford a new deep blue crystalline compound.

Structure elucidation of the colored products was basically accomplished by NMR spectroscopy and mass spectrometry. The <sup>1</sup>H-NMR spectrum showed that the red trifluoroacetate salt contains a positively charged pyridine moiety, while the signals of these protons are strongly upfield-shifted in the spectrum of the blue compound. Consideration of the MS molecular mass and fragmentations led to the conclusion that the red compound represents the first derivative of a new ring system: pyrido[1,2-*b*]pyridazino[3,4-*e*]-*as*-triazinium salt **13**, partially implying a heteroaromatic bicyclic moiety. The blue, neutral deprotonation product seems to have the interesting nonaromatic structure **14**.

Compound **5** was also found to react in an analogous manner with unsubstituted hydrazine hydrate. The hydrazone **12b** formed initially again cyclizes to give the triazinium salt **13b**, subsequently yielding the deep green unsubstituted deprotonation product **14b**. This could, however, only be isolated with difficulty. The spectral behaviour of **13b** and **14b** was found to be reminiscent of the aryl compounds **13a** and **14a**, respectively.

Studies on these interesting new fused triazines are in progress.

Thanks are due to Dr. J. Tamás for the MS measurements, to Mrs. E. Gács-Baitz for the NMR spectra and for valuable discussions. We are grateful to Prof. J. H. Sterk for the COSY experiment.

## Experimental

Melting points were determined with a Büchi apparatus and are uncorrected. NMR spectra were measured with Varian EMX-360, XL-100, XL-200, and XL-400 spectrometers, infra red spectra were recorded with Specord 75 equipment, and UV spectra were recorded with a Unicam SP 800 spectrometer. Mass spectra were determined with an AEI MS-902 spectrometer.

*3-(Dibenzoylmethyl)-2H-pyrido[1,2-b]-as-triazin-2-one* (3): To a mixture of 1,2-diaminopyridinium perchlorate (4.4 g; 20 mmol), acetonitrile (30 ml), and aqueous sodium hydroxide (1.6 g in 3 ml of water), a solution of 4-benzoyl-5-phenyl-2,3-furandione (2, 5.56 g; 20 mmol) in benzene (100 ml) was added at room temperature. The mixture was stirred for 30 min, then evaporated, and the residue was treated with a 5% sodium hydroxide solution (300 ml). This mixture was filtered and the filtrate neutralized with acetic acid, whereupon the product precipitated. Recrystallization from a mixture of acetonitrile and glacial acetic acid afforded 4.8 g (65%) of product; mp 228–229°C. The product was found to crystallize with 1 mol of acetonitrile. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3050, 2235 (C≡N), 1670, 1650, 1600, 1480, 1380, 1280, 1200, 1000, 760, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{CH}_3\text{CN}$  (410.4) Calcd. C 70.24 H 4.38 N 13.65  
Found C 70.42 H 4.52 N 13.60

*3-(Benzoylmethyl)-2H-pyrido[1,2-b]-as-triazin-2-one* (4): Compound 3 (3.7 g; 10 mmol), ethanol (50 ml), and 10% hydrochloric acid (20 ml) were heated for 2 h at reflux. Ice/water (100 ml) was then added, and the reaction mixture was neutralized with 10% sodium hydroxide solution. The precipitated product was filtered off, washed with ethanol, and recrystallized from acetonitrile to give 2.1 g (80%) of monobenzoyl compound 4; mp 204–205°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3050, 1670, 1650, 1600, 1480, 1390, 1370, 1310, 1200, 1190, 1000, 780, 740  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ /[ $\text{D}_6$ ]DMSO, 60 MHz):  $\delta$  = 8.4–6.9 (m, 9H), 4.6 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$  (265.3) Calcd. C 67.91 H 4.18 N 15.84  
Found C 67.88 H 4.39 N 15.73

*2-Phenylfuro[2,3-e]pyrido[1,2-b]-as-triazin-3-ium Perchlorate* (5): A mixture of 4 (5.3 g; 20 mmol) and polyphosphoric acid (50 g) was stirred at 150–160°C for two hours. The cooled slurry was diluted with ice/water (200 ml) and was then treated with 70% perchloric acid (5 ml), yielding a yellow precipitate. Filtration, washing with ethyl acetate, and recrystallization from nitromethane/ethyl acetate gave 4.9 g (70%) of perchlorate 5; mp 320°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3100, 1630, 1620, 1580, 1490, 1400, 1250, 1100, 780, 690, 620  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H}$  NMR (trifluoroacetic acid, 60 MHz):  $\delta$  = 9.43 (d, 1H, 6-H), 8.9–8.6 (m, 2H, 8,9-H), 8.56–8.1 (m, 3H, 7-H, phenyl H), 8.1–7.7 (m, 3H, phenyl H), 7.66 (s, 1H, 3-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{ClO}_5$  (347.7) Calcd. C 51.81 H 2.90 N 12.08  
Found C 51.97 H 2.98 N 12.11

*2-(2-Methoxyppyrido[1,2-b]-as-triazin-3-ium)-1-phenyl-1-ethenolate* (7a): To a suspension of 5 (0.35 g; 1 mmol) in methanol (5 ml), a methanolic solution of sodium methoxide (2 mmol) was added dropwise. A clear solution formed initially, followed by precipitation of an orange solid. Recrystallization of the filtered product from acetonitrile yielded 0.18 g (64%) of methoxy compound 7a; mp 162–164°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3050, 1500, 1470, 1400, 1350, 1260, 1220, 1170, 1150, 1060, 980, 840, 770, 710, 700  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz):  $\delta$  = 8.85 (d, 1H, 6-H), 8.3–7.2 (m, 8H, phenyl and pyridyl-H), 6.20 (s, 1H, 2'-H), 4.2 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ). The product proved to be unsuitable for elementary analysis.

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$  (279.3) Mol. mass 279 (MS)

*1-Phenyl-2-(2-pyrrolidinopyrido[1,2-b]-as-triazin-3-ium)-1-ethenolate* (7b): To a suspension of 5 (0.35 g; 1 mmol) in acetonitrile (5 ml), pyrrolidine (0.2 ml) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Upon addition of the reagent, a clear solution was formed. After stirring, the mixture was treated with ice/water (15 ml), and the precipitated orange solid was recrystallized from acetonitrile to give 0.25 g (79%) of product; mp 176–180°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3050, 2950, 2850, 1620, 1580, 1420, 1450, 1380, 1350, 1320, 1210, 760, 700  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  =

8.52 (d, 1H, 6-H;  $J_o$  = 6 Hz,  $J_m$  = 1.2 Hz), 7.90 (m, 2H, phenyl H), 7.75–7.55 (m, 3H, phenyl H), 7.4 (t, 1H, 8-H), 7.20 (d, 1H, 9-H;  $J_o$  = 8.5 Hz,  $J_p$  = 0.5 Hz), 6.97 (t, 1H, 7-H;  $J_o$  = 6.0; 7.0), 5.82 (s, 1H, 2'-H), 3.98 (m, 4H, 1'-H), 2.02 (m, 4H, 2''-H). The product proved to be unsuitable for elementary analysis.

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$  (318.4) Mol. mass 318 (MS)

*3-(Benzoylmethyl)-2-methoxyppyrido[1,2-b]-as-triazin-3-ium Perchlorate* (8a): Following the procedure given for preparation of 8b, 7a (0.14 g, 0.5 mmol) afforded 0.14 g (73%) of bright yellow crystals; mp 170–171°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3080, 1600, 1520, 1460, 1390, 1330, 1280, 1220, 1100, 970, 780, 710, 680, 610  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H}$  NMR (trifluoroacetic acid, 60 MHz):  $\delta$  = 9.15 (d, 1H, 6-H), 8.75 (m, 1H, 8-H), 8.5–7.5 (m, 7H, 7,9-H, phenyl H), 5.2 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.5 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{ClO}_6$  (379.8) Calcd. N 11.06 Found N 10.89

*3-(Benzoylmethyl)-2-pyrrolidinopyrido[1,2-b]-as-triazin-3-ium Perchlorate* (8b): Upon addition of 70% perchloric acid (0.1 ml) to a solution of 7b (0.16 g; 0.5 mmol) in acetonitrile (4 ml) a yellow solid precipitated immediately. Ether was added to the mixture, and the precipitate was filtered off. Recrystallization from acetonitrile/ether afforded 0.16 g (76%) of product, mp 148–150°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3050, 2950, 2850, 1610, 1560, 1520, 1480, 1450, 1320, 1100, 760, 730, 720, 610  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H}$  NMR (trifluoroacetic acid, 60 MHz):  $\delta$  = 8.6 (d, 1H, 6-H), 8.4–7.3 (m, 8H, 7, 8, 9-H, phenyl H), 5.3 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.1 (m, 4H, pyrrolidine H), 2.2 (m, 4H, pyrrolidine H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{ClO}_5$  (418.9) Calcd. C 54.48 H 4.57 N 13.38  
Found C 54.05 H 4.81 N 13.76

*3-(2-Hydroxy-2-phenylethenyl)-2-imino-2H-pyrido[1,2-b]-as-triazin-3-ium* (9): To a suspension of 5 (0.70 g, 2 mmol) in acetonitrile (6 ml), concd. ammonium hydroxide (1 ml) was added, whereupon a yellow solid immediately precipitated. Recrystallization from dimethylformamide afforded 0.47 g (89%) of product; mp 235–240°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3280, 3030, 1620, 1590, 1540, 1470, 1400, 1270, 1220, 920, 900, 750, 720, 700  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 100 MHz):  $\delta$  = 8.7 (s, 1H, NH), 8.39 (d, 1H, 6-H,  $J_o$  = 6.5 Hz), 7.90 (m, 2H, 2',6''-H), 7.83 (t, 1H, 8-H,  $J_o$  = 7.9 Hz), 7.45 (m, 3H, 3',4'',5''-H), 7.34 (d, 1H, 9-H,  $J_o$  = 9 Hz), 7.24 (d, 1H, 7-H,  $J_o$  = 6.5 Hz), 5.96 (s, 1H, 1'-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$  (264.3) Calcd. C 68.16 H 4.58 N 21.20  
Found C 68.13 H 4.59 N 21.28

*2-Phenylpyrrolo[2,3-e]pyrido[1,2-b]-as-triazin-3-ium* (10): A mixture of 9 (0.53 g; 2 mmol), pyridine (10 ml), and a few crystals of *p*-toluenesulphonic acid were heated for 30 min at reflux. The resulting red mixture was then poured onto 50 ml of ice/water. The precipitated solid was filtered off and recrystallized from dimethylformamide to give 0.35 g (71%) of product; mp 241–243°C. —  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 8.67 (d, 1H, 6-H,  $J_o$  = 6.5 Hz), 8.39 (m, 2H, 2',6''-H), 7.98 (d, 1H, 9-H,  $J_o$  = 8.5 Hz), 7.74 (t, 1H, 8-H,  $J_o$  = 7.5; 8.5 Hz), 7.50–7.51 (m, 3H, 3',4'',5''-H), 7.26 (t, 1H, 7-H,  $J_o$  = 6.5; 7.5 Hz), 7.10 (s, 1H, 3-H). —  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 175.60 (C-9a, m), 151.21 (C-10a, d,  $^4J_{\text{C-10a,H-3}}$ ), 149.15 (C-3a, d,  $^2J_{\text{C-3a,H-3}}$ ), 144.5 (C-2, m), 136.27 (C-6), 135.1 (C-1'), 131.82 (C-8), 131.08 (C-4'), 128.77 (C-2'), 128.67 (C-3'), 127.12 (C-9), 116.21 (C-7), 92.41 (C-3). — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3110, 1640, 1575, 1510, 1490, 1460, 1450, 1440, 1400, 1240, 1060, 780, 720, 700, 680  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4$  (246.3) Calcd. C 73.15 H 4.09 N 22.87  
Found C 73.15 H 4.15 N 22.73  
Mol. mass 246 (MS)

*2-Phenyl-1H-pyrrolo[2,3-e]pyrido[1,2-b]-as-triazin-3-ium Perchlorate* (11): A mixture of 10 (0.12 g; 0.5 mmol) and acetonitrile (2 ml)



## B

1938

Zs. Juhász-Riedl, Gy. Hajós, G. Kollenz, A. Messmer

was treated with 70% perchloric acid (0.1 ml) resulting in rapid precipitation of yellow crystals. The product was filtered off and washed with ether; yield 0.13 g (75%); mp 299–310°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3300, 3060, 1610, 1550, 1520, 1480, 1420, 1260, 1100, 760, 690, 620  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H}$  NMR (trifluoroacetic acid, 60 MHz):  $\delta$  = 9.35 (d, 1H, 6-H), 8.7–8.5 (m, 2H, phenyl H), 8.3–8.1 (m, 3H, 7,8,9-H), 8.0–7.8 (m, 3H, phenyl H), 7.35 (s, 1H, 3-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_4$  (346.7) Calcd. N 16.16 Found N 16.11

*3-(Benzoylmethyl)-2-(4-bromophenylhydrazono)-2H-pyrido[1,2-b]-as-triazine (12a)*: Using the same procedure as for the synthesis of **9**, treatment of **5** (0.70 g, 2 mmol) with *p*-bromophenylhydrazine (0.37 g; 2 mmol) resulted in 0.85 g (98%) of crude product, which was recrystallized from toluene to give 0.70 g (80%) of red crystals; mp 218–219°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3300, 3050, 1660, 1620, 1580, 1480, 1230, 1120, 740  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 8.4 (s, 1H, NH), 8.05 (d, 2H, 2',6'-H), 7.62 (t, 1H, 4'-H), 7.51 (d, 2H, 3',5'-H), 7.44 (d, 1H, 6-H,  $J_o$  = 6.5 Hz), 7.19 (t, 1H, 8-H,  $J_o$  = 8.5 and 7.0), 7.11, 6.64 (d, d, 4H, *p*-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.7 (d, 1H, 9-H,  $J_o$  = 8.5), 6.24 (t, 1H, 7-H,  $J_{o,2}$  = 7.0 and 6.5), 4.2 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). The product proved to be unsuitable for elementary analysis.

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrN}_5\text{O}$  (434.3) Mol. mass 434 (MS)

*3-(Benzoylmethyl)-2-hydrazono-2H-pyrido[1,2-b]-as-triazine (12b)*: To a suspension of **5** (0.7 g, 2 mmol) in acetonitrile (6 ml), hydrazine hydrate (1 ml) was added, whereupon red crystals immediately separated. The mixture was diluted with water (10 ml), and the precipitate was filtered off to give 0.5 g (90%) of product; mp 178–180°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3400, 3000, 1670, 1630, 1590, 1500, 1440, 1400, 1310, 1200, 750, 680  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 8.0 (m, 2H, phenyl H), 7.65–7.45 (m, 3H, phenyl H), 7.38 (d, 1H, 6-H,  $J_o$  = 6 Hz), 7.14 (t, 1H, 8-H,  $J_o$  = 8.5 and 7.0), 6.68 (d, 1H, 9-H,  $J_o$  = 8.5 Hz), 6.16 (t, 1H, 7-H,  $J_o$  = 6.7 Hz), 4.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.6 (broad s, NH). —  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 195.21 (C-2'), 154.27, 149.94 (C-2, C-9a), 139.21 (C-3), 136.83 (C-6), 136.67 (C-3'), 133.47 (C-9), 133.35 (C-6'), 128.64, 128.50 (C-4',5'), 122.58 (C-8), 108.22 (C-7), 40.66 (C-1'). The product proved to be unsuitable for elementary analysis.

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$  (279.3) Mol. mass 279 (MS)

*2-(4-Bromophenyl)-1,2-dihydro-3-phenylpyrido[1,2-b]pyridazino[3,4-e]-as-triazinium Trifluoroacetate (13a, A = CF<sub>3</sub>COO)*: Hydrazone **12a** (0.86 g, 2.0 mmol) was dissolved in trifluoroacetic acid (5 ml), and the solution was allowed to stand at room temperature for 1 h. The mixture was then evaporated in vacuo, the residue suspended in a mixture of ethyl acetate and ether, and the solid filtered off and recrystallized from methanol to give 0.6 g (57%) of deep red crystals; mp > 320°C. For analytical purposes, a sample of the trifluoroacetate salt was converted into the perchlorate salt by adding perchloric acid to the acetonitrile suspension of this product; mp 304–307°C. — Data of the perchlorate salt (**13a**; A = ClO<sub>4</sub>): IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3400–2700, 1650, 1620, 1550, 1480, 1400, 1190, 1100, 760, 600  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{BrClN}_5\text{O}_4$  (516.8) Calcd. C 48.81 H 2.92 N 13.55  
Found C 49.04 H 2.91 N 13.57

*1,2-Dihydro-3-phenylpyrido[1,2-b]pyridazino[3,4-e]-as-triazinium Trifluoroacetate (13b, A = CF<sub>3</sub>COO)*: Hydrazone **12b** was dissolved in trifluoroacetic acid (3 ml), and the solution was allowed to stand at room temperature for 1 h. Evaporation of the solution and treatment of the residue with ethyl acetate gave red crystals which were recrystallized from methanol/ether to give 0.45 g (60%) of product; mp 292–293°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3400–2700, 1650, 1600, 1520, 1460, 1400, 1230, 1190, 1160, 1110, 780, 750, 700, 600

$\text{cm}^{-1}$ . — MS (70 eV):  $m/z$  = 261 [ $\text{M}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ ], 114 [ $\text{CF}_3\text{COOH}^+$ ].

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$  (375.3) Calcd. C 54.40 H 3.22 N 18.66  
Found C 54.62 H 3.36 N 18.69

*2-(4-Bromophenyl)-3-phenyl-2H-pyrido[1,2-b]pyridazino[3,4-e]-as-triazine (14a)*: To a mixture of trifluoroacetate salt **13a** (0.27 g, 0.5 mmol) and chloroform (5 ml), a few drops of triethylamine were added. The immediately formed deep blue solution was evaporated, then the residue was triturated with acetonitrile. Recrystallization from acetonitrile afforded 0.18 g (86%) of product; mp 228–229°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3050, 1620, 1550, 1530, 1470, 1430, 1320, 1280, 1130, 1120, 1060, 1000, 960, 810, 740, 710, 690  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 7.3–7.0 (m, 5H, phenyl H), 7.20 (d, 2H, 3''-H), 6.85 (d, 2H, 2''-H), 6.75 (d, 1H, 7-H,  $J_o$  = 7), 6.8 (t, 1H, 9-H), 6.17 (d, 1H, 10-H,  $J_o$  = 9 Hz), 5.91 (t, 1H, 8-H,  $J_o$  = 7.7 Hz), 4.80 (s, 1H, 4-H). —  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 156.43, 154.69, 153.71, 151.20 (C-3a,4a,10a,11a), 141.91 (C-1'), 137.76, 135.99 (C-7,10), 134.17 (C-1'), 131.12 (C-3'), 129.45 (C-4'), 128.53, 127.58 (C-2',3'), 126.65 (C-2''), 121.09 (C-9), 119.46 (C-4''), 109.70 (C-8), 101.36 (C-4).

$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{BrN}_5$  (416.3) Calcd. C 60.59 H 3.39 N 16.82  
Found C 60.43 H 3.34 N 16.77

*3-Phenyl-2H-pyrido[1,2-b]pyridazino[3,4-e]-as-triazine (14b)*: To a suspension of trifluoroacetate salt **13b** (0.37 g; 1 mmol) in chloroform (5 ml) a few drops of triethylamine were added. The resulting deep green solution was evaporated, and the residue was chromatographed on silica gel using chloroform/methanol (9:1) as eluent. The green fraction was collected and recrystallized from dimethylformamide to give 0.10 g (38%) of product; mp 278–284°C. — IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3000, 1600, 1490, 1460, 1430, 950, 900, 740, 690  $\text{cm}^{-1}$ . —  $^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 8.2 (NH), 7.46–7.30 (m, 5H, phenyl H), 6.94 (d, 1H, 7-H), 6.87 (t, 1H, 9-H), 6.10 (d, 1H, 10-H), 5.93 (t, 1H, 8-H), 4.75 (s, 1H, 4-H). The product proved to be unsuitable for elementary analysis.

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5$  (261.3) Mol. mass 261 (MS)

## CAS Registry Numbers

**1**: 121232-59-5 / **2**: 17571-17-4 / **3**: 121232-60-8 / **4**: 121232-61-9 / **5**: 121232-63-1 / **7a**: 121232-64-2 / **7b**: 121232-65-3 / **8a**: 121232-67-5 / **8b**: 121232-75-5 / **9**: 121232-68-6 / **10**: 121232-69-7 / **11**: 121232-70-0 / **12a**: 121232-71-1 / **12b**: 121232-76-6 / **13a**: 121232-73-3 / **13b**: 121232-78-8 / **14a**: 121232-72-2 / **14b**: 121232-77-7 / *p*-bromophenylhydrazine: 589-21-9

- <sup>1)</sup> W. Ott, E. Ziegler, G. Kollenz, *Synthesis* 1976, 477.
- <sup>2)</sup> <sup>2a)</sup> E. Terpetsching, W. Ott, G. Kollenz, K. Peters, E. M. Peters, H. G. von Schnering, *Monatsh. Chem.* 119 (1988) 367. — <sup>2b)</sup> K. Peters, E. M. Peters, H. G. von Schnering, G. Kollenz, E. Terpetsching, W. Ott, *Z. Kristallogr.* 177 (1986) 301.
- <sup>3)</sup> A. Messmer, S. Bátor, Gy. Hajós, P. Benkó, L. Pallos, L. Petőcz, K. Grasser, I. Kosóczy, Belg. Pat. 900,597 [*Chem. Abstr.* 103 (1985) 37504].
- <sup>4)</sup> S. Bátor, Zs. Juhász-Riedl, P. Sándor, A. Messmer, *J. Heterocycl. Chem.* 23 (1980) 375.
- <sup>5)</sup> N. V. Baranova, A. K. Sheinkman, A. N. Kost, *Chem. Abstr.* 80 (1974) 3473u.
- <sup>6)</sup> A. Messmer, Gy. Hajós, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 843.
- <sup>7)</sup> <sup>7a)</sup> Gy. Hajós, A. Messmer, T. Koritsánszky, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 2017. — <sup>7b)</sup> A. Messmer, Gy. Hajós, A. Gelléri, L. Radics, *Tetrahedron* 42 (1986) 301.
- <sup>8)</sup> Ch. Reichardt, E. Harbusch-Gornert, *Liebigs Ann. Chem.* 1983, 721.
- <sup>9)</sup> This type of ring transformation has been reported for various oxygen-containing fused heterocycles; see for instance D. W. Dunwell, D. Evans, *J. Chem. Soc. C* 1971, 1615.
- <sup>10)</sup> A. D. Bax, G. A. Morris, *J. Magn. Reson.* 42 (1981) 501.

[101/89]

## Synthesis of New Zwitterionic Pyridazino-*as*-triazines<sup>1)</sup>

Zsuzsanna Juhász-Riedl<sup>a</sup>, György Hajós<sup>\*a</sup>, Eszter Gács-Baitz<sup>a</sup>, Gert Kollenz<sup>b</sup>, and András Messmer<sup>a</sup>

Central Research Institute of Chemistry<sup>a</sup>,  
P.O. Box 17, H-1525 Budapest, Hungary

Institute of Organic Chemistry, University of Graz<sup>b</sup>,  
Heinrichstraße 28. A- 8010 Graz, Austria

Received December 29, 1989

**Key Words:** *as*-Triazinium salt, fused / Zwitterion / Solvatochromy, negative / Pyridazines, fused

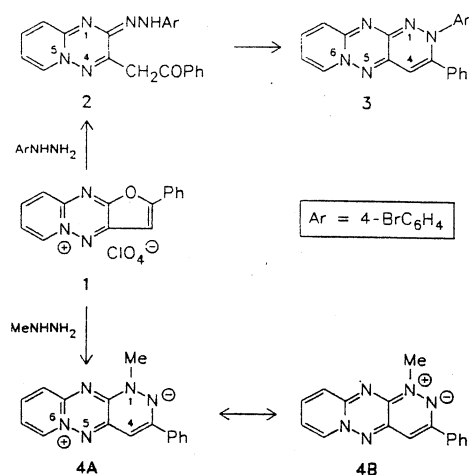
Reaction of the furo[2,3-*e*]pyrido[1,2-*b*]-*as*-triazinium salt **1** with methyl hydrazine gave the zwitterionic 1-substituted pyrido-pyridazino-*as*-triazine **4**. The neutral 2-substituted isomer **6** was formed when **1** was treated with 1-formyl-1-methylhydrazine. Reaction of **1** with 1-acyl-2-methylhydrazine gave

rise to 1,3,4-trisubstituted zwitterionic derivatives of the same ring system. Efforts to synthesize aryl-substituted zwitterions led to simultaneous formation of the desired compound **12** and of a new ring transformation product, the pyrazolopyrido-*as*-triazine derivative **15**.

Recently, we reported that furo[2,3-*e*]pyrido[1,2-*b*]-*as*-triazinium salt **1** reacts with arylhydrazine to give the ring-opened hydrazone **2**, which can subsequently be cyclized to the fused pyridazine compound **3** of blue color<sup>2)</sup>. To prepare further derivatives on extension of this reaction seemed to be of interest, and **1** was therefore treated with methyl hydrazine. Unexpectedly, the reaction mixture rapidly changed color to deep green indicating a different course of the reaction compared to the earlier cases (i. e. to formation of the yellow hydrazone **2**).

Two important spectroscopic data proved to be decisive in the assignment of this zwitterionic structure: (i) no NOE was found between methyl and *ortho*-phenyl protons, while long-range (vicinal) heterocorrelation was observed between the methyl protons and the C-11a carbon, which rules out the 2-methyl structure analogous to **3**; (ii) the UV spectrum showed a significant "negative solvatochromy"<sup>3)</sup> typical for a zwitterionic structure like **4**. As resonance structures **4A** and **4B** demonstrate, there is extended delocalization of the positive charge over 5 centers, which renders both the bridge-head N-6 and N-1 partially positive. On the basis of NMR shifts and their comparison to the corresponding non-zwitterionic compound (**6**, see below) structure **4B** seems to make a greater contribution to the overall structure.

Scheme 1



Spectroscopic analysis of the green crystals obtained from this reaction mixture revealed that, although the structure of the new compound is reminiscent of 2,3-diaryl-2*H*-pyrido[1,2-*b*]pyridazino[3,4-*e*]-*as*-triazine (**3**), the methyl group derived from the reagent is attached to N-1 instead of to N-2, and compound **4** was formed in one step.

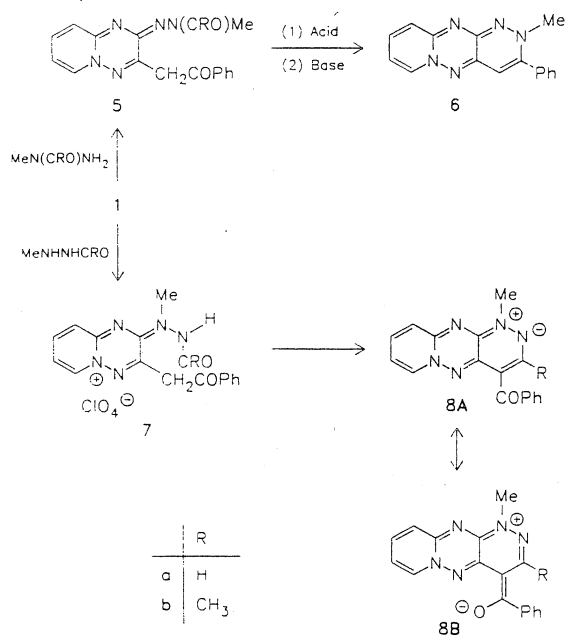
The formation of **4** requires that methylhydrazine reacts at the nitrogen atom bearing the methyl group, the basicity of which is obviously larger than that of the amino nitrogen<sup>4)</sup>. An appropriate modification of the reagent seemed therefore to be necessary to prepare the originally desired, *N*-2-substituted methyl compound. For this purpose, blocking of the more basic nitrogen of methylhydrazine proved to be suitable, and 1-formyl-1-methylhydrazine was prepared according to a text book procedure<sup>5)</sup>.

On reaction with **1** this reagent led to formation of a yellow product, which proved to be a mixture of two different crystalline compounds; these could be separated by column chromatography. The major product was the substituted hydrazone **5** (analogous to **2**) which, on treatment with acid and subsequently with base, gave the expected 2-methylpyridazine **6**, an isomer of **4**. This compound, similarly to the aryl analogue **3**, has a blue color; NMR analysis showed a significant NOE between the methyl and *ortho*-phenyl protons: long-range (vicinal) heterocorrelation was found between the methyl protons and C-3, and, moreover, no negative solvatochromy could be observed in its UV spectrum. All these spectroscopic findings fit nicely with the structural differences between **4** and **6**.

B

1416

Scheme 2



Chromatographic separation of the minor product led to isolation of a new red crystalline compound in a yield of approximately 15 per cent. Its NMR spectrum revealed that a 4-benzoyl-1-methyl-substituted derivative of the same ring system was formed, shown here by the two resonance structures **8aA** and **8aB**. Formation of this product can be explained by supposing the presence of 1-formyl-2-methylhydrazine in the reagent. Like methylhydrazine, this compound is also able to react at the nitrogen atom attached to the methyl group, and formation of intermediate **7a** can be postulated. This intermediate has, however, the structural feature that the phenacyl methylene group can attack the formyl carbonyl group under basic conditions; water elimination results in formation of the fused pyridazine ring bearing the benzoyl group at C-4 as well as the methyl group at N-1.

The structure of **8a** was further corroborated by two NOE measurements: (i) between 3-H and the *ortho*-phenyl protons there is a significant NOE, (ii) no NOE effect can, however, be found between the methyl protons and 3-H. Moreover, the methyl protons gave long-range heterocorrelation with C-11a, while no such correlation was found with C-3; the 2-methyl structure can thus safely be excluded. Furthermore, a definite negative solvatochromy was found in the UV spectrum, supporting the zwitterionic structure of **8a**; the yellow color of the product (first UV maximum at  $\lambda = 446$  nm in chloroform) seems to reveal a greater contribution of resonance structure **8B** than **8A**, because structure **8A** having an electronic system analogous to that of **4**, would be expected to be green.

This proposed mechanism implies the action of 1-formyl-2-methylhydrazine, the presence of which, besides the 1,1-isomer, has not been reported in the literature. To check

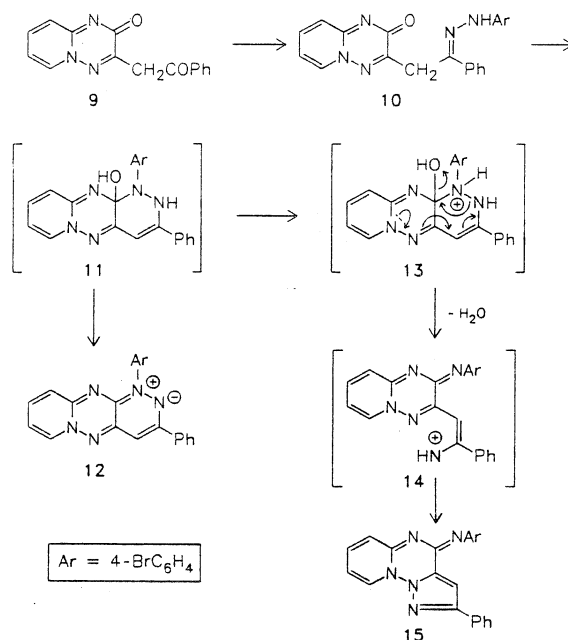
Z. Juhász-Riedl, G. Hajós, E. Gács-Baitz, G. Kollenz, A. Messmer

this, we carried out a 400-MHz NMR study to clarify the composition of the reagent prepared according to the known procedure. When compared with recent literature data<sup>6</sup> concerning the NMR assignment of the rotamers of 1-formyl-1-methylhydrazine the observed signals revealed that, as supposed, 1-formyl-2-methylhydrazine was also present in 10 per cent. The restricted rotation about the amide bond allowed to distinguish between the protons belonging to *E* (major) and *Z* (minor) isomers (NCH<sub>3</sub>:  $\delta = 2.67$  and 2.70, respectively; CHO:  $\delta = 8.08$  and 8.06, respectively).

The above assumption that formation of **8a** was due to the presence of minor amounts of the 1,2-isomer in the reagent could nicely be proved by treating pure 1-formyl-2-methylhydrazine with **1** under the above conditions. Because of lack of any feasible preparation of this isomeric hydrazine<sup>7</sup>, this was carried out with its acetyl analogue as follows. Reaction of **1** with pure 1-acetyl-2-methylhydrazine<sup>8</sup> gave the colorless crystalline salt **7b** in 80% yield, which proved to have a structure analogous to the intermediate supposed for the corresponding reaction with the formyl reagent. Treatment of the compound **7b** with base afforded the desired **8b** in acceptable yield. Both NMR and IR data of **8b** could be correlated with those of its demethyl analogue **8a**. It is interesting to note that 1-acetyl-1-methylhydrazine, which is also easily available in pure form, gives rise to the same blue-colored **6** which was obtained with the formyl reagent (obviously, however, through the different intermediate **5b**).

Observation of the above regioselective reactions prompted us to prepare 1-aryl-substituted analogues of the zwitterion **4** as well. For this purpose, phenacyl-pyridotriazinone **9** described by us recently<sup>2</sup> was treated with arylhydrazine. In **9** a higher reactivity of the phenacyl carbonyl

Scheme 3



group can be presumed compared to the lactam-type carbonyl function, and formation of the hydrazone **10** can be expected. The reaction afforded product **10** indeed, which proved to be different from the isomeric compound **2** and, in accordance with the C–N bond formation, the NMR signal of the carbonyl carbon atom underwent a marked upfield shift.

Treatment of hydrazone **10** with acid, however, showed an unexpected result. Depending on the type of acid used in this conversion, two products were formed in different ratios. One of these (green spot on TLC) proved to be the desired zwitterionic 1-arylpyridazine **12**. This new, green, crystalline compound was compared with **3** and showed the same differences in NMR- and UV-spectroscopic behavior as expected on the basis of two differently substituted (i.e., zwitterionic and neutral) methyl compounds **4** and **6**.

Besides this, however, a colorless compound could be isolated in considerable yield varying from 28 to 44 per cent, showing an MS molecular ion peak and elemental analysis identical to that of **12**. From NMR decoupling experiments we concluded that a ring transformation had occurred and a derivative of a new tricyclic ring system [4-(4-bromophenylimino)-2-phenyl-4*H*-pyrazolo[2,3-*f*]pyrido[1,2-*b*]-*as*-triazine (**15**)] was formed. Since the two isolated products **12** and **15** could not be interconverted by treatment with acid we must suppose that formation of **15** is due to protonation of the common intermediate **11** at the N-1 atom bearing the aryl group. The protonated form **13** can then undergo fragmentation involving cleavage of the N-1–N-2 bond and water elimination as shown by the arrows in the formula, and the attack of the resulting nitrenium cation **14** on the *as*-triazine nitrogen yields the considerably stable five-membered ring in **15**.

In summary this work indicated that the reaction of **1** with various substituted hydrazines yield a range of ring transformation products (**3**, **4**, **6**, **8**, **12**, and **15**) in a regioselective manner and with acceptable yields. The electronic distribution of the new zwitterions (**4**, **8**, and **12**) will be subject to further studies.

Thanks are due to Dr. *J. Tamás* for the MS measurements. Gy. H. thanks the *Alexander-von-Humboldt-Stiftung* (Bonn, FRG) for the generous gift of a KRONWALD SEPACHROM preparative MPLC system.

## Experimental

Melting points were determined on a Büchi apparatus and are uncorrected. — IR: Specord 75 IR. — NMR: Varian XL-400, TMS as internal standard. — <sup>1</sup>H assignments, if necessary, were performed with the aid of homonuclear spin decoupling experiments. Connectivities between identified protons and protonated carbons were obtained by two-dimensional (HETCOR) experiments. Assignment of quaternary carbon atoms was obtained by observing their correlations with identified protons (by long-range HETCOR and one- and two-dimensional INEPT long-range experiments). <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR data of the bicyclic derivatives **2**, **5a**, **5b**, **7b**, **9**, and **10** are summarized in Table 1 and 2, respectively, and those of the tricyclic fused pyridazines **3**, **12**, **6**, **4**, **8a**, and **8b** are collected in Table 3 and 4, respectively. — MS: AEI-902. — Chromato-

graphic separations: KRONWALD SEPACHROM preparative MPLC system using a liquid pressure of 6 bar.

Table 1. <sup>1</sup>H-NMR data ( $\delta$  values, *J* values [Hz] in parentheses) of bicyclic derivatives measured in CDCl<sub>3</sub> solutions at ambient temperature

	2	5a	5b	7b <sup>a)</sup>	9	10
6-H	7.44 (6.5,1.5)	7.73 (7.1,6,0.5)	7.78 (7.1,5,0.7)	8.81 (7.1,5,0.7)	8.10 (7.1,8,0.5)	8.14 (7.1,6)
7-H	6.24 (7,6,5,1)	6.56 (7,6,8,1,3)	6.61 (7,7,1,5)	7.72 (7,7,1,5)	6.95 (7,7,2)	6.98 (7,7,1,8)
8-H	7.19 (8,5,7,1,5)	7.42 (8,5,6,8,1,6)	7.46 (9,7,12,5)	8.39 (9,7,1,5)	7.70 (8,5,7,1,8)	7.70 (8,5,7,1,6)
9-H	6.70 (8,5,1)	6.93 (8,5,1,3,0,5)	7.00 (9,1,5,0,7)	7.94 (9,1,5,0,7)	7.37 (8,5,2,0,5)	7.35 (8,5,1,8)
1'-H	4.20	4.33	4.38	4.82,5.02 (18)	4.54	4.35
4'-,8'-H	8.05	8.03	8.02	8.09	8.04	8.04
5'-,7'-H	7.51	7.51	7.51	7.61	7.50	7.40
6'-H	7.62	7.61	7.62	7.74	7.60	7.33
2''-,6''-H	6.64	-	-	-	-	7.34
3''-,5''-H	7.11	-	-	-	-	7.19
NCH <sub>3</sub>	-	3.28	3.26	3.56	-	-
NCHO	-	8.26	-	-	-	-
NH	8.40	-	-	10.79	-	8.01
COCH <sub>3</sub>	-	-	1.84	1.64	-	-

<sup>a)</sup> In CDCl<sub>3</sub> + [D<sub>6</sub>]DMSO solution.

Table 2. <sup>13</sup>C-NMR data ( $\delta$  values) of bicyclic derivatives

	2 <sup>a)</sup>	5a <sup>b)</sup>	5b <sup>b)</sup>	7b <sup>a)</sup>	9 <sup>b)</sup>	10 <sup>b)</sup>
C-2	154.49	154.10	154.06	152.65	160.18	161.47
C-3	143.88	146.55	147.33	147.08	156.37	155.90
C-6	136.66	136.32	136.34	137.86	136.38	136.43
C-7	109.00	110.85	111.04	120.13	113.55	114.44
C-8	137.56	137.70	137.71	143.07	137.64	138.08
C-9	122.14	123.30	123.51	124.41	124.35	124.20
C-9a	150.07	148.95	149.13	146.54	152.22	151.56
C-1'	40.48	41.53	41.76	46.09	40.96	29.04
C-2'	195.16	194.93	194.63	193.47	194.50	144.89
C-3'	136.73	136.58	136.60	134.65	136.82	136.93
C-4',C-8'	128.48	128.36	128.33	128.45	128.54	125.90
C-5',C-7'	128.77	128.74	128.77	129.00	128.77	128.31
C-6'	133.51	133.60	133.65	134.50	133.76	127.98
C-1''	135.70	--	--	--	--	137.56
C-2'',C-6''	113.93	--	--	--	--	115.18
C-3'',C-5''	131.55	--	--	--	--	131.75
C-4''	109.94	--	--	--	--	111.79
NCH <sub>3</sub>	--	33.24	34.05	40.61	40.96	--
NCO	--	163.69	171.28	170.77	--	--
COCH <sub>3</sub>	--	--	21.33	20.41	--	--

<sup>a)</sup> In CDCl<sub>3</sub> + [D<sub>6</sub>]DMSO solution. — <sup>b)</sup> In CDCl<sub>3</sub> solution.

## B

1418

Table 3. <sup>1</sup>H-NMR data (δ values, *J* values [Hz] in parentheses) of tricyclic fused pyridazines measured in CDCl<sub>3</sub> solution at ambient temperature

	3	12	6	4	8a	8b
3-H	-	-	-	-	6.99	-
4-H	4.80	5.09	4.41	4.78	-	-
7-H	6.75 (7.1.5.1)	7.10 (7.1.5)	6.59 (7.2.0.6)	6.81 (7.1.5.0.6)	7.37 (7.1.8.0.5)	6.61 (7.1.5)
8-H	5.91 (7.7.2)	6.29 (7.7.1.5)	5.83 (7.7.1.5)	6.12 (7.7.1.6)	6.47 (7.7.1.5)	6.17 (7.7.1.5)
9-H	6.85 (8.5.7.1.5)	6.90 (8.5.7.1.5)	6.75 (8.5.7.2)	6.79 (8.5.7.5.1.5)	7.20 (8.5.7.1.8)	6.95 (8.5.7.1.5)
10-H	6.17 (8.5.2.1)	6.04 (8.5.1.5)	6.01 (8.5.1.5.0.6)	6.03 (8.5.1.6.0.6)	6.49 (8.5.1.5.0.5)	6.27 (8.5.1.5)
2''-,6''-H	7.01	7.53	7.20	7.48	7.55	8.00
3''-,5''-H	7.20	7.33	7.40	7.30	7.37	7.42
4''-H	7.28	7.33	7.40	7.30	7.37	7.49
2'''-,6'''-H	6.85	7.40	-	-	-	-
3'''-,5'''-H	7.20	7.52	-	-	-	-
NCH <sub>3</sub>	-	-	2.88	3.08	3.14	3.10
CH <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	1.66

Table 4. <sup>13</sup>C-NMR data (δ values) of tricyclic fused pyridazines in CDCl<sub>3</sub>

	3	12	6	4	8a	8b
C-3	153.71 <sup>*</sup>	157.22	155.48	157.22	151.51	155.74
C-4	101.36	88.48	97.93	89.46	100.61	101.68
C-4a	151.20 <sup>*</sup>	155.14	152.68	153.56	150.39	150.57
C-7	135.99	134.73	135.68	134.73	137.11	135.76
C-8	109.70	116.23	109.51	115.18	115.87	115.16
C-9	137.76	135.93	137.46	136.25	138.41	136.76
C-10	121.09	120.73	120.76	120.15	121.41	120.62
C-10a	156.43 <sup>*</sup>	155.05	157.23	155.95	153.31	154.14 <sup>*</sup>
C-11a	154.69 <sup>*</sup>	153.90	156.37	154.77	153.21	153.25 <sup>*</sup>
C-1'	134.17	135.93	133.95	135.95	140.24	138.73
C-2',C-6'	128.53	125.22	128.89	125.02	128.01	128.36
C-3',C-5'	127.58	128.18	127.29	128.15	128.09	128.63
C-4'	129.45	129.25	129.68	129.06	130.38	132.08
C-1''	141.91	140.19	-	-	-	-
C-2'',C-6''	131.12	131.52	-	-	-	-
C-3'',C-5''	126.65	127.40	-	-	-	-
C-4''	119.46	121.27	-	-	-	-
NCH <sub>3</sub>	-	-	42.54	39.46	39.47	38.97
CO	-	-	-	-	190.31	194.14

\* The values marked with asterisks are interchangeable within the column.

*1-Methyl-3-phenylpyrido[1,2-b]pyridazino[3,4-e]-as-triazinium-2-ide* (4): A suspension of 2-phenylfuro[2,3-e]pyrido[1,2-b]-as-triazinium perchlorate (1, 0.70 g; 2.0 mmol) in acetonitrile (5 ml) was treated with methylhydrazine (0.5 ml), whereupon a dark solution was formed and green crystals commenced to precipitate. Water (5 ml) was added, and the crystalline product was filtered off to give

Z. Juhász-Riedl, G. Hajós, E. Gács-Baitz, G. Kollenz, A. Messmer

0.40 g (72%) of product; mp 191 °C. — IR (KBr):  $\nu = 3010 \text{ cm}^{-1}$ , 1610, 1460, 1300, 1210, 1140, 1100, 920, 880, 840, 740, 690, 670. — UV (acetonitrile):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 251 nm. (4.233), 302 (4.732), 377 (3.931), 426 (4.419), 585 (2.736). — MS (70 eV):  $m/z = 275$  [M<sup>+</sup>].

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub> (275.3) Calcd. C 69.80 H 4.76 N 25.43  
Found C 69.46 H 4.75 N 25.44

*3-(Benzoylmethyl)-2-(2-formyl-2-methylhydrazono)-2H-pyrido[1,2-b]-as-triazine* (5a): A mixture of perchlorate salt 1 (0.35 g; 1 mmol), acetonitrile (3 ml), and 1-formyl-1-methylhydrazine (0.15 g; 2 mmol) was stirred at room temperature for one day. Triethylamine (0.2 ml) was then added, the solution was evaporated, and the residue was chromatographed on alumina with chloroform. The first (i.e., less polar) red fraction was put aside for other purposes (see preparation of 8a), and the subsequent yellow main fraction was collected and recrystallized from ethanol to give 0.11 g (34%) of yellow crystals; mp 185–188 °C. — IR (KBr):  $\nu = 3030 \text{ cm}^{-1}$ , 1690, 1630, 1600, 1580, 1510, 1380, 1320, 1210, 1180, 1050, 1100, 860, 760, 710.

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (321.3) Calcd. C 63.55 H 4.67 N 21.80  
Found C 63.52 H 4.67 N 21.94

*2-(2-Acetyl-2-methylhydrazono)-3-benzoylmethyl-2H-pyrido[1,2-b]-as-triazine* (5b): To a suspension of perchlorate salt 1 (0.35 g, 1 mmol) in acetonitrile (3 ml), 1-acetyl-1-methylhydrazine (0.18 g, 2 mmol) was added dropwise during 30 min. The resulting clear solution was then stirred for 24 h, it was diluted with water (20 ml) and extracted with dichloromethane (3 × 20 ml). After evaporation of the organic solvent the residue was recrystallized from ethyl acetate to afford 0.25 g (74%) of orange crystals; mp 137 to 139 °C. — IR (KBr):  $\nu = 2900 \text{ cm}^{-1}$ , 1680, 1650, 1640, 1580, 1500, 1450, 1370, 1350, 1310, 1280, 1120, 1010, 990, 760.

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (335.4) Calcd. C 64.46 H 5.11 N 20.88  
Found C 64.68 H 5.14 N 20.97

*2-Methyl-3-phenyl-2H-pyrido[1,2-b]pyridazino[3,4-e]-as-triazine* (6): A suspension of perchlorate salt 1 (0.35 g, 1 mmol) in acetonitrile (3 ml) was treated with 1-formyl-1-methylhydrazine (0.15 g; 2 mmol) and was then stirred at room temperature for 24 h. The resulting solution was evaporated, methanol (3 ml) and aqueous hydrogen bromide (40%, 0.5 ml) were added, the solution was allowed to stand for an additional 24 h, and was then diluted with water (10 ml) and neutralized with 10% sodium hydroxide solution to pH = 8–9. The mixture was extracted with three portions of chloroform (3 × 30 ml), the organic solvent was evaporated, and the residue was recrystallized from acetonitrile to give 0.15 g (55%) of blue crystals; mp 140–141 °C. (The same product was obtained when 5a was treated with acid as described here for 1.) — IR (KBr):  $\nu = 3020 \text{ cm}^{-1}$ , 2910, 1620, 1560, 1540, 1490, 1440, 1370, 1320, 1290, 1260, 750, 700. — UV (acetonitrile):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 287 nm (4.553), 375 (4.121), 396 (4.072), 575 (2.613), 631 (2.559). — MS (70 eV):  $m/z = 275$  [M<sup>+</sup>].

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub> (275.2) Calcd. C 69.80 H 4.76 N 25.44  
Found C 69.65 H 4.77 N 25.35

*2-(2-Acetyl-1-methylhydrazino)-3-(benzoylmethyl)pyrido[1,2-b]-as-triazinium Perchlorate* (7b): A suspension of perchlorate salt 1 in acetonitrile (3 ml) was treated with 1-acetyl-2-methylhydrazine (0.18 g, 2 mmol) during 30 min and was then stirred for 24 h. Ether was added, and the separated colorless crystals were filtered off to give 0.38 g (87%) of product; mp 196–198 °C. — IR (KBr):  $\nu = 3230 \text{ cm}^{-1}$ , 3060, 2930, 1710, 1650, 1580, 1560, 1450, 1390, 1320, 1280, 1250, 1200, 1100, 760, 750, 680, 600.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (435.8) Calcd. C 49.60 H 4.16 N 16.07  
Found C 49.77 H 4.25 N 16.27

**4-Benzoyl-1-methylpyrido[1,2-b]pyridazino[3,4-e]-as-triazinium-2-ide (8a):** In the course of the preparation of **5a**, the red minor fraction obtained by column chromatography was collected and recrystallized from methanol to give 0.05 g of red crystals; mp 197–198 °C. — IR (KBr):  $\nu = 3070 \text{ cm}^{-1}$ , 2920, 1620, 1560, 1550, 1480, 1400, 1350, 1330, 1280, 900, 750, 710. — MS (70 eV):  $m/z = 303 [M^+]$ , 226  $[M - C_6H_5^+]$ .

$C_{17}H_{13}N_5O$  (303.3) Calcd. C 67.32 H 4.32 N 23.09  
Found C 67.22 H 4.32 N 22.87

**4-Benzoyl-1,3-dimethylpyrido[1,2-b]pyridazino[3,4-e]-as-triazinium-2-ide (8b):** A mixture of compound **7b** (0.3 g, 0.7 mmol), acetonitrile (5 ml), and triethylamine (0.3 mol) was allowed to stand at room temperature for 2 d. The separated red crystals were filtered off, the mother liquor was chromatographed on alumina using chloroform as eluent, and the red fraction was collected and added to the filtered product. Recrystallization from methanol gave 0.14 g (64%) of product; mp 196–205 °C. — IR (KBr):  $\nu = 3050 \text{ cm}^{-1}$ , 2900, 1620, 1520, 1480, 1420, 1360, 1350, 1200, 880, 750.

$C_{18}H_{15}N_5O$  (317.4) Calcd. C 68.12 H 4.76 N 22.07  
Found C 68.18 H 4.79 N 22.07

**3-[2-(4-Bromophenylhydrazono)-2-phenylethyl]-2H-pyrido[1,2-b]-as-triazin-2-one (10):** A mixture of 3-(benzoylmethyl)-2H-pyrido[1,2-b]-as-triazin-2-one (**9**; 1.32 g, 5 mmol), dry ethanol (40 ml), 4-bromophenylhydrazine hydrochloride (1.3 g), sodium acetate (0.5 g), and chloroform (50 ml) was heated at reflux for 2 h. Water (100 ml) was then added, the mixture was extracted with chloroform (5 × 50 ml), and the extracts were evaporated. Recrystallization of the residue from dimethylformamide gave 1.8 g (83%) of product; mp 225–226 °C. — IR (KBr):  $\nu = 3220 \text{ cm}^{-1}$ , 3080, 1640, 1610, 1590, 1570, 1480, 1430, 1270, 1240, 800, 750. — MS (70 eV):  $m/z = 434 [M^+]$ .

$C_{21}H_{16}BrN_5O$  (434.3) Calcd. C 58.06 H 3.68 N 16.12  
Found C 58.27 H 3.90 N 16.03

**1-(4-Bromophenyl)-3-phenylpyrido[1,2-b]pyridazino[3,4-e]-as-triazinium-2-ide (12):** A mixture of hydrazone **10** (0.43 g, 1 mmol), ethanol (5 ml), and concd. hydrochloric acid (0.5 ml) was heated at reflux for 4 h to give a red solution. Water (10 ml) was then added, the mixture was neutralized with sodium hydroxide and extracted with chloroform (3 × 20 ml). TLC of the crude product obtained upon evaporation of the organic solvent showed two components: a more polar colorless and a less polar green spot. Separation of this latter by column chromatography using chloroform afforded 0.15 g (36%) of green crystals; mp 231–232 °C. — IR (KBr):  $\nu = 3050 \text{ cm}^{-1}$ , 2900, 1610, 1520, 1510, 1480, 1430, 1400, 1290, 810,

740. — UV (ethanol):  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 254 \text{ nm}$  (4.364), 306 (4.711), 428 (4.152), 575 (2.831). — MS (70 eV):  $m/z = 416 [M^+]$ .

$C_{21}H_{14}BrN_5$  (416.3) Calcd. C 60.59 H 3.39 N 16.82  
Found C 60.60 H 3.43 N 16.71

**4-(4-Bromophenylimino)-2-phenyl-4H-pyrazolo[2,3-f]pyrido[1,2-b]-as-triazine (15):** The colorless fractions in the chromatographic separation described with compound **10** were collected and recrystallized from toluene to give 0.11 g (26%) of product; mp 232–234 °C. — IR (KBr):  $\nu = 3000 \text{ cm}^{-1}$ , 1630, 1590, 1490, 1450, 1370, 1350, 1325, 1300, 1260, 1060, 1000, 830, 760, 740, 690. — <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.51$  (dd, 1H, 9-H,  $J_o = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $J_m = 1.5 \text{ Hz}$ ), 7.94 (m, 2H, 2'-, 6'-H), 7.74 (d, 1H, 11-H,  $J_o = 8.5 \text{ Hz}$ ,  $J_m = 1.5 \text{ Hz}$ ), 7.56, 7.46 (m, 4H, 2'-, 3'-, 5'-, 6'-H), 7.54 (m, 1H, 7-H,  $J_o = 8.5$  and  $7.0 \text{ Hz}$ ,  $J_m = 1.5 \text{ Hz}$ ), 7.45, 7.36 (m, 3H, 3'-, 4'-, 5'-H), 7.41 (s, 1H, 3-H), 7.05 (m, 1H, 8-H,  $J_o = 7.0$  and  $7.0 \text{ Hz}$ ,  $J_m = 1.5 \text{ Hz}$ ). — <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 156.16$  (C-4), 152.49 (C-2), 150.95 (C-5a), 139.51 (C-1''), 135.49 (C-1'), 132.44 (C-3a), 131.74 (C-2', -6'), 130.06 (C-7), 128.72 (C-3', -5'), 128.48 (C-9), 128.29 (C-4'), 127.42 (C-3', -5'), 125.84 (C-2', -6'), 121.75 (C-4'), 116.73 (C-6), 114.24 (C-8), 107.69 (C-3). — UV (ethanol):  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 248 \text{ nm}$  (4.630). — MS (70 eV):  $m/z = 416 [M^+]$ .

$C_{21}H_{14}BrN_5$  (416.3) Calcd. C 60.59 H 3.39 N 16.82  
Found C 60.30 H 3.44 N 16.71

#### CAS Registry Numbers

**1:** 121232-63-1 / **2:** 121232-71-1 / **3:** 121232-72-2 / **4:** 126134-46-1 / **5a:** 126134-47-2 / **5b:** 126134-48-3 / **6:** 126134-49-4 / **7b:** 126134-51-8 / **8a:** 126134-52-9 / **8b:** 126134-53-0 / **9:** 121232-61-9 / **10:** 126134-54-1 / **12:** 126134-55-2 / **15:** 126134-56-3 / methylhydrazine: 60-34-4 / 1-formyl-1-methylhydrazine: 758-17-8 / 1-acetyl-1-methylhydrazine: 3530-13-0 / 1-acetyl-2-methylhydrazine: 29817-35-4 / 4-bromophenylhydrazine hydrochloride: 622-88-8

<sup>1)</sup> In Part presented at the 12<sup>th</sup> International Symposium on Heterocyclic Chemistry, Jerusalem 1989.

<sup>2)</sup> Zs. Juhász-Riedl, Gy. Hajós, G. Kollenz, A. Messmer, *Chem. Ber.* **122** (1989) 1935.

<sup>3)</sup> Ch. Reichardt, E. Harbusch-Gornert, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 721.

<sup>4)</sup> R. L. Hinman, D. Fulton, *J. Am. Chem. Soc.* **80** (1958) 1895.

<sup>5)</sup> C. Pedersen, *Acta Chem. Scand.* **18** (1964) 2199.

<sup>6)</sup> Ph. Bouchet, J. Elguero, R. Jacquier, J.-M. Pereillo, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 2264.

<sup>7)</sup> I. P. Bezhan, K. N. Zelenin, V. V. Pinson, *Zh. Org. Khim.* **1982**, 493.

<sup>8)</sup> F. E. Condon, *J. Org. Chem.* **37** (1972) 3608.

Selective Alkylations of Tricyclic Pyrrolo- and Pyridazino-  
as-Triazines<sup>1)</sup>

(A novel evidence of the importance of the lone pair densities)

Zsuzsanna Juhász-Riedl<sup>a</sup>, György Hajós<sup>a\*</sup>, Eszter Gács-Baitz<sup>a</sup>,  
Gert Kollenz<sup>b</sup> and András Messmer<sup>a</sup>

Central Research Institute for Chemistry<sup>a</sup>,

P.O. Box 17, H-1525 Budapest, Hungary

Institute for Organic Chemistry, University of Graz<sup>b</sup>,

Heinrichstraße 28a, A-8010 Graz, Austria

Received January 14, 1991

Key Words: as-Triazinium salts, fused/ Alkylations/ Regio-  
selectivity/ Lone electron pair density, role of in alkylations

---

Methylation of 2, 3, and 4 obtained by ring transformations of 1 gives selectively 5, 6, and 7, respectively. These regiospecific electrophilic attacks are interpreted by a modified application of the FMO theory involving consideration of the in-plane lone electron pairs of the ring nitrogens.

---

Recently, we have reported<sup>2,3)</sup> that furo[2,3-e]pyrido[1,2-b]-as-triazinium salt **1** when treated with appropriate nucleophiles undergoes ring transformations resulting in the formation of new fused polyaza-heterorings.

scheme 1

We now describe the alkylation of three of these ring transformation products with methyl iodide. The three selected ring systems obtained by reaction of **1** with substituted hydrazines and ammonia represent three different electronic structures and are as follows: the deep blue 2-methyl-3-phenyl-2H-pyrido[1,2-b]pyridazino[3,4-e]-as-triazine (**2**) having a neutral quinonoide and antiaromatic ( $16\pi$ ) structure, the green-colored 1-methyl-3-phenylpyrido[1,2-b]-pyridazino[3,4-e]-as-triazinium-2-ide (**3**) representing a zwitterionic and in part heteroaromatic structure, and the red 2-phenyl-pyrrolo[2,3-e]pyrido[1,2-b]-as-triazine (**4**) of an aromatic ( $14\pi$ ) system containing a bridgehead nitrogen. In all of these polycycles there are more (two or three) nitrogen atoms which may undergo alkylation.<sup>4)</sup>

scheme 2

We have found that all the three compounds react smoothly with methyl iodide under the same reaction condition and every starting compound affords, interestingly enough, one product only in good yield (approximately 70 %). Thus, **2** is methylated at N-11 to give the violet **5** compound, **3** undergoes methylation at N-5 to furnish the red **6**, whereas methylation of **4** yields, also selectively, the deep



yellow 1-methyl salt 7. The visual observations of the color changes have been found to be accompanied by blue shifts in the UV.

The structures of the products have been verified by NMR spectrometry using DNOE and INEPT long-range techniques. In the case of 5 irradiation of the methyl protons at N-11 ( $\delta=3.01$ ) results in a NOE of the H-10 proton. The structure is further corroborated by the INEPT long-range heterocorrelation with carbons C-10a and C-11a. The site of methylation in 6 is again deduced from the NOE difference experiment where irradiation of the N-5 methyl protons ( $\delta=3.45$ ) produces NOE enhancements on H-4 and H-7 protons. Finally, the observed NOE on the ortho phenyl protons upon irradiation of the methyl protons has proved the N-1 location of the methyl substituent in 7. The long-range connectivities observed between the methyl protons and C-2 and C-10a carbons in the INEPT long-range experiments in addition confirm the constitution of 7.

The surprising findings that compounds 2-4 undergo alkylation in a regioselective manner and the targets of these electrophilic attacks have proved to be different in each case have raised the question of an interpretation of this selectivity.

In our recent study on other bridgehead nitrogen systems<sup>5, 6</sup>) we have found that the site of alkylation of polyfused aza-heteroaromatics can be correlated with the densities of the highest occupied in-plane orbitals (called  $n_{\text{HOMO}}$ ) rather than the HOMO (of  $\pi$ -type) values or net charges. This approach is based on the high steric hindrance found experimentally in some cases<sup>7</sup>) which suggests that the electrophilic attack at the heteroaromatic ring nitrogen occurs

in the plane of the ring, from a direction where the so-called "lone pairs" are located. The HOMO electrons of  $\pi$ -symmetry, in turn, have zero densities in this plane. The importance of the  $n_{\text{HOMO}}$  orbitals<sup>5)</sup> in alkylations of heteroaromatics has also been discussed recently by a joint Israeli-Canadian work<sup>8)</sup>.

We have carried out an MO analysis for 2, 3, and 4, using the AM1<sup>9)</sup> method, and calculated the  $c_{\text{HOMO}}$ ,  $c_{\text{n-HOMO}}$  (found to be the HOMO-2 in each case and differing from the HOMO's by 2.48, 2.38, and 1.59 eV, respectively) and  $q_{\text{NET}}$  values for those nitrogen atoms that can undergo alkylations. These data are listed in Table 1. Positions where the methylations have been found to take place are marked by asterisks.

table 1

The figures in Table 1 show that in the case of any compound one set of figures is superior to the others and thus, N-11 in 2, N-5 in 3, and N-1 in 4 seem to be the preferred sites for an electrophilic attack. Although all three parameters calculated here show identical preference regarding the nucleophilicity of the various nitrogen atoms, the cases of compounds 2 and 3 indicate again the importance of the inclusion of both HOMO ( $\pi$ ) and lone pair densities in the FMO treatment: while the difference in HOMO values of 2 between atoms 1 and 11 is negligible, there is a significant difference between the  $c_{\text{n-HOMO}}^2$  values of these two centers; similarly, the higher  $c_{\text{n-HOMO}}^2$  value of N-5 compared to that of N-2 in 3 seems to support the higher nucleophilicity of N-5 more convincingly than the  $c_{\text{HOMO}}^2$  data. Interestingly, with the third model compound 4 the contri-

tribution of the n-HOMO's to the control of the reaction does not seem as significant as in cases of 2 and 3; still these values are also in accordance with the experimental finding.

Furthermore, we would like to emphasize the site of alkylation (N-5) in 3: a nitrogen atom adjacent to the bridgehead nitrogen. In the investigation of the methylation of different bridgehead nitrogen-containing systems we have generally found that the ring nitrogen adjacent to the bridgehead nitrogen is particularly unreactive towards electrophiles. To the best of our knowledge, no example has been described for an electrophilic attack on a nitrogen which is adjacent to a bridgehead nitrogen of a bicyclic 6+6 or 6+5 fused system<sup>10)</sup>. In this respect the present finding with the tricyclic 3 can probably be interpreted by the conjugation of the negative charge formulated on N-2 in the pyridazine ring which strongly activates N-5.

To sum up, we can conclude that the present study obviously supports the importance of the lone pairs of ring nitrogen atoms for the orientation of the electrophilic reactions on polyfused aza-heterocycles.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

Thanks are due to Dr. Gy. Tasi (József Attila University, Department of Applied Chemistry, Szeged, Hungary) for kindly providing an AM1 calculation program adapted for PC AT.

## EXPERIMENTAL PART

Melting points: Büchi apparatus and are uncorrected. IR: Nicolet 205 FT IR. UV: HP 8452A. NMR: Varian XL-400; TMS as internal standard.  $^1\text{H}$  assignments, if necessary, were performed with the aid of homonuclear spin decoupling experiments. Connectivities between identified protons and protonated carbons were obtained by two-dimensional (HETCOR) experiments. Assignment of quaternary carbon atoms was obtained by observing their correlations with identified protons-range HETCOR and one- and two-dimensional INEPT long-range experiments).

General Procedure for Methylations of 2, 3, and 4: A solution of the appropriate triazine compound (2, 3, or 4, 1 mmol) in absolute acetonitrile (2 ml) was refluxed with methyl iodide (4 ml) for 4 h. The precipitated crystals were removed by filtration and washed with ether to give the crude iodide salt. For analysis and identification, this product was converted to the tetrafluoroborate salt as follows: the suspension of the iodide salt in acetonitrile (3 ml) was mixed with 40 % tetrafluoroboric acid (0.5 ml) and to the resulting solution ether (5 ml) was added. The obtained precipitate was filtered off to give the crude tetrafluoroborate salt which could be recrystallized from the appropriate solvent.

2,11-Dimethyl-3-phenylpyrido[1,2-b]pyridazino[3,4-e]-as-triazinium Tetrafluoroborate (5): The crude product obtained from the reaction of 2 was crystallized from acetonitrile: 0.29 g (77 %) of red crystals; mp 236-241 °C. - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3065 \text{ cm}^{-1}$ , 1630, 1560, 1480, 1470,

1455, 1380, 1340, 1330, 1170, 1150, 1055, 787, 760, 744 .

- UV (acetonitrile):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 222 nm (4.345), 238 (4.229), 288 (4.645), 330 (4.101), 358 (3.965), 376 (3.886) 516 (3.540).

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 7.72 (m, 1H, 9-H,  $\underline{J}_2 = 8.6$  and 7.5 Hz,  $\underline{J}_m = 1.5$  Hz), 7.55 (d, 1H, 7-H,  $\underline{J}_2 = 6.5$  Hz,  $\underline{J}_m = 1.5$  Hz), 7.54 (m, 3H, 3'-, 4'-, 5'-H), 7.41 (m, 2H, 2'-, 6'-H), 6.95 (m, 1H, 8-H,  $\underline{J}_2 = 7.5$  and 6.5 Hz,  $\underline{J}_m = 1.5$  Hz), 6.87 (d, 1H, 10-H,  $\underline{J}_2 = 8.6$  Hz,  $\underline{J}_m = 1.5$  Hz), 5.32 (s, 1H, 4-H), 3.34 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 3.01 (s, 3H, 11- $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$

NMR( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 157.49 (C-3), 150.99 (C-4a), 149.00 (C-10a), 144.23 (C-11a), 143.58 (C-9), 140.21 (C-7), 133.26 (C-1'), 131.69 (C-4'), 130.08 (C-3', -5'), 128.88 (C-2', -6'), 119.82 (C-8), 113.79 (C-10), 103.20 (C-4), 44.99 (C- $\text{CH}_3$ -N-2), 30.57 (C- $\text{CH}_3$ -N-11).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{BF}_4$  (377.7)

Calcd. C 54.13 H 4.27 N 18.57

Found C 53.90 H 4.18 N 18.31

1,5-Dimethyl-3-phenylpyrido[1,2-b]pyridazino[3,4-e]-as-triazinium

Tetrafluoroborate (6): The crude product derived from 3 was

recrystallized from acetonitrile: 0.26 g (69 %) of purple crystals;

mp 241-242°C. - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3110  $\text{cm}^{-1}$ , 3070, 1630, 1550, 1510,

1500, 1350, 1270, 1250, 1040, 840, 780, 770, 690, 550, 530 .- UV

(acetonitrile):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 286 nm (4.658), 380 (4.036), 414

(3.847).  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 7.83 (m, 2H, 2'-, 6'-H), 7.82 (m, 1H, 7-H), 7.66 (m, 1H, 9-H,  $\underline{J}_2 = 8.5$  and 7.0 Hz,  $\underline{J}_m = 1.5$  Hz), 7.50 (m, 3H, 3'-, 4'-, 5'-H), 6.98 (m, 1H, 8-H,  $\underline{J}_2 = 7.0$  and 7.0 Hz,  $\underline{J}_m = 1.6$  Hz), 6.85 (d, 1H, 10-H,  $\underline{J}_2 = 8.5$  Hz,  $\underline{J}_m = 1.5$  Hz,  $\underline{J}_p = 0.5$  Hz), 6.5 (s, 1H, 4-H), 3.70 (s, 3H, 1- $\text{CH}_3$ ), 3.45 (s, 3H, 5- $\text{CH}_3$ ). -  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  =

154.68 (C-10a), 154.27 (C-3), 153.43 (C-11a), 143.63 (C-4a), 143.03 (C-9), 134.65 (C-2'), 133.70 (C-7), 131.80 (C-4'), 129.96

(C-3', -5'), 127.10 (C-2', -6'), 123.61 (C-10), 118.82 (C-8), 103.98 (C-4), 42.60 (C-CH<sub>3</sub>-N-1), 42.40 (C-CH<sub>3</sub>-N-5).

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>BF<sub>4</sub> (377.2)

Calcd. C 54.13 H 4.27 N 18.57

Found C 53.80 H 4.28 N 18.42

1-Methyl-2-phenylpyrrolo[2,3-e]pyrido[1,2-b]-as-triazinium

Tetrafluoborate (7): The crude product obtained from 3 was

crystallized from ethanol: 0.23 g (66 %) of yellow crystals; mp

222-224 °C. - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3130 cm<sup>-1</sup>, 3080, 1615, 1540, 1480, 1460,

1410, 1470, 1270, 1055, 1040, 765, 690. - UV (acetonitrile):

$\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 248 nm (4.407), 306 (4.694), 422 (3.439). -<sup>1</sup>H

NMR(CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  = 9.25 (d, 1H, 6-H,  $\underline{J}_{\text{e}}$  = 7.0 Hz,  $\underline{J}_{\text{m}}$  = 1.8 Hz,  $\underline{J}_{\text{p}}$  = 0.8

Hz), 8.49 (m, 1H, 8-H,  $\underline{J}_{\text{e}}$  = 8.6 and 7.0 Hz,  $\underline{J}_{\text{m}}$  = 1.8 Hz), 8.41 (d, 1H,

9-H,  $\underline{J}_{\text{e}}$  = 8.6 Hz,  $\underline{J}_{\text{m}}$  = 1.6 Hz,  $\underline{J}_{\text{p}}$  = 0.8 Hz), 8.01 (m, 1H, 7-H,  $\underline{J}_{\text{e}}$  = 7.0

Hz,  $\underline{J}_{\text{m}}$  = 1.8 Hz), 7.85 (m, 2H, 2'-, 6'-H), 7.71 (m, 3H, 3'-, 4'-,

5'-H), 7.20 (s, 1H, 3-H), 3.96 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>). -<sup>13</sup>C NMR(CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  =

163.66 (C-2), 146.17 (C-9a), 145.98 (C-3a), 145.45 (C-10a), 140.60

(C-8), 139.98 (C-6), 133.09 (C-4'), 130.63 (C-3', -5'), 130.45

(C-2', -6'), 129.34 (C-1'), 127.92 (C-9), 123.36 (C-7), 99.20 (C-3),

31.78 (C-CH<sub>3</sub>-N-1).

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> (348.3)

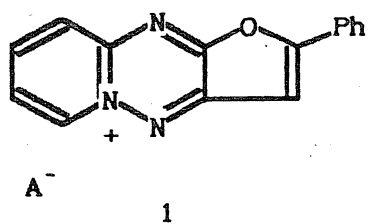
Calcd. C 55.20 H 3.76 N 19.09

Found C 55.01 H 3.83 N 15.96

## References

- 1) in Part presented at the 2nd International Symposium on the Chemistry and Pharmacology of Pyridazines, Wien, 1990.
- 2) Zs. Juhász-Riedl, Gy. Hajós, G. Kollenz and A. Messmer, Chem. Ber. 122 (1989) 1935.
- 3) Zs. Juhász-Riedl, Gy. Hajós, E. Gács-Baitz, G. Kollenz and A. Messmer, Chem. Ber. 123 (1990).
- 4) Alkylation of 3 at N-11 was neglected because it would lead to a very unstable structure.
- 5) A. Messmer, Gy. Hajós, Zs. Juhász-Riedl, and P. Sohár, J. Org. Chem. 53 (1988) 973.
- 6) G. Timári, Gy. Hajós and A. Messmer, J. Heterocyclic Chem in press.
- 7) J. A. Zoltewicz, L.W. Deady, Adv. Heterocycl. Chem. 22 (1978) 71.
- 8) S. Wolfe, M. Livneh, D. Cohen, S. Hoz, Israel J. Chem. 29 (1989) 221.
- 9) M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P Stewart, J. Am. Chem. Soc. 107 (1985) 3902.
- 10) S. Bátori, A. Messmer, J. Heterocycl. Chem. 23 (1988) 437.

## scheme 1



## scheme 2

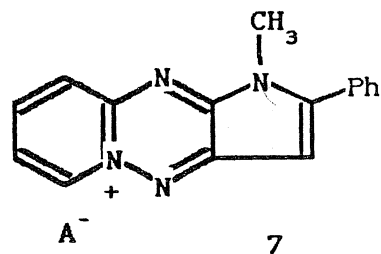
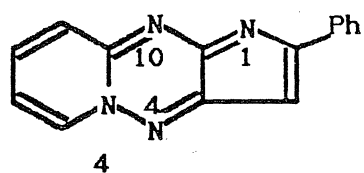
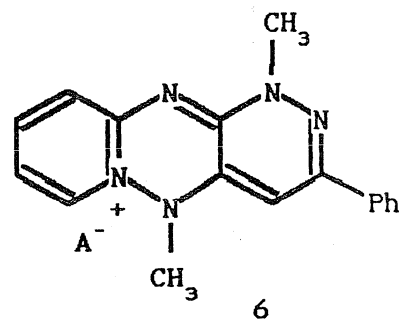
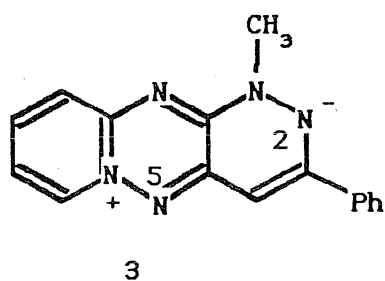
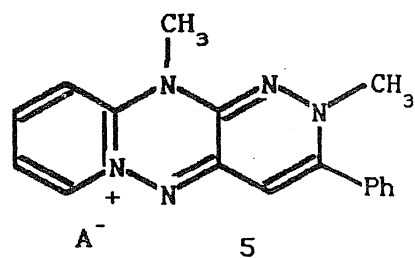
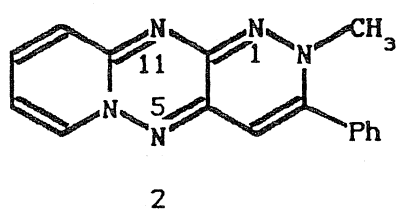




Table 1

Table 1

Electronic distribution of the highest occupied  $\pi$  (HOMO) and the highest n orbital of compounds 2, 3, and 4.

		$c^2_{\text{HOMO}}$	$c^2_{\text{n-HOMO}}$	$q_{\text{NET}}$
2	N- 1	0.11	0.13	-0.04
	N- 5	0.09	0.11	-0.08
	N-11 <sup>a</sup>	0.15	0.28	-0.20
3	N- 2	0.12	0.05	-0.12
	N- 5 <sup>a</sup>	0.27	0.24	-0.27
	N-11	0.11	0.24	-0.29
4	N- 1 <sup>a</sup>	0.22	0.25	-0.15
	N- 4	0.12	0.20	-0.13
	N-10	0.04	0.11	-0.10

## Legend to Table 1

Standard geometry was assumed which was optimized on electronic energy. For simplification of these calculations, methyl groups were substituted by hydrogens. 200, 110, and 106 SCF iterations were carried out for 2, 3, and 4, respectively.

H. van der Goot, G. Domány, L. Pallos and H. Timmerman (Editors)

453

*Trends in Medicinal Chemistry '88*

© 1989 Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam — Printed in The Netherlands

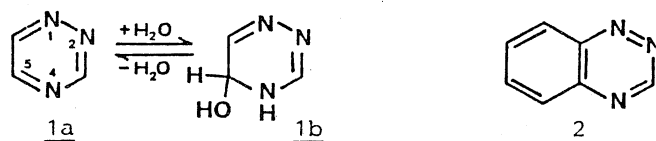
A NEW CLASS OF ANTIDEPRESSANTS: DIFFERENTLY FUSED BENZOLOGUES OF  
PYRIDO(2,1-f)-as-TRIAZINIUM SALTSAndrás MESSMER<sup>1</sup>, Sándor BÁTORI<sup>1</sup>, György HAJÓS<sup>1</sup>, Pál BENKÓ<sup>2</sup>,  
László PALLOS<sup>2</sup> and Lujza PETŐCZ<sup>2</sup><sup>1</sup>Central Research Institute for Chemistry, Hung. Acad. Sci.,  
P.O. Box 17, 1525 Budapest (Hungary)<sup>2</sup>EGIS Pharmaceuticals, P.O. Box 100, 1475 Budapest (Hungary)

## ABSTRACT

The story of development of a new type of potential antidepressants is summarized. As a continuation of our studies on the synthesis of fused triazines (ref. 1) and on bridgehead nitrogen-containing fused heteroaromatics (ref. 2), new pyrido(2,1-f)-as-triazinium salts (10), their tricyclic benzologues (11, 12, 13), as well as a number of substituted derivatives (refs. 3, 4, 5) have been synthesized. Investigation of qualitative structure-activity relationship in CNS tests allowed, step by step, the determination of the structure requirements of optimal efficacy. As a result of this work, "EGIS 3615" was found to exceed the pharmacological data of the current drug Amitriptyline by two orders of magnitude. An interesting chemical ternary equilibrium of the very active (e.g., EGIS-3615) molecules has been found. It is supposed that this "flexibility" of these molecules is responsible for the very high pharmacological effect.

## INTRODUCTION

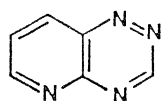
1,2,4-Triazine (1a) - or by common name as-triazine - is an interesting member of the heteroaromatic groups of compounds.



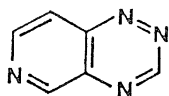
Because of its  $\pi$ -electronic structure, which is similar to that of benzene, it is considered a heteroaromatic system. Contrary to benzene, however, it contains 3 carbon and 3 nitrogen atoms in a non-symmetric distribution. For this reason its reactivity - especially towards nucleophiles - is considerably higher as compared with benzene: e.g., one of its characteristic features is that it can form a covalent hydrate (1b) by taking up one molecule

454

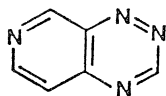
of water in a reversible manner; on the other hand, the lone electron pairs of the nitrogen atoms enable the molecule to accept protons and thereby these nitrogens possess a certain basicity. Although as-triazines have not been found in nature, their investigation has been of much interest because of their resemblance to the biologically important pyrimidine bases containing one nitrogen less.



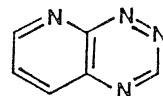
[2,3-e]

3

[3,4-e]

4

[4,3-e]

5

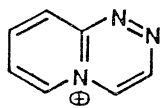
[3,2-e]

6

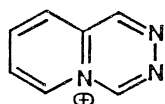
Besides the monocyclic compounds, also the simple bicyclic fused derivatives, i.e., benzo-as-triazine (2) and the four possible pyrido-as-triazines (3-6) have been subjected to several synthetic and pharmacological studies. The chemistry of these compounds is summarized in an earlier (ref. 6) and a more recent review (ref. 7). This latter, an over one thousand-page monograph written by Neunhoeffer and Wiley in 1978, however, reports surprisingly few data on practical applications, or even on molecules used as drugs.

This monograph also includes citations of papers and patents of our research group on this subject (ref. 8, 9). Of the as-triazines synthesized in our laboratory, a few benzo-as-triazines and pyrido-as-triazines had remarkable pharmacological activity. It turned out, however, that because of the considerable toxicity of these new derivatives, their development to drugs had to be abandoned.

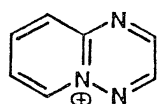
All these observations, as well as patent reasons prompted us to investigate the synthesis and the possible use of fused as-triazines having one nitrogen in a bridgehead position.



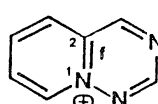
[2,1-c]

7

[1,2-d]

8

[1,2-b]

9

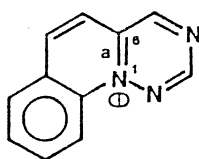
[2,1-f]

10

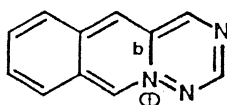
Because of the bridgehead nitrogen, these compounds (7-10) as heteroaromatic derivatives are necessarily positively charged and

can therefore be isolated as salts. Like pyrido-as-triazines without bridgehead nitrogen (3-6), the positions of the nitrogens within this group of compounds (7-10) can also be varied in four different combinations. In the literature, very little or - in some cases - even nothing has been published on the chemistry of these ring systems. For preparative reasons, we decided first to synthesize and investigate two systems, the (1,2-b) (9) and (2,1-f) fused ones (10). Both ring systems contain a nitrogen atom adjacent to the bridgehead nitrogen and can therefore be - theoretically - built up through N-amination of the pyridine moiety.

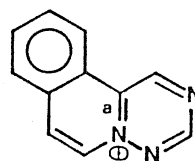
Details on the synthesis and pharmacological properties of the pyrido(1,2-b)-as-triazinium system (9) are presented separately in the poster session (ref. 10). We discuss now the chemistry and the pharmacological results of the pyrido(1,2-f)-as-triazinium salts and its benzologues.



[1,6-a]Q

11

[1,6-b]iQ

12

[6,1-a]iQ

13

Theoretically, there are three different benzologues of the pyrido(1,2-f)-as-triazinium (10) system: the angularly fused as-triazino(1,6-a)quinolinium (11), the linearly fused as-triazino(1,6-b)isoquinolinium (12) and the again angularly fused as-triazino(6,1-a)isoquinolinium systems (13).

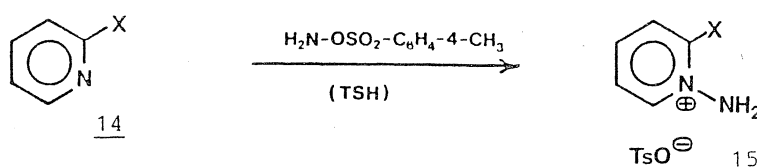
#### SYNTHESIS

The bicyclic pyrido(2,1-f)-as-triazinium compounds (derivatives of 10) were prepared as follows. N-Amination of the pyridine ring proved to be a key step. For this purpose, we applied an excellent N-aminating reagent discovered approximately a decade ago: tosylhydroxylamine, abbreviated as "TSH" (ref. 11). By the use of this reagent, substituted N-aminopyridinium tosylates (e.g., 15) can be prepared under relatively mild conditions in acceptable or good yields.

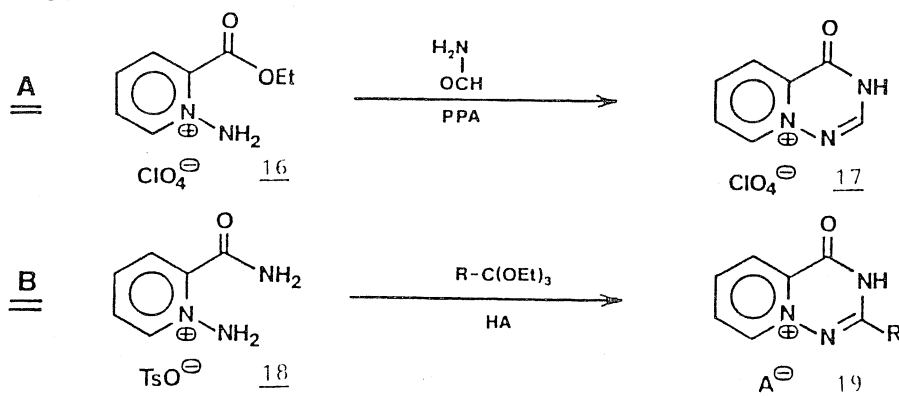
When substituent X in structure 15 is an ethoxycarbonyl group (16), formamide or a related amide is needed (Method A), contribut-

456

ing by two building atoms (N and C) to the formation of the new ring (17).

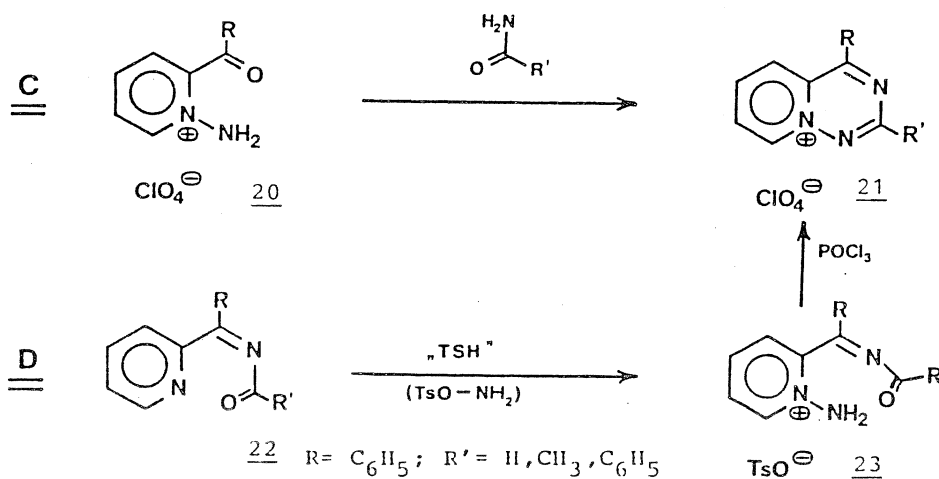


## Method



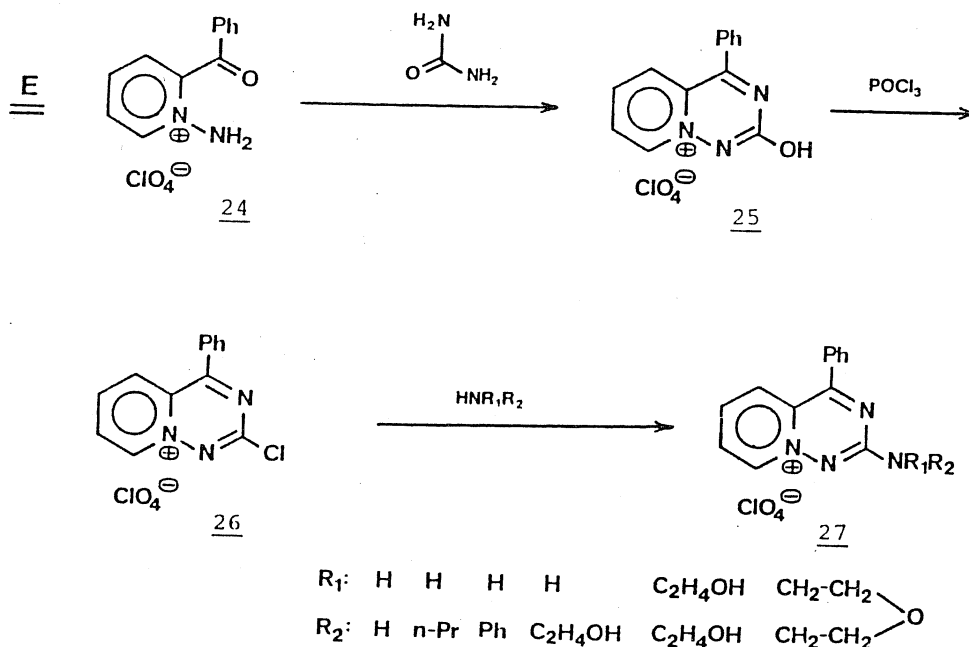
When, however, the substituent of the N-aminopyridinium system is an aminocarbonyl group (18), an orthoacid ester - i.e., only one single building atom - is sufficient for the formation of the as-triazine ring (19; Method B). Already these two synthetic routes allow introduction of different groups (e.g., H, methyl, phenyl, etc.) into position 3 of the oxo-pyrido-as-triazinium system.

## Method



If the substituent in the starting material is an acyl group (20), again two building blocks are necessary for the formation of the as-triazine moiety which can be introduced by acid amides (Method C). By this procedure various substituents can be built into positions 1 and 3 of the pyrido-as-triazine, such as different R and R' groups in 21. If  $\alpha$ -pyridylketimide is first acylated and the N-amination of this compound (22) is carried out subsequently, the N-aminium tosylate (23) can be then subjected to ring closure reaction without any additional building blocks (Method D). We found, accordingly, that this reaction can simply be accomplished by treatment of 23 with phosphorus oxychloride.

### Method



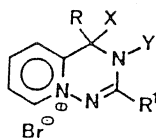
Among the realized synthetic routes also the following (Method E) is to be mentioned. The  $\alpha$ -benzoyl-N-aminopyridinium salt (24) was treated first with urea and the resulting intermediate, 3-hydroxypyrido-as-triazinium perchlorate (25), was then reacted with phosphorus oxychloride to give the 3-chloro derivative (26). This chloro compound proved to be an excellent precursor of numerous further potentially active derivatives and is a particularly suitable starting material for 3-substituted amines (27).

458

## STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS

TABLE 1

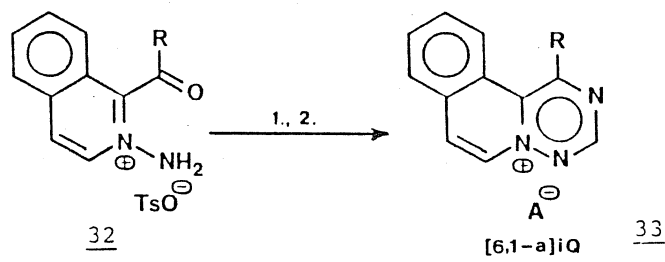
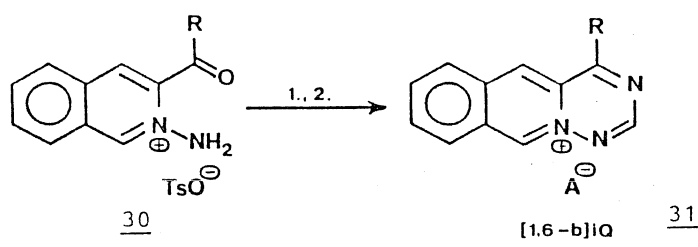
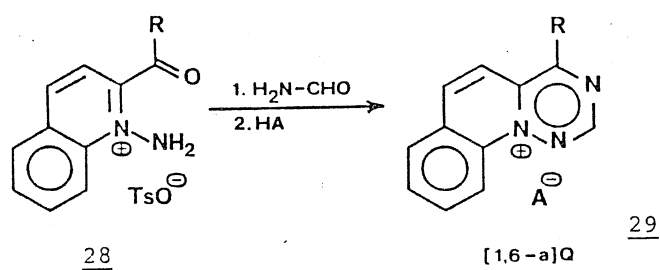
Structure-activity relationships of bicyclic pyrido(1,2-f)-as-triazinium salts in three representative antidepressive tests



R	X	Y	R <sup>1</sup>	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Tetrabenazine ant.		Reserpine ant.		Yohimbine pot.	
					ED <sub>50</sub> (mg/kg)	TI	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	TI	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	TI
RX=O		H	H	>2000	—	—	>400	<5	>400	<5
RX=O		Me	Me	2000	>160	—	>400	<5	>80	—
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OH	H	H	1400	32	44	>280	<5	80	18
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OH	H	H	750	15	50	90	8	50	15
Amitriptyline				225	12	19	65	3	12.5	18

Table 1 comprises, besides the LD<sub>50</sub> values, the ED<sub>50</sub> values and the therapeutic indices in three representative tests of antidepressive activity. For comparison, the corresponding data of the commercial drug Amitriptyline are also shown. The first two rows reveal that the carbonyl group in position 1 does not lead to significant activity. If, however, a hydroxyl group is attached to position 1 beside the phenyl group and both Y and R<sup>1</sup> are hydrogens, a marked effect was found. This was further increased when substituent R was a 4-chlorophenyl group. These promising pharmacological data prompted us to synthesize and test the differently annelated benzologues of the pyrido-as-triazinium ring system.

In the following syntheses we started from 1-quinolyl, 1- and 3-isoquinolyl ketones: N-amination resulted in the corresponding N-amino tosylates 28, 30 and 32, and finally - according to the method applied for the bicyclic system, i.e., by reaction with formamide and an appropriate acid - the angularly annelated as-



R = Alk, c-Alk, Ar, Het.-Ar

triazino(1,6-a) quinolinium (29), the linearly fused (1,6-b)isoquinolinium (31), and the again angular (6,1-a)isoquinolinium (33) salts were obtained.

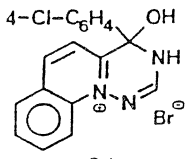
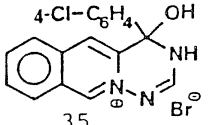
Since the rough optimization of the pyrido-as-triazinium salts regarding their pharmacological effect showed that 4-chlorophenyl derivatives were superior in this respect, we compared now the analogous chlorophenyl derivatives of the angular as-triazinoquinolinium and the linear isoquinolinium bromide salts (Table 2, 34, 35) by the representative tests. These values show that these salts already exceed the effect of Amitriptyline, and the activity of the isoquinolinium salt (35) is significantly higher.



460

TABLE 2

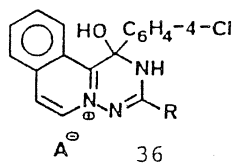
Comparison of pharmacological data of angularly (34) and linearly (35) fused benzologues

	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Tetrabenazine ant.		Reserpine ant.		Yohimbine pot.	
		ED <sub>50</sub> (mg/kg)	TI	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	TI	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	TI
 <p>34</p>	500	17	29	>100	-	n.t.	-
 <p>35</p>	1350	2.8	482	20	68	n.t.	-

On the basis of this result we decided to study also the other possible isoquinolinium system: the angular as-triazino(6,1-a)-isoquinolinium salts (Table 3, 36) in detail.

TABLE 3

Comparison of pharmacological data of the angularly fused isoquinolinium derivatives (36)



R	A	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Tetrabenazine ant.		Reserpine ant.		Yohimbine pot.	
			ED <sub>50</sub> (mg/kg)	TI	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	TI	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	TI
H	Br	600	3.2	187	>120	<5	3.5	171
H	EtSO <sub>3</sub>	410	0.3	1414	60	7	22	19
CH <sub>3</sub>	EtSO <sub>3</sub>	260	5	52	>40	<5	n.t.	-
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	EtSO <sub>3</sub>	1400	(tox.)	-	(tox.)	-	n.t.	-
Amitriptyline		225	12	19	65	3	12.5	18

Table 3 shows the values of this angular isoquinolinium bromide salt (36) containing also the hydroxy and p-chlorophenyl groups that have been found to be the most important structural requirements for biological activity. The data reveal that the values of the bromide salt are between those of the two earlier mentioned quinolinium (34) and isoquinolinium (35) salts. When the bromide anion was, however, exchanged for ethanesulfonate (esylate), the values surprisingly increased by one whole order of magnitude. The change of the hydrogen atom in position 3 for a methyl group, however, led to a decrease of the effect, and a totally ineffective compound was obtained when the substituent in this position was a phenyl group.

The finding that the ethanesulfonate anion generally increased the therapeutic index prompted us to elaborate a rapid and simple procedure for the preparation of salts with any arbitrary anions, e.g., with ethanesulfonate ion, too.

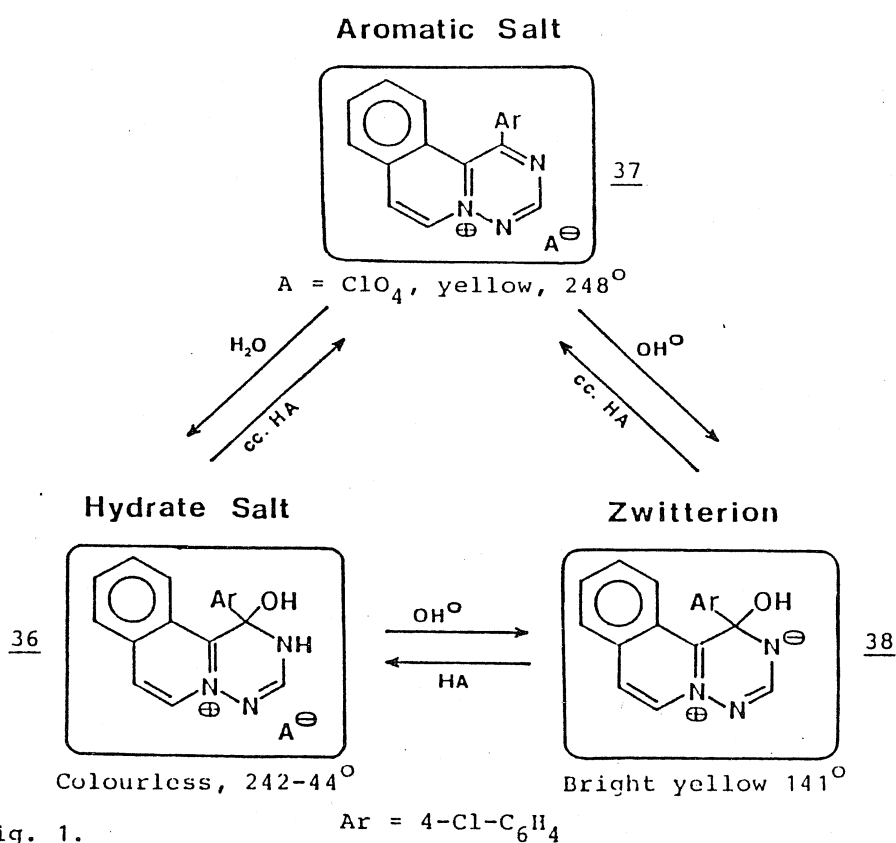
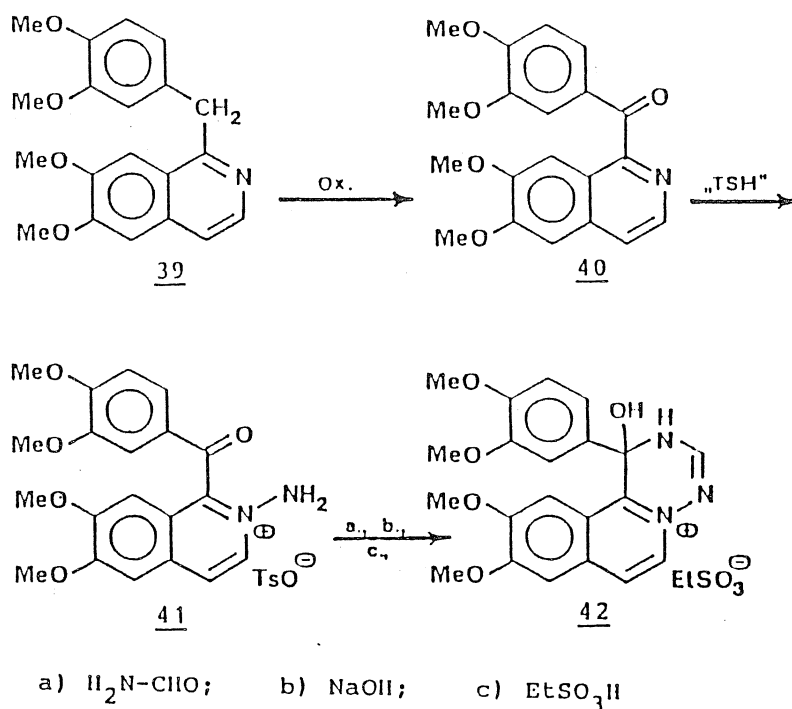


Fig. 1.

For this purpose, the yellow aromatic perchlorate salt (see Fig. 1, 37), which was readily obtained in a good yield, was treated with

462

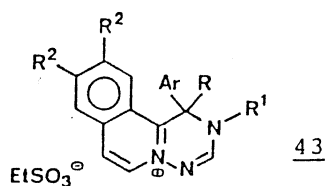
aqueous base and a new bright yellow, non-salt-like compound of lower melting point was produced. Structure elucidation revealed that it was a hydrate-containing zwitterion (38). Addition of a suitable acid to this zwitterion yielded the corresponding hydrate salt (36) as colorless crystals with high melting point. Treatment of these hydrate salts with concentrated perchloric acid yielded the starting yellow aromatic compound (37). Variation of this interesting ternary equilibrium (see Fig. 1) allowed a comparison of the hydrate and aromatic salts having different anions (36 and 37, resp.) regarding their effects in different CNS tests. Details of this investigation are presented separately in the poster session (ref. 12).



An interesting and promising possibility was the experiment with the derivative synthesized from papaverine (39). Papaverine was first oxidized to the 1-royl compound (40); N-amination afforded then a crystalline tosylate (41) which was cyclized by our method (formamide, base, ethanesulfonic acid) to the as-triazinoisquinolinium ethanesulfonate salt (42) in good yields. As Table 4 reveals, this compound, however, did not fulfill our expectation in the antidepressant tests.

TABLE 4

Comparison of pharmacological data of substituted dihydro-as-triazino(5,1-a)isoquinolinium ethanesulfonates (43)




	Ar	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Tetrabenazine ant. TI	Reserpine ant. TI	Yohimbine pot. TI
a)	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OH	H	H	1414	7	19
b)	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OH	Me	H	> 5	< 5	11
c)	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	114	6	21
d)	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OH	H	H	500	5	n.t.
e)	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OH	H	H	200	42	3
f)		OH	H	H	65	< 5	4
g)	3,4-diMeO-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	OH	H	MeO	5	< 5	< 5

Table 4 also shows that already a change of the 4-chlorophenyl group for a 4-fluorophenyl group involved a certain decrease of the antidepressant effect. A similar effect was found in the 4-nitrophenyl compound, as well as with the heteraryl 2-thienyl derivative. Finally, the 3,4-dimethoxyphenyl group derived from papaverine resulted in complete disappearance of activity.

From all these findings we conclude that the outstanding activity of the isoquinoline derivatives is firmly bound to the presence of the 4-chlorophenyl group and the hydroxyl group in the same position C-1. From Table 4, however, further interesting conclusions can be drawn regarding the structure-activity relationships. Thus, the optimal activity of the 4-chlorophenyl compound decreases when N-2 of the as-triazinium moiety bears a methyl group instead of hydrogen. A similar decrease in activity was observed on the exchange of the original hydroxyl group in position 1 for a hydrogen atom.

464

These two latter findings may, interestingly, be correlated with features of the ternary equilibrium (see Fig. 1): the poor activities of the 2-CH<sub>3</sub> and 1-H derivatives (Table 4, 43b and c) are possibly due to the fact that in these two cases the interconversion of the hydrate salt (36), aromatic salt (37) and zwitterion (38) is prevented. We assume therefore that the outstanding activity of the hydrate salt (36) is mainly due to the molecular flexibility, i.e., to the ternary equilibrium. Comparison of the TI values of the corresponding hydrate salt, aromatic salt and zwitterion seems to support this hypothesis.

TABLE 5

Comparison of the TI values of the corresponding hydrate salts, aromatic salts and zwitterions

Compound	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Tetrabenazine ant.		Reserpine ant.		Yohimbine pot.	
		ED <sub>50</sub> (mg/kg)	TI	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	TI	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	TI
 Hydrate salt A = Br <u>44</u> A = EtSO <sub>3</sub> <u>45</u>	600	3.2	188	>120	< 5	3.5	171
	410	0.3	<u>1414</u>	60	7	22	19
 Aromatic salt A = Br <u>46</u> A = EtSO <sub>3</sub> <u>47</u>	700	1.2	583	7	100	50	14
	680	1.7	<u>400</u>	40	17	3.5	194
 Zwitterion R = H <u>48</u> R = Me <u>49</u>	550	0.15	<u>3667</u>	28	20	5	110
	420	0.25	1680	1.5	280	1.2	350
Amitriptyline	225	12	19	65	3	12.5	18

Ar=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Table 5 shows that there is no essential difference in therapeutic values of the hydrate and aromatic ethanesulfonate salts. In all tests, however, the TI values of the zwitterion are significantly the highest. These high values still suggest that all isolated species of the ternary equilibrium are relatively highly active, and this activity is probably due to the relative presence of the zwitterionic component.

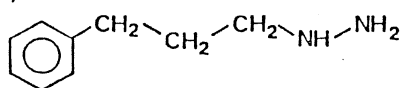
Finally, we would like to compare our new, optimally active as-triazino(6,1-a)isoquinolinium ethanesulfonate (50) - called "Trazium esylate" by trade-name - with the current antidepressant drugs.

### Current Antidepressants

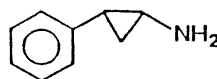
(L.E. Hollister, 1986.)

#### First-Generation

A./ MAO-Inhibitors

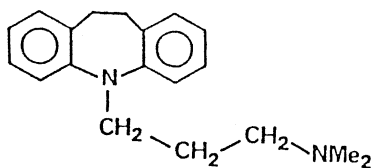


Phenelzine

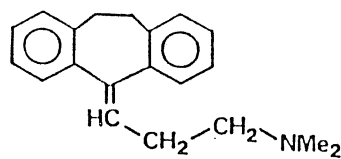


Tranylcypromine

B./ Tricyclics ("butterfly - like")

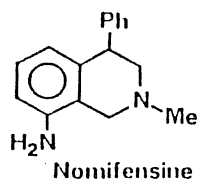


Imipramine

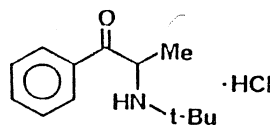


Amitriptylin

#### Second-Generation



Nomifensine



Bupropion

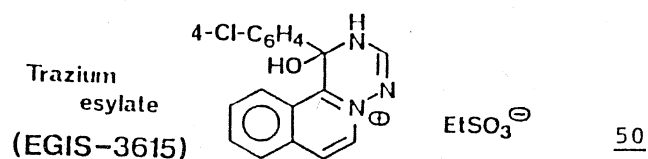


Fig. 2.

Hollister's comprehensive review published in 1986 (ref. 13) lists two generations of antidepressants (see Fig. 2): the first generation implies MAO inhibitors as well as the tricyclic dibenzo derivatives, the so-called butterfly-compounds. From the second-

-generation drugs, two representatives, the Nomifensine and the Bupropion are shown here. These second-generation compounds are generally superior to the tricyclic derivatives in respect of undesirable side-effects.

Trazium esylate (50) a patented product of EGIS Pharmaceutical Works (EGIS-3615), can by all means be regarded as a new type of potential antidepressants in view of its new structural features as well as its effectiveness, which is by two orders of magnitude higher than that of Amitriptyline. Whether it belongs to the second generation or not, will be determined by further investigations.

The authors hope that they can contribute to the therapy of patients suffering in depression by developing a new and very effective drug in the near future.

## REFERENCES

- 1 A. Messmer, Gy. Hajós, P. Benkó and L. Pallos, *Acta Chim. Hung.*, 105 (1980) 189.
- 2 S. Bátori, Zs. Juhász-Riedl, P. Sándor and A. Messmer, *J. Heterocycl. Chem.*, 23 (1986) 375.
- 3 A. Messmer, S. Bátori, Gy. Hajós, P. Benkó, L. Pallos, L. Petőcz, K. Grasser and E. Szirt, Belg. BE 900,599; *Chem. Abstr.* 103 (1985) 37502.
- 4 A. Messmer, S. Bátori, Gy. Hajós, P. Benkó, É. Furdyga, L. Petőcz, K. Grasser, I. Kosóczy and E. Szirt, *Chem. Abstr.* 103 (1985) 37503.
- 5 A. Messmer, S. Bátori, Gy. Hajós, P. Benkó, L. Pallos, L. Petőcz, K. Grasser and I. Kosóczy, *Chem. Abstr.* 103 (1985) 37504.
- 6 J.G. Erickson, P.F. Wiley and V.P. Wystrach, *The 1,2,3- and 1,2,4-Triazines*. Interscience, New York, 1956.
- 7 H. Neunhoeffler and P.F. Wiley, *Chemistry of Triazines*. Interscience, New York, 1978.
- 8 A. Messmer, Gy. Hajós, P. Benkó and L. Pallos, *J. Heterocycl. Chem.*, 10 (1973) 575.
- 9 E. Berényi, L. Pallos, L. Petőcz, P. Benkó, P. Görög, Z. Budai and E. Kiszelly, Ger. Pat. 2,322,486; *Chem. Abstr.* 80 (1974) 27304r.
- 10 Gy. Hajós, Zs. Juhász-Riedl, A. Messmer, P. Benkó, L. Pallos and L. Petőcz, Xth International Symposium on Medicinal Chemistry, Budapest, 1988. Abstracts of Papers pp. 189.
- 11a Y. Tamura, J. Minamikova, Y. Miki, S. Matsugashita and M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* (1972) 4133.
- b E.E. Glover and R.T. Rowbottom, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1976, 367.
- 12 M. Hegedüs, L. Petőcz, G. Gigler, K. Megyeri, P. Benkó, A. Messmer and S. Bátori, Xth International Symposium on Medicinal Chemistry, Budapest, 1988. Abstracts of Papers, pp. 197.
- 3 L.E. Hollister, *Current Antidepressants*, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 26 (1986) 23-37.

## Selective Dimerizations of Substituted *N*-Aminopyridinium Salts and Their Benzologues

S. Bátori, G. Hajós, P. Sándor, and A. Messmer\*

Central Research Institute for Chemistry, Budapest, Hungary

Received July 28, 1988

*N*-Aminopyridinium salts bearing ester, aryl, and cyano functions in position 2 as well as their differently annelated benzologues were reacted with hydroxide ion and alkoxides. In the case of ester compounds 1, 3, and 5, transesterification and dimerization reactions were found. Keto salts 7, 13, and 15 showed dimerization reactions coupled with methanolysis. Monocyclic cyano salt 17 gave amino-*as*-triazinium double salt 20 while the benzologues (21 and 27) showed three different reactions depending on the conditions used: (a) removal of the cyano group (formation of 22 and 28), (b) formation of new fused 1,2,4-triazole derivatives (26 and 29), and (c) formation of tetrazine-fused dimers (24 and 30). All *N*-amino-3-substituted-isoquinolinium salts (32) resulted in dimerizations retaining the 3-substituent. Comparison of these results showed that reactivity of the *N*-amino compound is mainly influenced by the nature of the substituents and by the relative position of the fused benzene ring with respect to the *N*-amino function.

In some of our recent publications<sup>1-3</sup> we reported on the synthesis of new bridgehead-nitrogen-containing fused heteroaromatic cations and on their reactivity toward nucleophiles. Several of these syntheses<sup>3,4</sup> were based on aminoazinium salts as starting materials. The chemistry of these salts is well documented in the literature, but relatively little is known about how such *N*-amino salts bearing different substituents react with negatively charged reagents.<sup>5-9</sup>

In this study, 2-substituted-*N*-aminopyridinium salts and their differently fused benzologues were investigated. Three different substituents—ester group, aryl function, and cyano moiety—were introduced into position 2 (corresponding to numbering of the pyridine ring) and the activities of these and of the differently fused *N*-aminoazinium salts were also compared.

As shown in Figure 1, negatively charged reagents can react with *N*-aminoazinium salts (a) as nucleophiles leading to pseudobases (b or c) or, on the other hand, they can react as a base and afford an ylide represented by one of the resonance structures (d).

Formation of such ylides was first reported by Huisgen<sup>10,11</sup>. These authors found that the ylides formed by treatment of *N*-aminoisoquinolinium and *N*-aminoquinolinium salts with base undergo, as 1,3-dipoles, simultaneous dimerization and yield tetrahydrotetrazinoquinoline or tetrazinodiquinoline, respectively. These ylides when treated with mineral acid reverted back to starting *N*-aminoazinium salts.

In the present study sodium hydroxide and sodium alkoxide (strong bases) were used as reagents. All pre-

(1) Messmer, A.; Hajós, G.; Gelléri, A.; Radics, L. *Tetrahedron* 1986, 42, 4115-4226.

(2) Messmer, A.; Gelléri, A.; Hajós, G. *Tetrahedron* 1986, 42, 4483-4486.

(3) Bátori, S.; Juhász-Riedl, Z.; Sándor, P.; Messmer, A. *J. Heterocycl. Chem.* 1986, 23, 375-380.

(4) Messmer, A.; Hajós, G. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 843-846.

(5) Ohsawa, A.; Hirobe, M.; Okamoto, T. *Yakugaku Zasshi*, 1972, 92, *Chem. Abstr.* 1972, 76, 126730.

(6) Okamoto, T.; Hirobe, M.; Mizurishina, C.; Oshawa, A. *Chem. Pharm. Bull.* 1963, 11, 780-785.

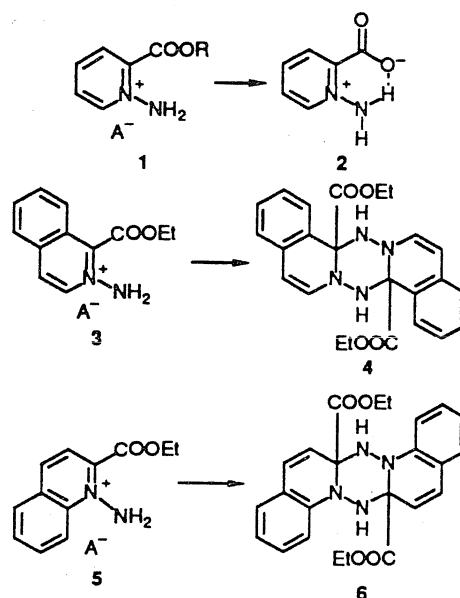
(7) Hirobe, M.; Oshawa, A. *Chem. Pharm. Bull.* 1966, 14, 518-523.

(8) Katritzky, A. R.; Beltrami, H.; Sammes, M. P. *J. Chem. Soc., Chem. Trans. I* 1980, 2480-2484.

(9) (a) Yeung, M.; Corleto, L. A.; Sammes, M. P. *J. Med. Chem.* 1982, 25, 1915; (b) 720-723.

(10) Huisgen, R.; Grashy, R.; Krischke, R. *Tetrahedron Lett.* 1962, 3, 391.

(11) Huisgen, R.; Grashy, R.; Krischke, R. *Liebigs Ann. Chem.* 1977, 477, 27.

Scheme I<sup>a</sup>

<sup>a</sup> a, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; b, R = CH<sub>3</sub>.

cursors of the selected model compounds in the pyridine series (1a, 7, 17) and most of the quinoline and isoquinoline compounds have been reported in the literature.<sup>3,12-15</sup> The aryl derivatives (e.g., 1-[3-(trifluoromethyl)-benzoyl]isoquinoline (12c), 3-(4-chlorobenzoyl)isoquinoline (31b), and 3-[3-(trifluoromethyl)benzoyl]isoquinoline (31c) were synthesized from 1- and 3-cyanoisoquinoline, respectively, by Grignard reaction using the same reaction conditions as described for synthesis of 1-acetylisquinoline.<sup>16</sup> *N*-Amination of the ketones, esters, and cyano compounds was accomplished in good yield by using *O*-tosylhydroxylamine (TSH).<sup>17-19</sup>

(12) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Miki, Y.; Matsugashita, S.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* 1972, 4133-4135.

(13) Boekelheide, V.; Weinstock, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 660-663.

(14) Reimlinger, H.; Vandewalle, J. J.; Lingier, W. R. F.; de Ruiter, E. *Chem. Ber.* 1975, 108, 3771-3779.

(15) Popp, F. D.; Wefer, J. M. *J. Heterocycl. Chem.* 1967, 4, 183-187.

(16) Kaufmann, A.; Dandliker, P.; Burkhardt, H. *Chem. Ber.* 1913, 46, 2929-2935.

(17) Glover, E. E.; Rowbottom, K. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1976, 367.

(18) Messmer, A.; Bátori, S.; Hajós, G.; Benkő, P.; Pallos, L.; Petőcz, L.; Grasser, K.; Kosóczy, I. *Belg. BE. 900,597; Chem. Abstr.* 1985, 103, 37504.



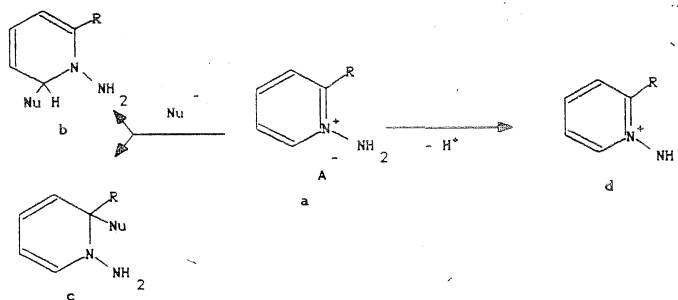


Figure 1. Reaction types of 2-substituted-*N*-aminopyridinium salts.

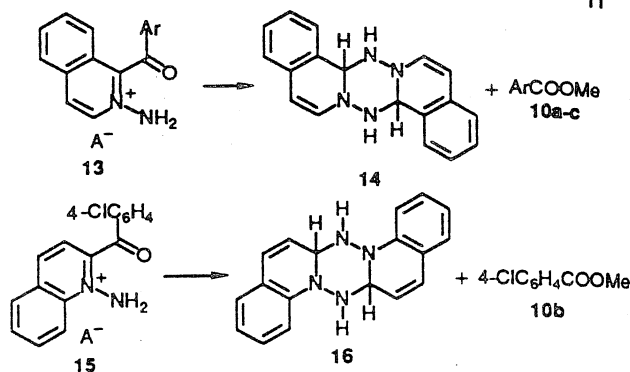
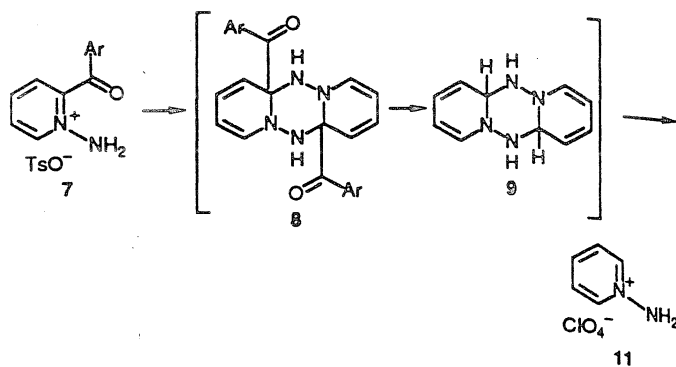
2-(Ethoxycarbonyl)-*N*-aminopyridinium perchlorate (1a) when reacted with 1 equiv of sodium hydroxide in methanol underwent, interestingly, only transesterification; the methoxycarbonyl compound 1b<sup>12</sup> could be prepared in 65% yield. When 1a was refluxed in ethanol over solid potassium carbonate, however, deprotonation and simultaneous hydrolysis took place, and zwitterion 2 strongly stabilized by the intramolecular hydrogen bond could be isolated. Although 2 was stable under the conditions of the recrystallization, it easily decarboxylated at its melting point (150 °C) as shown by the intense gas evolution observed.

In contrast to the behavior of the pyridinium salt 1, 1-(ethoxycarbonyl)-2-aminoisoquinolinium salt (3) and 2-(ethoxycarbonyl)-1-aminoquinolinium salt (5) gave the dimeric products 4 and 6 (Scheme I) when reacted with sodium methoxide solution at room temperature. The presence of the ester groups was unambiguously shown by NMR, whereas the dimeric nature of these products was revealed by both their mass spectra (the molecular mass at  $m/z$  432 due to the dimeric form, while the presence of the basic peak at  $m/z$  217 accounts for an easy retro-dimerization) and by the finding that on reaction with strong acid, the starting monomeric *N*-amino salts (3 and 5) could be recovered.

A different behavior was observed with the *N*-amino-azinium salts containing a keto function on treatment with sodium methoxide. Monocyclic ketone 7 afforded a fairly complex reaction mixture, which on treatment with perchloric acid gave rise to *N*-aminopyridinium perchlorate 11 (20%) and methyl benzoate (51%) (Scheme II). Isolation of these two products suggests that the ylide formed by deprotonation of the starting salt can undergo dimerization to give presumably dimer 8, and this intermediate undergoes methanolysis to yield methyl benzoate and tetrahydrodipyridotetrazine (9), which on treatment with perchloric acid gave monomeric salt 11.

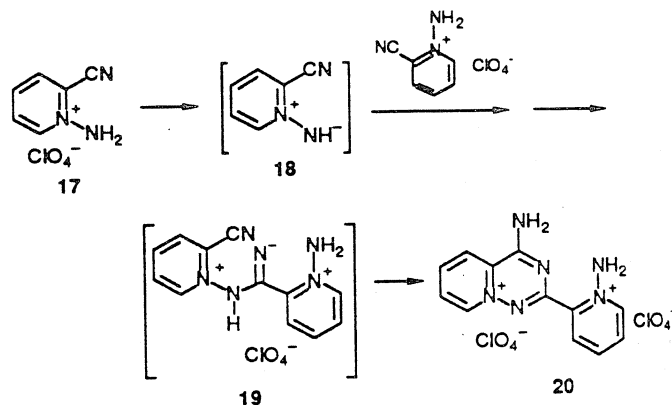
In the case of the benzologues of 7 (ketones 13a-c and 15), a similar dimerization reaction coupled with methanolysis was observed with the essential difference that dimers 14 and 16 were isolated in good yields. As mentioned above, these compounds have already been obtained by an independent route.<sup>11</sup>

Studies on the cyano substituted *N*-aminopyridinium and related compounds led to rather unexpected results and showed that reactions of these compounds are sensitive to the conditions used. Thus, 1-amino-2-cyanopyridinium perchlorate (17) when treated with a catalytic amount of base (potassium hydroxide) or with weak base (e.g., formamide, formamidinium acetate) undergoes a specific dimerization reaction with participation of the cyano group

Scheme II<sup>a</sup>

<sup>a</sup> a, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; b, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; c, Ar = 3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

## Scheme III



and a new pyrido[2,1-*f*]-*as*-triazinium salt (20) can be isolated (Scheme III).

For formation of this product, the following mechanism is proposed: ylide 18 formed by basic treatment of one molecule of the starting *N*-amino salt first reacts at the cyano carbon atom of another starting molecule to give intermediate 19 which, after ring closure, can be stabilized by protonation to yield the isolated double salt 20. The unexpected structure of this product was assigned by the spectral evidences that (i) in the proton spectrum, two different four-proton patterns belonging to the two pyridine rings can be clearly differentiated and (ii) in the carbon spectrum no cyano carbon shift was observed. Apart from the two five-carbon peaks of the two pyridine moieties, the two quaternary carbons (139.63 and 155.83) were assigned to the carbon atoms of the *as*-triazine ring. It is interesting to note that this ring closure reaction led rather to the six-membered *as*-triazine than to a five-membered *s*-triazole ring as found with cycloaddition of the ylide of type d (Figure 1) with 4-cyanopyridine.<sup>20,21</sup>

(19) Bători, S.; Hajós, G.; Messmer, A.; Benkó, P.; Pallos, L.; Petőcz, L.; Grasser, K.; Kosóczy, I.; Toncsev, E. Fr.Demande, FR 2,468,942; Chem. Abstr. 1982, 97, 55835.

(20) Okamoto, T.; Hirobe, M.; Yamazaki, T. Chem. Pharm. Bull., 1966, 14, 512-517.

Scheme IV

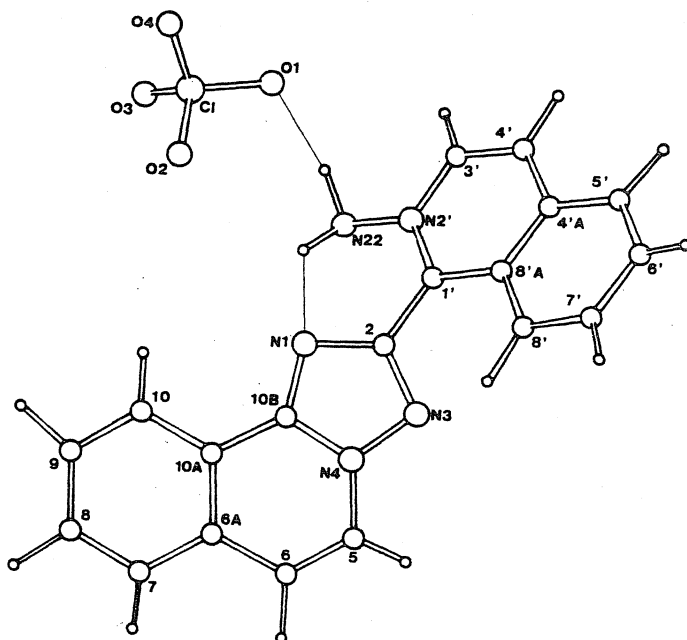
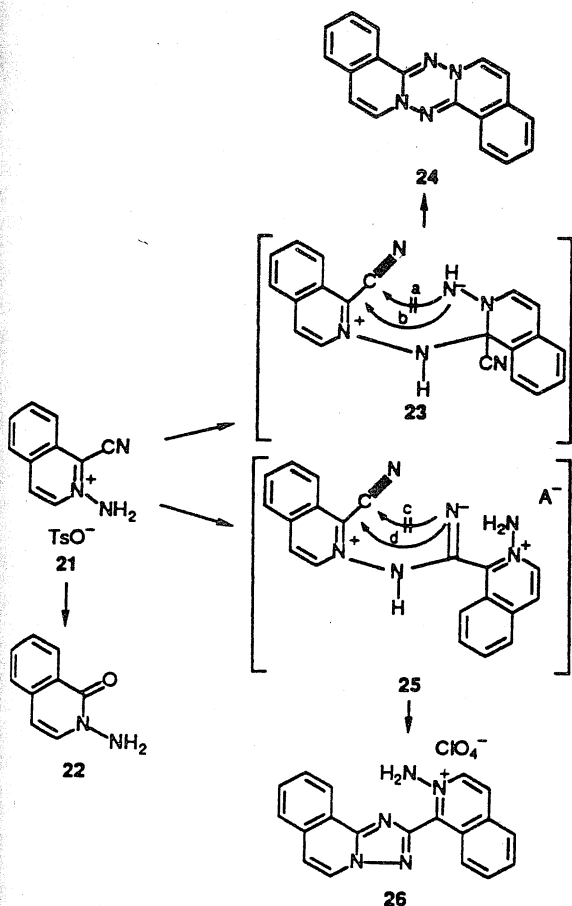
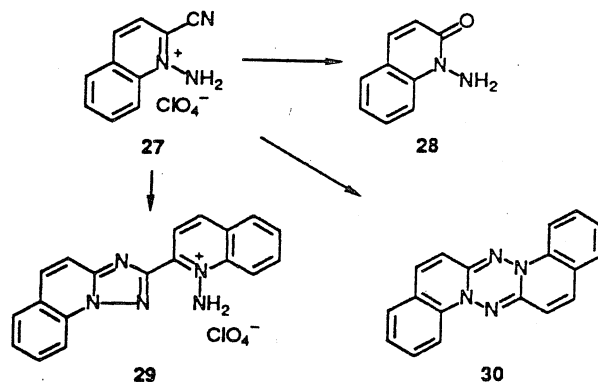


Figure 2. X-ray structure of 26.

Scheme V



The cyano derivatives of the isoquinoline and quinoline rings (21 and 27) reacted with an excess of aqueous sodium hydroxide in a rather different manner: nucleophilic displacement of the cyano group of these compounds was observed and 2-amino-1-isoquinolone (22) or 1-amino-2-quinolone (28) described earlier<sup>22,23</sup> was isolated.

When this reaction was performed, however, under water-free conditions using organic bases, new types of cyclization were observed. The ylide formed on the reaction of base can attack the other *N*-aminoquinolinium salt (21) in two different ways: (i) on the ring site (at position C-1 to yield intermediate 23) and (ii) on the carbon atom of the cyano group (intermediate 25 is formed). These intermediates can react, in principle, in two different ways (routes a or b, and c or d) (Scheme IV). We found that *N*-amino salt 21 when added to an excess of triethylamine yielded the fused *s*-tetrazine derivative (i.e., intermediate 23 was formed and route b was realized). The same *N*-amino salt (21), on the other hand, when reacted with formamidine acetate (weak base in small concentration) resulted in a new salt as product. Its IR spectrum and elementary analysis revealed that of the remaining possibilities (a, c, and d) route c, which would result in formation of an *as*-triazino[6,1-*a*]-quinolinium derivative substituted by an *N*-aminoisoquinolinium moiety, can unambiguously ruled out.

The assignment of the proton and the <sup>13</sup>C spectrum of 26, based on homo- and heteronuclear two-dimensional chemical shift correlation experiment,<sup>24,25</sup> did not provide

evidence to decide between the still remaining two alternatives a and d (i.e., formation of a diisoquinolinotetrazepinium salt and 26, respectively). In a homonuclear NOE difference experiment, however, a marked intensity enhancement (17%) could be measured on the proton (at 8.82 ppm) next to the charged N atom when irradiating the singlet of the NH<sub>2</sub> group at 8.68 ppm. This observation makes structure 26 very likely. Final evidence of formation of structure 26 was provided by the X-ray analysis (Figure 2).

The analogous *N*-amino-2-cyanoquinolinium compound 27 afforded three similar products 28, 29, and 30 (Scheme V) with these reagents. The structure of compound 29 is based on homo- and heteronuclear 2D chemical shift correlation NMR spectra and homonuclear NOE experiments (see Experimental Section).

Recently, Balli et al.<sup>26</sup> reported on the formation of fused tetrazines (24 and 30) from 2-amino-1-chloroisoquinolinium and 1-amino-2-chloroquinolinium salts. Because of the considerably higher yield found as well as the relatively easy access to the starting cyano compounds, our approach seems to be superior for preparation of these recently

(21) Okamoto, T.; Hirobe, M.; Tamai, Y.; Yabe, E. *Chem. Pharm. Bull.* 1974, 22, 506-512.

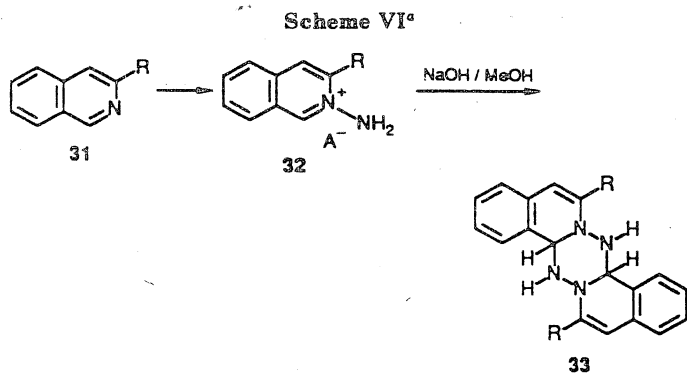
(22) Boyers, J. T.; Glover, E. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1977, 1963-1963.

(23) Hoegerle, K. *Helv. Chim. Acta* 1958, 41, 539-547.

(24) (a) Bax, A.; Freeman, R.; Morris, G. A. *J. Magn. Reson.* 1981, 42, 164-168. (b) Bax, A.; Morris, G. A. *J. Magn. Reson.* 1981, 42, 501-505. (c) Bax, A. *J. Magn. Reson.* 1983, 53, 517-520.

(25) Kessler, H.; Gehrke, M.; Griesinger, C. *Angew. Chem.* 1988, 27, 490-502.

(26) Eichenberger, T.; Balli, H. *Helv. Chim. Acta* 1986, 69, 1521-1530.



<sup>a</sup> a, R = COOMe; b, R = 4'-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO; c, R = 3'-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO; d, R = CN.

recognized and interesting structures.

Besides the above-mentioned cases, there is a third possible benzologue of the 2-substituted-*N*-aminopyridinium salts: the 3-substituted-*N*-aminoisoquinolinium salts 32. Reactions of these derivatives (ester 32a, ketones 32b,c, and cyano compound 32d) showed that dimeric products 33a-d of the same type were formed in every case, and no elimination of the substituents occurred (Scheme VI).

This finding shows that primarily formed ylides undergo cycloaddition as 1,3-dipoles in such a fashion that carbon 1 rather than 3 is involved as the positively polarized reactive center. The proton NMR spectra of 32c gave unambiguous proof for these structures: H-1 could easily be assigned and the H1-NH coupling (13 Hz) evidently showed the vicinal positions of these protons. As in the above cases, the dimeric nature could be supported by detection of the large molecule peaks in the mass spectra as well as by the finding that the starting *N*-amino salts were recovered when they were treated with acid (e.g., 33 gave 32).

Comparison of reactions of the differently substituted monocyclic and bicyclic *N*-aminoazinium salts with hydroxide ion and alkoxides reveals that in the first step of these reactions, a proton has been removed from the amino group resulting in the ylide intermediate. Reactivity of this ylide was found, furthermore, to depend on three main factors: (i) whether the ylide is monocyclic or a fused bicyclic compound, (ii) the relative position of the annelated benzene ring with respect to the *N*-amino function, and (iii) the nature of the substituent.

The difference between reactivities of the monocyclic pyridinium derivatives (1, 7, 17) and their benzologues (3, 5, 13, 15, 21, 27, 32) can be satisfactorily interpreted by consideration of the aromatic  $\pi$ -sextet of the fused benzene ring. Nucleophilic attack at the position adjacent to the positively charged bridgehead nitrogen ( $\alpha$ -position)—as found in reactions resulting from structures b and c in Figure 1—as well as formation of "Huisgen-type" dimers (e.g., 4, 6, 8) implies destruction of the  $\pi$ -sextet of the pyridine ring; the aromatic structure of the fused benzene moiety in quinolines and isoquinolines, however, is still retained in these reactions. This may be accounted for by formation of ylide 2 instead of the corresponding dimer like 8, for the poor yield (20%) of formation of the de-benzoylated derivative 11 (i.e., for the relative instability of 8), as well as for formation of the pyrido-*as*-triazinium double salt 20 (i.e., for the attack at the cyano carbon atom instead of the  $\alpha$ -carbon of the pyridine ring).

The influence of the relative position of the annelated benzene ring in the bicyclic *N*-amino salts can be studied by comparison of the isoquinoline derivatives 3, 13, and 21 vs 32a-d. It is generally known that C-1 in the iso-

quinoline ring is preferred for nucleophilic attack compared to the other adjacent carbon atom C-3.<sup>27</sup> The formation of dimers 33a-d from the 3-substituted derivatives 32a-d reveals that even in those cases where an activating electron-withdrawing group is attached to position 3, C-1 still remains as the most active center for such reactions.

Finally, in our model systems, the role of substituents was found to be important particularly in subsequent reactions of the primarily formed ylides. In this respect the cyano derivatives—besides being appropriate leaving groups—represent a peculiarity compared to the other cases because the carbon atom of the cyano group is also a possible target of the nucleophile. The dimerization of these compounds in an excess of base is supposed to proceed as an ylide-ylide interaction, whereas the reaction of an ylide and a cation can become predominant when a reduced amount of base is used. In the former case, the 1,3-dipoles of the ylides result obviously in formation of dimers containing a six-membered ring (24, 30, and 33d). In the latter type of reaction, however, the attack at the cyano carbon atom is favored as shown by formation of intermediates 19 and 25. This can be the explanation of the selective formation of the new *as*-triazinium (20) and triazole (26, 29) derivatives.

Investigations of reactivities of *N*-aminoazinium salts containing novel substituents as well as studies relating to the chemistry of the new heterocyclic rings are in progress.

### Experimental Section

Melting points were determined by a Büchi apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded on Specord IR-75 and UV spectra on Unicam SP-800 equipment. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on Varian XL-100 and XL 400 instruments at ambient temperature. <sup>1</sup>H{<sup>1</sup>H} NOE spectra were recorded in the difference mode.<sup>28</sup> Mass spectra were obtained with an AEI MS-902 spectrometer.

**X-ray analysis for 26**, crystal data: C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Cl, *M*, 411.8, *a* = 10.041 (1), *b* = 12.055 (1), and *c* = 15.178 (1) Å,  $\beta$  = 99.63 (1)°, *V* = 1811.1 (5) Å<sup>3</sup>; *D*<sub>x</sub> = 1.51 g·cm<sup>-3</sup>;  $\mu$ (Cu K $\alpha$ ,  $\lambda$  = 1.5418 Å) = 22.2 cm<sup>-1</sup>; *z* = 4; space group *P*2<sub>1</sub>/*n*.

A total of 3300 unique reflections were collected on an Enraf-Nonius CAD4 computer-controlled four-circle diffractometer with a  $\theta$ - $2\theta$  scan in the  $3 < 2\theta < 150^\circ$  range (approximate crystal size was 0.10 × 0.25 × 0.30 mm). The structure was solved by direct methods and was refined by full-matrix least squares. Hydrogen atoms belonging to the NH<sub>2</sub> groups were located in difference maps, while other hydrogen atoms were generated from assumed geometries. They were included in structure factor calculation but were not refined. The final *R* values were 0.052 for 2763 [*I* > 3 $\sigma$ (*I*)] reflections. Atomic coordinates are given in the supplementary material.<sup>31</sup> One of the NH<sub>2</sub> hydrogen atoms participates in an intramolecular hydrogen bond [N(22)-H(22a)---N1]. The ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> anion is linked to the cation by the N-(22)-H(22)---O hydrogen bond. No unusual bond distances and angles were observed.

**Preparation of Starting Ketones.** 1-[3-(Trifluoromethyl)benzoyl]isoquinoline (12c). A solution of a Grignard reagent prepared from magnesium (0.735 g, 30 mmol) and 3-(trifluoromethyl)bromobenzene (6.76 g, 30 mmol) in ether (100 mL) was added dropwise and with stirring to a solution of 1-cyanoisoquinoline (3.1 g, 20 mmol) in dry ether (50 mL). The

(27) Gensler, W. J. *Heterocyclic Compounds*, Elderfield, Ed.; Wiley: 1952; p 409.

(28) Kinns, M.; Sanders, J. K. M. *J. Magn. Reson.* 1984, 56, 518-520.

(29) Epszstajn, J.; Lunt, E.; Katritzky, A. R. *Tetrahedron* 1970, 26, 1665-1673.

(30) Available from Aldrich.

(31) See paragraph at the end of paper regarding supplementary material.

stirring was continued for an additional 3 h and the mixture was left to stand at 0 °C overnight. It was then poured onto crushed ice containing ammonium chloride (2 g), the mixture was then acidified with sulfuric acid to pH 1, and it was shaken thoroughly for a few minutes and was then basified with aqueous sodium hydroxide to pH 8. The organic layer was separated, the aqueous layer was extracted three times with ether, and the residue was recrystallized from ethanol to give 4.6 g (77%) of colorless crystals, mp 95–97 °C.

Anal. Calcd for  $C_{17}H_{10}F_3NO$  (301.28): C, 67.77; H, 3.35; N, 6.65. Found: C, 67.75; H, 3.88; N, 4.45. IR (KBr): 3060, 1670  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 8.83 (d, 1 H, H-3), 8.6–8.2 (m, 3 H, H-5,7,8), 8.1–7.5 (m, 6 H, H-4,6 and *m*- $CF_3C_6H_4$ ) ppm.

**3-(4-Chlorobenzoyl)isoquinoline (31b).** This compound was prepared from 3-cyanoisoquinoline<sup>30</sup> (1.54 g, 10 mmol) and the appropriate Grignard reagent according to the previous procedure. Yield: 1.7 g, (64%); mp 125–127 °C.

Anal. Calcd for  $C_{16}H_{10}ClNO$  (267.72): C, 71.78; H, 3.77; N, 6.23. Found: 71.76, H, 3.91; N, 5.25. IR (KBr): 3000, 1670, 1620, 1590  $cm^{-1}$ . NMR (TFA): 9.9 (s, 1 H, H-1), 9.0 (s, 1 H, H-4), 8.9–7.6 (m, 8 H) ppm.

**3-[3-(Trifluoromethyl)benzoyl]isoquinoline (31c).** This compound was prepared from 3-cyanoisoquinoline<sup>30</sup> (1.54 g, 10 mmol) and the appropriate Grignard reagent according to the previous procedure. Yield: 1.7 g (64%); mp 109–111 °C.

Anal. Calcd for  $C_{17}H_{10}NOF_3$  (301.28): C, 67.77; H, 3.35; N, 6.65. Found: C, 67.58; H, 3.27; N, 4.50. IR (KBr): 3050, 1650, 1600, 1480, 1420  $cm^{-1}$ .

**Preparation of N-Amino Salts.** **1-Amino-2-(methoxycarbonyl)pyridinium perchlorate (1b).** A solution of 1-amino-2-(ethoxycarbonyl)pyridinium perchlorate (1a, 1 g, 38 mmol) in methanol (10 mL) was stirred with a solution of sodium hydroxide (0.15 g, 38 mmol) in water (1 mL) at room temperature for 3 h. The solution was then mixed with water (10 mL) and allowed to stand overnight. The precipitated crystals were filtered off to give white needles (0.62 g, 65%), mp 114–116 °C.

Anal. Calcd for  $C_7H_9ClN_2O_6$  (252.62): C, 33.28; H, 3.59; N, 10.99. Found: C, 33.45; H, 3.65; N, 10.91. IR (KBr): 3160, 3040, 2920, 1710, 1580, 1490, 1420, 1270, 1060  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (TFA): 9.2 (d, 1 H, H-6); 8.8–8.0 (m, 3 H, H-3,4,5), 4.25 (s, 3 H,  $CH_3$ ) ppm.

**2-Amino-1-(ethoxycarbonyl)isoquinolinium Tosylate (3).** A solution of TSH (1.87 g, 10 mmol) in dichloromethane (40 mL) was added to a stirred solution of ethyl isoquinoline-1-carboxylate (1.01 g 10 mmol) in dichloromethane (15 mL) at room temperature. Stirring was continued for 5 h; then the product was precipitated by addition of ether (50 mL). The crude product was recrystallized from ethanol to give 3.45 g (89%) of cream-colored crystals, mp 144–146 °C.

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{20}N_2O_5S$  (388.45): C, 58.75; H, 5.17; N, 12.1. Found: C, 59.04; H, 5.19; N, 7.06. IR (KBr): 3220, 3110, 2980, 2990, 2940, 2910, 1740, 1200  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (TFA): 8.77 (d, 1 H, H-3), 8.47 (d, 1 H, H-4), 8.30 (m, 4 H, H-5,6,7,8), 7.92 (s, 2 H, H-2',6'-tosyl), 7.34 (m, 2 H, H-3',5'-tosyl), 4.92 (q, 2 H,  $CH_2$ ), 2.42 (s,  $CH_3$ -tosyl), 1.60 (t, 3 H,  $CH_3$ ) ppm.

**1-Amino-2-(ethoxycarbonyl)quinolinium Perchlorate (5).** This compound was prepared starting from ethyl quinoline-2-carboxylate (2.01 g, 10 mmol) using the above procedure with the following modification: the reaction mixture was evaporated to dryness, and to the aqueous solution of the residue (in 15 mL of water) was added 70% perchloric acid (3 mL). Recrystallization from ethanol gave 2.4 g (76%) of pale yellow crystals, mp 144–146 °C.

Anal. Calcd for  $C_{12}H_{13}ClN_2O_6$  (316.71): C, 45.51; H, 4.14; N, 6.65. Found: C, 45.73; H, 4.09; N, 8.63. IR (KBr): 3250, 3180, 3050, 3010, 2970, 2930, 1720, 1100  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (TFA): 9.4 (d, 1 H, H-4), 8.91 (d, 1 H, H-8), 8.63 (d, 1 H, H-3), 8.5–8.0 (m, 3 H, H-5,6,7), 4.78 (q, 2 H,  $CH_2$ ), 1.58 (t, 3 H,  $CH_3$ ) ppm.

**2-Amino-1-cyanoisoquinolinium Tosylate (21).** This compound was prepared from 1-cyanoisoquinoline (1.54 g, 10 mmol) according to the previous procedure. Yield: 2.7 g (79%) of beige crystals; mp 198–199 °C.

Anal. Calcd for  $C_{17}H_{15}N_3O_3S$  (341.40): C, 59.81; H, 4.43; N, 12.31. Found: 59.58; H, 4.13; N, 12.01. IR (KBr): 3200, 3080, 2900, 1200  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (TFA): 9.0 (d, 1 H, H-3), 8.66 (d, 1 H, H-4), 8.6–8.2 (m, 4 H, H-5,6,7,8), 7.84 (m, 2 H, H-2',6'-tosyl),

7.32 (m, 2 H, H-3',5'-tosyl), 2.41 (s, 3 H,  $CH_3$ -tosyl) ppm.

**1-Amino-2-cyanoquinolinium Perchlorate (27).** This compound was prepared from 2-cyanoquinoline (1.54 g, 10 mmol) by using the procedure described for compound 3; 1.7 g (63%) of beige crystals were obtained, mp 187–190 °C.

Anal. Calcd for  $C_{10}H_8ClN_3O_4$  (269.66): C, 44.54; H, 2.99; N, 15.58. Found: C, 44.52; H, 3.05; N, 15.53. IR (KBr): 3320, 3250, 3100, 3070, 2240, 1100  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (TFA): 9.36 (d, 1 H, H-4), 8.94 (d, 1 H, H-8), 8.7–8.1 (m, 4 H, H-3,5,6,7), 7.5 (broad, 2 H,  $NH_2$ ) ppm.

**2-Amino-3-(methoxycarbonyl)isoquinolinium Perchlorate (32a).** This compound was prepared from methyl isoquinoline-3-carboxylate<sup>30</sup> (1.87 g, 10 mmol) according to the previous procedure. The crude perchlorate salt was recrystallized from 50% aqueous methanol to yield 2.5 g, 75%; mp 159–160 °C.

Anal. Calcd for  $C_{11}H_{11}N_2O_6Cl$  (302.68): C, 63.92; H, 5.36; N, 13.55. Found: C, 63.66; H, 5.19; N, 13.20. IR (KBr): 3500–2800, 1710, 1610, 1410, 1110  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (TFA): 9.55 (s, 1 H, H-1), 9.10 (s, 1 H, H-4), 8.70–8.05 (m, 4 H, H-Ar), 4.20 (s, 3 H,  $CH_3$ ) ppm.

**2-Amino-3-(4-chlorobenzoyl)isoquinolinium Tosylate (32b).** This compound was prepared from 3-(4-chlorobenzoyl)isoquinoline (31b; 2.0 g, 7.5 mmol) by the previous procedure. Yield: 2.5 g (79%); mp 200–202 °C.

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{19}ClN_2O_4$  (422.88): C, 65.33; H, 4.53; N, 6.63. Found: C, 65.26; H, 4.37; N, 6.49. IR (KBr): 3300–2800, 1680  $cm^{-1}$ . NMR (TFA): 9.8 (s, 1 H, H-1), 8.5–7.1 (m, 13 H), 2.4 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

**2-Amino-3-[3-(trifluoromethyl)benzoyl]isoquinolinium Tosylate (32c).** This compound was prepared from 3-[3-(trifluoromethyl)benzoyl]isoquinoline (31c; 2.0 g, 6.6 mmol) by the previous procedure. Yield: 2.3 g (71%); mp 158–160 °C.

Anal. Calcd for  $C_{24}H_{19}F_3N_2O_4S$  (488.43): C, 59.01; H, 3.92; N, 5.74. Found: C, 58.85; H, 3.76; N, 5.61. IR (KBr): 3300–3200, 3030, 1670, 1620, 1600, 1560  $cm^{-1}$ .

**2-Amino-3-cyanoisoquinolinium Tosylate (32d).** This compound was obtained from 3-cyanoisoquinoline (1.54 g, 10 mmol)<sup>30</sup> by the previous procedure. Yield: 2.55 g (75%) of colorless crystals; mp 163–165 °C.

Anal. Calcd for  $C_{17}H_{15}N_3O_3S$  (341.40): C, 59.81; H, 4.42; N, 12.31. Found: C, 59.51; H, 4.18; N, 12.10. IR (KBr): 3300–3000, 2100, 1600, 1470, 1150  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$  + TFA): 10.3 (s, 1 H, H-1), 9.40 (s, 1 H, H-4), 8.70–8.05 (m, 4 H, H-Ar), 7.65 and 7.15 (AA'BB', 4 H, H-tosyl) ppm.

**Reactions of N-Amino Salts.** **1-Amino-2-carboxypyridinium Hydroxide Inner Salt (2).** A solution of 1-amino-2-(ethoxycarbonyl)pyridinium perchlorate (1a; 2.67 g, 10 mmol) in ethanol (54 mL) was refluxed with potassium carbonate (6.9 g, 50 mmol) for 20 min. The reaction mixture was filtered while hot and then cooled, and the separated crystals were filtered off. The crude product (0.95 g, 69%, mp 145–148 °C) was recrystallized from ethanol (40 mL) to give 0.6 g (43%) of colorless, small needles, mp 151–153 °C.

Anal. Calcd for  $C_6H_6N_2O_2$  (138.13): C, 52.17; H, 4.38; N, 20.28. Found: C, 51.69; H, 4.63; N, 19.74. IR (KBr): 3180, 3090, 3070, 3000, 2900, 1660, 1590, 1490, 1310  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 8.64 (m, 1 H, H-6), 8.41 (m, 1 H, H-3), 8.16 (m, 1 H, H-4), 7.90 (m, 1 H, H-5) ppm.

**8a,16a-Bis(ethoxycarbonyl)-7,8,15,16-tetrahydro-s-tetrazino[6,1-a:3,4-a']diisoquinoline (4).** A solution of sodium methoxide (114 mg, 2.1 mmol) in methanol (0.47 mL) was added to a stirred solution of 2-amino-1-(ethoxycarbonyl)isoquinolinium tosylate (3; 0.78 g, 2 mmol) at room temperature. After being stirred for 15 min, the crystals were filtered and recrystallized from dimethylformamide to give 0.22 g (51%) of pale yellow prisms, mp 197–199 °C.

Anal. Calcd for  $C_{24}H_{24}N_4O_4$  (432.49): C, 66.65; H, 5.59; N, 12.96. Found: C, 66.51; H, 5.76; N, 12.83. IR (KBr): 3220, 3090, 3060, 2990, 2970, 2945, 2900, 1720  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 7.76 (dd, 2 H, H-1,9), 7.4–6.8 (m, 6 H, H-2,3,4,10,11,12), 6.52 (d, 2 H, H-6,14), 5.32 (s, 2 H, N-H), 5.26 (d, 2 H, H-5,13), 4.17 (m, 4 H,  $CH_2$ ), 1.18 (t, 6 H,  $CH_3$ ) ppm.

**6a,14a-Bis(ethoxycarbonyl)-7,8,15,16-tetrahydro-s-tetrazino[1,6-a:4,3-a']diquinoline (6).** A suspension of 1-amino-2-(ethoxycarbonyl)quinolinium perchlorate (5; 0.64 g, 2 mmol) in water (10 mL) was stirred at room temperature with sodium

hydroxide (0.4 g, 5.0 mmol) in water (2 mL) for 5 min. Crystals separated that were then filtered, washed with water, and recrystallized from acetonitrile (3 mL) to give 0.18 g (42%) of yellow needles, mp 85–87 °C.

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{22}N_4O_4$  (432.49): C, 66.65; H, 5.59; N, 12.96. Found: C, 66.63; H, 5.69; N, 12.86. IR (KBr): 3210, 3100, 3050, 2980, 2920, 1650  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 8.80 (m, 2 H, H-1,9), 7.8–7.4 (m, 8 H, H-2,3,4,5,10,11,12,13), 6.80 (d, 4 H, H-6,14 and N-H), 4.38 (q, 4 H,  $CH_2$ ), 1.39 (t, 6 H,  $CH_3$ ) ppm.

**Reaction of 1-Amino-2-benzoylpyridinium Tosylate (7) with Sodium Methoxide; Formation of 1-Aminopyridinium Perchlorate (11).** A sodium methoxide solution prepared from sodium (108 mg, 2 mmol) in dry methanol (0.6 mL) was added at room temperature to a stirred solution of 1-amino-2-benzoylpyridinium tosylate (7; 0.37 g, 1 mmol) in dry methanol (10 mL). After being stirred for 10 min, the reaction mixture was treated with 70% perchloric acid (2 mL) and was evaporated to dryness. The residue was triturated with petroleum ether (3 × 10 mL) and the combined organic extracts were evaporated to dryness to give methyl benzoate (10a) as a colorless oil (70 mg, 51%); identified by comparison with an authentic sample).

The residue obtained from the petroleum ether treatment was then dissolved in water (20 mL), the solution was treated with charcoal, and the filtered clear solution was extracted with nitromethane (5 × 5 mL). The combined extracts were evaporated to dryness, the residue was dissolved in ethyl acetate (5 mL), and the precipitated crystals were filtered off. Recrystallization from acetonitrile–ether gave 40 mg (20%) of white needles, mp 198–201 °C (lit.<sup>29</sup> mp 203–204 °C).

Anal. Calcd for  $C_5H_7ClN_2O_4$  (194.58): C, 30.86; H, 3.63; N, 14.40. Found: C, 31.13; H, 3.84; N, 14.21. IR (KBr): 3170, 3100, 3040, 1610, 1500, 1480, 1100  $cm^{-1}$ .

**Reactions of 2-Amino-1-aryloisoquinolinium Salts 13a–c with Sodium Methoxide. General Procedure.** A solution of sodium methoxide (120 mg, 2.2 mmol) in methanol (0.55 mL) was dropped into a stirred suspension of the appropriate 2-amino-1-aryloisoquinolinium salt (13a–c; 2 mmol) in methanol (10 mL) at room temperature. Stirring was continued for 10 min and then water (10 mL) was added and the separated crystals were filtered off and washed with methanol. In each case, the same product (14) was obtained (from 13a, 0.24 g, 86%, mp 165–167 °C; from 13b, 0.21 g, 75%, mp 168–170 °C; from 13c, 0.23 g, 82%, mp 162–165 °C). This compound was found to be identical with the product prepared according to the literature from 2-aminoisoquinolinium perchlorate and base (lit.<sup>11</sup> mp 164–166 °C).

Treatment of the mother liquor obtained above with water (50 mL) and extraction with chloroform (3 × 10 mL) afforded an oily residue, which was then dissolved in petroleum ether (20 mL), treated with charcoal, filtered, and evaporated to yield benzoic ester derivative depending on which starting compound was used (from 13a, methyl benzoate, 0.15 g, 56%, oil; from 13b, methyl 4-chlorobenzoate, 0.22 g, 65%, mp 40–42 °C; from 13c, methyl 3-(trifluoromethyl)benzoate, 0.21 g, 60%, oil).

**Reaction of 1-Amino-2-(4-chlorobenzoyl)quinolinium Tosylate (15) with Sodium Methylate.** A solution of 1-amino-2-(4-chlorobenzoyl)quinolinium tosylate (15, 0.91 g, 2 mmol) in methanol (15 mL) and water (2 mL) was stirred at room temperature with a solution of sodium hydroxide (80 mg, 2 mmol) in water (0.5 mL) for 30 min. The precipitated crystals were filtered off and were recrystallized from benzene to give 0.16 g (55%) of pale yellow needles of 16; mp 152–154 °C (lit.<sup>11</sup> mp 151–152 °C). The mother liquor of the reaction was worked up as in the previous case to give 0.15 g (44%) of methyl 4-chlorobenzoate; mp 40–42 °C.

**1-Amino-3-(1-aminopyridin-1-ium-2-yl)pyrido[2,1-f]-as-triazinium Diperchlorate (20).** A. **Synthesis with Formamidinium Acetate.** 1-Amino-2-cyanopyridinium perchlorate (17, 0.22 g, 1 mmol) was stirred with formamidinium acetate (0.1 g, 1 mmol) in dry acetonitrile (5 mL) at room temperature for 5 h. Then 70% perchloric acid (0.5 mL) and water (15 mL) were added to the reaction mixture, which was then extracted with nitromethane (3 × 5 mL). The extracts were evaporated and recrystallized from a mixture of acetonitrile and ether to give 70 mg (32%) of colorless crystals, mp 287–289 °C.

Anal. Calcd for  $C_{12}H_{12}Cl_2N_6O_8$  (439.19): C, 32.82; H, 2.75; N, 19.14. Found: C, 33.14; H, 2.70; N, 18.99. IR (KBr): 3320, 3250,

3180, 3110, 3080, 3000, 2930, 2800, 2700, 1655, 1570, 1540, 1460, 1100  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$  +  $D_2O$ ): 9.53 (dd, 1 H, H-6'), 9.11 (dd, 1 H, H-3'), 9.01 (dd, 1 H, H-6), 8.87 (t, 1 H, H-4'), 8.71 (dd, 1 H, H-9), 8.56 (m, 1 H, H-5'), 8.53 (m, 1 H, H-8), 8.22 (m, 1 H, H-7) ppm.  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 158.46 (C-2), 155.84 (C-3), 144.04 (C-4'), 141.86 (C-6'), 140.38 (C-6), 140.34 (C-8), 139.63 (C-1), 130.94 (C-9), 130.02 (C-7), 129.95 (C-5'), 129.44 (C-9a), 124.415 (C-3') ppm.

B. **Synthesis with Potassium Hydroxide.** To a stirred solution of 1-amino-2-cyanopyridinium perchlorate (17) (0.22 g, 1 mmol) in 3 mL of acetonitrile was added dropwise a solution of potassium hydroxide (20 mg, 0.36 mmol) in ethanol (1 mL) in such a rate that every drop was added only after disappearance of the yellow color formed from the previous drop. Then 70% perchloric acid (0.1 mL) was added to the reaction mixture, and the resulting crystals were filtered off, and recrystallized from acetonitrile–ether to give 0.13 g (59%) of colorless crystals, mp 287–289 °C. This compound was found to be identical with the product obtained from 17 by the formamidinium acetate reaction described above.

**2-Amino-1,2-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (22).** A solution of 2-amino-1-cyanoisoquinolinium tosylate (21; 1.7 g, 5 mmol) in water (50 mL) was added to an aqueous 20% sodium hydroxide solution (10 mmol) dropwise at room temperature. The resulting solution was filtered and extracted with dichloromethane (3 × 30 mL). The combined extracts were dried on magnesium sulfate and evaporated and the residue was recrystallized from *n*-hexane to give 0.48 g (58%) of white needles, mp 100–102 °C (lit.<sup>22</sup> mp 102 °C).

Anal. Calcd for  $C_9H_9N_2O$  (160.18): C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49. Found: C, 67.73; H, 5.15; N, 17.69.

**1-Amino-1,2-dihydroquinolin-2(1H)-one (28).** A solution of 1-amino-2-cyanoquinolinium perchlorate (27; 0.54 g, 2 mmol) in water (20 mL) was added dropwise to a stirred solution of sodium hydroxide (0.8 g, 20 mmol) in water (4 mL) at room temperature. The solution was filtered and extracted with dichloromethane (3 × 15 mL). The residue obtained from the combined extracts was recrystallized from benzene–petroleum ether to give 0.11 g (34%) of colorless needles; mp 126–128 °C (lit.<sup>22</sup> mp 128 °C).

Anal. Calcd for  $C_9H_9N_2O$  (160.18): C, 67.49; H, 5.03; N, 17.49. Found: C, 67.65; H, 5.21; N, 17.35.

**2-(2-Aminoisoquinolinium-1-yl)[1,2,4]triazolo[5,1-a]isoquinoline Perchlorate (26).** A. **Synthesis with Formamidinium Acetate.** 2-Amino-1-cyanoisoquinolinium tosylate (21; 10.2 g, 30 mmol) was stirred with formamidinium acetate (3.1 g, 30 mmol) in dry acetonitrile (150 mL) at room temperature for 6 h. The solvent was evaporated, and the residue was dissolved in a mixture of water (40 mL) and ethanol (60 mL). Sodium perchlorate (20.0 g) and 70% perchloric acid (5 mL) were added to the solution, and the crystals were filtered and recrystallized from a mixture of acetonitrile (110 mL) and ether (50 mL) to give 4.6 g (74%) of beige needles, mp 213–215 °C.

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{14}ClN_5O_4$  (411.82): C, 55.42; H, 3.43; N, 17.01. Found: C, 55.88; H, 3.75; N, 17.15. IR (KBr): 3330, 3250, 3190, 3080, 1630, 1600, 1570, 1510, 1450, 1100  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 8.95 (d,  $J_{5,6} = 7.3$  Hz, 1 H, H-5), 8.82 (d,  $J_{3',4'} = 7$  Hz, 1 H, H-3'), 8.72 (d, 1 H, H-4'), 8.68 (s, 2 H,  $NH_2$ ), 8.66 (dd,  $J_{9,10} = 7.8$  Hz,  $J_{8,10} = 1.4$  Hz, 1 H, H-10), 8.40 (d,  $J_{6',6} = 8.2$  Hz, 1 H, H-5'), 8.33 (dd,  $J_{7,8} = 8.6$  Hz,  $J_{6',8} = 1$  Hz, 1 H, H-8'), 8.22 (dd,  $J_{7,8} = 8$  Hz,  $J_{7,9} = 1.1$  Hz, 1 H, H-7), 8.17 (t,  $J_{6',7} = 7$  Hz, 1 H, H-6'), 7.98 (t, 1 H, H-7'), 7.97 (t, 1 H, H-8), 7.92 (t,  $J_{8,9} = 7.5$  Hz, 1 H, H-9), 7.85 (d, 1 H, H-6) ppm.  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 151.48 (C-2), 149.75 (C-10b), 138.88 (C-1'), 134.43 (C-6'), 134.35 (C-4'), 132.21 (C-3'), 131.81 (C-7'), 131.41 (C-6a), 131.09 (C-8), 129.17 (C-9), 128.37 (C-8'), 127.86 (C-7), 127.63 (C-5'), 127.56 (C-4' and C-8'a), 125.43 (C-5), 123.91 (C-10), 121.18 (C-10a), 116.26 (C-6) ppm.

B. **Synthesis with Sodium Methoxide.** A solution of sodium methoxide (60 mg, 1.1 mmol) in methanol (0.3 mL) was added dropwise and very slowly (approximately within 20 min) to a solution of 2-amino-1-cyanoisoquinolinium tosylate (21; 0.34 g, 1 mmol) in methanol (10 mL). Stirring was continued for 3 h, then 70% perchloric acid (0.2 mL) and water (15 mL) were added, and the formed crystals were filtered off and were recrystallized from ethanol–ether to give 0.1 g (48%) of beige crystals found



be identical with the sample obtained as described in the previous procedure.

**6,14-Bis(methoxycarbonyl)-8,8a,16,16a-tetrahydro[1,2,4,5]tetrazino[6,1-a:3,4-a']diiisoquinoline (24).** 2-Amino-1-isoquinolinium tosylate (21; 0.68 g, 2 mmol) was added to stirred solution of triethylamine (2 g, 2.75 mL, 20 mmol) in acetonitrile (7 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 h, and the crystals were filtered and recrystallized from dimethylformamide to give 0.16 g (58%) of green crystals, mp 261–262 °C (lit.<sup>26</sup> mp 263–265 °C).

Anal. Calcd for  $C_{18}H_{12}N_4$  (284.33): C, 76.04; H, 4.25; N, 19.71. Found: C, 76.13; H, 4.12; N, 19.44. IR (KBr): 3090, 3050, 1610, 1530, 1480, 1440, 1420, 1310  $cm^{-1}$ .

**6,14-Bis(4'-chlorobenzoyl)-8,8a,16,16a-tetrahydro[1,2,4,5]tetrazino[6,1-a:3,4-a']diiisoquinoline perchlorate (29).** 1-Amino-2-cyanoquinolinium perchlorate (27; 0.8 g, 4 mmol) was stirred in dry acetonitrile (20 mL) with dimethylaminium acetate (0.4 g, 4 mmol) at room temperature for 1 h. The reaction mixture was treated with 70% perchloric acid (10 mL), it was warmed up to boiling, mixed then with ether (10 mL), and cooled, and the precipitated crystals were recrystallized from a mixture of acetonitrile (15 mL) and water (1 mL) to give 0.1 g (38%) of beige crystals, mp 290–292 °C.

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{14}ClN_5O_4$  (411.82): C, 55.42; H, 3.43; N, 19.01. Found: C, 55.92; H, 3.71; N, 16.94. IR (KBr): 3260, 3090, 3040, 1640, 1610, 1540, 1445, 1080  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 9.07 (s, 2 H,  $NH_2$ ), 9.07 (d,  $J_{3,4'} = 8.8$  Hz, 1 H, H-4'), 8.98 (d, 1 H, H-3'), 8.78 (d,  $J_{7,8'} = 9$  Hz, 1 H, H-8'), 8.68 (d,  $J_{8,9} = 8.4$  Hz, 1 H, H-9), 8.44 (dd,  $J_{5,6'} = 8.3$  Hz,  $J_{5,7'} = 1.4$  Hz, 1 H, H-5'), 8.38 (dd,  $J_{4,5} = 9.5$  Hz, 1 H, H-5), 8.30 (t,  $J_{6,7'} = 7.1$  Hz, 1 H, H-7'), 8.23 (dd,  $J_{6,7} = 8$  Hz,  $J_{6,8} = 1.2$  Hz, 1 H, H-6), 8.07 (t, 1 H, H-6'), 8.04 (dd, 1 H, H-4), 7.99 (t,  $J_{7,8} = 7.2$  Hz, 1 H, H-8), 7.79 (t, 1 H, H-7) ppm.  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 154.11 (C-2), 148.70 (C-3a), 140.63 (C-4'), 138.30 (C-2'), 136.86 (C-8'a), 134.99 (C-7'), 133.93 (C-5), 130.08 (C-9a), 131.27 (C-8), 130.65 (C-6'), 129.69 (C-5'), 129.40 (C-6), 129.24 (C-4'a), 127.54 (C-7), 123.64 (C-5a), 121.97 (C-3'), 117.79 (C-8'), 115.79 (C-9), 114.19 (C-4) ppm. Result of the mononuclear NOE difference experiment: irradiation at the  $NH_2$  protons at 9.60 ppm resulted in a 16% intensity enhancement at 8.78 ppm.

**6,14-Bis(3'-trifluoromethylbenzoyl)-8,8a,16,16a-tetrahydro[1,2,4,5]tetrazino[6,1-a:3,4-a']diiisoquinoline (30).** Triethylamine (1.0 g, 9.36 mL, 10 mmol) was added to a solution of 1-amino-2-cyanoquinolinium perchlorate (27; 0.27 g, 1 mmol) in acetonitrile (5 mL) at room temperature. After stirring for 3 h, water (15 mL) was added to the reaction mixture and the precipitated crystals were filtered off, washed with water, and recrystallized from a mixture of acetonitrile (5 mL) and dimethylformamide (1 mL) to give 50 mg (35%) of beige needles of 30; mp 278–281 °C (lit.<sup>26</sup> mp 271–272 °C).

Anal. Calcd for  $C_{18}H_{12}N_4$  (284.33): C, 76.04; H, 4.25; N, 19.71. Found: C, 75.71; H, 4.02; N, 20.18.

**General Procedure for Preparation of Dimers 33a–d.** To a solution or suspension of the appropriate *N*-amino salt 32 (3.0 mmol) was added a 0.4 N sodium hydroxide solution in methanol (10 mL, 3.6 mmol) with stirring. The product precipitated im-

mediately and was filtered off in 5 min. Recrystallization from dimethylformamide afforded crystalline needles.

**6,14-Bis(methoxycarbonyl)-8,8a,16,16a-tetrahydro[1,2,4,5]tetrazino[6,1-a:3,4-a']diiisoquinoline (33a).** Yield: 0.44 g (72%), mp 255–257 °C, colorless needles.

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{20}N_4O_4$  (404.43): C, 65.34; H, 4.98; N, 13.85. Found: C, 65.09; H, 4.75; N, 13.79. MS:  $m/z$  404 ( $M^+$ ). IR: 3280, 3060, 3000, 2930, 1700, 1600, 1470, 1430, 1410  $cm^{-1}$ .

**6,14-Bis(4'-chlorobenzoyl)-8,8a,16,16a-tetrahydro[1,2,4,5]tetrazino[6,1-a:3,4-a']diiisoquinoline (33b).** Yield: 0.56 g (66%), mp >300 °C, yellow needles.

Anal. Calcd for  $C_{32}H_{22}N_4O_2Cl_2$  (565.47): C, 67.97; H, 3.92; N, 9.91. Found: C, 67.81; H, 3.78; N, 9.80. MS:  $m/z$  565 ( $M^+$ ). IR (KBr): 3280, 3080, 1640, 1580, 1460, 1430  $cm^{-1}$ .

**6,14-Bis[3'-(trifluoromethyl)benzoyl]-8,8a,16,16a-tetrahydro[1,2,4,5]tetrazino[6,1-a:3,4-a']diiisoquinoline (33c).** Yield: 0.55 g (58%), mp 214–216 °C, yellow needles.

Anal. Calcd for  $C_{34}H_{22}F_6N_4O_2$  (632.58): C, 64.56; H, 3.51; N, 8.86. Found: C, 64.38; H, 3.30; N, 8.81. MS:  $m/z$  632 ( $M^+$ ). IR (KBr): 3280, 3080, 1640, 1560, 1460, 1430  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 8.29 (d, 1 H, H-4'), 8.19 (s, 1 H, H-2'), 8.00 (d, 1 H, H-6'), 7.79 (t, 1 H, H-5'), 7.20 (t, 1 H, H-3), 7.06 (d, 1 H, H-4), 7.00 (t, 1 H, H-2), 6.45 (d, 1 H, H-1), 5.99 (d, 1 H, H-9a), 5.72 (d, 1 H, H-8), 5.66 (s, 1 H, H-5) ppm.

**6,14-Dicyano-8,8a,16,16a-tetrahydro[1,2,4,5]tetrazino[6,1-a:3,4-a']diiisoquinoline (33d).** Yield: 0.35 g (69%), mp 246–248 °C, colorless crystals.

Anal. Calcd for  $C_{20}H_{14}N_6$  (338.38): C, 70.99; H, 4.17; N, 24.84. Found: 70.85; H, 3.98; N, 24.61. MS:  $m/z$  338 ( $M^+$ ). IR (KBr): 3280, 3070, 2210, 1600, 1470, 1430  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 7.40–7.18 (m, 4 H, H-1,2,3,4), 6.44 (s, 1 H, H-5), 6.35 (d, 1 H, H-9a), 5.93 (d, 1 H, H-8) ppm.

**Acknowledgment.** Thanks are due to Dr. L. Párkányi for the X-ray analysis.

**Registry No.** 1a, 82319-27-5; 1b, 120332-65-2; 2, 120332-59-4; 3, 120332-60-7; 3 (free base), 50458-78-1; 4, 120332-61-8; 5, 120332-63-0; 5 (free base), 4491-33-2; 6, 120332-64-1; 7, 82319-60-6; 10a, 93-58-3; 10b, 1126-46-1; 10c, 2557-13-3; 11, 28460-20-0; 12c, 120332-66-3; 13a, 97110-14-0; 13b, 82319-68-4; 13c, 120332-85-6; 14, 31436-50-7; 15, 82319-82-2; 16, 7184-52-3; 17, 120332-67-4; 20, 120332-69-6; 21, 120332-71-0; 21 (free base), 1198-30-7; 22, 66193-87-1; 24, 226-65-3; 26, 120332-73-2; 27, 120332-75-4; 27 (free base), 1436-43-7; 28, 26539-38-8; 29, 120332-77-6; 30, 13090-26-1; 31a, 27104-73-0; 31b, 82319-66-2; 31c, 120332-79-8; 31d, 26947-41-1; 32a, 120360-47-6; 32b, 82319-29-7; 32c, 120332-81-2; 32d, 120332-83-4; 33a, 120332-78-7; 33b, 120332-86-7; 33c, 120332-87-8; 33d, 120332-88-9; 3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br, 401-78-5; 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br, 106-39-8.

**Supplementary Material Available:** Atomic coordinate table for 26 (1 page). Ordering information is given on any current masthead page.

Synthesis and Circular Dichroism of some trans-  
5,5a,6,7,8,9,9a,10-Octahydrobenzo[g] quinoxalines  
(Octahydrobenzo[g] quinoxalines)

by

Günther Snatzke<sup>\*</sup>,<sup>1</sup> and György Hajós<sup>2</sup>

Lehrstuhl für Strukturchemie, Ruhruniversität

D 4630 Bochum (GFR), Postfach 10 21 48

Abstract - Starting from trans-decalone-2 several optically active pyrazine derivatives with chiral second sphere have been prepared. The cd of the parent compound, 5,5a,6,7,8,9,9a,10-octahydrobenzo[g] quinoxaline (+)-VII reveals four Cotton effects (in isooctane: band I at 327 nm, band II at 270 nm, band III at 228 nm, band IV at 210 nm) which could be assigned to transitions to the following excited states:  $^1B_{3u}$ ,  $^1B_{2u}$ ,  $^1B_{2g}$ , and  $^1B_{1u}$ . The signs of these Cotton effects can be correlated with those of related octahydroanthracenes and ketones with chiral second sphere. The cd spectra of the mono and diprotonated compound support this assignments. The cd spectra of several 2-substitution products are given.

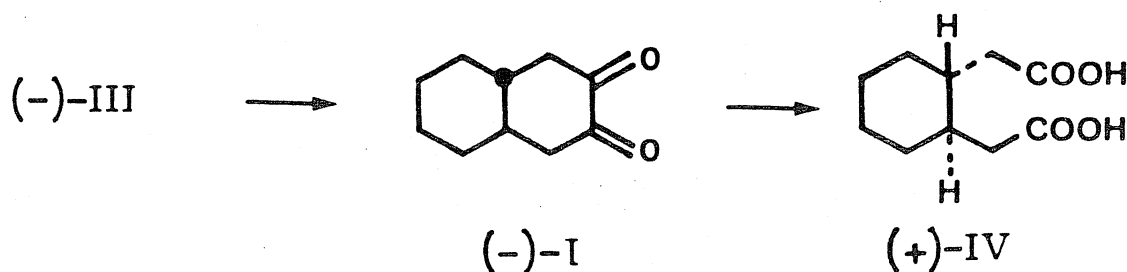
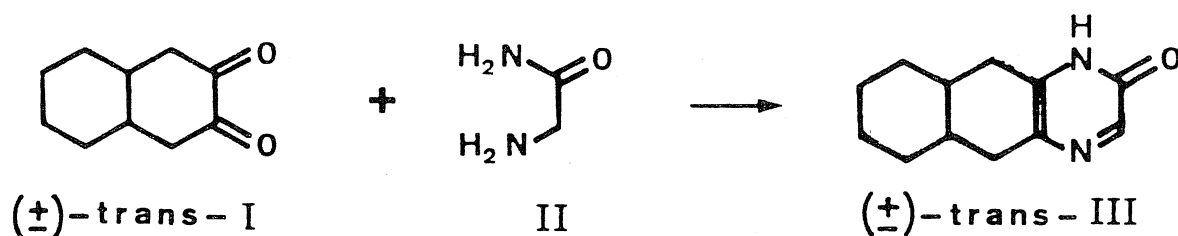
-----  
1,2,3,4,4a,9,9a,10-trans-Octahydro anthracenes have  
been found to be particularly useful during our studies of

<sup>1</sup> Cordially dedicated to Prof. Dr. Ken-ichi Takeda on occasion  
of his 70<sup>th</sup> birthday.

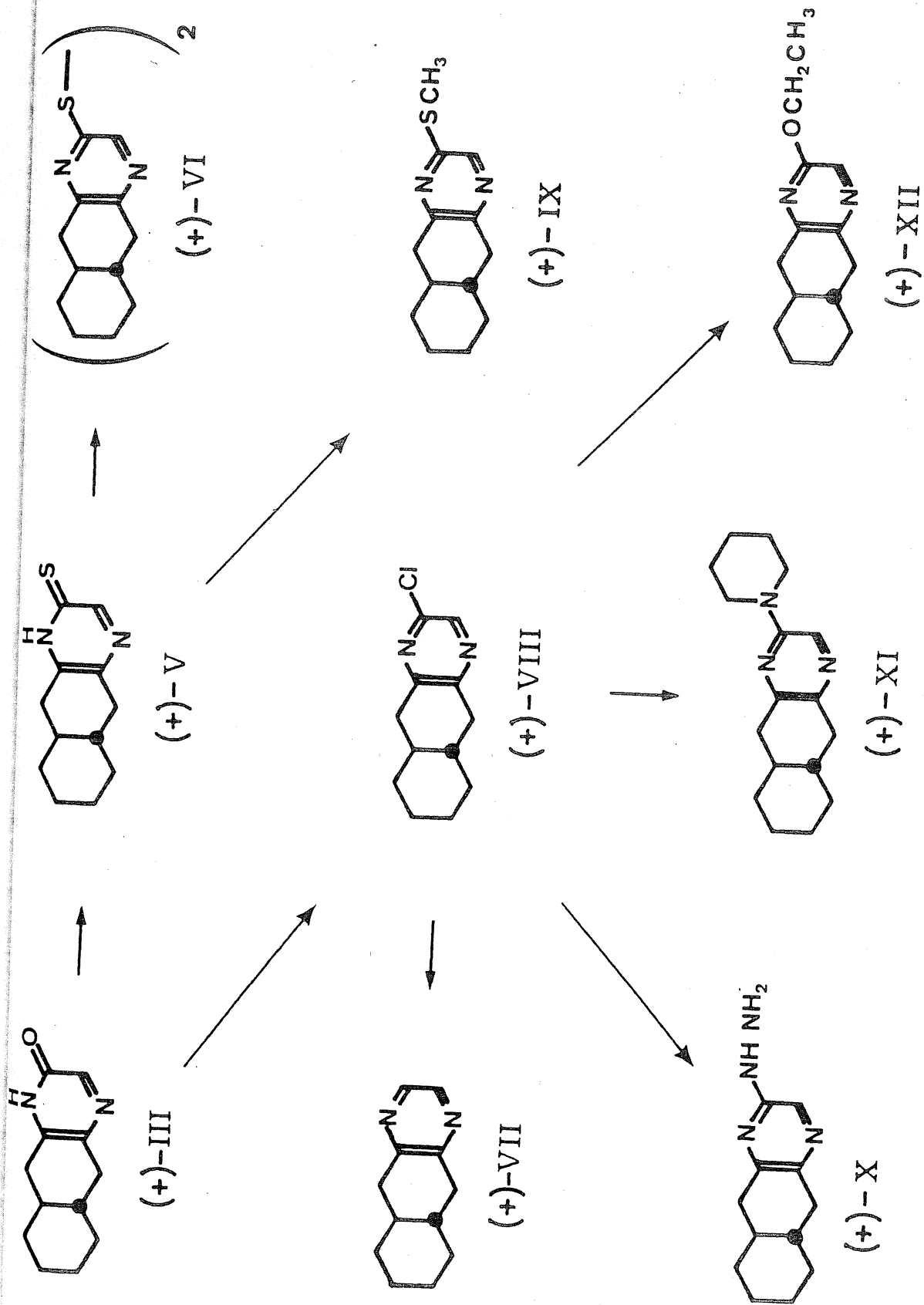
<sup>2</sup> 1974/5 DFG-stipendiate in Bochum. Permanent address: Central  
Chemical Research Institute of the Hungarian Academy of  
Sciences, Budapest.

chiroptical properties of benzene derivatives with a chiral second sphere (1-4). We have now applied this same scheme to the pyrazine chromophore and describe here synthesis and cd of the parent compound and several of its derivatives.

Synthesis. - rac-trans-Decalin-2,3-dione (I) was synthesized from rac-trans-decalone-2 according to Ganapathi (5) by oxidation with  $\text{SeO}_2$ . The decalone was obtained from rac-trans-decalol-2 with  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  as described by Nikitin (6), and this in turn was prepared from commercial "decahydronaphthol" (Aldrich) by the Raney-nickel procedure published by Fernandez et al. (7). Reacting ( $\pm$ )-I with glycine amide in similar manner as described for analogous compounds (8) gave in very good yield the rac-trans-decahydrobenzo[g]quinoxalin-2-one ( $\pm$ )-III, which is basic enough to allow resolution via its salt with (+)-camphor-10-sulphonic acid. The (+)-enantiomer was thus prepared in optically pure state, and this







material was used for most of the further reactions. From the mother liquors of crystallization the (-)-enantiomer of appr. 25% enantiomeric purity was obtained, which was used to determine the absolute configuration by degradation to a known compound.

To this end (-)-III was hydrolyzed with 16% aqueous HBr to give (-)-I, which was oxidized according to Ganapathi (5) with alkaline  $H_2O_2$  to the (+)-trans-cyclohexane diacetic acid (+)-IV of 6% enantiomeric purity (cf. 9). This (+)-diacid is known (9) to have (1R,2R)-chirality, so this settles the absolute configuration of (-)-III to be of (5aR,9aR)-configuration, furthermore laevorotatory trans-decalin-2,3-dione must be the S-isomer.

The amide grouping of (+)-III was transferred into the thiono analogue (+)-V with  $P_2S_5$ ; its oxidation led to the disulphide (+)-VI, alkylation with  $CH_3I$  gave the methylmercapto derivative (+)-IX. The parent compound of this series could be obtained by reacting first (+)-III with  $PCl_5$  to the chloro derivative (+)-VIII, which by catalytic hydrogenation over Pd/C gave (+)-VII. The chloro atom of (+)-VIII could also be exchanged by known procedures (8) for other groups, leading thus to the hydrazine derivative (+)-X, the N-piperidine compound (+)-XI, and the ethoxy derivative (+)-XII. The structures of these compounds follow from the mode of their preparation and their spectral characteristics.

Circular Dichroism. - The electronic spectra of pyrazine and its derivatives have been extensively investigated (e.g. 10-17) and several theoretical calculations have been published (e.g. 18-20). The best assignment of filled orbitals seems to be that of Gleiter et al. (21) which is based on the application of Koopman's theorem to the photoelectron spectrum. Not considering the low-lying  $\sigma$ -orbitals the following sequence (rising orbital energy) has been proposed:  $\pi_1(b_{3u})$ ,  $\pi_2(b_{2g})$ ,  $n^-(b_{1u})$ ,  $\pi_3(b_{1g})$ , and  $n^+(a_g)$ . The LUMO is  $\pi_4^*(b_{3u})$  (Fig. 1). For simplicity all symmetry labels used are those for point group  $D_{2h}$  even if the pyrazine molecule is substituted.

In a hydrocarbon solvent like isooctane the first band system with clearly visible fine structure around 320 nm has been called the "sharp system" and is ascribed to the  $n^+ \rightarrow \pi_4^*$  ( ${}^1A_g \rightarrow {}^1B_{3u}$ ) transition which is allowed and x-polarized (perpendicular to the plane of the ring). In more polar solvents the fine structure is washed out completely and the band is blueshifted, indicating its  $n \rightarrow \pi^*$  nature. The second band system around 260 nm shows less pronounced fine structure and is called the "diffuse system". It is assigned the  $\pi_3 \rightarrow \pi_4^*$  ( ${}^1A_g \rightarrow {}^1B_{2u}$ ) transition and is scarcely depending on the choice of the solvent. A band at still shorter wavelengths (around 195 nm) has been assigned the  $\pi_2 \rightarrow \pi_4^*$  ( ${}^1A_g \rightarrow {}^1B_{1u}$ ) transition. Monoprotonation leads to a pyridine-like spectrum (10) whereas in conc.  $H_2SO_4$  double protonation takes place and only one broad and very

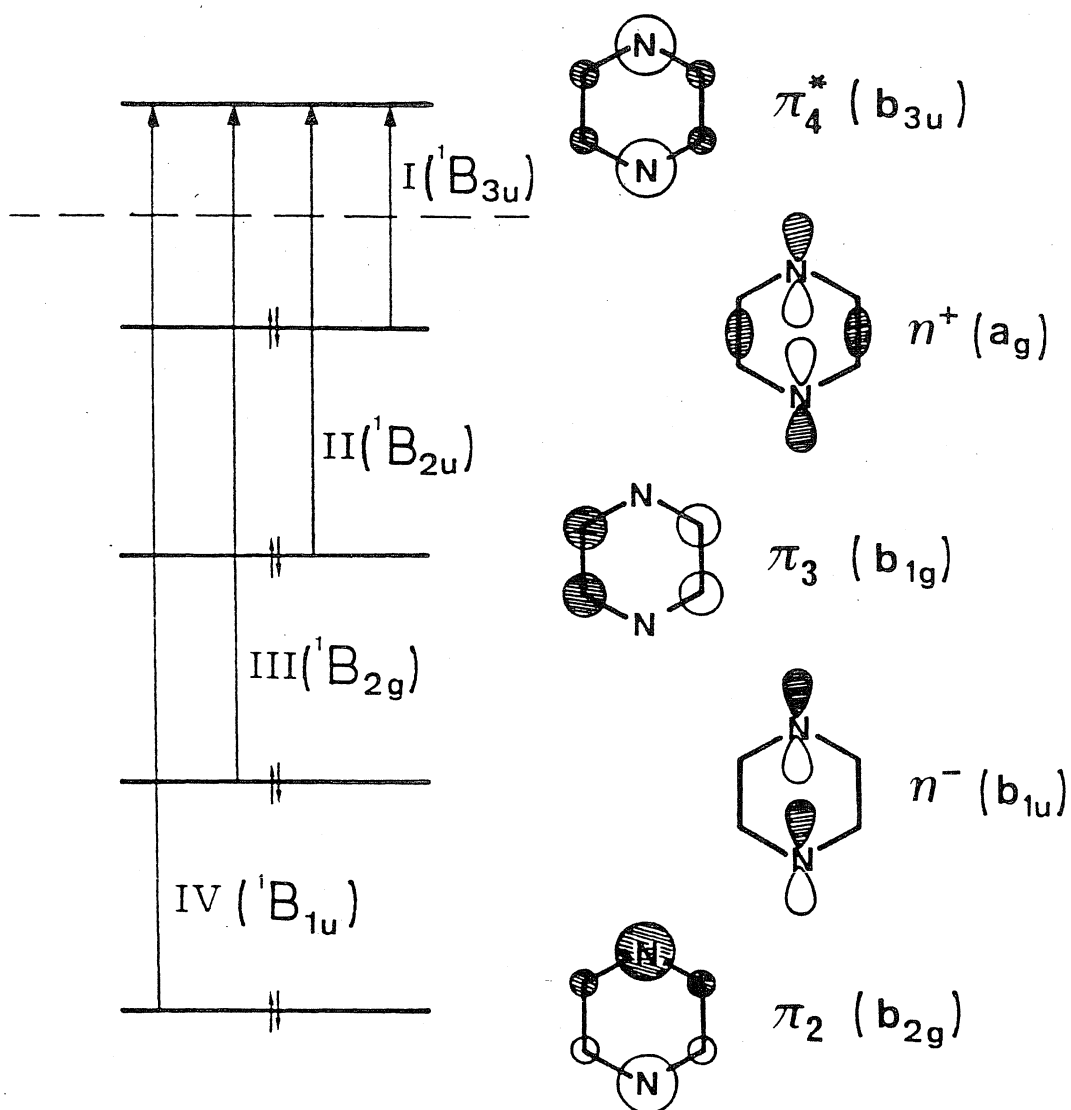
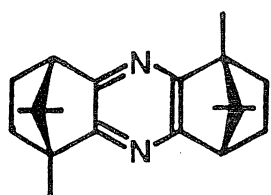
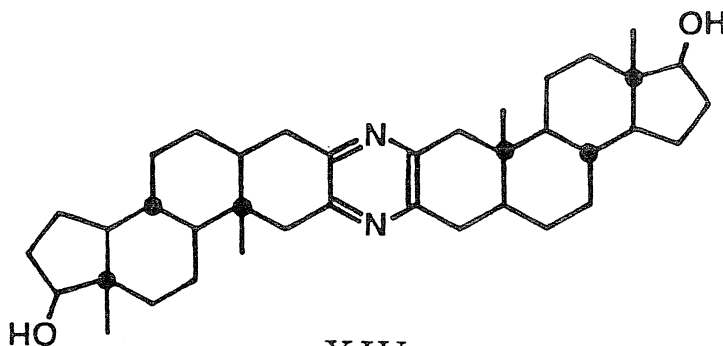


Fig. 1. Schematic drawing of the four highest occupied MOs and the LUMO of pyrazine. Arrows indicate the transitions as assigned to cd bands I..IV. Orbital mixing is neglected.

intense band is found around 286 nm (10). Though transition energies and orbital energies do not parallel each other one nevertheless is tempted to place the  $n \rightarrow \pi_4^*$  ( $^1A_g \rightarrow ^1B_{2g}$ ) transition also between 200 and 300 nm. This is, however, electrically dipole forbidden and there seems no chance to localize it in a spectrum in solution, though occasionally its direct or indirect identification in gas or matrix spectra (e.g. 22) has been claimed. As this transition on the other hand is magnetically dipole allowed it should be looked for in the cd spectrum.



XIII



XIV

The cd spectra of two simple optically active pyrazine derivatives XIII and XIV have been published (23). They have been recorded only in polar solvents and revealed two to three bands, which were assigned to the transitions to the  $^1B_{3u}$ ,  $^1B_{2u}$ , and  $^1B_{1u}$  states, resp. We have run the cd spectrum of (+)-VII in several solvents (Fig. 2, Table 1) and find four band systems, three of which correspond to the uv bands mentioned above. In isooctane at 327 nm in both the cd and the uv spectrum (Fig. 3) the O-O band of the "sharp system" ( $^1A_g \rightarrow ^1B_{3u}$ ; band I) is found, followed by three

more fine structure peaks (splitting appr.  $600\text{ cm}^{-1}$ ). The "diffuse system" ( ${}^1A_g \rightarrow {}^1B_{2u}$ ; band II) shows up around 270 nm (three fine structure peaks), and around 210 nm another cd band (band IV) is discernible, which corresponds to the 206 nm uv band and can be assigned the  ${}^1A_g \rightarrow {}^1B_{1u}$  transition. In between these two latter bands another cd band (band III), actually the strongest one in the spectrum, appears at 228 nm, where the uv spectrum has just its minimum. Obviously this band corresponds to an electric dipole forbidden but magnetic dipole allowed transition, and so we assign it therefore the above mentioned  $n \rightarrow \pi_4^*$  ( ${}^1A_g \rightarrow {}^1B_{2g}$ ) transition. In more polar solvents band I loses its fine structure and is blueshifted as expected, whereas band II is scarcely influenced in its position and shape; also band III shows only slight hypsochromy. In the protic solvent hexafluoro acetone hydrate cd band I is so strongly blueshifted that it is seen only as some fine structure overlaying the long wavelength wing of cd band II; its shape suggests that even the sign has changed. This makes it difficult to compare our cd spectra with that of XIII (23) which was measured in methanol solution.

Monoprotonation (TFA in acetonitril) leads to complete loss of band I and also drastically reduces the rotational strength of band III, whereas band II is shifted bathochromically in agreement with the known uv behaviour (10). This band in cd reveals a shoulder which coincides with the maximum in the uv spectrum thus suggesting that one n-orbital is still available for an  $n \rightarrow \pi^*$  transition. Double protonation

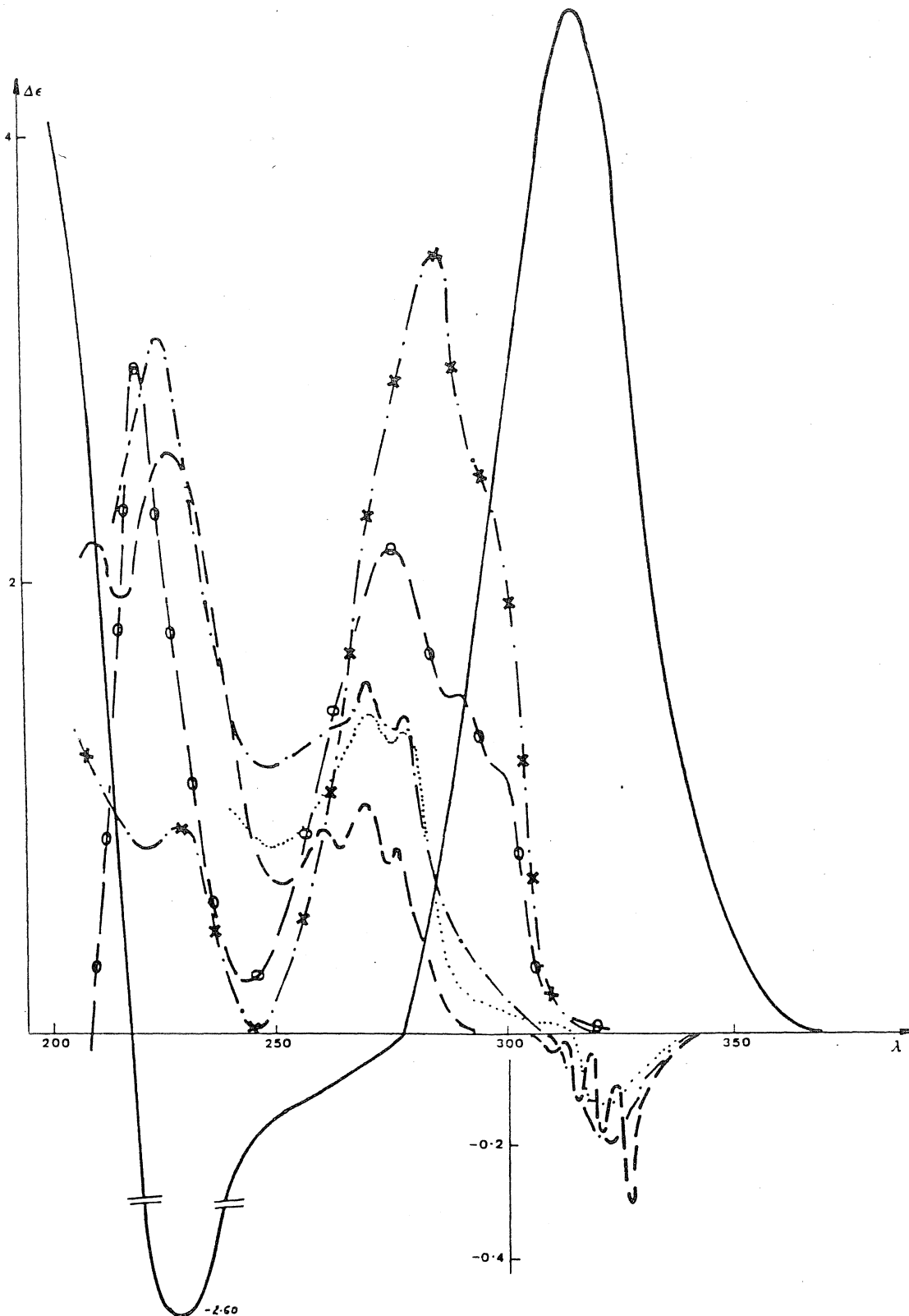


Fig. 2 cd spectra of (+)-VII in different solvents.

- - - - - isooctane; - · - · - · - acetonitril;  
 ×·×·×·×·× TFA in acetonitril; θ - θ - θ hexafluoro-  
 acetone hydrate; ········ chloroform;  
 ————— conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> . Enlarged scale valid only for  
 negative bands above 300 nm.

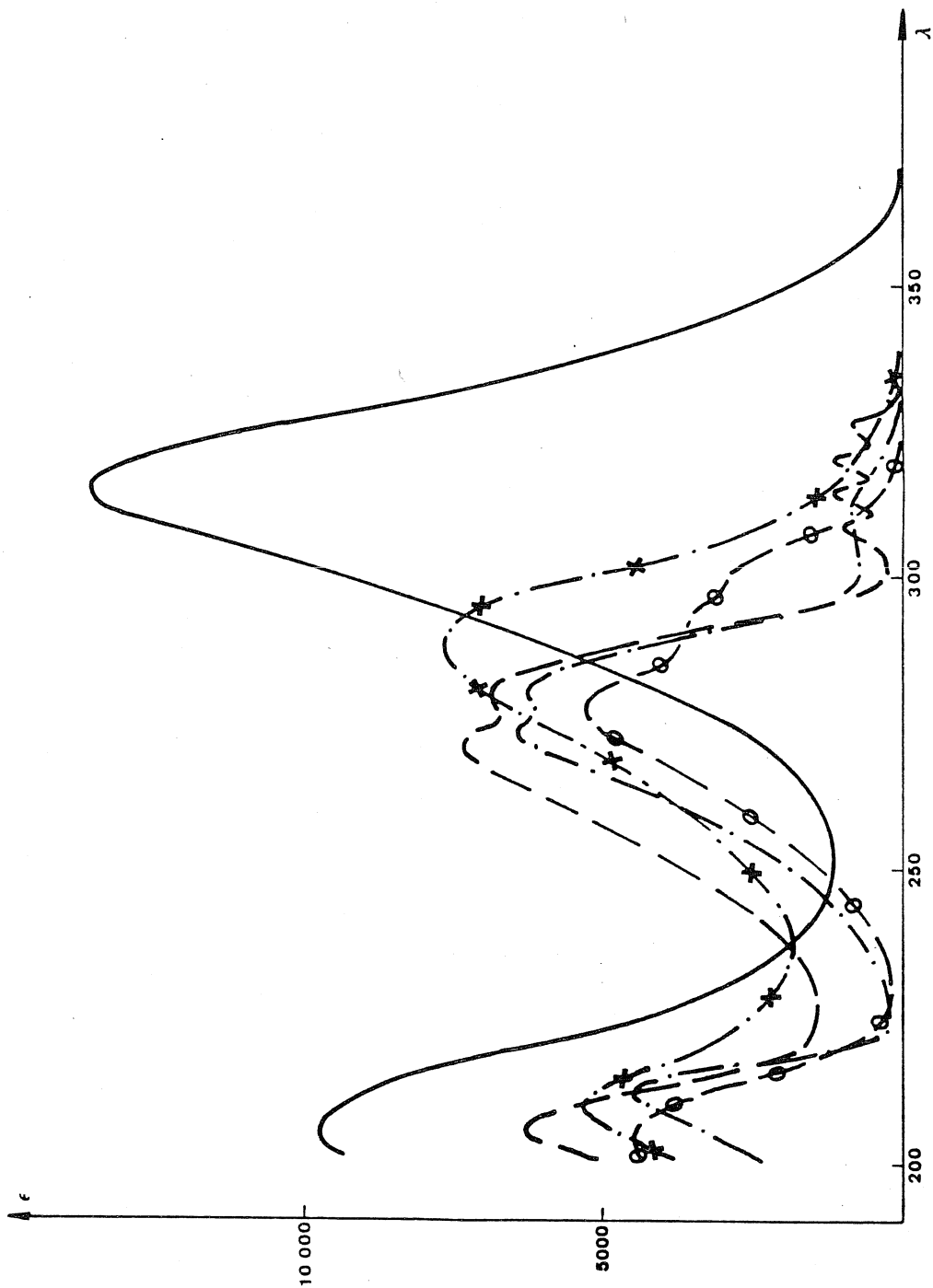


Fig. 3 uv spectra of (+)-VII in different solvents.

- - - - isooctane; - · - · - acetone nitril;  
· · · · · TFA in acetone nitril; ◊ - ◊ - ◊ hexafluoro-  
acetone hydrate; ——— conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.



Table 1.

cd of optically active pyrazine derivatives

Compound	solvent	$\lambda_{\max}$ ( $\Delta\epsilon$ )
(+)-III	ethanol	341 (+0.58), 309 (+0.78), 237 (+1.51), 205 (+1.98)
	ethanol + NaOH	333 (+1.10), 226 (+1.96), 210 (+2.03)
	ethanol +TFA	336 (+0.58), 310 (+0.77), 237 (+1.54), 203 (+1.9)
(+)-V	ethanol	430 (+0.52), 321 (-0.11), 296 (+1.00), 250 (+0.70)
	ethanol + NaOH	366 (+0.87), 283 (+1.19)
(+)-VI	acetonitril	321 (+1.26), 309 (+1.28), 299 (+1.34), 226 (+3.47)
	acetonitril +TFA	316 (+1.87), 311 (+1.90), 297 (+2.08), 228 (+3.76)
(+)-VII	isooctane	327 (-0.30), 321 (-0.17), 316 (-0.12), 309 (-0.04), 277 (+0.82), 270 (+1.00), 261 (+0.86), 227 (+2.58), 211 (+2.19)
	acetonitril	324 (-0.20), 277 (+2.51), 270 (+2.76), 263sh (+2.30), 226 (+5.55)
	acetonitril +TFA	305sh(+1.92), 286 (+3.75), 227 (+1.0)
	chloroform	326 (-0.14), 322 (-0.12), 295sh (+0.2), 279 (+1.32), 272 (+1.38)
	hexafluoroace- tone hydrate	300sh(+1.13), 291 (+1.51), 275 (+2.14), 220(+2.98)
	conc. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	316 (+4.64), 227 (-2.60)

(Table 1, continued)

(+) -VIII	isooctane	316 (-0.16), 303 (+0.48), 296 (+0.57) 281 (+1.28), 218 (+3.87)
	acetonitril	317 (-0.07), 281 (+1.48), 221 (+4.00)
	acetonitril + TFA	296 (+1.13), 282 (+1.35), 221 (+3.13)
(+) -IX	isooctane	327 (+0.93), 251 (+1.01), 222 (+2.58), 206 (-0.7)
	acetonitril	327 (+0.88), 298 (+0.30), 247 (+0.64), 224 (+1.83)
	acetonitril + TFA	368 (+0.62), 306 (+0.51), 246 (+0.81)
(+) -X	acetonitril	333 (+0.98), 328 (+0.99), 215 (+3.67)
	acetonitril + TFA	341 (+0.57), 297 (+0.71), 237sh (+0.18), 218 (+1.4)
	ethanol	336 (+0.91), 237sh (+0.34), 214 (+3.40)
(+) -XI	isooctane	342 (+1.00), 243 (+1.63), 220 (+4.20)
	acetonitril	354 (+0.88), 246 (+1.47), 220 (+4.09)
	acetonitril + TFA	353 (+0.75), 245 (+1.17), 222 (+3.31)
(+) -XII	acetonitril	306 (+1.32), 285sh (+0.90), 213 (+3.85)
	acetonitril +TFA	321 (+1.79), 296sh (+1.46), appr. 208 (+2.23)

in conc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  increases not only  $\epsilon$  but also  $\Delta\epsilon$  for the strongly redshifted band II, again in agreement with known similar shifts recorded for pyrazine (10) and the optically active compounds XIII and XIV (23). A band at 227 nm in this solvent corresponds most probably to a higher energy transition not accessible in the neutral solution.

The sign of the cd band I is negative, all other three cd bands have positive  $\Delta\epsilon$  values, and these correlation between chirality of the second sphere and the sign of the Cotton effects can be explained on the basis of the following simple symmetry arguments. (+)-VII is comparable to a p-disubstituted octahydroanthracene as shown in Fig. 4. Bands II and IV of a pyrazine correspond to the  ${}^1\text{B}_{2u}$  and  ${}^1\text{B}_{1u}$  bands of benzene, the chromophore of the carbocyclic reference compound. With the same absolute configuration these two cd bands are indeed positive in both compounds (1).

The other two transitions (bands I and III) commence at n-orbitals and can thus be compared with the carbonyl  $n \rightarrow \pi^*$  transition. Actually the point group of VII is  $\text{C}_2$ , so one has to compare its cd with that of a cycloalkanone in the twist conformation with the C=O in the "point" of the twist (Fig. 4). The  $n^-$ -orbital has the same symmetry as the n-orbital of the carbonyl, and  $\pi_4^*$  belongs to the same irreducible representation as the  $\pi^*$ -orbital of the ketone. With the absolute configuration of the second spheres identical (Fig. 4) the corresponding cd bands should have the same sign, and exactly this is found: cd band III is positive for (+)-VII and positive for a twisted

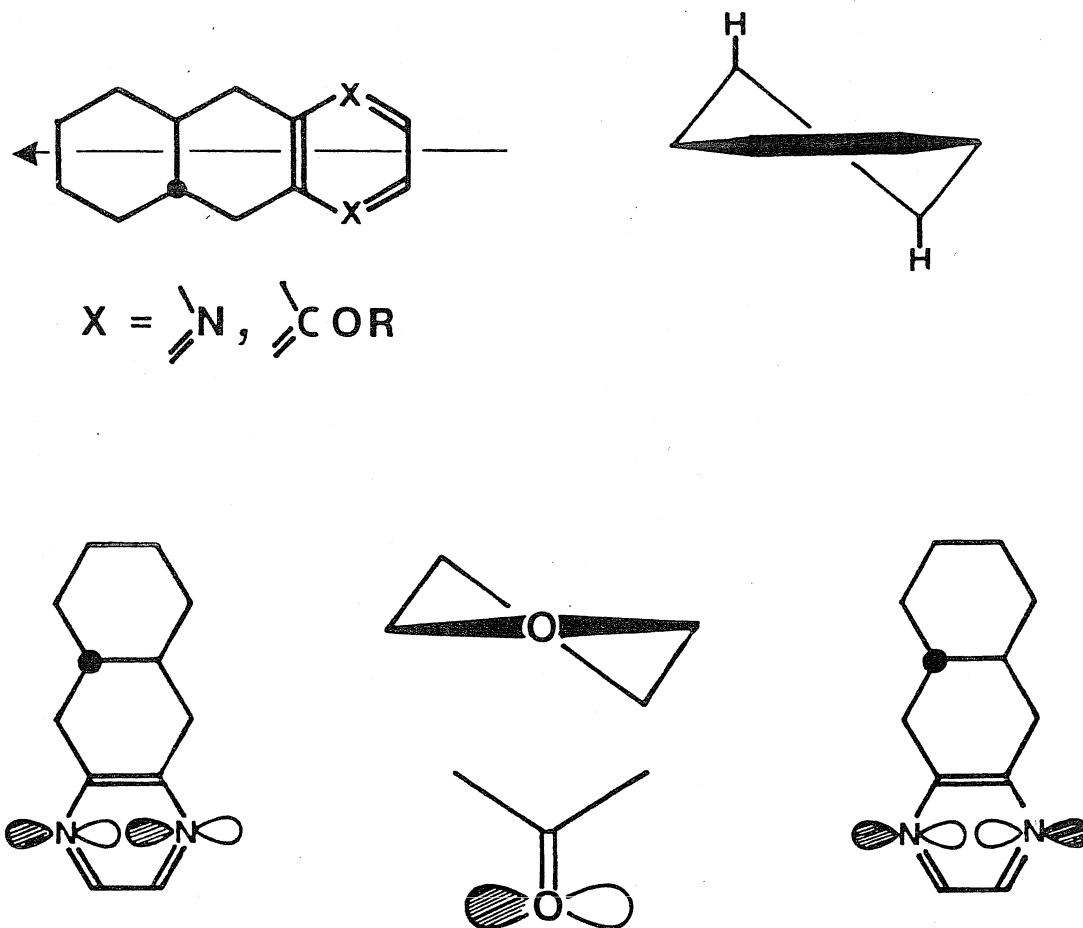


Fig. 4. Correlation between chirality of second sphere and signs of Cotton effects of (+)-VII.

Top: projection of (+)-VII and a p-disubstituted octahydroanthracene along the arrow. The thick bar represents the double bond of the middle cyclohexene ring.

Bottom: Comparison of the symmetries (point group  $C_{2v}$ ) of n-orbitals. Left:  $n^-(b_2)$ -orbital of (+)-VII. Middle:  $n(b_2)$ -orbital of a ketone (projection along O towards C for a twisted alkanone (above)). Right:  $n^+(a_1)$ -orbital of (+)-VII. The  $\pi_4^*$ -orbital of (+)-VII and the  $\pi^*$ -orbital of a ketone belong to the irreducible representation  $b_1$  in  $C_{2v}$ .

cycloalkanone of same chirality of the second sphere (24).

Because of the sum rule for cd bands (25) the other  $n \rightarrow \pi^*$  band, terminating at the same  $\pi^*$ -orbital, should have opposite sign, i.e. a negative one, as is indeed found for (+)-VII.

It is interesting now to compare the transition energies as obtained experimentally for (+)-VII in isooctane with those calculated for the unsubstituted pyrazine (Table 2). One calculation places indeed the  ${}^1A_g \rightarrow {}^1B_{2g}$  transition higher than the  ${}^1A_g \rightarrow {}^1B_{2u}$  transition as assigned here. Another transition calculated of similar energy, viz.  $n^+ \rightarrow \pi_5^* ({}^1A_g \rightarrow {}^1A_u)$  cannot correspond to the observed strong cd band III as it lacks both an electric and a magnetic transition moment.

Table 2.

## Transition energies for pyrazines

State	Transition energy (eV)		
	calc. (20) (for pyrazine)	calc. (19)	found for (+)-VII in cd
${}^1B_{3u} (n^+ \rightarrow \pi_4^*)$	3.91	4.22	3.79 (band I)
${}^1B_{2u} (\pi_3 \rightarrow \pi_4^*)$	5.26	5.29	4.47 (band II)
${}^1A_u (n^+ \rightarrow \pi_5^*)$	4.90	5.22	
${}^1B_{2g} (n^- \rightarrow \pi_4^*)$	5.12	5.65	5.46 (band III)
${}^1B_{1u} (\pi_2 \rightarrow \pi_4^*)$	9.31	9.10	5.89 (band IV)

In chloroform solution cd band I starts to become bisignated, and this may be explained by assuming the presence of (at least) two vibrational series within the same electronic transition (26). In the vapour uv spectrum of pyrazine at least five series have been identified (13); one is therefore not forced from cd to assume the presence of one more transition in this area (cf. also the similar discussion in (23) ). For XIV in chloroform the published (23) cd between 350 and 280 nm is very similar to that of (+)-VII as it should be, as both molecules have identical chiral second spheres.

Monochlorination of pyrazine shifts the "sharp system" to the blue, the "diffuse" one to the red. The same is found in the uv and cd spectra of the optically active chloro compound (+)-VIII. The cd of band I is clearly bisignated in both isooctane and acetonitril solution. Though the two n-orbitals are not any more degenerate they still will couple with each other in a similar manner as in pyrazine itself and therefore the signs of the bands are still the same. The cd and uv maxima do not strictly coincide around 220 nm, from these spectra it nevertheless cannot be deduced unequivocally whether one or two cd bands are present in this range.

With the stronger perturber OEt in (+)-XII cd band I (acetonitril) merges together with the strong cd band II, but the overall shape of the curve is still similar to that of (+)-VII and (+)-VIII, resp. All other substituents introduced into the 2-position of the ring system (compounds VI, IX, X,

and XI) are still more powerful perturbers and most of these cd and uv spectra are therefore more complex than those mentioned hitherto. The amide (II) and thioamide chromophore (IV) differs appreciable from that of a simple substituted pyrazine as long as the tautomer depicted in the formulae scheme prevails. The appearance of a new medium strong cd band above 350 nm clearly indicates that in (ethanolic) solution indeed these forms are preponderant in agreement with general experience (8).

Experimental Part

The silica used for column chromatography had 50-100  $\mu$  (Gebr. Herrmann, Köln), melting points were determined on a Kofler micro melting point apparatus, optical rotations were measured in tubes of 1 dm length with a Perkin-Elmer model 141, uv spectra were run on a CARY 17, ir spectra (in KBr pellets) on a Shimadzu IR 400, nmr spectra were taken on a Varian A-60, T-60 or NV-14, using TMS as internal reference. Values are quoted in the  $\delta$ -scale ( $\delta_{\text{TMS}} = 0$  ppm). Mass spectra were done on a Varian MAT CH-5 fitted with a direct inlet system at 70 eV. The cd spectra were run on a Jobin-Yvon dichrograph Mark III at room temperature in cells of 2.00 to 0.01 cm path length and concentrations of appr. 1 mg/g. Microanalysis by Dr. Pascher, Bonn.

rac-trans-1,2,5,5a,6,7,8,9,9a,10-Decahydro-benzo[g]quinoxalin-2-one (Compound ( $\pm$ )-III) . - To a stirred solution of 0.93g glycine amide hydrochloride (II) (cooled in an ice bath) in a mixture of 30 ml methanol and 10 ml water, 2.8g trans-decalin-2,3-dione (I) were added, then 6.6 ml of a 10% aqueous NaOH solution was added dropwise. The slurry was slowly brought to room temperature and stirred for another 2h, resulting in a clear solution. After acidification with hydrochloric acid the product precipitated and was recrystallized from ethanol yielding 2.9g (81%) of mp 265-67 $^{\circ}$ C,  $\lambda_{\text{max}}$  (ethanol) 340 (7300), 227 nm ( $\epsilon$  9100),  $\nu_{\text{max}}$  3100-2400 (broad, NH), 1650  $\text{cm}^{-1}$ , nmr (DMSO- $d_6$ ) 7.8 (H-3), 2.5 - 0.9 (14H). (Found: C, 70.33; H, 7.77; N, 13.85;  $M^+$ , 204, other prominent fragments 176 and 94 m/e.  $C_{12}H_{16}N_2O$  requires C, 70.55; H, 7.90; N, 13.72%;



M, 204.27).

Resolution of (+)-III . - To a suspension of 17.7 g (+)-III in 200 ml methylene chloride 21.7 g (+)-camphor-10-sulphonic acid were added, then the suspension was intensely shaken until a yellow solution resulted. The salt was precipitated with 400 ml ether and recrystallized from methylene chloride/ether mixtures (1:2 at the beginning, later 1:1) until the mp of the corresponding free base did not rise any more (appr. 20 times). The mother liquors of the first five recrystallizations were worked up again and the resulting material was added to the main batches. The free base was obtained by treating the salt with a mixture of ethanol and excess of  $\text{NaHCO}_3$  solution under vigorous stirring. Crystallization from ethanol yielded optically pure (+)-III of mp  $268-70^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{23} +140^\circ$  (acetic acid; c 0.8). Spectral data and  $R_f$  values were identical with those of the racemate. From the combined mother liquors appr. 8g of the (-)-enantiomer (25% enantiomeric purity) could be obtained by direct crystallization.

Degradation of (-)-III to (+)-(R)-trans-1,2-Cyclohexanediactic acid (IV) . - 2.0 g (-)-III of 25% enantiomeric purity were hydrolyzed over night by boiling in 50 ml 16% aqueous HBr. The reaction mixture was then extracted with methylene chloride and the resulting material chromatographed on silica with petrol ether/ether (2:3). The first fractions were recrystallized twice from n-hexane yielding 120 mg of a material of  $[\alpha]_D^{23} -22.6^\circ$  (ethanol; c 9.0), being identical with trans-decalin-2,3-dione.

80 mg of this material were oxidized with alkaline

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> exactly as described (5) and yielded 30 mg (+)-IV of mp 163-67° and  $[\alpha]_D^{23} +3.0^\circ$  (ethanol; c 6.0). Optically pure (+)-IV is reported to have  $[\alpha]_D +49.4^\circ$  (9).

(+)-(5aS,9aS)-1,2,5,5a,6,7,8,9,9a,10-Decahydrobenzo[g]quinoxalin-2-thione (Compound (+)-V). - A solution of 2.7 g (+)-III and 2.95 g P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> in 40 ml pyridine was refluxed for 4h, then treated with ice water and extracted with methylene chloride. After recrystallization from ethanol 1.6 g (55%) yellow crystals of mp 188-90°C,  $[\alpha]_D^{23} +167^\circ$  (ethanol; c 1.7),  $\lambda_{\max}$  (ethanol) 409 (8500), 286 nm ( $\epsilon$  15000),  $\nu_{\max}$  3000-2400 (broad, NH), 1600 cm<sup>-1</sup>, nmr (CDCl<sub>3</sub>) 8.5 (H-3), 3.3 - 0.7 ppm (14H). (Found: C, 65.28; H, 7.19; S, 14.67; M<sup>+</sup>, 220, other prominent fragments at 176 and 94 m/e. C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S requires C, 65.41; H, 7.32; S, 14.55; M, 220.33).

(+)-Bis-(5aS,9aS)-5,5a,6,7,8,9,9a,10-octahydrobenzo[g]quinoxalin-2-yl disulphide (Compound (+)-VI). - To a solution of 100 mg (+)-V in 2 ml 7% aqueous NH<sub>3</sub> was added a solution of 200 mg K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] in 2 ml water. The precipitate was crystallized from ethyl acetate/n-hexane (1:1) yielding 70 mg (70%) of glittering platelets, mp 141-43°C,  $[\alpha]_D^{23} +130^\circ$  (ethanol; c 3.5),  $\lambda_{\max}$  (acetonitril) 314sh (7300), 300 (7900), 234 nm ( $\epsilon$  7800),  $\nu_{\max}$  1550, 1460, 1440 cm<sup>-1</sup>, nmr (CDCl<sub>3</sub>), 8.6 (H-3), 3.5 - 0.8 ppm (14H). (Found: C, 65.40; H, 6.88; S, 14.66; M<sup>+</sup>, 438. C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> requires C, 65.71; H, 6.89; S, 14.62; M, 438.64).

(+)-(5aS,9aS)-2-Methylthio-trans-5,5a,6,7,8,9a,10-octahydrobenzo[g]quinoxaline (Compound (+)-IX). - 80 mg (+)-V were dissolved in 4 ml 5% aqueous NaOH solution and shaken

15 min with 0.2 ml methyl iodide. After extraction with methylene chloride an oil resulted which was chromatographed on silica with ether. Crystallization at  $-8^{\circ}\text{C}$  from n-hexane yielded 45 mg (53%) of mp  $65-66^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +130^{\circ}$  (ethanol; c 0.6),  $\lambda_{\text{max}}$  (acetonitril) 327 (5700), 304sh (3500), 250 nm ( $\epsilon$  6500),  $\nu_{\text{max}}$  1510, 1450, 1430  $\text{cm}^{-1}$ , nmr ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.2 (H-3) 2.5 (SCH<sub>3</sub>), 3.1 - 1.0 ppm (14H). (Found: C, 66.78; H 7.78; N, 11.96; S, 13.74;  $\text{M}^+$ , 234.  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$  requires C, 66.62; H, 7.74; N, 11.96; S, 13.68; M, 234.35).

(+)-(5aS,9aS)-2-Chloro-trans-5,5a,6,7,8,9,9a,10-octahydrobenzo[g]quinoxaline (Compound (+)-VIII). A suspension of 1.5 g (+)-III in a mixture of 1.8 g  $\text{PCl}_5$  and 20 ml  $\text{POCl}_3$  was heated to  $90-100^{\circ}\text{C}$  and intensely stirred. After 30 - 40 min the material had dissolved completely and stirring was continued for 30 min. Then ice was added and the product was extracted with methylene chloride and purified by chromatography over silica with methylene chloride. The first fractions contained the bulk of the material which was 3 times crystallized from n-hexane at  $-5^{\circ}\text{C}$ , yielding 0.7 g (43%) of mp  $71-73^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +158^{\circ}$  (ethanol; c 0.3),  $\nu_{\text{max}}$  1520, 1440, 1420  $\text{cm}^{-1}$ , nmr ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.3 (H-3), 3.3 - 1.0 (14H); in presence of a saturated solution of  $\text{Eu}(\text{tfc})_3$  the optically pure (+)-VIII shows only one signal for H-3, whereas the racemate gives two singlets. The signal of the (+)-enantiomer appears at lower field. (Found: C, 64.50; H, 6.72; Cl, 16.07; N, 12.57;  $\text{M}^+$ , 222, other prominent fragments at 207, 193, 178, 165, 153, and 142 m/e.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$  requires C, 64.71; H, 6.79; Cl, 15.92; N, 12.58; M, 222.71).

(+)-(5aS,9aS)-trans-5,5a,6,7,8,9,9a,10-Octahydrobenzo[g]quinoxaline (Compound (+)-VII). - A solution of 100 mg (+)-VIII in 5 ml 95% ethanol and 0.5 ml triethyl amine was hydrogenated at room temperature over 10% Pd/C (appr. 1h). After filtration the material was precipitated with water and purified by chromatography in ether solution over silica. After two recrystallizations from n-hexane the yield was 52 mg (62%) of mp 86-87°C,  $[\alpha]_D^{23} +168^\circ$  (ethanol; c 0.5),  $\lambda_{\max}$  (acetonitril) 312 (800), 279 (6200), 273 (6300), 206 nm ( $\epsilon$  4500),  $\nu_{\max}$  1460, 1440, 1420  $\text{cm}^{-1}$ , nmr ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.3 (H-2,H-3), 3.4 - 1.1 ppm (14H). (Found: C, 76.78; H, 8.50; N, 14.81;  $M^+$ , 188, other prominent fragments at 173, 159, 145, 131, 119, and 108 m/e.  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$  requires C, 76.55; H, 8.57; N, 14.87; M, 188.27).

(+)-(5aS,9aS)-2-Hydrazino-trans-5,5a,6,7,8,9,9a,10-octahydrobenzo[g]quinoxaline (Compound (+)-X). - A solution of 100 mg (+)-VIII in 2 ml 100% hydrazine hydrate and 2 ml ethanol was refluxed over night in an oilbath (100°C). Precipitation with 10 ml water in the cold gave a voluminous material which was five times recrystallized from methanol yielding 38 mg (39%) of mp 155-57°C,  $[\alpha]_D^{23} +138^\circ$  (ethanol; c 0.3),  $\lambda_{\max}$  (acetonitril) 330 (5600), 236 nm ( $\epsilon$  8600),  $\nu_{\max}$  1630, 1580, 1500, 1440  $\text{cm}^{-1}$ , nmr ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 7.9 (H-3), 7.5 ( $\text{NHNH}_2$ ), 3.0 - 1.0 ppm (14H). (Found: C, 65.82; H, 8.19; N, 25.49;  $M^+$ , 218.  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4$  requires C, 66.02; H, 8.31; N, 25.67; M, 218.30).

(+)-(5aS,9aS)-2-(N-Piperidino)-trans-5,5a,6,7,8,9,9a,10-octahydrobenzo[g]quinoxaline (Compound (+)-XI) . - A solution of 110 mg (+)-VIII in 5 ml piperidine was refluxed over night in an oil bath (120°C). After cooling water was added and the precipitate was chromatographed on silica with

methylene chloride. Two crystallizations from n-hexane yielded 90 mg (67%) of mp 121-22°C,  $[\alpha]_D^{23} +96^\circ$  (ethanol; c 0.5),  $\lambda_{\max}$  (acetonitril) 346 (6700), 301(2000), 260 nm ( $\epsilon$  14200),  $\nu_{\max}$  1570, 1520, 1480, 1440  $\text{cm}^{-1}$ , nmr ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.9 (H-3), 3.6-3.3 (m, 4 H), 3.2 - 1.0 ppm (14 H). (Found: C, 75.40; H, 9.25; N, 15.46;  $M^+$ , 271, other prominent fragments at 242, 228, 215, 203, and 188 m/e.  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3$  requires C, 75.23; H, 9.29; N, 15.49; M, 271.41).

(+)-(5aS,9aS)-2-Ethoxy-trans-5,5a,6,7,8,9,9a,10-octahydrobenzo[g]quinoxaline (Compound (+)-XII). - To a solution of 60 mg metallic Na in 4 ml abs. ethanol 140 mg (+)-VIII were added, then the solution was refluxed under continuous stirring for 4h (oil bath 90 - 100°C). After cooling the solution was poured into water, the product was extracted with methylene chloride and chromatographed on silica with ether. After two crystallizations from n-hexane 90 mg (62%) of mp 68-69°C,  $[\alpha]_D^{23} +130^\circ$  (ethanol; c 0,4),  $\lambda_{\max}$  (acetonitril) 304 (8100), 287sh (6300), 217 nm ( $\epsilon$  8400),  $\nu_{\max}$  1560, 1520, 1440  $\text{cm}^{-1}$ , nmr ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.9 (H-3), 4.3 (q,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.3 ppm (t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ). (Found: C, 72.50; H, 8.66; N, 12.05;  $M^+$ , 232, other prominent fragments at 217 and 204 m/e.  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$  requires C, 72.37; H, 8.68; N, 12.06; M, 232.32).

Acknowledgement - We thank Dr. Müller for running the mass spectra, Mrs. Hermsdorf for measurement of some nmr spectra, the Deutsche Forschungsgemeinschaft and the Fonds der Chemischen Industrie for a grant and for financial support.

References

- 1 G.Snatzke and P.C.Ho, Tetrahedron, 1971, 27, 3645 and unpublished results.
- 2 H. Dorcal-Mathelier, Thesis, Bochum, 1975.
- 3 Badruddin, Thesis, Bochum, 1975.
- 4 J. Hollweg, Thesis, Bochum, 1975.
- 5 K. Ganapathi, J.Ind. Chem.Soc., 1938, 15, 407.
- 6 V.I.Nikitin, Akad.Nauk. SSSR, Inst.Org.Chim., Sintezy Org. Soed. Sbornik, 1952, 2, 123.
- 7 F.Fernandez, D.N.Kirk, and M.Scopes, J.Chem.Soc., Perkin Trans. I, 1974, 18.
- 8 G.W.H.Cheeseman and E.S.G.Werstiuk, 'Advances in Heterocyclic Chemistry', eds. by A.R.Katritzky and A.J.Boulton, Academic Press, New York, 1972, 14, p.99
- 9 D.E.Applequist and N.D.Werner, J.Org.Chem., 1963, 28, 48.
- 10 F.Halverson and R.C.Hirt, J.Chem.Phys., 1951, 19, 711.
- 11 M.Ito, R.Shimada, T.Kuraishi, and W.Mizushima, J.Chem.Phys., 1957, 26, 1508.
- 12 G.Herzberg, 'Molecular Spectra and Molecular Structure', van Nostrand Reinhold Co., New York, 1966, III., p.551.
- 13 K.K.Innes, J.P.Byrne, and I.G.Ross, J.Mol.Spect., 1967, 22, 125.
- 14 C.J.Marzzacco and E.F.Zalewski, J.Mol. Spect., 1972, 43, 239.
- 15 E.F.Zalewski, D.S.McClure, and D.L.Narva, J.Chem.Phys., 1974, 61, 2964.
- 16 I.Suzuka, N.Mikami, and M.Ito, J.Mol.Spect., 1974, 52, 21.
- 17 H.-K. Hong and G.W.Robinson, J.Mol.Spect., 1974, 52, 1.
- 18 J.D.Petke, J.L.Whitten, and J.A.Ryan, J.Chem.Phys., 1968, 48, 953.
- 19 M.Hackmeyer and J.L.Whitten, J.Chem.Phys., 1971, 54, 3739.

- 20 W.R.Wadt and W.A.Goddard III, J.Amer.Chem.Soc., 1975, 97, 2034
- 21 R.Gleiter, E.Heilbronner, and V.Hornung, Helv.Chim.Acta,  
1972, 55, 255.
- 22 G.W.Robinson and M.A.El-Sayed, Mol.Phys., 1961, 4, 273.
- 23 H.E.Smith and A.A.Hicks, Chem. Comm., 1970, 1112.
- 24 W.Klyne and D.N.Kirk, 'Fundamental Aspects and Recent Developments in Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism', eds. by F.Ciardelli and P.Salvadori, Heyden & Son Ltd., London, 1973, p.89.
- 25 D.J.Caldwell and H.Eyring, 'The Theory of Optical Activity', Wiley Interscience, New York, 1971, p.69
- 26 O.E.Weigang, jr., J.Chem.Phys., 1965, 43, 3609.

Received, 6th August, 1976

## EXCITED STATES OF CHIRAL PYRAZINES

Günther Snatzke and György Hajós (1)

Lehrstuhl für Strukturchemie, Ruhruniversität  
D 4630 Bochum 1 (FRG)

Absorption spectroscopy is one of the most used methods for investigation of the excited states of molecules. Although it is an extremely powerful tool for this purpose, it nevertheless has the disadvantage that weak bands - at least when recorded in solution - are in general not clearly discernible if they appear close to a strong band. A combination of this "isotropic" absorption measurements with that of the Circular Dichroism (CD) can often be of great help; especially the utilization of the so-called "g-factor" has been advocated by MASON (2) but this is still very seldom done. We would like to show here how this combination of UV- and CD-spectroscopy can be successfully used in assigning symmetry labels to four excited states of pyrazines. The preparative work, determination of the absolute configuration, and part of the CD-evidence has recently been published by us (3).

## G-FACTOR

Two definitions for the g-factor have been given,  $g = \Delta\epsilon/\epsilon$ , which is a function of the wavelength, and  $g = 4R/D$ . In this latter equation R is the rotational strength,  $R = F_0/4 \cdot \int \Delta\epsilon/\lambda \cdot d\lambda$ , and D the dipole strength,  $D = F_0 \int \epsilon/\lambda \cdot d\lambda$ , with the constant factor  $F_0 = 91 \cdot 8 \cdot 10^{-40}$ . These measurable quantities can be calculated (at least in principle) with the help of the equations

$$R = \mu \cdot m \cdot \cos(\vec{\mu}, \vec{m}) \quad \text{and} \quad D = \mu^2$$

where  $\mu$  and  $m$  are the electric and magnetic transition moment vectors, respectively, connected with the transition in question. From these definitions follows

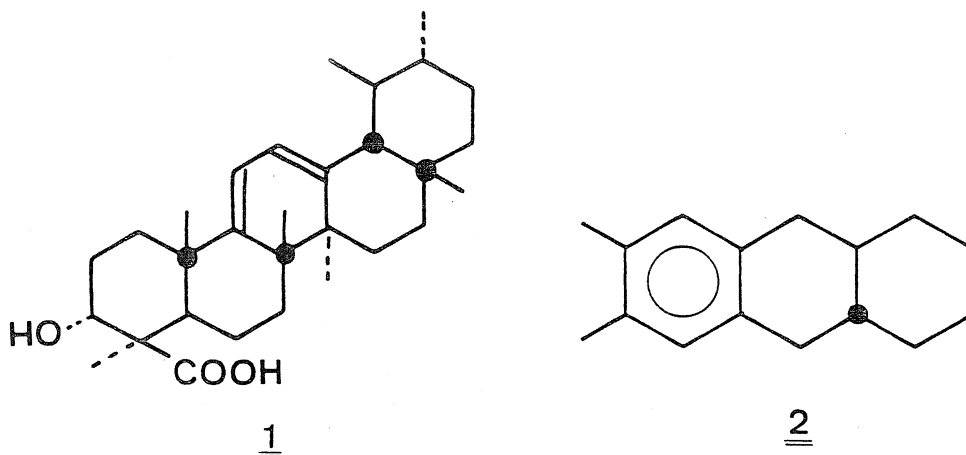
$$g = (m/\mu) \cdot 4 \cdot \cos(\vec{\mu}, \vec{m})$$

and its order of magnitude can be estimated as follows. According



to MOSCOWITZ (4) chiral molecules belong to one of two classes,  
 i) this of molecules containing an inherently chiral chromophore, and  
 ii) that of molecules containing an inherently achiral chromophore which is, however, chirally perturbed by its environment.

Only for the molecules of the first class  $\vec{m}$  and  $\vec{\mu}$  for a given transition (if present at all) can have components in the same direction. The term  $4 \cdot \cos(\vec{\mu}, \vec{m})$  is of the order of magnitude of 1, and the "natural" units for  $m$  and  $\mu$  are the BOHR magneton ( $\mu_B = 0.927 \cdot 10^{-20}$  emu) and the DEBYE ( $\mu_D = 10^{-18}$  esu), respectively. Thus the  $g$ -factor for allowed transitions of inherently chiral chromophores will be of the order of magnitude of  $10^{-2}$ . As an example may be cited 9(11)-dehydro boswellic acid (1), for which a  $g$ -factor of  $0.4 \cdot 10^{-2}$  has been recorded (5), and which contains a nonplanar butadiene chromophore.

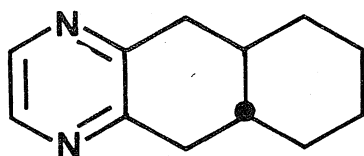
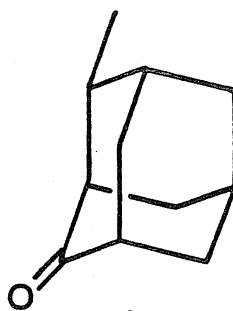
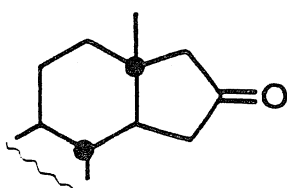
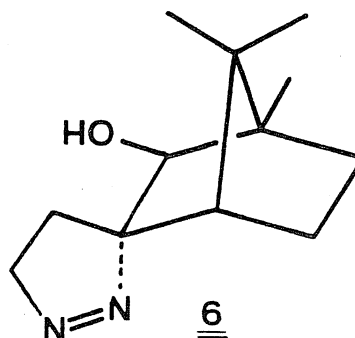


Transitions of molecules of the second class belong to one of 4 cases:

1) both moments vanish for symmetry reasons in first order; small values for  $\mu$  and  $m$  are "stolen" from other transitions by vibronic coupling, and the magnitude of  $g$  can, therefore, not be predicted. Examples are the  $g$ -values for the  $B_{2u^-}$  and  $B_{1u^-}$  bands of benzene derivative 2 ( $D_{6h}$ -symmetry of the chromophore), which both were found to be  $3.4 \cdot 10^{-4}$  (6).

2) Only the magnetic moment vanishes; in this case the numerator is very small,  $g$  is thus much smaller than  $10^{-2}$ . As an example take the  $g$ -value for the  $B_{1u^-}$  band of the pyrazine 3 (local  $D_{2h}$ -symmetry of the chromophore) which is  $2.5 \cdot 10^{-4}$ .

3) The transition is magnetically allowed but electrically forbidden; now the denominator is much smaller and the  $g$ -factor should be bigger than  $10^{-2}$ . In agreement with these estimations  $g = 2.9 \cdot 10^{-2}$  for "equatorial" methyl adamantanone 4 (7), and  $g = 3.0 \cdot 10^{-1}$  for a 16-keto steroid (partial formula 5) (2) (local  $C_{2v}$ -symmetry for both).

3456

4)  $g$  is not well predictable in case that both  $m$  and  $\mu$  are  $\neq 0$  (but then perpendicular one to the other), because the corresponding other moment in the direction of the allowed one is again obtained only by vibronic coupling. The  $n \rightarrow \pi^*$  band around 330 nm of the pyrazoline derivative 6 of isoborneol may serve as an example (8): its  $g$ -factor has been found to be  $2 \cdot 3 \cdot 10^{-3}$  (local  $C_{2v}$ -symmetry). CD is thus especially valuable for the detection of bands corresponding to magnetically allowed but electrically forbidden transitions.

#### EXCITED STATES OF 1,4-PYRAZINES

1,4-Pyrazine comprises a strongly perturbed benzenoid chromophore which is thus treated better as belonging to point group  $D_{2h}$  than to  $D_{6h}$ . In addition to the  $6\pi$ -system nonbonding electrons are present at the two nitrogen atoms which are coupled through bonds. Several calculations have been published for this system (cf. e.g. 9-11) and the energies of the occupied orbitals have been determined by photoelectron spectroscopy (cf. e.g. 12). The most reliable assignment (12) for the four uppermost MOs is

$$\pi_2 (b_{2g}), n^- (b_{1u}), \pi_3 (b_{1g}) \text{ and } n^+ (a_g)$$

(rising orbital energy), the lowest virtual MOs are estimated to be

$$\pi_4^* (b_{3u}) \text{ and } \pi_5^* (a_u)$$

TABLE 1.

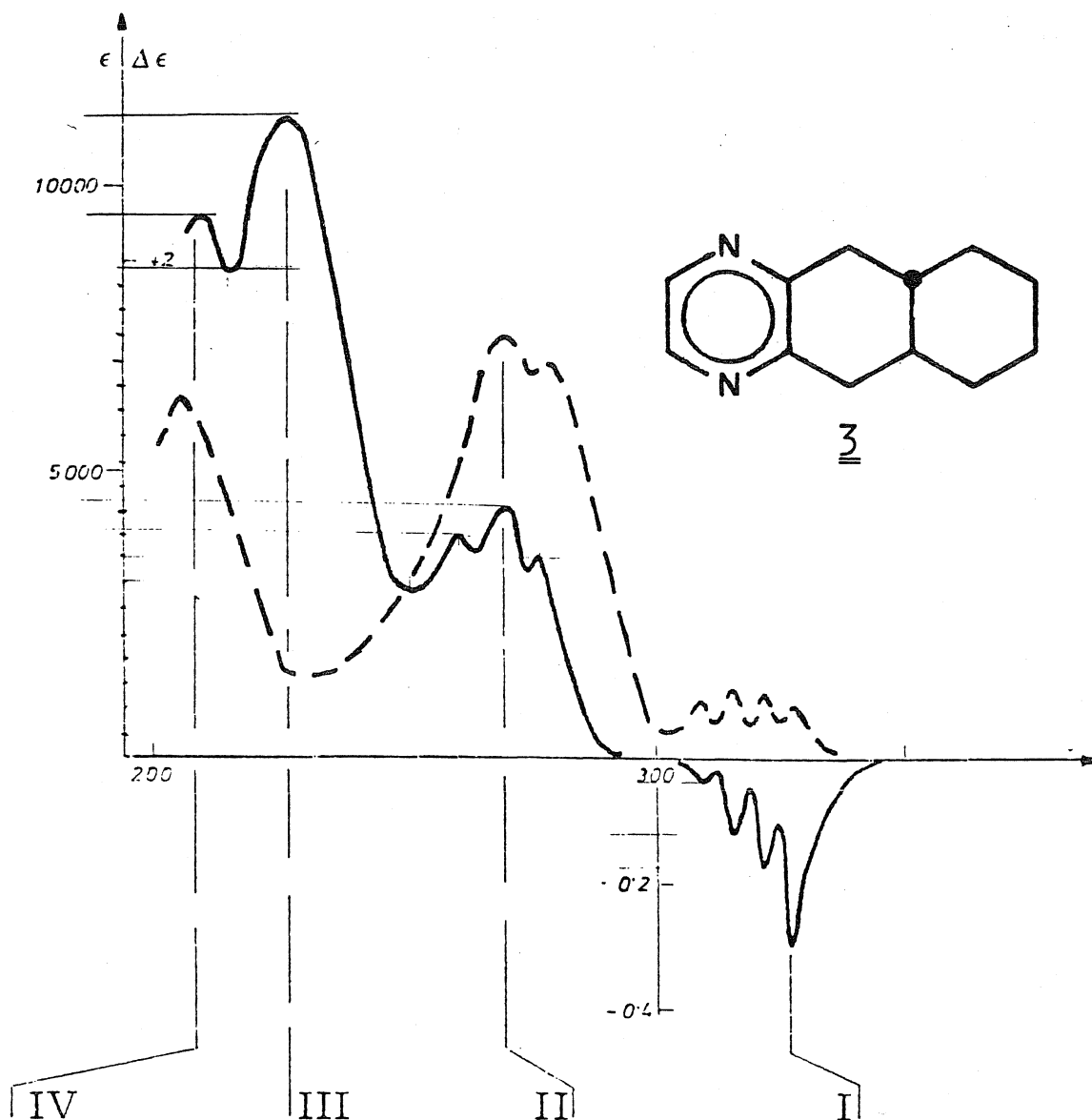
Calculated Transition Energies (11) for 1,4-pyrazine and Components of  $\vec{\mu}$  and  $\vec{m}$ .

State	Transition	Energy (eV)	Components of		UV-bands assigned (eV)	CD-bands assigned (eV)
			$\vec{\mu}$	$\vec{m}$		
$^1B_{3u}$	$n^+ \rightarrow \pi_4^*$	3.91	x	-	3.83	3.79
$^1A_u$	$n^+ \rightarrow \pi_5^*$	4.90	-	-		
$^1B_{2g}$	$n^- \rightarrow \pi_4^*$	5.12	-	y		5.46
$^1B_{2u}$	$\pi_3 \rightarrow \pi_4^*$	5.26	y	-	4.69	4.47
$^1B_{1g}$	$n^- \rightarrow \pi_5^*$	6.41	-	z		
$^1B_{2g}$	$n^+ \rightarrow \pi_6^*$	8.09	-	y		
$^1A_g$	$\pi_1 \rightarrow \pi_4^*$	8.85	-	-		
$^1B_g$	$\pi_1 \rightarrow \pi_5^*$	8.90	-	x		
$^1B_{3g}$	$\pi_1 \rightarrow \pi_5^*$	8.90	-	x		
$^1B_{1u}$	$\pi_2 \rightarrow \pi_4^*$	9.31	z	-	6.30	5.89
$^1B_{3u}$	$n^- \rightarrow \pi_6^*$	9.34	x	-		
$^1B_{2u}$	$\pi_2 \rightarrow \pi_5^*$	10.36	y	-	7.6..7.7	

Transition energies have also been calculated by two groups (10,11) and the results of the more recent paper (11) are presented in TABLE 1 together with the components of  $\vec{\mu}$  and  $\vec{m}$  and the assigned UV-bands (13,14). For the  $n \rightarrow \pi^*$ -transitions the agreement between calculated and found values is reasonably good, whereas  $\pi \rightarrow \pi^*$ -transition energies inevitably are too high in these calculations. The absorption and emission spectra of 1,4-pyrazine have been investigated very thoroughly (cf. the references given in (11)) and all workers agree about the assignment of the electrically allowed transitions (cf. TABLE 1). Evidence for the  $A_g \rightarrow B_{2g}$  ( $n^- \rightarrow \pi_4^*$ ) transition on the other hand is controversial, and no unambiguous experimental identification has hitherto appeared. Our CD-spectra of 3 allow, however, localization of the corresponding band and assignment of the symmetry label from consideration of the g-factors.

#### CD-SPECTRUM OF 3

In isoctane solution 3 shows a negative band system "I" with pronounced fine structure around 320 nm (cf. FIG.1), another positive one, also with fine structure (II), a single band at 227 nm (III,  $\Delta\epsilon = +2.58$ ), and another positive CD at 211 nm (IV,  $\Delta\epsilon = +2.19$ ). The maxima for bands I, II, and IV coincide for the UV- and the CD-spectrum (both taken in isoctane), and by comparison with the UV-spectrum of 1,4-pyrazine can be assigned the singlet-singlet  $B_{3u}'$ ,  $B_{2u}'$ , and  $B_{1u}'$ -transitions, respectively. Similar positions of the CD-bands have also been found for the few other optically



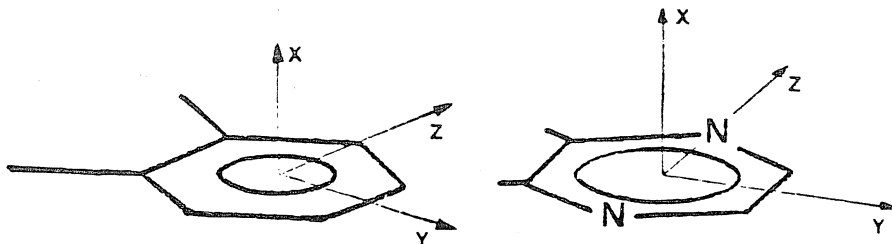
**FIGURE 1.**  
UV- (----) and CD-spectrum (—) of **3**  
in isooctane-solution

active 1,4-pyrazine derivatives hitherto measured (15,16), and the changes of the CD-spectrum with change of solvent polarity or after mono- and diprotonation are analogous, too. The  $g$ -factors for these three bands are  $3.3 \cdot 10^{-4}$  (I),  $1.4 \cdot 10^{-4}$  (II), and  $2.2 \cdot 10^{-4}$  (IV), and these are in accord with the assignments given (all three transitions electrically allowed but magnetically forbidden). The strongest band (III) in the CD-spectrum corresponds, however, not to a maximum but to a minimum in the UV-curve, its  $g$ -factor being at least one order of magnitude larger than the

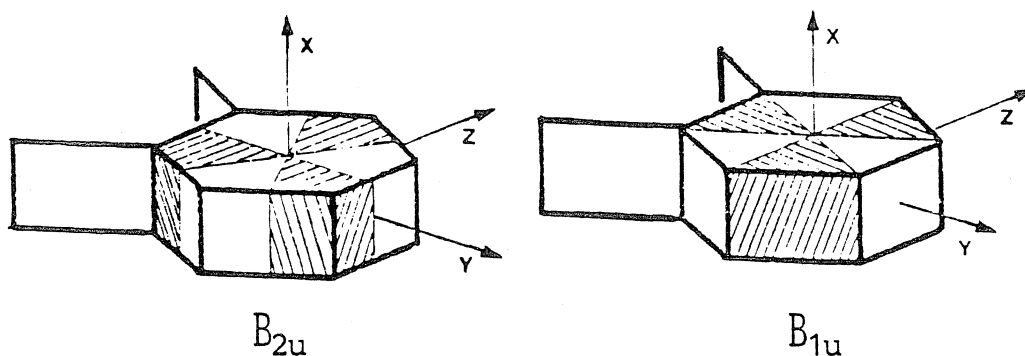
others ( $1.7 \cdot 10^{-3}$ ; the actual value must even be larger as some of the UV-absorption around 227 nm is due to tailing of the strong bands II and IV). This then indicates an assignment to one of the transitions being magnetically allowed but electrically forbidden. By comparison with TABLE 1 this band around 227 nm must then be due to the  ${}^1A_g \rightarrow {}^1B_{2g}$  ( $n^- \rightarrow \pi_4^*$ ) excitation. The CD is too big to be connected with a singlet-triplet transition or a RYDBERG band. The usefulness of the combination of UV- with CD-spectroscopy for the determination of the parentage of excited states is thus again well demonstrated.

#### GENERALIZED SECTOR RULES

It is interesting to compare the obtained CD-spectra for 3 with those for the carbocyclic analogue 2 and for ketones. If we use the following coordinate system (only the "chiral" substitu-



tion is shown) then for the first two  $\pi \rightarrow \pi^*$ -bands the labels are the same under  $D_{6h}$ - and  $D_{2h}$ -symmetry:



It was found experimentally that for the same absolute configuration of both compounds 2 and 3 the  $B_{2u}$ - and  $B_{1u}$ -CD-bands have the same signs (6,17) which suggests the following generalization of sector rules:

For two molecules of same (local) chromophore symmetry identical symmetry-determined sector rules hold, if the transitions in question have the same parentage.

This generalization can also be applied to the  $n^- \rightarrow \pi_4^*$ -CD-band of 3. Under the local symmetry of a disubstituted 1,4-pyrazine ( $C_{2v}$ ) the  $n^- \rightarrow \pi_4^*$ -excitation is of  ${}^1A_1 \rightarrow {}^1A_2$  ( $b_1 \times b_2$ ) type,

the same as for the  $n \rightarrow \pi^*$  - transition of a ketone. The signs for the respective bands of 3 and a cyclohexanone in the twist-form of same absolute conformation <sup>¶</sup> for the chiral rings are again identical (cf. 19). The same treatment further applies to the 240 nm band of chiral cyclic thio ethers, which also has local  ${}^1A_1 \rightarrow {}^1A_2$  ( $b_1 \times b_2$ ) - symmetry (cf. 20).

## ACKNOWLEDGEMENT

I would like to thank Mr. U. Wagner for careful measurements, the Deutsche Forschungsgemeinschaft and the Fonds der Chemischen Industrie for financial support.

## REFERENCES and NOTES

- (1) Fellow of the A.-v.-Humboldt-Stiftung 1974/5 at Bochum. Permanent address: Central Chemical Research Institutes of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest.
- (2) S.F.Mason, Quarterly Rev. 17, 20 (1963).
- (3) G.Snatzke and Gy. Hajós, Heterocycles 5, 299 (1976).
- (4) A. Moscovitz, Tetrahedron 13, 48 (1961).
- (5) G.Snatzke and L.Vértesy, Monatsh.f.Chem. 98, 121 (1967).
- (6) Badruddin, Thesis, Bochum (1975).
- (7) G.Snatzke and G.Eckhardt, Tetrahedron 24, 4543 (1968).
- (8) G.Snatzke and J.Himmelreich, Tetrahedron 23, 4337 (1967).
- (9) J.D.Petke, J.L.Whitten, and J.A.Ryan, J.Chem.Phys. 48, 953 (1968).
- (10) M.Hackmeyer and J.L.Whitten, J.Chem.Phys. 54, 3739 (1971).
- (11) W.R.Wadt and W.A.Goddard III, J.Amer.Chem.Soc. 97, 2034 (1975).
- (12) R.Gleiter, E.Heilbronner, and V.Hornung, Helv.Chim.Acta 55, 255 (1972).

<sup>¶</sup> It should be kept in mind that actually the CD is determined by the absolute conformation of a molecule, i.e. only indirectly by its absolute configuration!

- (13) K.K.Innes, J.P.Byrne, and I.G.Ross, J.Mol. Spect. 22, 125 (1967).
- (14) M.N.Pisaniias, L.G.Christophorou, J.G.Carter, and D.L.McCorkle, J.Chem.Phys. 58, 2110 (1973).
- (15) H. Smith and A.A.Hicks, Chem.Comm. 1112 (1970).
- (16) H.Rau, O.Schuster, and A.Bacher, J.Amer.Chem.Soc. 96, 3955 (1974).
- (17) G.Snatzke and P.C.Ho, Tetrahedron 27, 3645 (1971).
- (18) J.A.Schellman, J.Chem.Phys. 44, 55 (1966).
- (19) C.Djerassi and W.Klyne, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. 48, 1093 (1962).
- (20) G.Snatzke, Angew.Chemie, in preparation.

SYNTHESIS AND CHIROPTICAL PROPERTIES OF 5 $\alpha$ -CHOLEST-2-ENO[2,3-b]PYRAZINE DERIVATIVES

György Hajós<sup>†</sup> and Günther Snatzke\*

Ruhr-Universität Bochum, Lehrstuhl für Strukturchemie,  
Postfach 10 21 48, D-4630 Bochum 1 (F.R. Germany)

Dedicated to Prof. Sir Derek Barton  
on the Occasion of His Seventieth Birthday

Abstract - The steroidal pyrazine 5 has been synthesized from 5 $\alpha$ -cholestane-2,3-dione, and its cd has been compared with that of octahydronaphthopyrazine 7 with C<sub>2</sub>-symmetry. The n $\rightarrow$  $\pi^*$  - Cotton effects of the parent compound have the same signs and magnitudes as for the homochirally analogous steroid, whereas the  $\pi\rightarrow\pi^*$  - Cotton effects differ. On the other hand, pyrazines containing substituents nonsymmetrically attached to the chromophore show very similar Cotton effects. Assignment of transitions for the 2,3-dihydropyrazine chromophore could be made by comparison of the cd and uv spectra.

Previously we published<sup>1,2</sup> on the synthesis and chiroptical properties of octahydronaphtho[2,3-b]pyrazine and some of its derivatives. This molecule has C<sub>2</sub>-symmetry and it was thus interesting to investigate whether the lowering of symmetry and especially the presence of an axial methyl group at the angular position will change the magnitudes and/or signs of the Cotton effects, as it had been observed for analogous steroidal furanes and thiophenes.<sup>3,4</sup> To this end we synthesized the title compound and measured its cd and that of some derivatives.

The synthesis of the title compound was accomplished in a similar manner to that used for the related tricyclic system.<sup>1</sup> Thus, 5 $\alpha$ -cholestane-2,3-dione (1) was first reacted with glycine amide to yield the pyrazinone 2. Since a routine conversion of this compound to a chloro derivative by phosphorus pentachloride failed we elaborated two other routes for preparation of the desired unsubstituted compound.

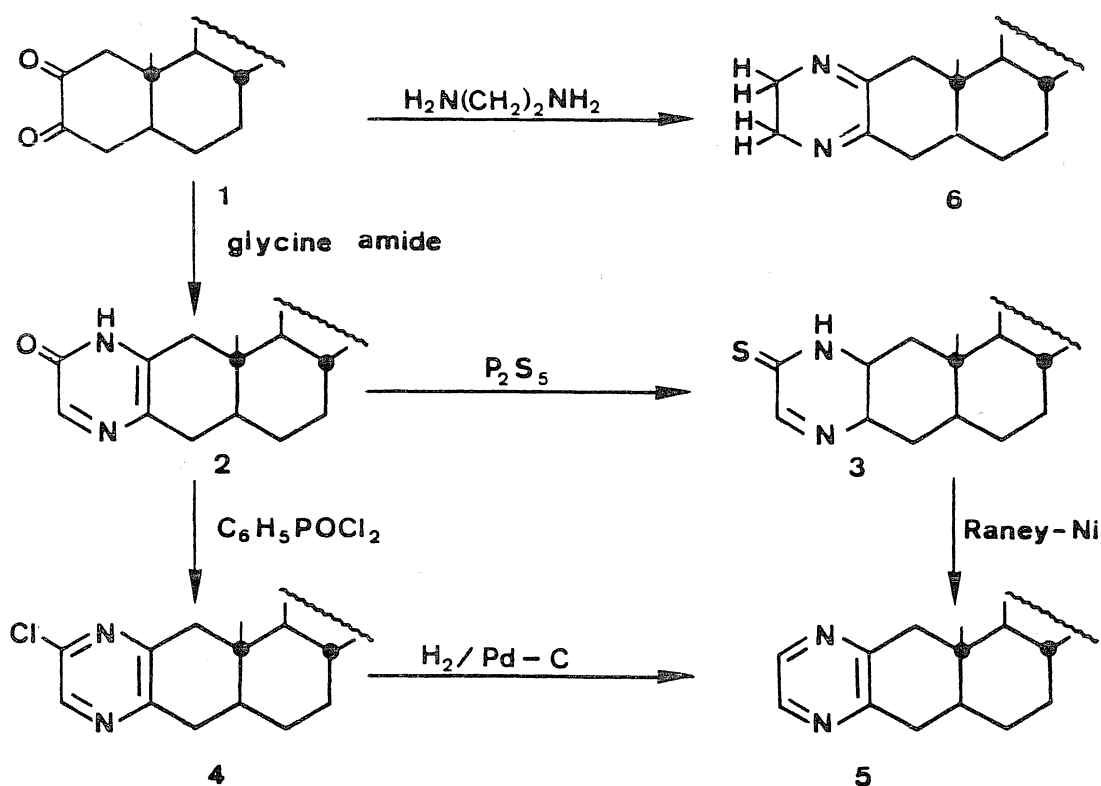
---

<sup>†</sup>A.v.Humboldt-fellow during 1985/86. Permanent address: Central Research Institute for Chemistry, Puzstaszeri út 59-67, H-1025 Budapest, Hungary.



Compound 2 could be transformed to the thione analogue by using phosphorus pentasulfide, and the rather unstable yellow thio compound 3 was then reduced by Raneynickel<sup>5</sup> in dioxane in poor yield to 5. Phenylphosphonic acid dichloride also reacted with pyrazinone 2, and the 6'-chloro compound 4 could be isolated in moderate yield; it gave rise to the same product 5 as obtained by the above mentioned reduction, with Pd-C as catalyst for hydrogenation.

Compounds 2 and 3 were not purified by chromatography because of their poor solubilities and instabilities, and were used for further reactions as crude products. The chloro compound 4, however, proved to be stable enough even for column chromatography, which detected the presence of an additional minor product, too; this could easily be removed by proper crystallization techniques. Because of the asymmetrical steroid skeleton, formation of two isomeric ring-closed products, i.e. the 5'-chloro and 6'-chloro compounds can be envisaged, but only one was formed predominantly. Because of our main interest in the final product 5, which could be formed by treatment of both possible isomers (either via 3 or 4), no attempts were made to elucidate the accurate structure of the main product of the ring closure. Mechanistic considerations suggest, however, formation of 2 rather than of the other possible isomer.<sup>6</sup>

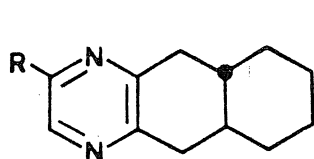


An approach to obtain 5 by a condensation reaction of 5 $\alpha$ -cholestane-2,3-dione (1) and 1,2-diaminoethane followed by oxidation proved to be unsuccessful. Although this reaction provided 5',6'-dihydro-5 $\alpha$ -cholest-2-eno[2,3-b]pyrazine (6) as brilliant crystals in good yield, this latter product<sup>7</sup> was found to be unreactive against different oxidizing agents.<sup>8</sup> This interesting stability of some dihydropyrazines is well known from literature.<sup>9</sup>

pyrazines (e.g. 7) show four Cotton effects between 350 and 200 nm as depicted in Fig. 1.<sup>2</sup> The first and third correspond to the  $n^+ \rightarrow \pi_4^*$  - and  $n^- \rightarrow \pi_4^*$  - transition, resp., the second and fourth had been assigned to the  $\pi_3 \rightarrow \pi_4^*$  - and the  $\pi_2 \rightarrow \pi_4^*$  - transitions. For 5 we also found four Cotton effects, whose positions are similar to those of 7, but only the signs and magnitudes of those two cd - bands which correspond to the  $n \rightarrow \pi^*$  - transitions remain unchanged, whereas the other two inverted their signs. Similarly to the much better investigated ketones we observe thus also here that the  $n \rightarrow \pi^*$  - transitions can much safer be correlated with the absolute configuration of the molecules than the  $\pi \rightarrow \pi^*$  - transitions. As in the case of the mentioned furans and thiophenes the signs and magnitudes of the  $\pi \rightarrow \pi^*$  - Cotton effects are strongly influenced by the presence of the angular methyl in axial conformation in  $\beta$ -position to the chromophore.

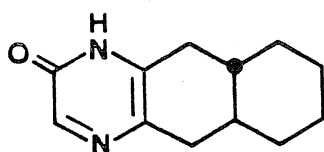
In contrast to the case of the pair 5/7, the cd spectra of the homochiral analogues 4 and 8 (see Table I) are very similar to each other in shape and in magnitude. This indicates that with a strong perturber like the Cl-atom, which is furthermore not situated on a symmetry axis, the influence of the aforementioned methyl C-19 can be neglected.

Similar results were obtained for the analogues 2 and 9 (Table I), although different solvents had to be used because these amides are sparingly soluble. Nevertheless, the cd spectra are very similar to each other. Positive Cotton effects appear around 340/350 nm and 300/293 nm, and a third, also positive Cotton effect is detectable at still shorter wavelengths (Table I). The same argumentation as above applies: with a less symmetric chromophore the influence of the angular methyl C-19 is not significant.

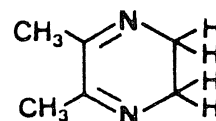


7 R = H

8 R = Cl



9



10

Compound 6 contains the dihydropyrazine chromophore. Literature data<sup>10</sup> concerning study on the related parent compound 10 reported two uv absorptions at 337 nm ( $\epsilon = 200$ ) and 230 nm ( $\epsilon = 1740$ ), respectively. Calculations suggested that the first corresponds to the  $n^+ \rightarrow \pi_3^*$  -, the second to the  $n^- \rightarrow \pi_3^*$  - transition,<sup>11</sup> but some doubts arose, since the second band is more intense than the first one, it should, however, correspond to a forbidden transition of  $A_2$ -symmetry. In the cd spectrum of 6 we observed at least four Cotton effects above 200 nm; the first one at 380 nm can without doubt be associated with the  $n^+ \rightarrow \pi_3^*$  - transition. The second cd - band at 338 nm does also not co-

incide with a band in the absorption spectrum of 6 and we assign it, therefore, to the  $n^+ \rightarrow \pi^* \frac{1}{4}$  - or the  $n^- \rightarrow \pi^* \frac{1}{3}$  - transition, or rather to a mixture of both. The third cd - band is observed at 295 nm (appearing in the uv spectrum only as a shoulder), and thus is close to the first uv absorption band at 307 nm, so it might be associated with the  $\pi \rightarrow \pi^* \frac{1}{3}$  - transition. The fourth Cotton effect, again positive, is more than 50 times larger than the third one and is just in between two uv maxima, thus it could correspond to the second combination of the  $n^+ \rightarrow \pi^* \frac{1}{4}$  - and  $n^- \rightarrow \pi^* \frac{1}{3}$  - transitions. The shoulder in the uv spectrum around 223 nm does again not coincide with the next Cotton effect at 211 nm. With such a great difference in magnitude of the 3. and 4. Cotton effects of opposite signs, the smaller one must be apparently shifted bathochromically as is observed, thus both the cd and the uv spectrum can satisfactorily be explained by these assignments.

Table I

Comparison of Cotton effects of 4 and 8, and 2 and 9, resp.

Compound	Solvent	$\lambda_{\max}$ ( $\Delta\epsilon$ )		
4	CH <sub>3</sub> CN	314 (-0.27)	279 (+1.22)	229 (+3.97)
8	CH <sub>3</sub> CN	317 (-0.07)	281 (+1.48)	221 (+4.00)
2	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	348 (+0.36)	294 (+0.54)	
9	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	341 (+0.58)	309 (+0.78)	237 (+1.51)

## EXPERIMENTAL PART

Melting points were determined on a Kofler block and are not corrected. Mass spectra were determined by a Varian CH-5 instrument. The <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C - nmr spectra were recorded by Bruker WP 80 and Bruker AM 400 spectrometers; ir spectra were measured on a Perkin Elmer 1310, and uv spectra on a Varian Cary 17 spectrometer; cd spectra were recorded with an ISA - Dichrograph Mark III with an attached PDP-8/e computer.

5 $\alpha$ -Cholest-2-eno[2,3-b]pyrazin-6'(1'H)-one (2)

To a solution of 5 $\alpha$ -cholestane-2,3-dione (1, 6.0 g, 15  $\mu$ moles) in ethanol (300 ml), a solution of glycine amide hydrochloride (2.4 g, 21.8  $\mu$ moles) in 0.4 N methanolic sodium hydroxide (55 ml) was added at room temperature and the mixture was stirred for 12 h. Hydrochloric acid was then added until pH 4 was reached, the mixture was then concentrated to a third of its volume by evaporation in vacuo. The formed cream-coloured precipitate was filtered off and the crude product was washed thoroughly with water and twice with ethanol to yield 5.15 g (78%) of 2.

For spectroscopic investigations a sample of the crude product was recrystallized from acetic acid to give colourless prisms, mp 318 - 320°C,  $[\alpha]_D^{25} = +125$  (c = 1.0 g/100 cm<sup>3</sup>, CHCl<sub>3</sub>).

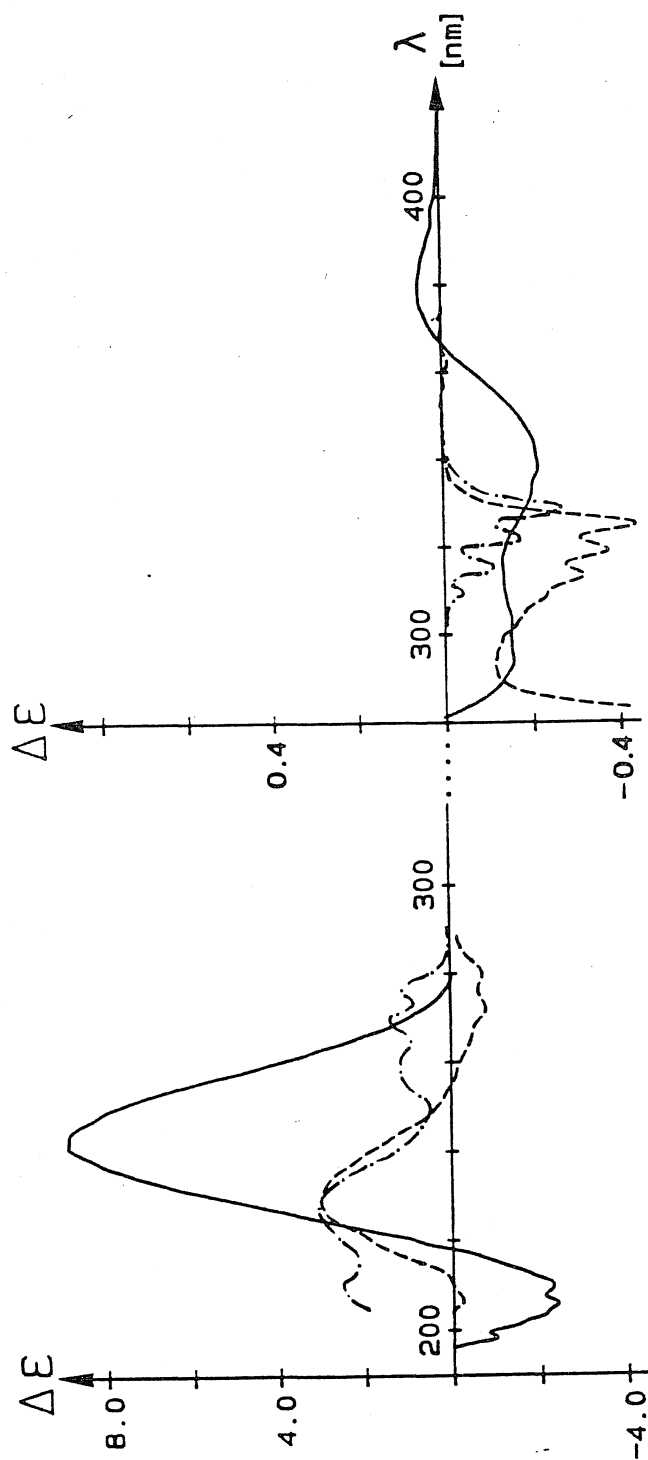


Fig. 1

CD spectra of derivatives with heteroaromatic pyrazine (5 -----, and 7 - . - . - .) and dihydropyrazine (6 ———) chromophore ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

Calcd for  $C_{29}H_{46}N_2O$  (438.70): C, 79.40; H, 10.57. Found: C, 79.16; H, 10.28. Ms: 438 ( $M^{+}$ ), 423, 298, 283 m/z.  $^1H$  Nmr (100 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ [ppm]): 8.05 (s, 1H, H-5), 5.5 (broad s, 1H, NH). Ir (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3000-2800 ( $CH_n$ ), 1650, 1610, 1510 (C=N, C=C). Uv ( $CHCl_3$ ,  $\lambda$ [nm] ( $\epsilon$ )): 333 (2270).

5 $\alpha$ -Cholest-2-eno[2,3-b]pyrazin-6'(1'H)-thione (3)

A mixture of 2 (0.9 g, 2.0 mmoles), phosphorus pentasulfide (1.5 g, 6.8 mmoles), and pyridine (50 ml) was refluxed for one hour. The mixture was poured then onto ice and extracted with dichloromethane. Evaporation of the organic solvent and treatment of the semi-solid residue with methanol resulted in precipitation of deeply yellow crystals, 0.7 g (75%). This product was used as such in crude form for further reactions. Ms: 454 ( $M^{+}$ ), 439, 314, 299. Relative molar mass calcd for  $C_{29}H_{46}N_2S$ : 454.77.

6'-Chloro-5 $\alpha$ -cholest-2-eno[2,3-b]pyrazine (4)

A mixture of compound 2 (5.3 g, 12.1 mmoles) and phenylphosphonic acid dichloride (50 ml) was stirred at 160°C for one hour. The resulting solution was cooled and added to 200 g of crushed ice. The mixture was occasionally shaken during a period of 30 min and was then extracted with dichloromethane. The residue obtained from the organic phase was eluted with dichloromethane from silica gel. The main product was found in fractions shortly following the impurities running with the front. Recrystallization from ethyl acetate gave colourless needles; 2.8 g (51%), mp 125 - 126°C,  $[\alpha]_D^{25} = +89.1$  (c=2.0,  $CHCl_3$ ). Calcd for  $C_{29}H_{45}N_2Cl$  (457.15): C, 76.19; H, 9.92. Found: C, 76.41; H, 9.96. Ms: 458/456 (3:1,  $M^{+}$ ), 442, 317, 302. Ir (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3050-2900 ( $CH_n$ ), 1620, 1510 (C=C, C=N). Uv ( $CH_3CN$ ,  $\lambda$ [nm] ( $\epsilon$ )): 300 (sh, 5500), 295 (sh, 6060), 282 (10800), 212 (9140).

5 $\alpha$ -Cholest-2-eno[2,3-b]pyrazine (5)

Method A:

A mixture of thio compound 3 (0.30 g, 0.66 mmoles), dioxane (10 ml), and freshly prepared Raney nickel (2.0 g) was refluxed for 30 min. During this period the initial yellow colour disappeared. The mixture was then filtered, the evaporation of the filtrate gave pyrazine compound 5, which was recrystallized from acetone: 0.10 g (36%), mp 128 - 130°C.

Method B:

To a solution of 6'-chloro-5 $\alpha$ -cholest-2-eno[2,3-b]pyrazine (4, 2.0 g, 4.4 mmoles) in tetrahydrofuran (60 ml), triethylamine (2 ml) and palladium catalyst (110 mg, 10% on charcoal) were added, and the mixture was hydrogenated at atmospheric pressure. Filtration and evaporation of the reaction mixture gave 1.5 g (81%) of crude 5 which was recrystallized from acetone to give colourless crystals, 1.15 g (62%), mp 128 - 130°C,  $[\alpha]_D^{25} = +86.3$  (c=1.1,  $CHCl_3$ ).

Calcd for  $C_{29}H_{46}N_2$  (422.70): C, 82.40; H, 10.97. Found: C, 81.98; H, 10.84. Ms: 422 ( $M^{+}$ ), 407, 267.  $^1H$  Nmr (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ [ppm]): 8.39 (s, 2H, H-2',3'); 2.96 (d, J=17.0 Hz, 1H, H-1B); 2.83 (dd, J=18.2, 5.3 Hz, 1H, H-4 $\alpha$ ); 2.62 (dd, J=18.2, 12.9 Hz, 1H, H-4B); 2.55 (d, 17.0 Hz, 1H,

H-1 $\alpha$ ); 2.1-0.6 (m, 40H).  $^{13}\text{C}$  Nmr ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ [ppm]): 152.83 and 152.27 (C-2 and C-3), 141.87 and 141.70 (C-2' and C-3'), 46.23 (C-1). Ir (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3050-2800 ( $\text{CH}_n$ ), 1620, 1450 (C=N, C=C). Uv (i-octane,  $\lambda$ [nm] ( $\epsilon$ )): 324 (900), 312 (1200), 277 (9560), 270 (10080), 203 (7150).

5',6'-Dihydro-5 $\alpha$ -cholest-2-eno[2,3-b]pyrazine (6)

A mixture of 5 $\alpha$ -cholestan-2,3-dione (1, 0.5 g, 1.25 mmoles), ethanol (3 ml), and 1,2-diaminoethane (0.4 ml) was stirred at 60°C for 5 min. From the cooled reaction mixture crystals separated rapidly, which were filtered off and recrystallized from ethyl acetate, affording thus 0.3 g (60%) of 6, mp 158 - 159°C (lit.<sup>6</sup> mp: 160 - 161°C). Ms: 424 ( $\text{M}^+$ ), 409, 269. Relative molar mass calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_2$ : 424.72. Uv ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\lambda$ [nm] ( $\epsilon$ )): 307 (950), 277 (1400), 215 (4600).

ACKNOWLEDGEMENTS

Gy. H. thanks the A.v.Humboldt-Stiftung for a grant, G. S. the Deutsche Forschungsgemeinschaft, Fonds der Chemie, and HOECHST AG for financial support.

REFERENCES

1. G. Snatzke and Gy. Hajós, Heterocycles, 1976, 5, 299.
2. G. Snatzke and Gy. Hajós in "Excited States in Organic Chemistry and Biochemistry", B. Pullman and N. Goldblum (editors), D. Reidel Publ., Dordrecht, 1977, p.295.
3. L. Novotný, M. Buděšíňský, J. Jizba, J. Harmatha, V. Lukeš, W. Lindner, and G. Snatzke, Coll. Czech. Chem. Comm., 1987, 52, 1786.
4. W. Lindner, Thesis, Ruhr-Universität Bochum, 1982.
5. D.J. Brown, J. Soc. Chem. Ind. (London), 1950, 69, 353.
6. Most probably the more reactive alkylamino group attacks the steroid molecule at the sterically less hindered side of C-3.
7. This compound has been obtained by other authors through an independent synthesis: P. Catsoulacos and E. Souli, J. Heterocyclic Chem., 1975, 12, 193.
8. Successful oxidation of alkyl substituted 2,3-dihydropyrazines: J.P. Marion, Chimia, 1967, 21, 510.
9. For a general review see: G.W.H. Cheeseman and E.J.G. Werstink, Adv. in Heterocyclic Chem., 1971, 14, 99.
10. D.R. Arnold, V.Y. Abraitys, and D. McLeod, jr., Can. J. Chem., 1971, 49, 923.
11. Y. Jean and A. Devaquet, J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 1949.

## Synthesis and Circular Dichroism of Cholestenopyrimidines

György Hajós<sup>\*)</sup> and Günther Snatzke\*

Lehrstuhl für Strukturchemie der Ruhr-Universität Bochum,  
Postfach 102148, D-4630 Bochum 1 (FRG)

Received July 27, 1988

**Keyword:** Cholestenopyrimidines

The syntheses of two new ([2,3-*d*] and [3,2-*d*]-fused) 2-cholestenopyrimidines **2** and **5** are described. In their CD spectra, four Cotton effects can be observed, and they have been assigned to an  $n-\pi^*$  ( $B_1$ ),  $\pi-\pi^*$  ( $B_2$ ), and to two  $n-\pi^*$  ( $A_2$ ) transitions, respectively, from long to short wavelengths. The first two Cotton effects are positive for compounds **2a** and **2b**, but negative for **5**; the third CD is negative, the fourth one positive for all isomers. The methyl group of **2b** is of no influence upon the CD.

The pyrimidine chromophore is found in many natural and synthetic nucleosides, and its chiroptical properties have been extensively investigated. All these natural pyrimidines contain, however, one or two oxygen substituents on the heterocyclic ring, furthermore, even when this ring is connected to the sugar moiety by an additional ring, these molecules are still flexible and can, therefore, not be used as good models for the study of the relationship between stereochemistry and CD. We have, therefore, synthesized a few pyrimidines with the chromophore attached to ring A of a steroid as chiral perturber and discuss in the following their synthesis and CD spectra.

Only few cholestenopyrimidines have been published in the literature<sup>1)</sup> and no such compound unsubstituted in the pyrimidine ring fused to ring A of cholestene has yet been reported. For the synthesis of the desired model compound, application of the method of Bredereck et al.<sup>2)</sup> seemed to be suitable as it was successfully applied to different steroid systems<sup>3)</sup>. According to this procedure, cyclic ketones when treated with trisformylaminomethane undergo cyclization and result in fused pyrimidines.

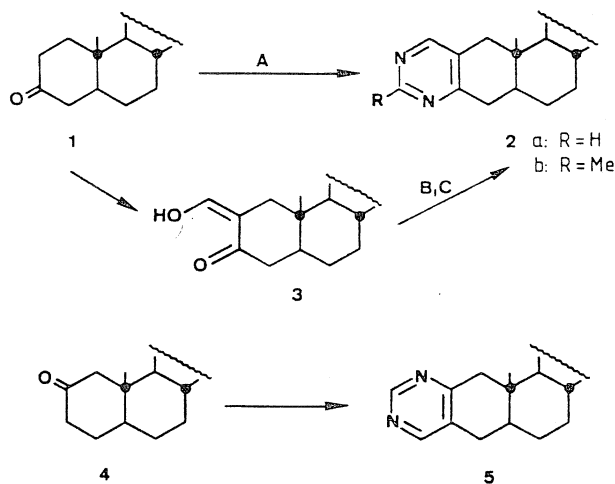
Though 3-cholestanone (**1**) did not react with trisformylaminomethane in formamide solution even under forcing conditions (20 hours at 180°C), we found that the desired reaction can be accomplished by addition of dimethylformamide to the reaction mixture (route A). The lack of reactivity of **1** in formamide may well be due to its rather poor solvation in this solvent. The new 2-cholestenopyrimidine (**2a**) was formed as colourless crystals in moderate yield. Its <sup>1</sup>H-NMR spectrum proved unambiguously the mode of annelation of the pyrimidine ring.

Besides the NMR evidence an additional route from **1** to **2** gave also chemical verification for structure **2**: 2-(hydroxy-

### Synthese und Circular dichroismus von Cholestenopyrimidinen

Die Synthese von zwei neuen ([2,3-*d*] und [3,2-*d*]-kondensierten) 2-Cholestenopyrimidinen **2** und **5** wird beschrieben. In ihren CD-Spektren können vier Cotton Effekte beobachtet werden, die von langen nach kurzen Wellenlängen einem  $n-\pi^*$ - ( $B_1$ ), einem  $\pi-\pi^*$ - ( $B_2$ ) und zwei  $n-\pi^*$ -Übergängen ( $A_2$ ) zugeordnet werden können. Die ersten beiden Cotton-Effekte sind bei Verbindungen **2a** und **2b** positiv, hingegen negativ bei **5**, während bei alle Produkten der dritte CD negativ und der vierte positiv ist. Die Methylgruppe in **2b** beeinflusst den CD nicht.

methylene)cholestan-3-one (**3**) obtained from **1** according to the literature<sup>2)</sup> was treated with formamidinium acetate in *tert*-butyl alcohol and resulted in **2a** in moderate yield. This reaction (route B) also allowed the synthesis of derivatives having different substituents in position 2'; e.g. the methyl compound **2b** could also be obtained by using acetamidinium acetate.



Similarly to analogous cases<sup>3)</sup>, hydroxymethylene compound **3** could be converted to **2a** also by application of trisformylaminomethane (procedure C). All procedures, A, B, or C, gave identical samples as proved by NMR, IR, UV, CD, MS, and thin-layer chromatography.

Procedure A is suitable also for the synthesis of the other possible A-fused cholestenopyrimidine system. Thus, 5 $\alpha$ -cholestan-2-one (**4**) reacts under the conditions mentioned before to give 5 $\alpha$ -cholest-2-eno[2,3-*d*]pyrimidine (**5**) as brilliant colourless prisms in good yield.

<sup>\*)</sup> A. v. Humboldt fellow during 1985/1986. Permanent address: Central Research Institute for Chemistry, Pusztaszeri út 59-67, H-1025 Budapest, Hungary.

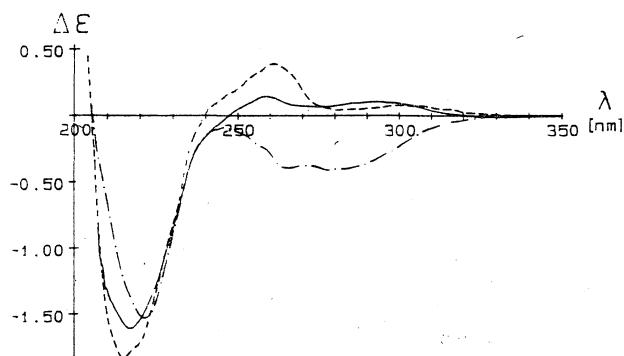


Figure 1. CD spectra of [3,2-*d*]-fused (**2a**, —; **2b**, ---) and [2,3-*d*]-fused (**5**, - · - ·) cholestenopyrimidines (CH<sub>3</sub>CN)

CD spectra of **2a**, **2b**, and **5** are depicted in Figure 1. This comparison shows that in all cases three Cotton effects are detectable around 290, 260, and 220 nm. Furthermore, the onset of a fourth band, which is positive in each case, can also be seen, whose maximum is localized below 200 nm. The first CD band corresponds to a shoulder, the second to a maximum, and the third to a minimum in the UV spectra. PE spectra<sup>61</sup> of pyrimidine place the MOs in the following order: HOMO is the  $n^-$  combination ( $b_2$ ) of the two lone pairs on the nitrogen atoms, below this is the highest  $\pi$ -MO of  $b_1$  symmetry (corresponding to  $\pi_2$  of benzene), the next lower is the  $n^+$  combination ( $a_1$ ) of the lone pairs, and the fourth one is the  $\pi$ -MO of  $a_2$  symmetry. Earlier calculations<sup>7</sup> had exchanged these energies two by two, and the virtual MO with  $a_2$  symmetry had been assigned to the LUMO, the corresponding  $\pi$ -MO of  $b_1$  symmetry should be the next higher one. If configurational interaction is not too strong, then the revised assignment would nicely fit the found CD and UV bands: the first one corresponds to the  $n^-(b_2) \rightarrow \pi^*(a_2)$  transition, which has  $B_1$  symmetry and is weakly allowed (because of small overlap). The second is of  $\pi-\pi^*$  parentage with  $B_2$  symmetry and allowed, and the third is either of  $n^-(a_1) \rightarrow \pi^*(a_2)$  or  $n^-(b_2) \rightarrow \pi^*(b_1)$  parentage, which both lead to an  $A_2$  state and will probably be mixed. Such transition is electrically forbidden but magnetically allowed and one expects, therefore, a stronger CD band in a wavelength range of weak absorption, which is the case for the 220 nm Cotton effect.

Červinká and Maloň<sup>8)</sup> had found 4 Cotton effects between 320 and 210 nm for two pyrimidines, whose molecules are, however, flexible; since they also calculated that the signs of the CDs are very sensitive to the torsional angles, they could not exclude that two Cotton effects may belong to the same electron transition of different molecular conformations.

The third Cotton effect of all three compounds (**2a**, **2b**, and **5**) is negative, the fourth one positive, whereas the first two are positive for the [3,2-*d*]-fused compounds **2a** and **2b**, but negative for the [2,3-*d*]-isomer **5**. The most important difference in geometry of these two types of molecules in the vicinity of the chromophore is the position of the 10-methyl group C(19) (Figure 2). If in a projection from top to bottom of the heterocyclic ring this methyl is always

drawn on the right side of the vertical mirror plane of the hetero ring, then for **2** it is in an upper sector and close to the vertical mirror plane, whereas for **5** this same methyl is below the horizontal plane and more distant from the vertical one.

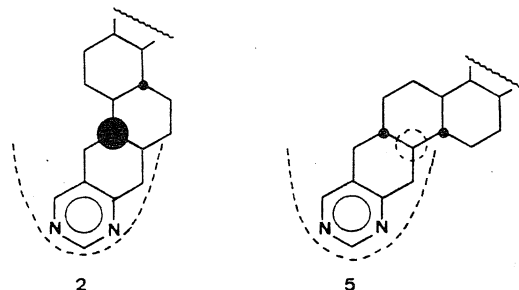


Figure 2. Comparison of structures of **2** (left) and **5** (right) by projection from top to bottom of the heterocyclic ring

The symmetry-determined nodal planes of the pyrimidine chromophore are the two symmetry planes of the ring, and in addition to these we have MO-determined nodal surfaces, one for the  $\pi^*$ , and a more strongly bent one for the  $n^-$ -MO (cf. Figure 2). If this latter nodal surface is not bent, however, too much, then the methyl C(19) is once positioned in the right back upper sector (**2a**, **b**), once in the right back lower sector (**5**), and this may be responsible for the differences of the signs of the first two Cotton effects of these two types of isomers. If the sense of helicity of the chiral ring attached to the chromophore would be more important for the CD than the contribution of the additional methyl group, then no change of the sign of the Cotton effects is expected, and this must obviously be true for the third and the fourth CD band. The additional methyl group of **2b** lies in the intersection of two nodal planes of the chromophore and must, therefore, remain without influence upon the sign of the Cotton effects, as is indeed the case.

Gy. H. thanks the *A.-v.-Humboldt-Stiftung* for a grant. G. S. thanks the *Deutsche Forschungsgemeinschaft, Fonds der Chemischen Industrie*, and *Hoechst AG* for financial support.

## Experimental

Melting points were determined on a Kofler block and are not corrected. — Mass spectra were determined with a Varian CH-5 instrument. — The <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR spectra were recorded with a Bruker AM 400 spectrometer. — IR spectra were measured with a Perkin Elmer 1310, and UV spectra with a Varian Cary 17 apparatus. — CD spectra were recorded with a Dichrograph Mark III from ISA with an attached PDP-8/e computer.

*5 $\alpha$ -Cholest-2-enof[3,2-*d*]pyrimidine (2a).* — *Procedure A:* A mixture of 3-cholestanone (1, 0.5 g, 1.3 mmol), trisformylaminomethane (2.0 g, 13.8 mmol), *p*-toluenesulfonic acid (0.05 g), dimethylformamide (12 ml), and formamide (6 ml) was stirred in an oil bath at 180°C for 7 h. The dark mixture was then cooled, treated with 5% sodium hydroxide solution (30 ml), and the mixture was extracted three times with ether (20-ml portions). The residue obtained from the organic solvent was eluted from silica with ether. Fractions were



checked by TLC: those having an  $R_f$  of approximately 0.55 were collected. Recrystallization from acetone gave 0.19 g (34%) of product, m.p. 103–105 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +69.6$  ( $c = 1.0$  g/100 cm<sup>3</sup>).

**Procedure B:** A mixture of 2-hydroxymethylene-5 $\alpha$ -cholestan-3-one<sup>31</sup> (3, 2.0 g, 4.8 mmol), formamidinium acetate (4.0 g, 35.9 mmol), and *tert*-butyl alcohol (80 ml) was refluxed for 18 h. The reaction mixture was then evaporated, and the solid residue (1.1 g, 55%) containing some impurities was worked up as above. Recrystallization from acetone gave 0.5 g (26%) of **2a**.

**Procedure C:** A mixture of 2-hydroxymethylene-5 $\alpha$ -cholestan-3-one<sup>31</sup> (3, 0.5 g, 1.2 mmol), trisformylaminomethane (2.0 g, 13.8 mmol), *p*-toluenesulfonic acid (0.05 g), formamide (5 ml), and dimethylformamide (10 ml) was treated as given in procedure A. A similar workup yielded 0.28 g (55%) of product. — <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.32$  (s, 1H, 6'-H), 8.87 (s, 1H, 2'-H), 2.73 (dd, 1H, 4 $\alpha$ -H), 2.67 (d, 1H, 1 $\beta$ -H), 2.49 (dd, 1H, 4 $\beta$ -H), 2.33 (d, 1H, 1 $\alpha$ -H);  $^2J_{1,2,1\beta} = 16.3$  Hz,  $^2J_{4,4\beta} = 18.7$  Hz,  $^2J_{5,4\alpha} = 5.4$  Hz,  $^2J_{3,4\beta} = 12.7$  Hz. — <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 164.99$  (C-3), 157.24 (C-4'), 156.03 (C-2'), 129.47 (C-2), 39.76 (C-1), 35.70 (C-4). — MS:  $m/z = 422$  (M<sup>+</sup>), 407, 337, 309, 282, 267. — IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\bar{\nu} = 1582, 1565$  cm<sup>-1</sup> (C=C, C=N). — UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) = 290 (640), 254 nm (4130).

C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub> (422.7) Calcd. C 82.40 H 10.97  
Found C 82.68 H 11.02

**2'-Methyl-5 $\alpha$ -cholest-2-enof[3,2-*d*]pyrimidine (2b):** A mixture of 2-hydroxymethylenecholestan-3-one<sup>31</sup> (3, 0.5 g, 1.2 mmol), acetaminidinium acetate (1.0 g, 8.5 mmol), and *tert*-butyl alcohol (20 ml) was refluxed for 14 hours. The reaction mixture was then evaporated in vacuo and the solid residue was recrystallized from acetone to give 0.28 g (54%) of colourless needles, m.p. 118–120 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -69.9$  ( $c = 0.96$ ). — <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.22$  (s, 1H, 6'-H), 2.40 (s, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 2.2–2.9 (m, 4H, 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 4 $\alpha$ , 4 $\beta$ -H). — MS:  $m/z = 436$  (M<sup>+</sup>), 421, 323, 296, 281. — UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) = 290 (sh, 510), 259 (4520), 197 nm (7990).

C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub> (436.7) Calcd. C 82.51 H 11.08  
Found C 82.64 H 11.02

**5 $\alpha$ -Cholest-2-enof[2,3-*d*]pyrimidine (5):** A mixture of 2-cholestanone<sup>31</sup> (4, 0.5 g, 1.3 mmol), trisformylaminomethane (2.0 g, 13.8 mmol), *p*-toluenesulfonic acid (0.05 g), dimethylformamide (20 ml), and formamide (10 ml) was treated as described for compound **2a** in procedure A. A similar workup (elution from silica by ether; checking by TLC:  $R_f = 0.6$ ; recrystallization from acetone) gave 0.17 g (31%) of colourless prisms; m.p. 151–152 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +73.6$  ( $c = 1.0$ ). — <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.85$  (s, 1H, 2'-H), 8.32 (s, 1H, 6'-H), 2.84 (d, 1H, 1 $\beta$ -H), 2.42 (d, 1H, 1 $\alpha$ -H), 2.57 (dd, 1H, 4 $\alpha$ -H), 2.44–2.31 (m, 1H, 4 $\beta$ -H);  $^2J_{1,2,1\beta} = 17.5$  Hz,  $^2J_{5,4\alpha} = 5.0$  Hz,  $^2J_{3,4\beta} = 13.6$  Hz. — <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 165.34$  (C-2), 156.14 (C-2' and C-4'), 128.86 (C-3), 45.98 (C-1), 29.41 (C-4). — MS:  $m/z = 422$  (M<sup>+</sup>), 407, 337, 309, 282, 267. — UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ) = 277 (sh, 330), 253 (3070), 200 nm (sh, 4390).

C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub> (422.7) Calcd. C 82.40 H 10.97  
Found C 82.53 H 10.88

#### CAS Registry Numbers

1: 15600-08-5 / **2a**: 116497-14-4 / **2b**: 116375-10-1 / **3**: 17130-63-1 /  
4: 16020-93-2 / **5**: 116375-11-2

- <sup>11</sup> See for instance J. S. Bajwa, J. P. Sykes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 1618. — <sup>16</sup> J. Daunis, G. Del Vecchio, R. Jacquier, H. Lopet, G. Maury, *J. Heterocycl. Chem.* **15** (1978) 23.  
<sup>2</sup> H. Bredereck, R. Gompper, B. Geiger, *Chem. Ber.* **93** (1960) 1402.  
<sup>3</sup> P. de Ruggieri, C. Gandolfi, U. Guzzi, *Gazz. Chim. Ital.* **96** (1966) 179.  
<sup>4</sup> R. O. Clinton, R. L. Clarke, F. W. Stonner, A. J. Manson, K. F. Jennings, D. K. Phillips, *J. Org. Chem.* **27** (1962) 2800.  
<sup>5</sup> M. Adinolfi, M. Parrilli, G. Barone, G. Laonigro, *Steroids* **24** (1974) 135.  
<sup>6</sup> R. Gleiter, E. Heilbronner, V. Hornung, *Helv. Chim. Acta* **55** (1972) 255.  
<sup>7</sup> J. E. Ridley, M. C. Zerna, *Theor. Chim. Acta* **32** (1973) 111.  
<sup>8</sup> O. Červinka, P. Maloň, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **42** (1977) 3464.

[143/88]

## Synthesis, X-ray Diffraction, and CD of Cholesteno-*as*-triazines<sup>1)</sup>

György Hajós<sup>a</sup>, Günther Snatzke<sup>\*b</sup>, Vilmos Fülöp<sup>a</sup>, and Alajos Kálmán<sup>a</sup>

Central Research Institute for Chemistry<sup>a</sup>,  
POB 17, H-1525 Budapest (Hungary)

Lehrstuhl für Strukturchemie der Ruhr-Universität Bochum<sup>b</sup>,  
Postfach 102148, D-4630 Bochum 1 (FRG)

Received July 27, 1988

**Keyword:** Cholesteno-*as*-triazines

The syntheses of two new ring systems, 5 $\alpha$ -cholest-2-eno[3,2-*e*]-(6) and 5 $\alpha$ -cholest-2-eno[2,3-*e*]-*as*-triazine (11) are described. While the reaction of diketone 1 with semicarbazide hydrochloride results selectively in derivatives of 6, *S*-methylisothiosemicarbazide under basic conditions affords the other possible ring closure product 11. An unequivocal decision between both types was made by X-ray analysis of compound 9. Comparison of the UV and CD spectra shows that besides the two absorptions appearing in the UV spectra additional ones can be observed in the CD, which may be assigned to further  $n-\pi^*$  or only slightly allowed  $\pi-\pi^*$  transitions.

In the frame of our investigations of the chiroptical properties of aza-heterocycles<sup>2)</sup> we now synthesized two isomeric cholesteno-*as*-triazines. Fusion of the side *e* of *as*-triazine to the double bond of 2-cholestene can occur in two different ways. In this work we describe the synthesis of both possible isomers, their unequivocal structure elucidation by X-ray diffraction of one of them, and present a CD-spectroscopic study on the new derivatives.

Many methods are known from the literature<sup>3)</sup> for the synthesis of *as*-triazines bearing an H-atom in position 3, among which oxidation of a 3-hydrazino group by activated manganese dioxide as well as catalytic dehydrogenation of a 3-halogeno compound seem to be the most generally used.

We found that 2,3-cholestanedione (1) when treated with semicarbazide hydrochloride in refluxing ethanol undergoes ring closure, and the triazinone 2 (represented here by one of the possible tautomeric forms) is formed in good yield. This product could easily be converted into its 3'-chloro analogue by phosphorus oxychloride.

Though the formation of the two isomeric triazinone compounds (2 and 3) can be anticipated, the non-solubility of this product in usual solvents did not allow a chromatographic analysis. The very well soluble chloro compound, however, proved to be suitable for chromatographic separation which resulted, in agreement with expectation, in the isolation of two isomeric products (4 and 5) having identical mass spectra and very similar infrared spectra. The two products were formed in a ratio of 60:1, approximately, as established by NMR spectroscopy.

### Synthese, Röntgen-Strukturanalyse und CD von Cholesteno-*as*-triazinen<sup>1)</sup>

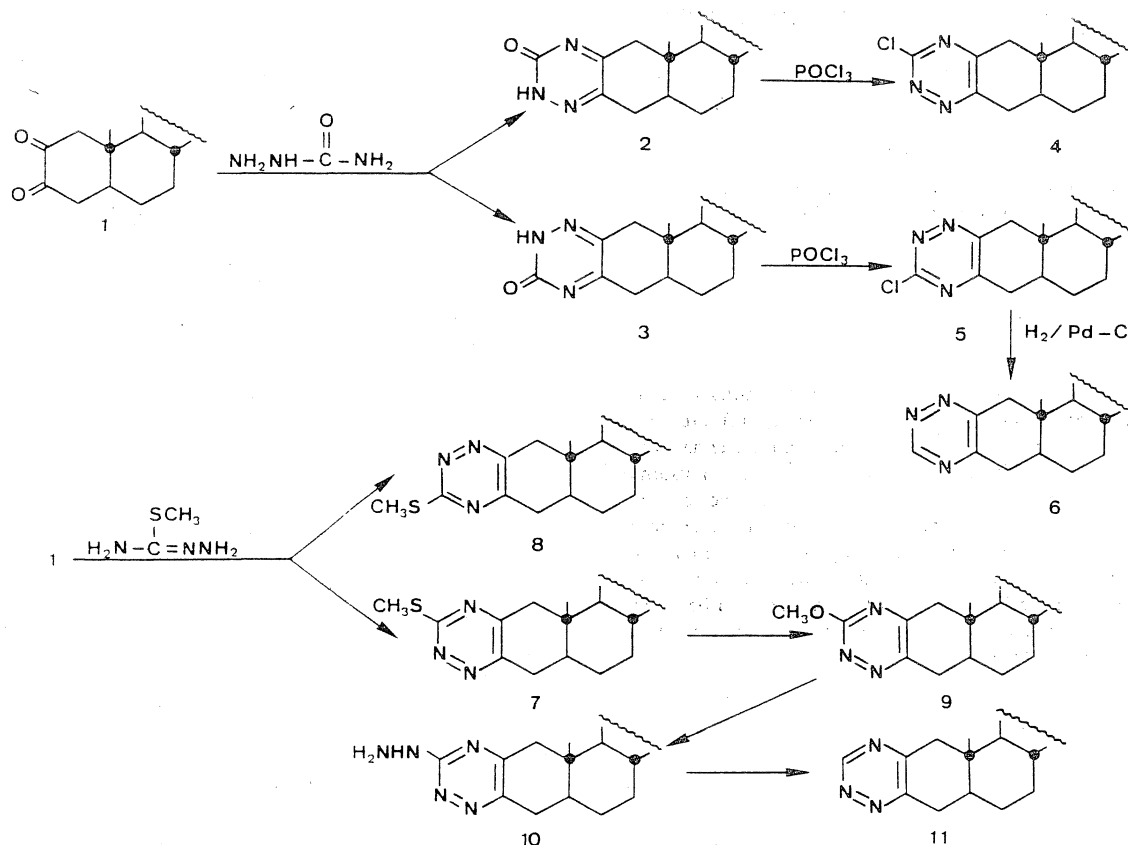
Die Synthesen von zwei neuen Ringsystemen, 5 $\alpha$ -Cholest-2-eno[3,2-*e*]-(6) und 5 $\alpha$ -Cholest-2-eno[2,3-*e*]-*as*-triazin (11) werden beschrieben. Während das Diketon 1 mit Semicarbazid-hydrochlorid selektiv zu Derivaten von 6 reagiert, ergibt *S*-Methylisothiosemicarbazid das andere mögliche Ringschlußprodukt 11 unter basischen Reaktionsbedingungen. Zwischen den beiden Typen konnte mit Hilfe einer Röntgen-Strukturanalyse von 9 unterschieden werden. Vergleich der UV- und CD-Spektren zeigt, daß außer den zwei Absorptionen, die im UV-Spektrum auftreten, zwei andere in den CD-Spektren beobachtet werden, die weiteren  $n-\pi^*$ - oder nur wenig erlaubten  $\pi-\pi^*$ -Übergängen zugeordnet werden können.

The structure of the main product could not be elucidated by NMR, and therefore no decision could be made between the alternatives 4 and 5, or 2 and 3, respectively. Nevertheless, formation of 3 as main product of the ring closure and, therefore, structure 5 for the chloro compound, was suggested on the basis of the probably slight steric hindrance caused by methyl C-19. As shown below, X-ray elucidation verified this assumption.

Catalytic hydrogenation of 5 led to the desired unsubstituted 5 $\alpha$ -cholest-2-eno[3,2-*e*]-*as*-triazine system. The very low yield of 4 as well as the poor yield during the subsequent hydrogenation did not allow the preparation of the second possible, [2,3-*e*]-fused, cholesteno-*as*-triazine compound.

Interestingly, however, we found that 2,3-cholestanedione (1) also undergoes ring closure when treated with *S*-methylisothiosemicarbazide under basic conditions, but in a somewhat different manner as above. This ring closure also resulted in formation of two isomeric products (7 and 8) of which the main component could be isolated by a simple chromatographic procedure. It was converted into its methoxy derivative by a standard procedure<sup>4)</sup>, and a subsequent reaction with dry hydrazine followed by oxidation with activated manganese dioxide<sup>4)</sup> yielded also an unsubstituted cholesteno-*as*-triazine which was found to be different from 6 and must, therefore, be the [2,3-*e*]-fused isomer 11.

This fact means that the latter ring closure had proceeded through the opposite regiospecific route compared to formation of 3 and yielded predominantly the methylthio compound 7. Consequently, methoxy compound 9 and the



hydrazino derivative **10** must have the structure which leads to the second unsubstituted *as*-triazine **11**. Formation of **11** took place in fairly good yield as shown by the NMR spectrum of the crude product. Nevertheless, the yield of the pure compound was very low because of the presence of some impurities of very similar polarity which required several chromatographic separations.

This interesting finding that the two ring closure reactions as presented above lead to formation of two different isomeric ring systems (**6** and **11**) can be rationalized by the assumption that the basic conditions used here, and consequently the change of the tautomeric form of **1**, is responsible for this difference. To support this hypothesis, we performed the reaction of **1** with semicarbazide under basic conditions and subsequent treatment with phosphorus oxychloride and found, that, although in very poor yield, only chloro compound **4** was formed.

In order to unambiguously elucidate the structure of these products, an X-ray investigation of the methoxy compound **9** was undertaken. Figure 1 shows a perspective view of the two symmetry-independent conformations of **9** computed from the final atomic coordinates given with their e.s.d.'s in Table 1. The data clearly reveal that of the two possible isomers, **9** (and thus also **11**) is the [2,3-*e*]-fused one and, consequently, that the other isomer **6** must have the [3,2-*e*] structure.

In both conformers the planar 3'-methoxy-1',2',4'-triazine ring fused to ring A of the steroid skeleton is formed by

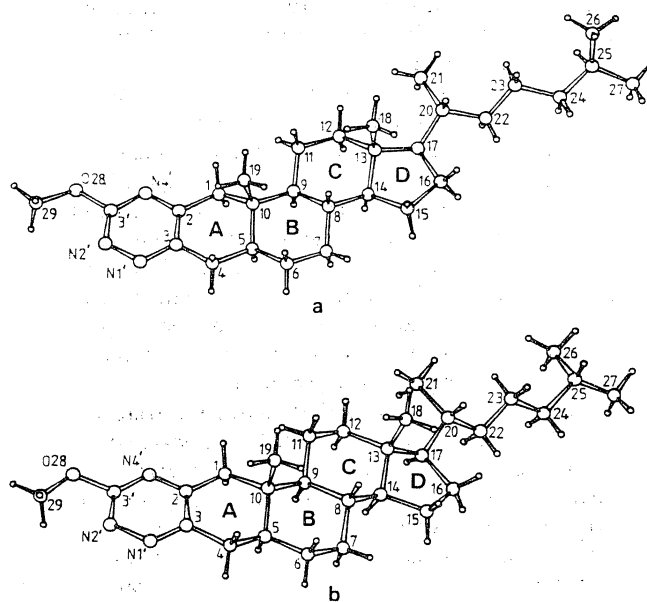


Figure 1. Perspective representations of the two conformations of **9** computed from the atomic coordinates established by X-ray diffraction

strong multiple bonds. The flexible  $\Delta^2$ -ring A assumes different shapes in the symmetry-independent structures. In structure **a** it exhibits a transitional conformation between *half chair* and *envelope*, whilst in structure **b** it is an almost perfect *half chair*. The corresponding puckering parameters<sup>5)</sup> are the following:  $Q = 0.48 \text{ \AA}$ ,  $\varphi = 255.0^\circ$ ,  $\Theta = 133.4^\circ$  for structure **a**, and  $Q = 0.49 \text{ \AA}$ ,  $\varphi = 276.4^\circ$ ,  $\Theta = 129.8^\circ$  for structure **b**. Rings B and C are of chair conformations. The five-membered D rings exhibit transitional conformations between *envelope* ( ${}^{13}E$ ) and *twist-chair* ( ${}^{13}T_{14}$ ) forms. The side chains differ significantly only about the C(24)–C(25) bonds by ca.  $20^\circ$ . The other relevant torsional angles in the side chains are all *anti-periplanar*.

UV and PE spectra of *as*-triazine (and some of its methyl derivatives) have been published<sup>6,7)</sup> and show an  $n-\pi^*$  band at about 374 nm. The next UV band around 247 nm was assigned a  $\pi-\pi^*$  transition. This is in agreement with the assignment of the HOMO to a nonbonding MO and the next lower one to a  $\pi$ -MO, if configurational interaction would not be important. Below these, two other  $n$ -MOs are placed by PES, so one can expect that at least two  $n-\pi^*$  bands will appear in the absorption and CD spectrum.

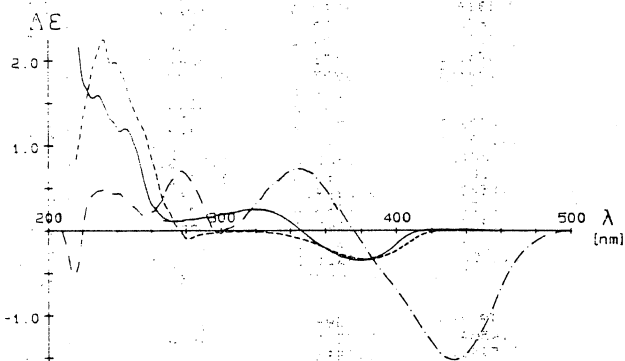


Figure 2. CD spectra of the unsubstituted cholesteno-*as*-triazines **6** (—) and **11** (---) and of the hydrazino compound **10** (-·-·-) ( $\text{CH}_3\text{CN}$ )

We found (Figure 2) for both isomers **6** and **11** at longest wavelengths a negative Cotton effect at 380 to 384 nm with practically the same magnitude of  $-0.35$ . This band must be associated with the first  $n-\pi^*$  transition, but between this and the position of the first  $\pi-\pi^*$  band two more Cotton effects appear. The second is recognized in the CD spectrum of **11** only as a negative minimum at about 320 nm, whereas its third Cotton effect is clearly seen as a negative maximum at 280 nm ( $-0.10$ ). On the other hand, the second Cotton effect of **6** is weak but nevertheless well-detectable at 320 nm ( $+0.25$ ), whereas the third appears here only as a positive minimum. Since both these Cotton effects do not coincide with UV maxima they must either be associated with other  $n-\pi^*$ , or with only weakly allowed  $\pi-\pi^*$  transitions. In the range of the intense  $\pi-\pi^*$  UV maximum, both isomers, **6** and **11**, give distinct positive Cotton effects between 220 to 240 nm with fine structure. In the case of **6** this is located on the slope of another, even stronger positive

CD, which is, however, not any more fully accessible. Without detailed calculations no assignments of these additional transitions are possible.

Substitution by a heteroatom (Cl for the [3,2-*e*]-fused isomer, N, O, or S for the [2,3-*e*]-fused one) leads for both types of compounds to bathochromic shifts, furthermore, the individual Cotton effects are much better separated (cf. CD spectrum of **10** in Figure 2). Since more  $n$  orbitals are now involved, we just mention these experimental facts. Further studies on the ambident reactivity of diketone **1** is in progress.

Gy. H. thanks the *A.-v.-Humboldt-Stiftung* for a grant. G. S. thanks the *Deutsche Forschungsgemeinschaft, Fonds der Chemischen Industrie*, and *Hoechst AG* for financial support.

## Experimental

Melting points were determined on a Kofler block and are not corrected. — Mass spectra were determined with a Varian CH-5 instrument. — The  ${}^1\text{H}$ - and  ${}^{13}\text{C}$ -NMR spectra were recorded with a Bruker Am 400 spectrometer. — IR spectra were measured with a Perkin-Elmer 1310, and UV spectra with a Varian Cary 17 apparatus. — CD spectra were recorded with a Dichrograph Mark III from ISA with attached PDP-8/e computer.

**5 $\alpha$ -Cholest-2-eno[3,2-*e*]-*as*-triazine-3'-(2H')-one (3):** A mixture of 5 $\alpha$ -cholestane-2,3-dione (**1**, 2.0 g, 5.0 mmol), semicarbazide hydrochloride (0.8 g, 7.2 mmol), and ethanol (50 ml) was refluxed for 1 h. During this period a solid precipitate separated which was filtered off and thoroughly washed with water to give 0.56 g (71%) of crude product. The colourless powder did not melt below  $320^\circ\text{C}$  and could not be further purified because of its poor solubility in usual solvents.  $[\alpha]_D^{25} = +28.4$  ( $c = 1.0 \text{ g}/100 \text{ cm}^3$ ). — IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3300\text{--}3100$  (NH),  $3000\text{--}2800$  ( $\text{CH}_n$ ),  $1680 \text{ cm}^{-1}$  (C=O). — UV (EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 275 nm (3020).

$\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}$  (439.7) Mol. mass 439 (MS)

**3'-Chloro-5 $\alpha$ -cholest-2-eno[2,3-*e*]-*as*-triazine (4) and 3'-Chloro-5 $\alpha$ -cholest-2-eno[3,2-*e*]-*as*-triazine (5):** A mixture of triazinone **3** (0.3 g, 0.68 mmol) and phosphorus oxychloride (5 ml) was refluxed for 15 minutes. The resulting yellow solution was evaporated in vacuo and the residue was carefully treated with crushed ice. After 30 minutes, the brown mixture was extracted with dichloromethane, and the residue of the organic layer was subjected to separation by medium-pressure liquid chromatography (silica; dichloromethane/petroleum ether, 2:1 as eluent). Fractions of  $R_f = 0.3\text{--}0.5$  were collected and analyzed by TLC. Besides a mixed fraction (150 mg, 48%), the less polar component yielded the pure main product **5** (80 mg, 26%). In addition, a small amount (12 mg, 4%) of the minor product **4** could also be isolated.

Compound **4**: M. p.  $163\text{--}165^\circ\text{C}$ .

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{ClN}_3$  (458.4) Mol. mass 458 (MS)

Compound **5**: M. p.  $151\text{--}153^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25} = +95.2$  ( $c = 1.03$ ). — MS:  $m/z = 458$  ( $\text{M}^+$ ), 443, 318, 303. — IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3000\text{--}2800$  ( $\text{CH}_n$ ),  $1610, 1505 \text{ cm}^{-1}$  (C=C, C=N). —  ${}^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.28$  (d, 1H,  $1\beta\text{-H}$ ), 2.86 (dd, 1H,  $4\alpha\text{-H}$ ), 2.60 (dd, 1H,  $4\beta\text{-H}$ ), 2.59 (d, 1H,  $1\alpha\text{-H}$ );  ${}^2J_{1\alpha,1\beta} = 17.6 \text{ Hz}$ ,  ${}^2J_{4\alpha,4\beta} = 19.7 \text{ Hz}$ ,  ${}^2J_{4\alpha,5} = 5.12 \text{ Hz}$ ,  ${}^2J_{4\beta,5} = 12.4 \text{ Hz}$ . — UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 360 (130), 273 (1080), 205 nm (sh, 1750).

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{ClN}_3$  (458.4) Calcd. C 73.41 H 9.68  
Found C 73.36 H 9.74

**Formation of Compound 4 from the Product Obtained from Dike-tone 1 and Semicarbazide Under Basic Conditions:** A mixture of 5 $\alpha$ -cholestane-2,3-dione (1, 0.29 g, 0.73 mmol), ethanol (13 ml), 0.4 N sodium hydroxide solution in methanol (3 ml), and semicarbazide hydrochloride (0.14 g, 1.3 mmol) was refluxed for two hours. Evaporation and treatment of the residue with ethanol afforded a colourless solid (0.12 g) which was then added to phosphorus oxychloride (2 ml), and this mixture was refluxed for 15 minutes. Workup as described for preparation of 5 gave a semisolid (60 mg) which was treated with acetone (1 ml). The resulting colourless precipitate (22 mg, 6.6% overall yield) was found to be identical (TLC, IR, and m.p.) with compound 4 as described above.

**5 $\alpha$ -Cholest-2-enof[3,2-*e*]-as-triazine (6):** A mixture of 3'-chloro compound 5 (200 mg, 0.44 mmol), triethylamine (0.2 ml), tetrahydrofuran (10 ml), ad 0.05 g of 10% palladium catalyst on charcoal was hydrogenated at atmospheric pressure. The filtered mixture was then extracted with dichloromethane, and the residue of the organic solvent was eluted from silica by ether. The crude product ( $R_f = 0.76$ , dichloromethane on silica) was recrystallized from acetone to give 25 mg (14%) of product 6, m.p. 114–116°C. —  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.32$  (s, 1H, 3'-H), 3.27 (d, 1H, 1 $\beta$ -H), 2.85 (dd, 1H, 4 $\gamma$ -H), 2.64 (d, 1H, 1 $\alpha$ -H), 2.60 (dd, 1H, 4 $\beta$ -H);  $^2J_{1,2,1\beta} = 17.6$  Hz,  $^3J_{1,4\beta} = 18.1$  Hz,  $^3J_{2,5} = 5.1$  Hz,  $^3J_{4\beta,5} = 11.8$  Hz. — IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3050\text{--}2850$  ( $\text{CH}_n$ ), 1620, 1510, 1500  $\text{cm}^{-1}$  (C=C, C=N). — UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 374$  (540), 262 nm (5540). — MS:  $m/z = 423$  ( $\text{M}^+$ ), 408, 283, 268.

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2$  (423.7) Calcd. C 79.38 H 10.71  
Found C 79.01 H 10.49

**3'-Methylthio-5 $\alpha$ -cholest-2-enof[2,3-*e*]-as-triazine (7):** S-methylisothiosemicarbazide hydroiodide (4.0 g, 17.3 mmol) was dissolved in hot ethanol (100 ml). To this solution 5 $\alpha$ -cholestane-2,3-dione (1, 4.0 g, 10 mmoles) was added, the hot mixture was treated with 0.4 N sodium hydroxide solution in methanol (40 ml) and was then refluxed for 15 minutes. At the end of this period, separation of brilliant yellow crystals could be observed. The mixture was then cooled and the separated product was filtered off. The main product was purified by column chromatography (silica) using ether/petroleum ether (1:1) mixture as eluent. Recrystallization from ethyl acetate yielded 3.3 g (70%) of cream coloured prisms, m.p. 175–176°C. [ $\alpha$ ] $_D^{25} = +65.8$  ( $c = 1.05$ ). —  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.00$  (dd, 1H, 4 $\gamma$ -H), 2.85 (d, 1H, 1 $\beta$ -H), 2.67 (dd, 1H, 4 $\beta$ -H), 2.59 (s, 3H, SCH $_3$ ). — IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3000\text{--}2800$  ( $\text{CH}$ ), 1620, 1510  $\text{cm}^{-1}$  (C=C, C=N). — UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 315$  (1980), 245 (14700), 225 nm (sh. 7920). — CD ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}(\Delta\epsilon) = 380$  (–0.40), 316 (+0.11), 278 (–0.20), 256 (+0.82), 225 (+2.73), 205 nm (–0.94). — MS:  $m/z = 469$  ( $\text{M}^+$ ), 441, 426.

$\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{S}$  (469.8) Calcd. C 74.14 H 10.08  
Found C 73.99 H 10.01

**3'-Methoxy-5 $\alpha$ -cholest-2-enof[2,3-*e*]-as-triazine (9):** A mixture of 3'-methylthio compound 7 (2.2 g, 4.7 mmol), dichloromethane (40 ml), and 0.7 N methanolic sodium methylate solution (40 ml) was stirred at room temperature for five days. The solution was then evaporated and the residue eluted from silica by a mixture of ether and petroleum ether (1:1). The main fraction ( $R_f = 0.4$ ) was recrystallized from ethyl acetate to give 1.5 g (71%) of product; m.p. 175–177°C. [ $\alpha$ ] $_D^{25} = +66.1$  ( $c = 1.0$ ). — IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3000\text{--}2800$  ( $\text{CH}_n$ ), 1620, 1540, 1530  $\text{cm}^{-1}$  (C=C, C=N). — UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 396$  (610), 290 nm (5750). — CD ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}(\Delta\epsilon) = 376$  (–0.44), 274 (+0.36), 240 (+1.29), 224 nm (–0.43). — MS:  $m/z = 453$  ( $\text{M}^+$ ), 438, 368, 313, 298.

$\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}$  (453.7) Calcd. C 76.77 H 10.44  
Found C 76.39 H 10.51

**Structure Determination of 9 by X-ray Diffraction\*:** Crystal size:  $0.15 \times 0.35 \times 0.50$  mm $^3$ , triclinic space group  $P1$ ,  $a = 7.392(1)$ ,  $b = 12.933(3)$ ,  $c = 15.683(2)$  Å,  $\alpha = 109.25(1)^\circ$ ,  $\beta = 98.20(1)^\circ$ ,  $\gamma = 75.53(2)^\circ$ ,  $V = 1367.5(7)$  Å $^3$ ,  $Z = 2$  (two molecules in the asymmetric unit),  $D_{c,0} = 1.102$  g cm $^{-3}$ ,  $F(000) = 500$ ,  $\mu(\text{CuK}\alpha, \lambda = 1.54184 \text{ \AA}) = 4.8$  cm $^{-1}$ ; CAD-4 diffractometer, equipped with graphite monochromator;  $\omega$ -2 $\Theta$  scan in the range  $1.5 < \Theta < 75.0^\circ$ , 4631 unique reflections, of which 3195 with  $I > 3.0\sigma(I)$  were

Table 1. Final atomic coordinates and their e.s.d.'s of compound 9 as obtained by X-ray diffraction

Atom	x/a	y/b	z/c	B(e $^2$ )
C(1a)	0.3952(8)	0.6966(8)	0.8273(8)	4.2(2)
C(2a)	0.4139(8)	0.6516(8)	0.9052(2)	3.3(1)
C(3a)	0.5696(8)	0.6531(8)	0.9656(2)	3.6(1)
C(4a)	0.7212(7)	0.7101(4)	0.9611(3)	4.3(2)
C(5a)	0.7091(8)	0.7404(8)	0.8751(3)	3.3(1)
C(6a)	0.8442(7)	0.8143(4)	0.8821(3)	4.7(2)
C(7a)	0.8424(8)	0.8412(4)	0.7955(3)	4.3(1)
C(8a)	0.6465(8)	0.8909(3)	0.7620(3)	3.7(1)
C(9a)	0.5107(8)	0.8131(3)	0.7534(3)	3.5(1)
C(10a)	0.5085(8)	0.7890(3)	0.8432(3)	3.7(1)
C(11a)	0.3185(8)	0.8559(4)	0.7104(3)	3.9(2)
C(12a)	0.3253(8)	0.8827(4)	0.6227(3)	3.9(1)
C(13a)	0.4539(8)	0.9652(3)	0.6354(3)	3.6(1)
C(14a)	0.6446(8)	0.9103(3)	0.6717(3)	3.8(1)
C(15a)	0.7768(7)	0.9791(4)	0.6646(3)	4.6(2)
C(16a)	0.7008(8)	1.0115(4)	0.5783(3)	4.5(2)
C(17a)	0.5069(8)	0.9792(3)	0.5484(3)	3.5(1)
C(18a)	0.3677(7)	1.0798(4)	0.6994(3)	5.2(2)
C(19a)	0.4138(7)	0.8932(4)	0.9166(3)	5.0(2)
C(20a)	0.3753(8)	1.0570(4)	0.5086(3)	4.0(1)
C(21a)	0.1849(8)	1.0235(4)	0.6499(3)	5.3(2)
C(22a)	0.4657(7)	1.0590(4)	0.4199(3)	4.5(2)
C(23a)	0.3673(8)	1.1423(4)	0.3729(3)	5.5(2)
C(24a)	0.4788(7)	1.1517(4)	0.3624(3)	5.0(2)
C(25a)	0.3897(1)	1.2178(5)	0.2422(4)	7.4(3)
C(26a)	0.254(1)	1.3033(7)	0.2613(5)	13.6(5)
C(27a)	0.528(1)	1.2167(8)	0.1773(4)	2.1(4)
C(28a)	0.1578(4)	0.5299(2)	0.9962(2)	4.8(1)
C(29a)	0.1632(8)	0.4992(4)	1.0763(3)	5.3(2)
N(1,a)	0.5957(5)	0.6049(3)	1.0305(2)	4.4(1)
N(2,a)	0.4544(6)	0.5616(3)	1.0420(2)	4.6(1)
C(3,a)	0.3057(7)	0.5681(3)	0.9842(3)	4.2(2)
N(4,a)	0.2758(5)	0.6002(3)	0.9153(2)	4.0(1)
C(1b)	0.4929(8)	0.6800(8)	0.3136(3)	4.9(2)
C(2b)	0.4554(7)	0.7501(4)	0.2538(3)	5.9(2)
C(3b)	0.5948(7)	0.7896(4)	0.2293(3)	5.1(2)
C(4b)	0.7908(7)	0.7599(4)	0.2650(3)	5.7(2)
C(5b)	0.8120(6)	0.7219(4)	0.3467(3)	4.4(2)
C(6b)	1.0173(7)	0.6863(4)	0.3788(3)	5.0(2)
C(7b)	1.0330(6)	0.6551(4)	0.4659(3)	4.6(2)
C(8b)	0.9251(6)	0.5634(4)	0.4560(3)	3.8(1)
C(9b)	0.7227(6)	0.5998(4)	0.4212(3)	4.2(2)
C(10b)	0.7039(6)	0.6304(4)	0.3324(3)	4.2(2)
C(11b)	0.6048(6)	0.5163(4)	0.4193(3)	4.7(2)
C(12b)	0.6166(6)	0.4928(4)	0.5104(3)	4.2(1)
C(13b)	0.8193(6)	0.4546(3)	0.5446(3)	3.8(1)
C(14b)	0.9266(6)	0.5415(3)	0.5452(3)	3.9(1)
C(15b)	1.1096(7)	0.5095(4)	0.5957(3)	5.2(2)
C(16b)	1.0609(7)	0.4636(4)	0.6659(3)	5.5(2)
C(17b)	0.8476(8)	0.4551(4)	0.6427(3)	4.2(1)
C(18b)	0.9009(8)	0.3364(4)	0.4811(4)	6.2(2)
C(19b)	0.7648(8)	0.5266(4)	0.2509(3)	5.6(2)
C(20b)	0.8068(7)	0.3635(4)	0.6722(3)	4.6(2)
C(21b)	0.6024(8)	0.3538(4)	0.6486(4)	5.9(2)
C(22b)	0.8505(8)	0.3801(4)	0.7720(3)	5.4(2)
C(23b)	0.8400(8)	0.2883(4)	0.8075(3)	5.8(2)
C(24b)	0.890(1)	0.3038(5)	0.9042(4)	7.7(3)
C(25b)	0.877(1)	0.2109(6)	0.9369(5)	10.5(4)
C(26b)	0.686(1)	0.2121(8)	0.9475(7)	16.3(6)
C(27b)	0.980(2)	0.2073(9)	1.0157(9)	23(1)
C(28b)	0.0516(6)	0.8772(3)	0.1528(3)	8.1(2)
C(29b)	0.030(1)	0.9522(6)	0.1153(5)	11.2(4)
N(1,b)	0.5548(7)	0.8567(3)	0.1784(2)	6.7(2)
N(2,b)	0.3656(7)	0.8886(3)	0.1497(3)	7.3(2)
C(3,b)	0.2471(9)	0.8445(5)	0.1781(4)	7.7(3)
N(4,b)	0.2001(6)	0.7779(4)	0.2261(3)	7.1(2)

\* Further details of the crystal structure investigation(s) are available on request from the Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, on quoting the depositary number CSD-53600, the names of the authors, and the journal citation.

taken as observed. Phase problems solved by MULTAN<sup>8)</sup> using  $455 E \geq 1.73$  values. 23 out of 66 non-hydrogen atoms were located in an E-map. The others were revealed by subsequent weighted Fourier syntheses. An empirical absorption correction<sup>9)</sup> was calculated in the course of the isotropic least-squares refinement of the non-hydrogen atoms. The H atom positions were generated from assumed geometries and were only included in SF calculations with isotropic temperature factors ( $B_{\text{H}} = B_{\text{C}} + 1 [\text{\AA}^2]$ ). The least squares procedure minimized  $w\Delta F^2$  for 596 parameters which resulted in  $R = 0.066$  and  $R_w = 0.063$  ( $S = 4.85$ ) values. Highest peak in the final difference map  $0.25 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ . Atomic scattering factors were taken from standard tables<sup>10)</sup>. All calculations were performed on a PDP-11/34 minicomputer with the Enraf-Nonius package.

*3'-Hydrazino-5 $\alpha$ -cholest-2-eno[2,3-*e*]-*as*-triazine (10)*: A mixture of 3'-methoxy compound **9** (1.5 g, 3.3 mmol), tetrahydrofuran (40 ml), methanol (10 ml), and 96% hydrazine (3.0 g) was refluxed for 24 h. The solution was evaporated and the residue was recrystallized from ethanol to give yellow needles, 1.15 g (73%), m.p. 188–190 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +77.7$  ( $c = 1.03$ ). – UV ( $\text{CH}_2\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 330 (3630), 295 (2470), 230 nm (16900). – MS:  $m/z = 453$  ( $\text{M}^{++}$ ), 438.

$\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{N}_5$  (453.6) Calcd. C 74.12 H 10.44  
Found C 73.89 H 10.30

*5 $\alpha$ -Cholest-2-eno[2,3-*e*]-*as*-triazine (11)*: To a solution of hydrazino compound **10** (0.4 g, 0.9 mmol) in tetrahydrofuran (40 ml) 2.8 g of activated manganese(IV)oxide was added, and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. Upon addition of the reagent gas evolution was observed. The reaction mixture was then filtered, the filtrate was evaporated and the residue eluted from silica by a mixture of ether:petroleum ether, 2:1. The main fraction ( $R_f = 0.38$ ) was collected and recrystallized from acetone: pale yellow crystals

(0.12 g, 32%), m.p. 155–157 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +27.4$  ( $c = 1.02$ ). – <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.35$  (d, 1H, 3'-H), 3.11 (dd, 1H, 4 $\alpha$ -H), 2.95 (d, 1H, 1 $\beta$ -H), 2.78 (dd, 1H, 4 $\beta$ -H), 2.53 (d, 1H, 1 $\alpha$ -H);  $^2J_{1\alpha,1\beta} = 18.8 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{4\alpha,4\beta} = 18.8 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{4\alpha,5} = 5.3 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{4\beta,5} = 12.8 \text{ Hz}$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3050\text{--}2850$  ( $\text{CH}_n$ ), 1620, 1540, 1510  $\text{cm}^{-1}$  (C=C, C=N). – UV ( $\text{CH}_2\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 370 (530), 267 nm (4900). – MS:  $m/z = 423$  ( $\text{M}^{++}$ ), 408, 283, 268.

$\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_3$  (423.7) Calcd. C 79.38 H 10.71  
Found C 79.22 H 10.67

#### CAS Registry Numbers

1: 5300-86-7 / 2: 116351-20-3 / 3: 116351-21-4 / 4: 116351-22-5 /  
5: 116351-23-6 / 6: 116351-24-7 / 7: 116351-25-8 / 8: 116351-26-9 /  
9: 116351-27-0 / 10: 116351-28-1 / 11: 116351-29-2

<sup>1)</sup> Presented in part at the 11<sup>th</sup> International Congress of Heterocyclic Chemistry, Heidelberg (FRG) 1987.

<sup>2)</sup> <sup>2a)</sup> G. Snatzke, Gy. Hajós, *Heterocycles* **5** (1976) 299. – <sup>2b)</sup> L. Novotný, M. Buděšínský, J. Jizba, J. Harmatha, V. Lukeš, W. Lindner, G. Snatzke, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **52** (1987) 1786.

<sup>3)</sup> H. Neunhoeffer in *Heterocyclic Compounds* (A. Weissberger, E. C. Taylor, Eds.), vol. 33, p. 189, Wiley, 1978.

<sup>4)</sup> W. W. Paudler, T. K. Chen, *J. Heterocycl. Chem.* **7** (1970) 767.

<sup>5)</sup> D. Cremer, J. A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 1354.

<sup>6)</sup> H. Neunhoeffer, H. Henning, *Chem. Ber.* **101** (1968) 3952.

<sup>7)</sup> R. Gleiter, M. Kobayashi, H. Neunhoeffer, J. Spangert-Larsen, *Chem. Phys. Lett.* **46** (1977) 231.

<sup>8)</sup> P. Main, S. E. Hull, L. Lessinger, G. Germain, J.-P. Declercq, M. M. Wolfson, *A System of Computer Programs of Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*, Universities of York (England) and Louvain (Belgium), 1978.

<sup>9)</sup> N. Walker, D. Stuart, *Acta Crystallogr., Sect. A* **39** (1983) 158.

<sup>10)</sup> *International Tables for X-ray Crystallography*, vol. III, Kynoch Press, Birmingham 1962.