

- [11] a) *D. M. Hawley*, private Mitteilung; b) *M. Dobler, J. D. Dunitz & D. M. Hawley*, *Helv.* **52**, 1831 (1969).
- [12] *J. C. Slater*, "Quantum Theory of Molecules and Solids", Vol. 1, p. 202, McGraw-Hill, New York 1963.
- [13] *A. D. Walsh*, *Discuss. Farad. Soc.* **2**, 18 (1947); *H. A. Bent*, *Chem. Reviews* **61**, 275, 290, 292 (1961).
- [14] *R. O. Hutchins, L. D. Kopp & E. L. Eliel*, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 7174 (1968).
- [15] *R. J. Gillespie*, *J. chem. Educat.* **40**, 295 (1963); *Angew. Chem.* **79**, 885 (1967).
- [16] *K. Jug*, *Theor. chim. Acta* **16**, 95, 100 (1970).
- [17] *J. D. Swalen & J. A. Ibers*, *J. chem. Physics.* **36**, 1914 (1962).
- [18] *W. S. Benedict & E. K. Plyler*, *Canad. J. Physics* **35**, 1235 (1957).
- [19] *C. Edmiston & K. Ruedenberg*, in "Quantum Theory of Atoms, Molecules, and the Solid State" (*P.-O. Löwdin*), p. 263, Academic Press, New York 1966.
- [20] *A. B. F. Duncan*, *J. chem. Physics* **27**, 423 (1957).
- [21] a) *B. J. Price & I. O. Sutherland*, *Chem. Commun.* **1967**, 1070; b) *M. Raban & G. W. J. Kenney, Jr.*, *Tetrahedron Letters* **1969**, 1295.
- [22] *J. P. Lowe*, in "Progress in Physical Organic Chemistry" (*A. Streitwieser, Jr. & R. W. Taft*), Vol. 6, 1 (1968), Interscience Publishers, New York.
- [23] *O. J. Sovers, C. W. Kern, R. M. Pitzer & M. Karplus*, *J. chem. Physics* **49**, 2592 (1968).
- [24] *E. A. C. Lucken*, *J. chem. Soc.* **1959**, 2954; vgl. [27].
- [25] *S. C. Abrahams, R. L. Collin & W. N. Lipscomb*, *Acta cryst.* **4**, 15 (1951).
- [26] *R. H. Hunt & R. A. Leacock*, *J. chem. Physics* **45**, 3141 (1966).
- [27] *A. J. deHoog, H. R. Buys, C. Altona & E. Havinga*, *Tetrahedron* **25**, 3365 (1959); *C. Romers, C. Altona, H. R. Buys & E. Havinga*, in "Topics in Stereochemistry" (*E. L. Eliel & N. L. Allinger*) **4**, 39, 73 (1969), Wiley-Interscience, New York.

130. Synthesen von *cis*- und *trans*-1, 2, 3, 4, 4a, 10a-Hexahydro-1,4-benzodioxino[2,3-*c*]pyridinen¹⁾

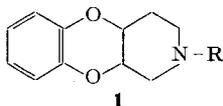
von **R. Berthold, P. Niklaus, André P. Stoll** und **F. Troxler**

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, *Sandoz AG*, Basel

(14. V. 70)

Summary. *Cis*- und *trans*-1, 2, 3, 4, 4a, 10a-hexahydro-1, 4-benzodioxino[2, 3-*c*]pyridines have been synthesised and their structures established by NMR.-spectroscopy.

Die kürzlich durch *Coulson & Wooldridge* [1] veröffentlichte Synthese des 1, 2, 3, 4, 4a, 10a-Hexahydro-1, 4-benzodioxino[2, 3-*c*]pyridins²⁾ **1**, eines bisher in der Literatur noch nicht beschriebenen Ringsystems, veranlasst uns, über einige Arbeiten auf diesem Gebiet zu berichten.



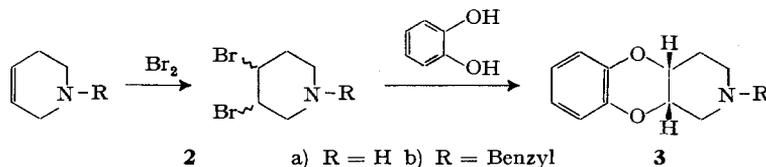
Im Gegensatz zu den englischen Autoren, die auf die Stereochemie der Ringverknüpfung ihrer Verbindungen nicht eingegangen sind, haben wir sowohl *cis*- wie

¹⁾ Nomenklatur nach den «Definitive Rules for Nomenclature of Org. Chemistry» [2], B-3.

²⁾ *Coulson & Wooldridge* verwenden den Namen 1, 2, 3, 4, 4a, 10a-Hexahydropyrido[3, 4-*b*][1. 4]-benzo-dioxine [1].

trans-verknüpfte Derivate von **1** hergestellt und ihre Strukturen aus NMR.-Spektren hergeleitet. Die Formulierung der neuen Verbindungen in den Abschnitten 1. und 2. erfolgt unter Vorwegnahme der in Abschnitt 3. diskutierten stereochemischen Zuordnung.

1. *cis*-1,2,3,4,4*a*,10*a*-Hexahydro-1,4-benzodioxino[2,3-*c*]pyridine (**3**). **3a** und **3b** erhielten wir nach der publizierten Arbeitsweise [1] durch Kondensation von Brenzcatechin mit dem entsprechenden 3,4-Dibrom-piperidin **2a** resp. **2b** in Gegenwart von Natriumäthylat. Beim Arbeiten in siedendem Äthanol lagen die Ausbeuten erheblich tiefer als in Dimethylformamid [1].

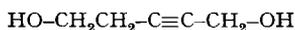


Sollte die Reaktion von **2** zu **3** über einen Eliminations-/Additions-Schritt verlaufen, wären als Reaktionsprodukte neben oder anstelle von **3** auch Spirobenzodioxole oder überbrückte Benzodioxazononine zu erwarten. Die Protonen-Verteilung und das Spinkopplungs-System im NMR.-Spektrum der von uns isolierten Produkte schliessen jedoch diese Strukturen eindeutig aus (vgl. Abschnitt 3.1.). Weitere Spekulationen über den Mechanismus der Reaktion $2 \rightarrow 3$ erübrigen sich, da die Stereochemie der labilen Verbindungen **2** [3] nicht ermittelt ist.

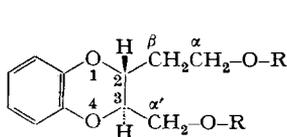
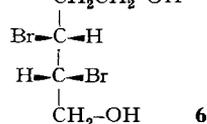
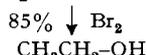
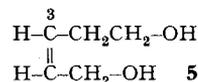
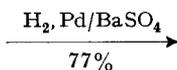
2. *trans*-1,2,3,4,4*a*,10*a*-Hexahydro-1,4-benzodioxino[2,3-*c*]pyridine (**8**). Katalytische Reduktion von **4** an einem Palladium-Katalysator bis zur Aufnahme von 1 Mol-Äqu. Wasserstoff führte in 77% Ausbeute zum *cis*-Penten-1,5-diol **5** [4] (NMR.-Spektrum: $J_{2/3} = 11$ Hz). Addition von Brom an **5** lieferte in 85% Ausbeute eine Dibrom-Verbindung, der die *threo*-Konfiguration **6** zukommen sollte. Kondensation von **6** mit Brenzcatechin in Gegenwart von Natriumäthylat gab in 40% Ausbeute das *trans*-disubstituierte Benzodioxin **7a**. Durch Erhitzen des Dimesylats **7b**, dessen Struktur durch sein NMR.-Spektrum gesichert ist, mit Ammoniak oder Benzylamin gelangten wir schliesslich zu den Titelverbindungen **8a** resp. **8b**, die sich von den entsprechenden *cis*-Isomeren **3a** resp. **3b** durch anderes Verhalten im Dünnschichtchromatogramm und in ihren NMR.-Spektren unterschieden (vgl. Abschnitt 3.2.). Während aus der Umsetzung von **7b** mit Benzylamin als einziges charakterisierbares Produkt **8b** resultierte, war das Hauptprodukt der Reaktion von **7b** mit Ammoniak das Aminomesylat **9**, das sich nicht in **8a** überführen liess.

3. NMR.-Spektren von **3** und **8**. – 3.1. Verbindungen **3a** und **3b**. Die Protonen in Stellung 1 treten im Spektrum von **3a** wegen der Kopplung mit H-C10*a* als Doppel-duplette bei 2,9 und 3,2 δ^3 auf (Figur). Bei Spinentkopplung durch Doppelresonanzeinstrahlung auf H-C10*a* vereinfacht sich das Linienbild der 1-Protonen zum erwarteten *AB*-System (Fig.1b). Das Signal bei 3,2 δ ist, weil bei tieferem Feld, H_{eq}-C1 zuzuschreiben. Sein Signal wird zudem durch eine Weitbereichskopplung von ca. 1,2 Hz aufgespalten. Bei ebener W-förmiger H-C-N-C-H-Teilstruktur sind solche Kopplungen zu erwarten, trotzdem sind erst wenige beschrieben worden [5].

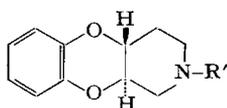
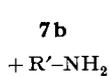
³) ppm, interner Standard Tetramethylsilan (TMS). $\delta_{\text{TMS}} = 0$.



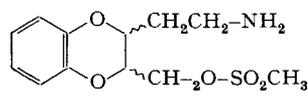
4



- 7 a) R = H
b) R = SO₂CH₃



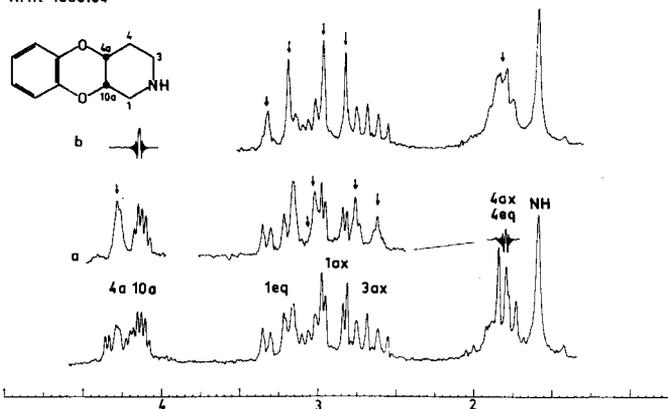
- 8 a) R' = H (10%)
b) R' = CH₂C₆H₅ (25%)



9 (20%)

Wir haben sie bei vielen Piperidinen gefunden; diese Kopplung bestätigt die Zuordnung des Signals zum äquatorialen Proton.

NMR 1680164



100-MHz-Spektrum von **3a** in CDCl₃.

a, b: Doppelresonanz-Spektren, Pfeile bezeichnen Unterschiede gegenüber dem gewöhnlichen Spektrum

Die weiteren Signalzuordnungen von **3a** sind in einer *Tabelle* zusammengefasst und wurden anhand von Doppelresonanzexperimenten in verschiedenen Lösungsmitteln getroffen. Kopplungskonstante $J_{4a/10a} = 2,5$ Hz; die Ringverknüpfung ist also *cis*. Eine analoge Untersuchung für **3b** ergab die gleiche Konfiguration wie bei **3a** ($J_{4a/10a} = 2,6$ Hz).

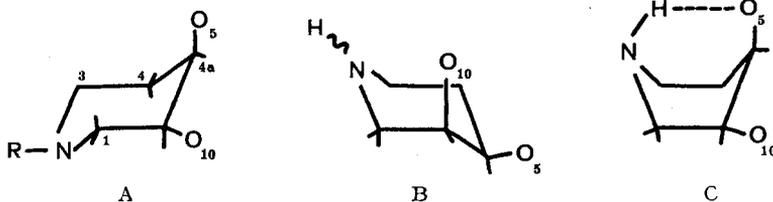
Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten von **3a**⁴⁾

Proton an C Nr, Orientierung	Chemische Verschiebung		Kopplungskonstanten in Hz (koppelnder Partner)		
	CDCl ₃	C ₆ D ₆	geminal	vicinal	andere
1, eq	3,2	2,9	13,5 (1, ax)	5,5 (10a)	1,2 (3, eq)
1, ax	2,9	2,4		3,0 (10a)	
3, eq	3,0	2,6	13,5 (3, ax)	ca. 4,0 (4, ax)	ca. 5,0 (4, eq)
3, ax	2,7	2,2		ca. 8,0 (4, ax)	ca. 4,0 (4, eq)
4, eq	ca. 1,8	1,3	13,0 (4, ax)	ca. 4,5 (4a)	
4, ax	ca. 1,8	1,5		ca. 8,0 (4a)	
4a	4,3	3,8		2,5 (10a)	
10a	4,1	3,7			

3.2. *Verbindungen 8a und 8b*: Die 100-MHz-Spektren in verschiedenen Lösungsmitteln waren nicht im Detail interpretierbar (Signale vgl. exper. Teil, Abschnitt 7.). Die Struktur der Vorstufe **7b**, ohne Berücksichtigung der Stereochemie, ist jedoch durch Analyse der Spektren gesichert. Aus der für **3a** und **3b** hergeleiteten *cis*-Verknüpfung folgt daher für **8a** und **8b** *trans*-Konfiguration.

3.3. *Konformationen von 3a und 3b*: **3a** und **3b** unterscheiden sich in den Signalen der Piperidinringprotonen ziemlich stark. Leicht erkennbar im Spektrum von **3b** sind die Signale der angulären Protonen und von H_{eq}-C1. Das gleiche Spinaufspaltungsbild wie H-C10a von **3a** zeigt eines der angulären Protonen von **3b**. Es koppelt aber nicht mit den C1-Protonen, sondern mit jenen an C4, ist also H-C4a. Beide Verbindungen liegen in *cis*-Konfiguration vor (vgl. Abschnitt 3.1.). Auf Grund der Beziehungen zwischen Kopplungskonstanten und dihedralem Winkel müssen folglich die Konformationen von **3a** und **3b** verschieden sein.

Bei *cis*-Verknüpfung sind drei Konformationen des Piperidinrings denkbar:



Die sterisch ungünstige Wannenform C könnte bei **3a** dann vorliegen, wenn sie durch eine intramolekulare H-Brücke stabilisiert wäre. Im Spektrum von **3a** in CDCl₃ fehlt aber jeder Hinweis auf eine Wasserstoffbrücke ($\delta\text{NH} = 1,6$); auch ist das Spektrum in CDCl₃ nur unwesentlich von jenem in (CD₃)₂SO verschieden⁵⁾. Die Konformation C liegt daher nicht vor.

⁴⁾ Jede Kopplungskonstante ist nur einmal aufgeführt. Der Fehler der Kopplungskonstanten beträgt bei den mit ca. bezeichneten Werten etwa $\pm 0,5$ Hz, bei den übrigen Werten etwa $\pm 0,3$ Hz. Chemische Verschiebungen in δ -Werten.

⁵⁾ Dimethylsulfoxyd als sehr starker Protonenakzeptor sollte eine intramolekulare H-Brücke zugunsten einer intermolekularen mit dem Lösungsmittel aufbrechen; eine Konformationsänderung wäre die Folge.

Die Kopplungskonstanten von H-C10a in **3a** zeigen, dass dieses Wasserstoffatom zu keinem der vicinalen Wasserstoffatome antiperiplanar [6] stehen kann. **3a** liegt also in der Konformation B vor. Es fällt auf, dass $J_{1ax/10a}$ etwa halb so gross ist wie $J_{1eq/10a}$, obwohl H-C10a mit beiden C1-Wasserstoffatomen etwa den gleichen dihedralen Winkel einschliesst. Es ist bekannt, dass elektronegative Substituenten zu kleinen vicinalen Kopplungen benachbarter Protonen führen. Booth hat 1965 darauf hingewiesen, dass dieser Effekt wahrscheinlich bei antiperiplanarer Anordnung des elektronegativen Atoms zum koppelnden Proton besonders gross ist [7]. Quantitativ ist der Effekt allerdings noch nicht erfasst worden. Prüft man die Gültigkeit dieser Regel anhand der Kopplungen von **3a**, so ergibt sich kein einheitliches Bild. Im Fragment O-CH_{10a}-CH_{1ax}-N in Konformation B ist aber diese antiperiplanare Anordnung gerade zweimal enthalten. Das kleine $J_{1ax/10a}$ spricht daher jedenfalls für und nicht gegen Konformation B.

Bei **3b** zeigt H-C4a, wie bereits erwähnt, das gleiche Spinaufspaltungsbild wie H-C10a in **3a**. H-C4a steht also synclinal zu den Protonen an C4 und C10a. Substitution des Wasserstoffatoms am Piperidinstickstoff durch eine Benzylgruppe führt demnach zur umgeklappten Konformation A (R = Benzyl).

Experimentelles. – Die NMR.-Spektren wurden mit einem 100-MHz-Kernresonanzspektrometer HA-100 der Varian AG aufgenommen. Chemische Verschiebungen sind in δ -Werten⁹⁾ angegeben.

1. *cis-2-Benzyl-1, 2, 3, 4, 4a, 10a-hexahydro-1, 4-benzodioxino[2, 3-c]-pyridin (3b)*. Hergestellt auf dem auch von Coulson & Wooldridge [1] benützten Weg. (Gearbeitet wurde jedoch in Äthanol mit dem 1-Benzyl-3, 4-dibrom-piperidin als Hydrobromid.) Sdp. 175–185°/0,1 Torr. Hydrogenmaleinat: Smp. 174–176° (Äthanol/Äther). Dünnschichtchromatogramm: s. Abschnitt 8. NMR.-Spektrum in CDCl₃: 1,7–2,2 δ (2H, H-C4); 2,2–2,6 δ (3H); 2,7 δ (H_{eq}-C1); 3,5 δ (N-CH₂-Ph); 4,2 δ (H-C4a); 4,3 δ (H-C10a); 6,8 δ (4H, Aromat); 7,3 δ (5H, Aromat).

2. *cis-1, 2, 3, 4, 4a, 10a-Hexahydro-1, 4-benzodioxino[2, 3-c]pyridin (3a)*. Herstellung analog **3b**. Sdp. 132–145°/0,3 Torr. Smp. 96–97° (Hexan). Dünnschichtchromatogramm: s. Abschnitt 7. Hydrochlorid: Smp. 206–209° (Äthanol).

3. *2-Penten-1, 5-diol (5)*. Man schüttelte eine Lösung von 54,4 g 2-Pentin-1, 5-diol [8] in 520 ml Äthylacetat und 1,2 ml Chloroform mit 2,1 g Palladium/BaSO₄ und Wasserstoff bei Raumtemperatur und Normaldruck bis zur Aufnahme von 1 Mol-Äqu. Wasserstoff (13,6 l), und reinigte das Rohprodukt durch Filtration durch eine Kieselgel-Säule, wobei mit Methylenchlorid Nebenprodukte und nach Zusatz von 5% Methanol die Titel-Verbindung eluiert wurde. Sdp. 110–115°/0,05 Torr. $n_D^{25} = 1,4770$.

4. *2, 3-Dibrompentan-1, 5-diol (6)*. Zu einer Lösung von 20,4 g (0,2 Mol) **5** in 150 ml Chloroform tropfte man bei –10° eine Lösung von 10,2 ml (0,2 Mol) Brom in 50 ml Chloroform, rührte noch 1 Stunde bei 0°, verdampfte zur Trockne und chromatographierte den Trockenrückstand an einer Kieselgel-Säule (Elution mit Chloroform + 0–5% Methanol). Das Produkt liess sich nicht unzerstört destillieren und wurde durch Analyse und NMR. charakterisiert.

5. *2-(2-Hydroxyäthyl)-3-hydroxymethyl-1, 4-benzodioxan (7a)*. Man fügte unter Stickstoff bei 60° eine Lösung von 42 g (0,38 Mol) Brenzcatechin in 140 ml Äthanol zu einer Lösung von 8,77 g Natrium (0,38 g-at) in 380 ml Äthanol und gab nach 15 Min. eine Lösung von 50 g **6** in 300 ml Äthanol zu. Das Gemisch wurde 18 Std. unter Rückfluss gekocht, dann zur Trockne verdampft und der Trockenrückstand in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung schüttelte man mit Wasser und verd. Natronlauge durch, trocknete sie und verdampfte sie zur Trockne. Der Trockenrückstand wurde an einer Kieselgelsäule chromatographiert, wobei **7a** mit Methylenchlorid + 2% Methanol eluiert wurde. Smp. 48–50° (Äther/Petroläther).

6. *2-(2-Methansulfonyloxyäthyl)-3-methansulfonyloxymethyl-1, 4-benzodioxan (7b)*. Zu einer Lösung von 15 g (0,071 Mol) **7a** in 100 ml Chloroform und 20 ml (0,14 Mol) Triäthylamin tropfte man bei 5° eine Lösung von 11,1 ml (0,14 Mol) Methansulfonsäure in 50 ml Chloroform, rührte

noch 3 Std. bei 20°, schüttelte mit Wasser und verdampfte die organische Phase zur Trockne. Den Trockenrückstand löste man in Chloroform und fällte die Verunreinigungen durch Zufügen von Benzol. Das zersetzliche **7b** wurde durch sein NMR.-Spektrum charakterisiert: Signale in CDCl_3 : 2,0–2,4 δ (2H, H- β); 3,02 δ (SO_2CH_3); 3,11 δ (SO_2CH_3); 4,0–4,5 δ (5H, enthaltend die zwei α -Protonen als breites Triplett bei 4,4 δ); 5,1 δ (1H, Quintuplett, H-C2); 6,85 δ (4H, Aromat). Doppelresonanzstrahlung bei 2,2 δ : Triplett bei 4,4 δ wird breites Singulett und Quintuplett bei 5,1 δ wird schlecht definiertes Duplett).

7. trans-1,2,3,4,4a,10a-Hexahydro-1,4-benzodioxino[2,3-c]pyridin (8a) und 2-(2-Aminoäthyl)-3-methansulfonyloxymethyl-1,4-benzodioxan (9). In einem Autoklaven erhitzte man ein Gemisch von 25 g **7b** in 25 ml Tetrahydrofuran und 250 ml konz. Ammoniak 4 Std. auf 110°. Nach dem Vertreiben des überschüssigen Ammoniaks wurde zwischen Essigester und Weinsäurelösung ausgeschüttelt und das in üblicher Weise isolierte Gemisch basischer Reaktionsprodukte an Aluminiumoxid chromatographiert. Durch Methylchlorid mit wachsendem Gehalt an Methanol wurde zuerst **8a** und dann **9** ins Filtrat gewaschen.

8a: Sdp. 110–115°/0,005 Torr. Hemi-naphthalin-1,5-disulfonat: Smp. 234–235° (Methanol/Äther). NMR.-Spektrum in CDCl_3 : 2,14 δ (NH); 2,1–2,4 δ (2H, H-C4); 3,3–4,3 δ (6H); 6,8 δ (4H, Aromat).

9: Hemi-naphthalin-1,5-disulfonat: Smp. 218–219° (Wasser/Äthanol).

3a und **8a** unterscheiden sich klar in der Dünnschichtchromatographie: Adsorbens: Kieselgel, Fliessmittel: Isopropanol/Chloroform/Ammoniak 55:45:5. Rf-Werte: **3a**: 0,56; **8a**: 0,48.

8. trans-2-Benzyl-1,2,3,4,4a,10a-hexahydro-1,4-benzodioxino[2,3-c]pyridin (8b). Analog **8a** aus **7b** und Benzylamin. Sdp. 145–155°/0,01 Torr. Dünnschicht-Chrom. auf Kieselgel mit Chloroform + 2% Methanol: Rf-Werte: **3b**: 0,85; **8b**: 0,77.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. J. Coulson & K. R. H. Wooldridge, J. chem. Soc. [C] 1969, 2830.
- [2] J. Amer. chem. Soc. 82, 5545 (1960).
- [3] V. Petrow & O. Stephenson, J. pharm. Pharmacol. 14, 306 (1962).
- [4] L. Crombie, S. H. Harper, F. C. Newman, D. Thompson & R. J. D. Smith, J. chem. Soc. 1956, 126.
- [5] Y. Allingham, R. C. Cookson, T. A. Crabb & S. Vary, Tetrahedron 24, 4625 (1968); T. A. Crabb & R. F. Newton, *ibid.* 26, 701 (1970).
- [6] W. Klyne & V. Prelog, Experientia 16, 521 (1960).
- [7] H. Booth, Tetrahedron Letters 1965, 411.
- [8] O. Heuberger & L. N. Owen, J. chem. Soc. 1952, 910.

131. Über die spektrale Sensibilisierung von Zinkoxid: I. Sorptionsverhalten von *o,o'*-Dihydroxyazofarbstoffen¹⁾

von R. Brändli, P. Rys und H. Zollinger

Technisch-Chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich

und H.R. Oswald und F. Schweizer

Anorganisch-Chemisches Institut der Universität Zürich

(14. V. 70)

Summary. *o,o'*-Dihydroxyazo compounds are spectral sensitizers for the photoconductor properties of zinc oxide. It is shown that 1-(2-hydroxyphenylazo)-2-naphthol (II) forms a 1:1 Zn complex on the surface of ZnO particles if adsorbed from toluene solution. With most samples of ZnO a Langmuir type adsorption isotherm is obtained. The concentration of the dye at saturation

¹⁾ Vorgetragen am 4. Internationalen Farbensymposium, Lindau (BRD), 11.–15. Mai 1970.