

Katalytische Hydrierung von Stickstoffhaltigen Heterocyclen. V. Hydrierung von Benzoxazolen

I. Butula, D. Butina und N. Bevetek

Pharmazeutisch-biochemisches Fakultät der Universität Zagreb, Kroatien,
Jugoslawien

Eingegangen am 12. April 1976

Die katalytische Hydrierung von 2-Methyl- (I) und 2-Phenyl-benzoxazol (II) wurde mittels verschiedener Katalysatoren untersucht. In Eisessig an Platin nach Adams, bei Normaldruck und Raumtemperatur, oder an Rhodium/Kohle Katalysator bei 50 Atü und 60 °C wurden I und II unter Absättigung der Benzolkerne und Hydrogenolyse der 1—5 Bindung des Oxazolringes den zu Amiden III und IV hydriert. Die Hydrierung gelang ausserdem noch mit einem Rhodium-Platin (4 : 1) Mischkatalysator; Pd/BaSO₄, Raney-Nickel sowie NaBH₄ als Reduktionsmittel waren inaktiv. Bei der Hydrierung von *N*-(2-Hydroxy-phenyl)-acetamid (V) an Rhodium/Kohle bei erhöhtem Druck und erhöhter Temperatur gewann man in 80%iger Ausbeute das *cis-N*-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-acetamid (VI).

Die schwer hydrierbaren Benzazole wie Benzimidazole, Indazole und Benzotriazole konnten an Platinmetall-Katalysatoren in Gegenwart von starken Säuren zu entsprechenden 4,5,6,7-Tetrahydrobenzoxazolen hydriert werden, ohne dass der Heteroring selbst angegriffen wurde.¹⁻³ Andererseits gelang es durch Hydrogenolyse bestimmter 2,2'-Bisoxazoline z. B. das bekannte Tuberkulostatikum Aethambutol und andere *N,N'*-bis-(β-Hydroxy-alkyl)-äthylendiamine herzustellen⁴. In Fortsetzung dieser Arbeiten wurde die Hydrierung von Benzoxazolen untersucht.

Das Benzoxazol, 2-Hydroxy- bzw. 2-Mercapto-benzoxazol reduzierten Gaylard und Kay⁵ mit LiAlH₄ zum 2-Methylaminophenol (A, R=H), das auch durch reduktive Spaltung von Benzoxazol mit Natrium in flüssigem Ammoniak⁶ entsteht.

Demnach, sowie nach den anderen Angaben über die Reduktion von verschiedenen Oxazolen⁷ wären bei der Hydrierung von Benzoxazolen folgende Produkte zu erwarten: 2-Hydroxyphenyl-amine(A), 4,5,6,7-Tetrahydro-benzoxazole(B) Anilide(C) oder entsprechende Hexahydro-anilide III und IV, falls der Benzolkern auch mthydriert wird.

Die Versuche (Tabelle I und II) zeigten, dass bei Raumtemperatur und Normaldruck der Benzoxazolring durch mit Palladium aktivierten Wasserstoff nicht angegriffen wird, auch nicht in Eisessig als Lösungsmittel. Genau so wenig gelang die Hydrierung an Platin- oder Rhodium-Katalysatoren in Äthanol. In Eisessig dagegen verlief die Hydrierung an Platin bei Normaldruck und an Rhodium bei 60 °C und 50 Atü unter Bildung von *N*-Cyclohexyl-carbonsäureamid III und IV, Rhodium-Platin Misch-Katalysatoren nach Nishimura⁸

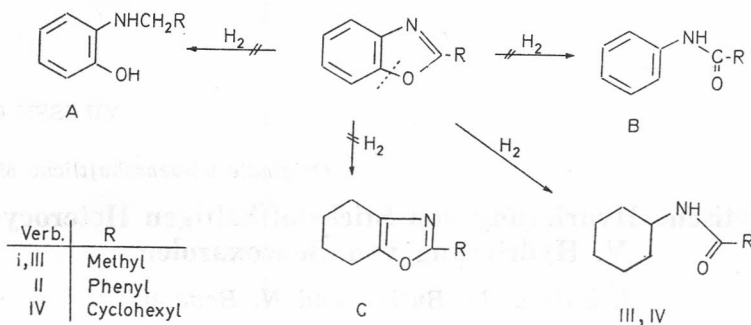


TABELLE I

Hydrierung von 2-Methyl-benzoxazol (I)

Katalysator	Lösungs- mittel	Druck Atü	Hydrie- rungszeit, Stdn.	H ₂ -Ver- brauch Moläquiv.	Hydrierungsprodukt
		Temp. °C			
Pd/BaSO ₄ (5 ⁰ / ₀ -ig)	Eisessig oder Äthanol	1/20	2	—	keine Hydrierung
PtO ₂ oder Rh/C (5 ⁰ / ₀ -ig)	Äthanol	1/20	10	—	Hydrierung
PtO ₂	Eisessig	1/20	24	4,5	N-Cyclohexyl- acetamid(III)
PtO ₂	Eisessig	1/20	4	2	Mischung
Rh/C (5 ⁰ / ₀ -ig)	Eisessig	1/20	24	1,5	hauptsächlich Ausgangssubstanz
Rh/C (5 ⁰ / ₀ -ig)	Eisessig	50/60	7	4	N-Cyclohexyl- acetamid(III)
Rh/Pt (4 : 1)	Eisessig	1/20	18	4	N-Cyclohexyl- acetamid(III)

zeigten bei diesen Hydrierungen im Gegensatz zur Hydrierung von 2,2'-Bisoxazolinen keine Vorteile.

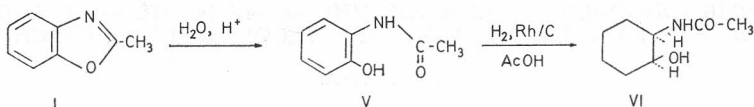
Hydrierte man 2-Methyl-benzoxazol (I) in Eisessig an Rhodium/Kohle Katalysator bei erhöhtem Druck und erhöhter Temperatur in Gegenwart von starken Säuren, d. h. unter Bedingungen wie für die Hydrierung von Benzazolen¹⁻³, entstand N-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-acetamid (VI). Es zeigte sich aber dass wir eigentlich das 2-Hydroxy-phenyl-acetamid (V) hydrierten, das durch Hydrolyse bei Zugabe von konz. Salzsäure zu der Hydrierlösung entstand.

Das Ergebnis ist trotzdem interessant, da die Hydrierung von V in Eisessig unter 50 Atü und 60 °C einheitlich verläuft und *cis*-N-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-acetamid (VI) in 80⁰/₀-iger Ausbeute liefert. Die in der Literatur beschriebene

TABELLE II

Hydrierung von 2-Phenyl-oxazol bei Raumtemp. und normaldruck

Katalysator	Lösungsmittel	Hydrierungszeit, Stdn.	H ₂ -Verbrauch Moläquiv.	Hydrierungsprodukt
Pd/BaSO ₄ (5 ⁰ / ₀ -ig)	Äthanol oder Eisessig	5	—	keine Hydrierung
Rh/C (5 ⁰ / ₀ -ig)	Äthanol	5	—	Hydrierung
Rh/Pt (4 : 1)	Eisessig	20	5,5	N-Cyclohexyl-cyclohexan-carbonsäureamid(IV) + andere Produkte
PtO ₂	Eisessig	22	7	IV



Hydrierung an Raney-Nickel bei 180 °C und 100 Atü ergab eine Mischung, aus der man nur 11% an *cis*- VI isolieren konnte. An anderen Katalysatoren waren die Ergebnisse noch schlechter.⁹

Über den Hydrierungsmechanismus lässt sich mit Sicherheit nichts aussagen, da unter den angegebenen Bedingungen weder Tetrahydrobenzoxazole b noch Anilide c isoliert werden konnten.

Die Versuche, Benzoxazole mit Natrium-borhydrid zu reduzieren verliefen negativ: Nach mehrstündigem Kochen von I oder II mit NaBH₄ in Methanol, Dioxan oder Wasser wurden die Ausgangsstoffe unverändert zurück erhalten.

EKSPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Ir-Spektren (in KBr) wurden mit dem Perkin-Elmer-Gerät Model 257, das NMR-Spektrum mit Varian Gerät T-60 aufgenommen. Die Verbindungen wurden analysiert, die gefundenen CHN-Werte entsprachen den berechneten innerhalb einer Fehlerbreite von $\pm 0,3\%$. Die Platin- und Rhodium-Katalysatoren wurden von der Fa. Kali-Chemie Engelhard Katalysatoren GmbH, Hannover bezogen, Rh/Pt (4 : 1) Katalysator nach Nishimura⁸ und Pd/BaSO₄ 5⁰/₀-ig nach Kuhn und Butula¹⁰ hergestellt.

Hydrierung von 2-Methyl-benzoxazol (I)

a) 1,33 g (10 mMol) von I wurden an 0,25 g PtO₂ oder Rh/Pt (4 : 1)⁸ Katalysator in 20 ml Eisessig bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert (siehe Tabelle 1), der Katalysator abfiltriert, das Filtrat in Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Toluol nachgedampft.

Das rohe N-Cyclohexyl-acetamid (III) wurde aus Benzol umkristallisiert. Man erhielt 1,15 g (82%) III mit Schmp. 103—105 °C.

Misch schmp. mit Vergleich-Substanz (Schmp.¹¹ 106—107 °C) ohne Depression, Ir-Spektrum identisch mit dem Spektrum der Vergleichssubstanz.

b) 2,66 g (20 mMol) I wurden an 0,5 g 5⁰/₀-igem Rh/Kohle Katalysator bei 50 Atü und 60 °C hydriert, und wie oben aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren aus Benzol erhielt man III in 85⁰/₀-iger Ausbeute.

Hydrierung von 2-Phenyl-benzoxazol (II)

0,58 g (3 mMol) II wurden an 0,1 g PtO₂ in 20 ml Eisessig hydriert (Tab. 2) und wie oben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde aus Benzol und Äther/Petro-läther-Gemisch umkristallisiert. Die Ausbeute an IV betrug 62⁰/₀, Schmp. 170—173 °C Misch schmp. mit Vergleichssubstanz (Lit.¹² 172—173) ohne Depression, Ir-Spektrum identisch mit dem Spektrum der Vergleichssubstanz.

Wenn die Hydrierung mit Rh/Pt (4 : 1) Katalysator durchgeführt wurde, enthielt das Rohprodukt noch einige nicht identifizierte Substanzen. Die Ausbeute an IV betrug dann nur 44⁰/₀.

Hydrierung von N-(2-Hydroxyphenyl)-acetamid (V)

1,3 g (86 mMol) von V wurden an 0,5 g Rh/Kohle Katalysator in 60 ml Eisessig bei 50 Atü und 60 °C 45 Minuten lang hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Toluol nachgedampft und aus Essigester umkristallisiert.

Man erhielt 1,1 g (81⁰/₀) *cis*-N-(2-Hydroxy-cyclohexyl)acetamid(VI) vom Schmp. 147—148⁰ (Lit.⁹ 146—147 °C).

Ir-Spektrum: $\nu(\text{OH/NH})$ 3300s, br, $\nu(\text{CO})$ 1650 und $(\delta\text{NH}/\nu\text{C-N})$ 1545 cm^{-1} .

¹H-NMR (DMSO-d₆): 7,5—7,0 (d, 1H, NH), 4,6—4,3 (m, 1H, —CH—OH), 3,9—3,5 (m, 1H, CH—NH), 3,4 (s, 1H, OH), 1,85 (s, 3H, CH₃CO), 1,8—1,1 (m, 8H, CH₂).

LITERATUR

1. I. Butula, *Croat. Chem. Acta* **45** (1973) 297.
2. I. Butula, *Croat. Chem. Acta* **45** (1973) 313.
3. I. Butula, *Croat. Chem. Acta* **45** (1973) 323.
4. I. Butula und G. Karlović, *Ann. Chem.* in Druck.
5. N. G. Gaylard und D. I. Kay, *J. Amer. Chem. Soc.* **78** (1956) 2167.
6. C. M. Knowles und G. W. Watt, *J. Org. Chem.* **7** (1942) 56.
7. R. C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, John Wiley and Sons, INC. New York, 1957 Vol. 5, S. 328.
8. S. Nishimura, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **34** (1961) 1544.
9. G. E. Mc Casland, R. K. Clark, Ir. und H. E. Carter, *J. Amer. Chem. Soc.* **71** (1949) 640.
10. R. Kuhn und I. Butula, *Ann. Chem.* **718** (1968) 50.
11. K. Adkins und Cramer, *J. Amer. Chem. Soc.* **52** (1930) 4349, 4355.
12. E. K. Harwill, R. M. Herbst, E. C. Schreiner und C. W. Roberts, *J. Org. Chem.* **15** (1950) 662.

SAŽETAK

Katalitičko hidriranje dušikovih heterocikla. V. Hidriranje benzoksazola

I. Butula, D. Butina i N. Bevetek

Katalitičkim hidriranjem 2-metil- (I) i 2-fenil-benzoksazola (II) u ledenoj octenoj kiselini na platini kod normalnih okolnosti ili na 5⁰/₀-tnom rodiju na ugljenu kod 60 °C i 50 atm dolazi do zasićenja benzenske jezgre i hidrogenolize 1—5 veze oksazolskog prstena, pri čemu nastaju odgovarajući amidi (III). Hidriranje se još može provesti mješovitim Rh/Pt katalizatorom, dok su Pd/BaSO₄, Raney-nikalj kao i reducens NaBH₄ bili neaktivni.

Hidriranjem N-(2-hidroksifenil)-acetamida (V) uz rodij na ugljenu kod povišene temperature i tlaka nastaje *cis*-N-(2-hidroksicikloheksil)-acetamid (VI) u 80⁰/₀-tnom iskorištenju.