

1,4-Dioxino[2,3-*b*]pyridine und 1,4-Oxathiino[2,3-*b*]pyridine

Hans Neunhoeffer* und Otto Sponheimer¹⁾

Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt,
Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt

Eingegangen am 16. Juli 1990

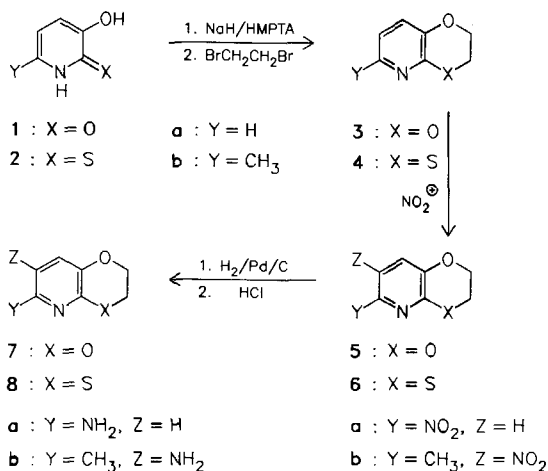
Key Words: 1,4-Dioxino[2,3-*b*]pyridines / 1,4-Oxathiino[2,3-*b*]pyridines

1,4-Dioxino[2,3-*b*]pyridines and 1,4-Oxathiino[2,3-*b*]pyridines

Reaction of 3-hydroxy-2-pyridones **1** or 3-hydroxy-2-pyridinethiones **2** with sodium hydride and 1,2-dibromoethane in hexamethylphosphorous triamide gives 1,4-dioxino[2,3-*b*]pyridines

3 and 1,4-oxathiino[2,3-*b*]pyridines **4**, respectively. Nitration of **3** affords nitro-1,4-dioxino[2,3-*b*]pyridines **5** which can be hydrogenated to amino-1,4-dioxino[2,3-*b*]pyridines **7**.

1,4-Benzodioxine und Dibenzo-1,4-dioxine sind aufgrund ihrer biologischen Wirkung im menschlichen Organismus eingehend untersucht worden²⁾. 1,4-Dioxino[2,3-*b*]pyridine **3** und 1,4-Oxathiino[2,3-*b*]pyridine **4** sind dagegen noch weitgehend unbekannt. Dallacker und Jouck³⁾ haben 7-Brom-1,4-dioxino[2,3-*b*]pyridin dargestellt, daraus die 7-Lithio-Verbindung synthetisiert und diese zur Darstellung von in 7-Stellung substituierten Derivaten eingesetzt. Undheim und Mitarbeiter⁴⁾ sowie Katritzky und Grzeskowiak⁵⁾ haben einige 1,4-Oxathiino[2,3-*b*]pyridine **4** beschrieben. Uns interessierten insbesondere Amino-1,4-dioxino[2,3-*b*]pyridine **7** und Amino-1,4-oxathiino[2,3-*b*]pyridine **8** als elektronenreiche Heterocyclen, die als Edukte für verschiedene Synthesen eingesetzt werden können.



Reaktion von 3-Hydroxy-2-pyridon (**1a**) und des 6-Methyl-Derivats **1b** mit Natriumhydrid in Hexamethylphosphorsäuretriamid ergibt die Dinatrium-Salze, die mit 1,2-Dibromethan in 26- bzw. 15prozentiger Ausbeute zu den als farblose Flüssigkeiten anfallenden 2,3-Dihydro-1,4-dioxino[2,3-*b*]pyridinen **3a, b** cyclisieren. Analog erhält man aus den 3-Hydroxy-2-pyridinethionen **2a, b**, Natriumhydrid und 1,2-Dibromethan die 2,3-Dihydro-1,4-oxathiino[2,3-*b*]pyridine **4a, b**, die in 30- bzw. 38prozentiger Ausbeute als schwach gelbe Öle isoliert werden. Diese Synthese für **4a, b** erscheint uns einfacher, als das von Undheim und Mitarbeitern⁴⁾ angegebene Verfahren.

Nitrierung von **3a** liefert in 41prozentiger Ausbeute ein Mononitro-Derivat, bei dem es sich aufgrund des ¹H-NMR-Spektrums um das

6-Nitro-1,4-dioxino[2,3-*b*]pyridin (**5a**) handelt. Diese Zuordnung erfolgt aufgrund der Kopplungskonstanten von 8.0 Hz für die beiden Pyridin-Protonen, die typisch für Protonen in 4- und 5-Stellung des Pyridins ist⁶⁾. Die anderen möglichen Kopplungskonstanten wären 4.8 Hz (*J*_{5,6}) und 2.0 Hz (*J*_{4,6}).

Die Nitrierung von **3b** ergibt in 64prozentiger Ausbeute ebenfalls ein Mononitro-Derivat, dem wir die Struktur des 6-Methyl-7-nitro-1,4-dioxino[2,3-*b*]pyridins (**5b**) zuordnen, da im 300-MHz-¹H-NMR-Spektrum zwischen der Methyl-Gruppe und dem Pyridin-Proton weder eine allylische Kopplung noch ein Nuclear-Overhauser-Effekt nachzuweisen ist.

Sowohl **5a** als auch **5b** können mit Wasserstoff in Gegenwart von Pd/C bei Raumtemperatur in guten Ausbeuten (70 bzw. 92%) zu den entsprechenden Amino-Verbindungen **7a, b** reduziert werden, die als Hydrochloride isoliert wurden.

Bei der Nitrierung von **4a** und **4b** erhielten wir komplexe Gemische, aus denen keine einheitlichen Substanzen **6a, b** abgetrennt werden konnten.

Für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit danken wir der Wella AG, Darmstadt.

Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktmikroskop (Fa. C. Reichert). — NMR: Varian EM 360A, Bruker WM 300 (Tetramethylsilan als innerer Standard). — MS: Varian MAT 311A mit Datensystem SS-100 MS. — Säulenchromatographie (SC): Kieselgel (0.063–0.200 mm; Fa. Macherey-Nagel).

*Allgemeine Vorschrift zur Synthese von 2,3-Dihydro-1,4-dioxino[2,3-*b*]pyridinen 3 und 2,3-Dihydro-1,4-oxathiino[2,3-*b*]pyridinen 4:* Zu einer Suspension von 4.80 g (0.2 mol) NaH in 60 ml HMPTA werden 100 mmol **1a, b** bzw. **2a, b** in 90 ml HMPTA getropft. Nach Beendigung der Wasserstoff-Entwicklung werden 28.2 g (0.15 mol) 1,2-Dibromethan zugegeben, wobei spontane Erwärmung auf 50–80°C eintritt. Nach 2–18 h wird auf Eis gegossen und zehnmal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die organischen Extrakte werden dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch SC an Kieselgel mit Chloroform (**3a, b**) bzw. durch Kugelrohrdestillation (**4a, b**) gereinigt. Ausbeuten und physikalische Daten siehe Tab. 1 und 2.

Tab. 1. Ausgewählte spektroskopische Daten der Verbindungen **3**, **4**, **5**, **7**

	¹ H-NMR-Daten (300 MHz) ^{a)}	MS (70 eV)
3a	4.22 (m, 4H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.8 Hz, 1H)	137 (100) [M ⁺]
3b	2.31 (s, 3H), 4.22 (m, 4H), 6.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H)	151 (100) [M ⁺]
4a	2.30 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 4.35 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 6.87 (m, 2H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.8 Hz, 1H)	153 (100) [M ⁺]
4b	2.38 (s, 3H), 3.15 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 4.30 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H)	167 (100) [M ⁺]
5a	4.50 (m, 4H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H)	182 (33) [M ⁺], 136 (100)
5b	2.70 (s, 3H), 4.38 (m, 4H), 7.86 (s, 1H)	196 (63) [M ⁺], 78 (100)
7a · 2HCl	4.33 (m, 4H), 5.28 (s, 4H, Austausch mit D ₂ O), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H)	152 (62) [M ⁺], 96 (100)
7b · HCl	2.39 (s, 3H), 4.32 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 8.13 (s, 3H, Austausch mit D ₂ O)	166 (82) [M ⁺], 69 (100)

^{a)} **3a, b**, **4a, b** in CCl₄; **5a**, **7a, b** in [D₆]DMSO; **5b** in CDCl₃ (60 MHz).

Nitrierung der 2,3-Dihydro-1,4-dioxino[2,3-*b*]pyridine **3a, b**: 10 mmol **3a, b** werden in 8.0 ml konz. H₂SO₄ bei 0°C gelöst; die Lösung wird tropfenweise mit einer auf 0°C gekühlten Mischung aus 10.0 ml konz. H₂SO₄ und 2.60 ml konz. HNO₃ (95%) so versetzt, daß die Temp. 5°C nicht übersteigt. Nach der Zugabe wird noch 5 min bei 0°C und dann 30 min ohne Kühlung gerührt. Es wird auf 100 g Eis gegossen, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und umkristallisiert. Ausbeuten und physikalische Daten siehe Tab. 1 und 2.

Synthese der Amino-2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-*b*]pyridine **7a, b**: 3 mmol **5a, b** werden in 50 ml Methanol gelöst, mit Pd/C (5%) versetzt und bei Atmosphärendruck hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird der Katalysator unter Stickstoff abfiltriert. In 90% des Filtrats wird gasförmiges HCl eingeleitet und die Mischung eingeeengt; man erhält **7a** · 2HCl, **7b** · HCl. 10% des Filtrats wird mit ges. ethanolischer Pikrinsäure versetzt und die Mischung kurz erhitzt. Der beim Abkühlen ausfallende Nieder-

Tab. 2. Ausbeuten, Schmelz- und Siedepunkte sowie Analysen der Verbindungen **3**, **4**, **5**, **7**

	Reaktionszeit (Ausbeute)	Sdp. (Schmp.)	Summenformel (Molmasse)	Analyse Ber. C H N Gef. C H N
3a	18 h (26%)	65°C/ 0.2 Torr	C ₇ H ₇ NO ₂ (137.14)	61.30 5.15 10.21 61.49 5.33 10.40
3b	2 h (15%)	100°C/ 0.2 Torr	C ₈ H ₉ NO ₂ (151.17)	63.56 6.00 9.26 63.31 6.07 9.10
4a	2 h (30%)	135°C/ 0.15 Torr	C ₇ H ₇ NOS (153.20)	54.88 4.61 9.14 54.62 4.50 8.96
4b	17 h (38%)	150°C/ 0.2 Torr	C ₈ H ₉ NOS (167.23)	57.46 5.42 8.38 57.24 5.38 8.20
5a	— (41%)	(221°C/ CHCl ₃)	C ₇ H ₈ N ₂ O ₄ (182.14)	46.16 3.32 15.38 46.00 3.16 15.46
5b	— (64%)	(86°C/ CCl ₄)	C ₈ H ₉ N ₂ O ₄ (196.16)	48.98 4.11 14.28 48.92 4.07 13.97
7a · 2HCl	— (70%)	(195°C)	—	— — —
Pikrat	— (—)	(97–98°C/ MeOH, EtOH)	C ₁₃ H ₁₁ N ₅ O ₉ (381.26)	40.95 2.91 18.37 41.07 2.95 17.94
7b · HCl	— (92%)	(163°C)	—	— — —
Pikrat	— (—)	(189°C/EtOH)	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₉ (395.29)	42.54 3.32 17.52 42.20 3.03 17.52

schlag wird umkristallisiert. Ausbeuten und physikalische Daten siehe Tab. 1 und 2.

CAS-Registry-Nummern

1a: 16867-04-2 / **1b**: 4664-12-4 / **2a**: 23003-22-7 / **2b**: 22989-67-9 / **3a**: 129421-32-5 / **3b**: 129421-33-6 / **4a**: 129421-34-7 / **4b**: 35688-70-1 / **5a**: 129421-35-8 / **5b**: 129421-36-9 / **7a** · 2 HCl: 129421-37-0 / **7a** (Pikrat): 129421-40-5 / **7b** · HCl: 129421-38-1 / **7b** (Pikrat): 129421-42-7 / BrCH₂CH₂Br: 106-93-4

¹⁾ O. Sponheimer, Teil der *Dissertation*, Techn. Hochschule Darmstadt, 1989.

²⁾ M. J. Cook in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (A. R. Katritzky, C. W. Rees, Eds.), Bd. 3, Kap. 2.26, S. 943, Pergamon Press, Oxford 1984; G. Dittus in *Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie* (E. Müller, Ed.), Bd. 4, S. 277, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1966; A. V. Dombrovskii, *Usp. Khim.* **51** (1982) 793.

³⁾ F. Dallacker, W. Jouck, *Z. Naturforsch., Teil B*, **39** (1984) 1598.

⁴⁾ G. A. Ulsaker, T. Laerum, K. Undheim, *Acta Chim. Scand., Ser. B*, **34** (1980) 619; T. Laerum, T. Ottersen, K. Undheim, *ibid.* **33** (1979) 299; K. Undheim, T. Hurum, *ibid.* **26** (1972) 1727; K. Undheim, K. R. Reistad, *ibid.* **24** (1970) 2956; T. Grønneberg, K. Undheim, *Org. Mass Spectrom.* **6** (1972) 225.

⁵⁾ A. R. Katritzky, N. E. Grzeskowiak, *J. Chem. Res. (S)* **1981**, 208; *J. Chem. Res. (M)* **1981**, 2345.

⁶⁾ H. Suhr, *Anwendungen der Kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie*, Springer-Verlag, Berlin 1965; H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1983; C. D. Johnson in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (A. R. Katritzky, C. W. Rees, Eds.), Bd. 2, Kap. 2.04, S. 118, Pergamon Press, Oxford 1984.

[247/90]