

Dieter Klamann, Peter Weyerstahl, Manfred Fligge und Klaus Ulm

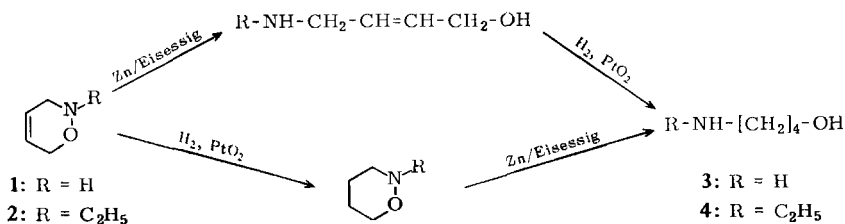
Zur Hydrierung des 1.2-Oxazin-Ringsystems

Aus den Esso-Forschungslaboratorien Hamburg-Harburg

(Eingegangen am 24. Juli 1965)

Die katalytische Hydrierung von 3.6-Dihydro-1.2-oxazinen oder von 4.5-Dimethyl-6*H*-1.2-oxazin liefert in einer Stufe 4-Amino-butanol-(1) bzw. dessen Derivate. Die sauren Salze einiger Dicarbonsäuren mit 4-Amino-butanol-(1) sind zur Gewinnung von Polykondensaten des Polyesteramid-Typs geeignet.

Bei Untersuchungen über das Verhalten von 3.6-Dihydro-1.2-oxazinen gegenüber Reduktionsmitteln fanden *O. Wichterle* und Mitarbb.¹⁻³, daß 3.6-Dihydro-1.2-oxazin (**1**) und 2-Äthyl-3.6-dihydro-1.2-oxazin (**2**) auf zwei Arten reduziert werden können. Bei katalytischer Hydrierung (vornehmlich mit PtO₂) erhielten sie die entsprechenden Tetrahydro-1.2-oxazine, bei Reduktion mit Zink in Eisessig wurde unter Ringsprengung und Erhaltung der C=C-Doppelbindung 4-Amino-buten-(2)-ol-(1) bzw. dessen *N*-Äthyl-Derivat gewonnen. Die katalytische Hydrierung der Amino-butenole bzw. die Reduktion der Tetrahydro-1.2-oxazine mit Zink in Eisessig führte zu gleichen Produkten, nämlich 4-Amino-butanol-(1) (**3**) bzw. dessen *N*-Äthyl-Derivat (**4**). Die ungesättigten Aminoalkohole waren dabei stets mit etwas gesättigtem Aminoalkohol sowie Pyrrolidin durch erneute Ringbildung unter Wasserabspaltung verunreinigt.



G. Kresze und *G. Schulz*⁴) haben bicyclische Dihydro-1.2-oxazine stereospezifisch zu *cis*-1.4-Aminocyclenolen reduziert. Aryl-substituierte 3.6-Dihydro-1.2-oxazine sind mit PtO₂/H₂³) und mit Pd/Kohle unter Druck⁵) zu Aryl-aminobutanolen hydriert worden. Bei der Reduktion von 2-Nitroso-3.6-dihydro-1.2-oxazin vermutete *O. Wichterle*²), Crotylalkohol erhalten zu haben.

1) *O. Wichterle*, Collect. czechoslov. chem. Commun. **12**, 292 (1947).

2) *O. Wichterle* und *J. Novák*, Collect. czechoslov. chem. Commun. **15**, 309 (1950).

3) *O. Wichterle* und *S. Svastal*, Collect. czechoslov. chem. Commun. **16**, 33 (1951).

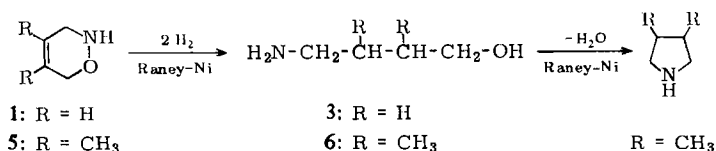
4) *G. Kresze* und *G. Schulz*, Tetrahedron [London] **12**, 7 (1961).

5) *E. I. du Pont de Nemours and Co.*, Wilmington, Del. (Erf. *H. E. Winberg*), Amer. Pat. 2 628 978; C. A. **48**, 1429 (1953).

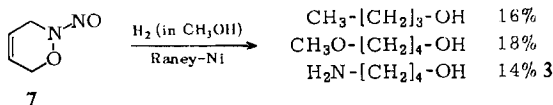
Im Zusammenhang mit Untersuchungen über 3,6-Dihydro-1,2-oxazine⁶⁾ und 6H-1,2-Oxazine⁷⁾ interessierte uns ein einfacher Weg zum 4-Amino-butanol-(1) (3)⁸⁾ und dessen niederen Alkylderivaten, sowie die Hydrierung von 2-Nitroso-3,6-dihydro-1,2-oxazin und anderen 3,6-Dihydro-1,2-oxazinen mit weiteren reduzierbaren Gruppen.

Hydrierungen der 1,2-Oxazine

3,6-Dihydro-1,2-oxazin (1)⁶⁾ ließ sich mit Raney-Nickel in methanolischer Lösung bei leicht erhöhter Temperatur und Wasserstoffdrucken von 10–150 atü glatt in über 90% Ausbeute zu 4-Amino-butanol-(1) (3) hydrieren. Von höheren Kondensationsprodukten von 3 konnte leicht abdestilliert und so ein Produkt mit einem Reinheitsgrad von über 99,8% erhalten werden. In gleicher Weise lieferte 4,5-Dimethyl-3,6-dihydro-1,2-oxazin (5) das bisher unbekannte 4-Amino-2,3-dimethyl-butanol-(1) (6). Beim Erhitzen mit Raney-Nickel auf etwa 130° tritt bei 6 unter Wasserabspaltung Ringverengung zum 3,4-Dimethyl-pyrrolidin ein.



Die Hydrierung von 2-Nitroso-3,6-dihydro-1,2-oxazin (7)⁶⁾ verlief unübersichtlich. Wir haben bei allen Ansätzen ein schwer zu trennendes Gemisch mehrerer Substanzen erhalten, unter denen sich oft noch Ausgangsprodukt befand. Platinoxid und Palladium/Kohle erwiesen sich als Katalysatoren wenig geeignet, da sie rasch vergiftet wurden und deshalb mehrfach neu zugegeben werden mußten. Am besten eignete sich auch hier wieder Raney-Nickel in Methanol. Oberhalb 80° tritt dabei leicht Verteerung ein. Bei Wasserstoffdrucken von etwa 100 atü entstand ein Gemisch, in dem die drei destillierbaren Hauptprodukte, nämlich 16% n-Butanol, 18% 4-Methoxy-butanol-(1) (unter Mitwirkung des Lösungsmittels) und 14% 3 identifiziert werden konnten. 21% hochviskose Kondensate blieben als Rückstand. Die Bildung von 3 beweist, daß es — entgegen früheren Auffassungen⁵⁾ — Hydrierungsbedingungen gibt, bei denen der Stickstoff nicht quantitativ als N₂ herausgespalten wird. Allerdings bleibt die Ausbeute an 3 unbefriedigend.



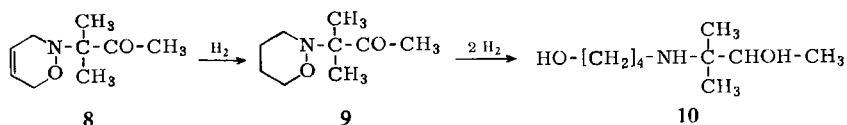
Beim 2-[2-Oxo-1,1-dimethyl-propyl]-3,6-dihydro-1,2-oxazin (8)⁶⁾ mit einer weiteren reduzierbaren Gruppe sollte die Hydrierung je nach den Reaktionsbedingungen verschiedene Produkte liefern. Am leichtesten war erwartungsgemäß die C=C-Bindung zu hydrieren. Bereits bei Normaldruck und Raumtemperatur wurde mit Platin-

⁶⁾ D. Klamann, P. Weyerstahl, M. Fligge und J. Kratzer, Liebigs Ann. Chem. **686**, 122 (1965).

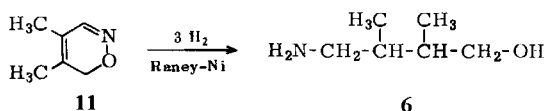
⁷⁾ D. Klamann, M. Fligge, P. Weyerstahl und J. Kratzer, Chem. Ber. **99**, 556 (1966), vorstehend.

⁸⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. XI/1, S. 57 und 129, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957.

oxyd/Wasserstoff zu 85% das Tetrahydro-1.2-oxazin **9** erhalten, ein stabiles, gut riechendes Öl mit allen normalen Keton-Eigenschaften. Anders als bei der Hydrierung von **1** begann die Sprengung des Tetrahydro-1.2-oxazin-Ringes in Gegenwart von Raney-Nickel erst oberhalb von 100° und ging mit der Hydrierung der Carbonylgruppe parallel. Bei 200° und 150 atü Wasserstoffdruck wurde das dreifach hydrierte Produkt **10** erhalten. Daneben wurden selbst unter diesen Bedingungen noch größere Mengen **9** isoliert. Eine selektive Hydrierung der N—O-Bindung oder der Carbonylgruppe ist bisher nicht gelungen.



Die hydrierende Ringspaltung des 6*H*-1.2-Oxazin-Systems⁷⁾ erforderte ebenfalls wesentlich schärfere Bedingungen als die der am Stickstoff unsubstituierten 3,6-Dihydro-1.2-oxazine. Mit hochaktivem Raney-Nickel wurde aus 4,5-Dimethyl-6*H*-1.2-oxazin (**11**) bei 125° und 140 atü Wasserstoffdruck in 65% Ausbeute **6** erhalten, neben geringen Mengen des entsprechenden Dibutanolamins. Den Hydrierungsbedingungen sind durch die thermische Labilität von **11** Grenzen gesetzt.



Salzbildung der 4-Amino-butanole-(1) mit Dicarbonsäuren

Bei der Kondensation von **3** mit unverzweigten α,ω -Dicarbonsäuren sollten Polykondensate vom Polyesteramid-Typ⁹⁾ entstehen, die spezielle Eigenschaften haben könnten. Bei entsprechenden Kondensationsversuchen mit Adipin-, Sebacin- und Dodecandisäure wurde gefunden, daß vorteilhaft in erster Stufe aus molaren Mengen **3** und Dicarbonsäure die sauren Salze hergestellt werden; sie fallen nach Vereinigung der Komponenten in absol. Methanol unter Kühlung in quantitativer Ausbeute aus, sind nach Waschen mit Äther und Trocknen rein und bilden geeignete Ausgangssubstanzen für die Erreichung eines hohen Polyamid-Reihe mit zunehmender Kohlenstoffzahl der Dicarbonsäure. Die Kondensate sind löslich in Benzylalkohol, Phenol, Eisessig, Dimethylsulfoxid und Pyridin.

⁹⁾ S. Sasaki, J. agric. chem. Soc. Japan **18**, 54 (1942), C. A. **45**, 2214 (1951); K. Thinius und K. H. Wingerter, Plaste u. Kautschuk **6**, 372 (1959); **7**, 78 (1960); American Cyanamid (Erf. E. L. Kropa), Amer. Pat. 2 440 516, C. A. **42**, 5274 (1948).

Beschreibung der Versuche

Die Mikroanalysen wurden von *A. Bernhardt*, Mülheim/Ruhr, ausgeführt. Für Reinheitskontrollen diente der Gaschromatograph von Perkin-Elmer, Typ 116 E, mit 2-m-Siliconöl- bzw. Polyglykolsäule. Die IR-Spektren wurden mit einem Leitz-Spektrometer (NaCl-Prisma) als Film aufgenommen. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Monoskop V der Fa. H. Bock, Frankfurt/M., bestimmt.

4-Amino-butanol-(1) (**3**): 85.1 g (1.00 Mol) **1** wurden in 250 ccm Methanol gelöst und mit etwa 3 g Raney-Nickel in einen 0.5-l-V₄A-Schüttelautoklaven gegeben. Es wurden 150 atü *Wasserstoff* aufgepreßt und auf 45° geheizt. Hierbei setzte unter Wärmeentwicklung Druckabnahme ein. Nach etwa 30 Min. war der Druck auf 18 atü gefallen und die Temperatur auf 90° gestiegen. Es wurden erneut 150 atü *Wasserstoff* aufgepreßt und die Reaktion ohne weiteres Heizen zu Ende geführt. Der Enddruck betrug 40 atü bei 65°. Nach dem Abkühlen und Entspannen wurde vom Katalysator abfiltriert, das Methanol abgezogen und i. Vak. destilliert. Bei 55–58°/0.3 Torr gingen 81.1 g (91 %) **3** über; n_D^{20} 1.4619 (Lit.⁹): Sdp.₂ 70–73°; n_D^{20} 1.4613). **3** enthielt im Gaschromatogramm außer <0.2% Methanol keine Verunreinigungen. IR-Spektrum: 3330 (Hydroxyl), 3270/cm (Amin).

4-Amino-2.3-dimethyl-butanol-(1) (**6**)

a) Aus *4.5-Dimethyl-3.6-dihydro-1.2-oxazin* (**5**): 4.60 g (40 mMol) **5** wurden in 100 ccm Methanol gelöst und mit etwa 2 g Raney-Nickel im 0.25-l-V₄A-Schüttelautoklaven bei 100° und 90 atü *Wasserstoff* 2 Stdn. hydriert. Nach Aufarbeitung wie oben wurden 2.55 g (54 %) **6** vom Sdp._{0.08} 46–47° als farbloses, viskoses Öl erhalten; n_D^{20} 1.4669. IR Spektrum: 3320 (Hydroxyl), 3270/cm (Amin).

$C_6H_{15}NO$ (117.2) Ber. C 61.49 H 12.90 N 11.95 Gef. C 61.87 H 12.65 N 11.87

b) Aus *4.5-Dimethyl-6H-1.2-oxazin* (**11**): Katalysator: 25 g 50-proz. NiAl-Legierung wurden in 100 ccm 25-proz. Natronlauge eingetragen, kurz auf 100° erwärmt, abdekantiert, noch zweimal mit 100 ccm kalter Natronlauge nachbehandelt, mit dest. Wasser gewaschen bis das Waschwasser pH 10 zeigte, und dann das Wasser mit Methanol verdrängt.

Hydrierung: 20 g (0.18 Mol) **11** wurden in 100 ccm absol. Äthanol gelöst und unter Zugabe von 8 g frisch zubereitetem obigen Katalysator im 0.5-l-V₄A-Schüttelautoklaven bei 125° und 140 atü *Wasserstoff* 15 Stdn. hydriert. Nach Aufarbeitung wie oben wurden 12.8 g (65 %) **6** vom Sdp._{0.1} 54–56° erhalten; n_D^{20} 1.4675.

$C_6H_{15}NO$ (117.2) Ber. C 61.49 H 12.90 N 11.95 Gef. C 61.19 H 12.62 N 11.48

Bei 135–137°/0.1 Torr gingen noch 2.3 g eines gaschromatographisch nicht ganz einheitlichen Produktes über, bei dem es sich wahrscheinlich um *Bis-[4-hydroxy-2.3-dimethyl-butyl]-amin* handelt; n_D^{20} 1.4771.

$C_{12}H_{27}NO_2$ (217.4) Ber. C 66.30 H 12.52 N 6.45 Gef. C 66.56 H 11.80 N 7.37

3.4-Dimethyl-pyrrolidin: 2.6 g **6** wurden in einem Fraktionierkolben mit 5 g Raney-Nickel erwärmt. Nach etwas Wasser gingen von 125–130° 1.5 g über.

Pikrat: Orangefarbene Nadeln. Schmp. 158–161° (aus Äthanol) (Lit.¹⁰): 165–168° für *meso-3.4-Dimethyl-pyrrolidin-pikrat*).

$C_6H_{14}N]C_6H_2N_3O_7$ (328.3) Ber. C 43.90 H 4.91 N 17.07 O 34.11
Gef. C 44.04 H 5.05 N 17.02 O 34.05

Hydrierung von 2-Nitroso-3.6-dihydro-1.2-oxazin (**7**): 22.8 g (0.2 Mol) **7** wurden in 300 ccm Methanol gelöst und unter Zugabe von etwa 3 g Raney-Nickel im 0.5-l-V₄A-Schüttelautoklaven bei 60° und 110 atü *Wasserstoff* 2 Stdn. hydriert, wobei der Druck auf 70 atü absank.

¹⁰) G. E. McCasland und S. Proskow, J. Amer. chem. Soc. 76, 6087 (1954).

Es wurden erneut 110 atü aufgepreßt und noch 2 Stdn. bei 80° gehalten. Der Enddruck betrug 82 atü. Nach dem Abkühlen und Entspannen wurde abgesaugt, das Methanol abgezogen und i. Vak. destilliert. Von 25°/2 Torr bis 108°/0.3 Torr gingen 11.7 g über, der Rückstand betrug 2.8 g (21 %). Im Destillat wurde die Ausbeute an n-Butanol (16 %) und **3** (14 %) gaschromatographisch (Peakfläche gleich Gewichtsprozente) bestimmt. *4-Methoxy-butanol-(1)* (18 %) wurde durch wiederholtes Rektifizieren in 94-proz. Reinheit (Gaschromatographie) erhalten. Sdp.₁₄ 80–82°; n_D^{20} 1.4242. IR-Spektrum: 3390 (Hydroxyl), 1085, 1060/cm (Äther). C₅H₁₂O₂ (104.1) Ber. C 57.66 H 11.61 1 OCH₃ 29.80 Gef. C 57.66 H 11.56 OCH₃ 29.16

3.5-Dinitrobenzoat: Schmp. 39–40° (aus Äthanol).

C₁₂H₁₄N₂O₇ (298.2) Ber. C 48.42 H 4.73 N 9.39 Gef. C 48.39 H 4.83 N 9.41

2-[2-Oxo-1.1-dimethyl-propyl]-tetrahydro-1.2-oxazin (9): 8.5 g (50 mMol) **8** wurden in 50 ccm Methanol mit 0.1 g Platinoxid bei Raumtemperatur in einer Schüttelente hydriert. Es wurden 1165 Nccm (52 mMol) *Wasserstoff* verbraucht. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 7.2 g (85 %) **9** vom Sdp._{0.3} 33–34° erhalten; n_D^{20} 1.4590. IR-Spektrum: 1722/cm (Keton).

C₉H₁₇NO₂ (171.2) Ber. C 63.12 H 10.01 N 8.18 Gef. C 63.38 H 9.93 N 8.41

2.4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 149° (aus Äthanol mit wenig Äthylacetat).

C₁₅H₂₁N₅O₅ (351.4) Ber. C 51.27 H 6.02 N 19.93 Gef. C 51.39 H 6.28 N 20.69

[2-Hydroxy-1.1-dimethyl-propyl]-[4-hydroxy-butyl]-amin (10): 22.0 g (0.13 Mol) **8** wurden in 100 ccm Methanol mit etwa 2 g Raney-Nickel im 0.25-l-V₄A-Schüttelautoklaven bei 200° und 150 atü *Wasserstoff* 6 Stdn. hydriert. Durch mehrmaliges Nachpressen von *Wasserstoff* wurde der Druck aufrecht erhalten. Nach obiger Aufarbeitung wurde i. Vak. destilliert. Von 29–35°/0.2 Torr gingen 5.8 g (26 %) fast reines **9** über. Nach einem kleinen Zwischenlauf wurden von 92–97°/0.13 Torr 11.6 g (51 %) **10** als farbloses, hochviskoses Öl erhalten, n_D^{20} 1.4742. Nach 3 Tagen war die Fraktion durchkristallisiert. Farblose Würfel vom Schmp. 50–52° (zweimal aus Äther). IR-Spektrum: 3280 (Hydroxyl), 3225/cm (Amin).

C₉H₂₁NO₂ (175.3) Ber. C 61.67 H 12.08 N 7.99 Gef. C 61.74 H 11.91 N 8.08

Tris-3.5-dinitrobenzoat: Hellgelbe Nadeln vom Schmp. 163–164° (zweimal aus Methyläthylketon mit wenig Petroläther).

C₃₀H₂₇N₇O₁₇ (743.6) Ber. C 47.56 H 3.59 N 12.94 Gef. C 46.71 H 3.87 N 12.70

Salz aus 4-Amino-butanol-(1) (3) und Adipinsäure: 10.0 g (0.112 Mol) **3** und 16.4 g (0.112 Mol) *Adipinsäure* wurden getrennt in möglichst wenig absol. Methanol gelöst und die Lösungen unter Kühlung vereinigt. Mangelnde Kühlung führt zu teilweiser Kondensation des Salzes. Nach einigen Stunden im Kühlschrank wurde das farblose Salz abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Exsiccator über P₄O₁₀ getrocknet und aufbewahrt. Schmp. 74–75°; Ausb. 26.4 g (100 %).

C₄H₁₂NO]C₆H₉O₄ (235.3) Ber. C 51.05 H 9.00 N 5.95 Gef. C 51.48 H 9.16 N 6.51

Salz aus 3 und Sebacinsäure: 10.0 g (0.112 Mol) **3** und 22.7 g (0.112 Mol) *Sebacinsäure* wurden in 5 bzw. 20 ccm absol. Methanol gelöst und vereinigt. Das sich erwärmende Gemisch wurde noch einige Min. auf 50° erhitzt, abgekühlt, abgesaugt, mit Äther gewaschen und wie oben getrocknet. 32.7 g (100 %) vom Schmp. 53–54°.

C₄H₁₂NO]C₁₀H₁₇O₄ (291.4) Ber. C 57.71 H 10.03 N 4.81 Gef. C 57.61 H 10.05 N 4.82

Salz aus 3 und Dodecan-disäure-(1.12): 10.0 g (0.112 Mol) **3** und 25.9 g (0.112 Mol) *Dodecan-disäure-(1.12)* wurden in 5 bzw. 40 ccm absol. Methanol gelöst und wie oben verarbeitet. 35.9 g (100 %) vom Schmp. 92–94°.

C₄H₁₂NO]C₁₂H₂₁O₄ (319.4) Ber. C 60.16 H 10.41 N 4.39 Gef. C 59.71 H 10.32 N 4.63