

Die Herstellung von N-Methylcyclohexylamin und anderen sekundären Aminen

Von H. CASSEBAUM

Inhaltsübersicht

Verschiedene Wege zum N-Methylcyclohexylamin wurden getestet. Die Umsetzung von Benzalcylohexylamin mit Dimethylsulfat bei anschließender Hydrolyse erwies sich als weitaus günstigste Möglichkeit. Die Methode ließ sich ohne Schwierigkeit auf andere aliphatische und aromatische Amine übertragen. Diäthylsulfat und Di-n-propylsulfat reagieren deutlich weniger glatt als Dimethylsulfat.

N-Methylcyclohexylamin ist ein bedeutsames Zwischenprodukt bei der Herstellung pharmazeutischer Präparate. Seine Gewinnung hat aus diesem Grunde schon häufige Bearbeitung gefunden. Alle bisher bekannten Darstellungsmethoden benutzen extreme Reaktionsbedingungen oder kostbare Chemikalien¹⁾. Es wurde deshalb nach einem einfachen Verfahren gesucht [vgl. auch ¹⁾].

Die katalytische Hydrierung von Cyclohexanon in methanolischer Methylaminlösung mit RANEY-Nickel benötigt nach unseren Erfahrungen einen Druck von etwa 100 at bei einer Hydriertemperatur von 100°. Die günstigsten Ergebnisse wurden erzielt, wenn vor der eigentlichen Hydrierung in der Lösung die SCHIFFSche Base erzeugt wird. Die Ausbeute ließ sich nicht über 55% d. Th. steigern.

Es ist bekannt²⁾, daß Cyclohexanol mit NH₃ in Gegenwart spezieller Nickel-Katalysatoren Cyclohexylamin bildet. Wir haben die gleiche Reaktion mit RANEY-Nickel erprobt und konnten dabei nur einen Umsatz von etwa 8% des Cyclohexanols erzielen. Bei Ersatz des Ammoniaks durch Methylamin reagierte nur etwa der gleiche Cyclohexanol-Anteil; aber es wurde überraschenderweise bevorzugt Cyclohexylamin gebildet.

¹⁾ H. CASSEBAUM, H. WIEDUWILT u. K. DIERBACH, DP [DDR] 54004, 11. 7. 1966 — 20. 2. 1967.

²⁾ A. GUYOT u. M. FOURNIER, Bull. Soc. chim. France [4] 47, 203 (1930); KOJI SUZUKI u. HIROO ISHIDA, Japan. Pat. 2321 ('62) 21. Mai, angem. 10. 10. 1958, ref. Chem. Abstr. 58, 7845e (1963).

Die Druckumsetzung von Cyclohexylbromid mit methanolischer Methylaminlösung bei 100° führte nur zu Cyclohexen. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen¹⁾³⁾ ist dies nicht ungewöhnlich. Die Cyclohexylhalogenide zeigen eine große Tendenz zur Halogenwasserstoff-Abspaltung bei der Reaktion mit Aminen³⁾.

Es war nach diesen wenig befriedigenden Resultaten [vgl. auch ¹⁾] überraschend¹⁾, daß durch Reaktion von Benzalcylohexylamin⁴⁾⁵⁾ mit Dimethylsulfat und anschließender Hydrolyse das N-Methylcylohexylamin in ausgezeichneter Ausbeute gewonnen werden konnte [vgl.⁶⁾]. Sogar der Benzaldehyd ließ sich zu 85—90% d. Th. wieder regenerieren. Komplettiert wird die Methode noch durch die leichte Erzeugung von Cyclohexylamin mittels katalytischer Hydrierung von Cyclohexanonoxim.¹⁾

Daß diese äußerst einfach, schnell und glatt in offenen Gefäßen bei Temperaturen unter 100° durchführbare Reaktion bisher so wenig zur Herstellung von sekundären Aminen angewendet wurde⁶⁾, ist sehr verwunderlich. Wir haben deshalb versucht, die Variationsbreite besser festzulegen.

Während sich die Benzal-Verbindungen aller von uns untersuchten primären Amine nach geringem Erwärmen spontan exotherm mit Dimethylsulfat umsetzten, reagierten Diäthylsulfat und Di-n-propylsulfat bei etwa 100° nur sehr wenig mit Benzalcylohexylamin. Bei höheren Temperaturen und längeren Reaktionszeiten war eine gewisse Umsetzung festzustellen; aber auch hier ergab die Hydrolyse nur Gemische von primären und sekundären Aminen.

Äthyl-, n-Butylamin und Anilin konnten nach dem Verfahren sehr glatt N-methyliert werden. Nach unserer Ansicht ist die Umsetzung der leicht zugänglichen Benzalverbindungen primärer Amine mit Dimethylsulfat die Methode der Wahl zur Herstellung sekundärer Amine des Typs R—NH—CH₃ (R = Alkyl oder Aryl). Die „p-Toluolsulfonyl“-Methode, die zur Gewinnung von N-Methyläthylamin⁷⁾ und N-Methylanilin⁸⁾ vergleichsweise erprobt, ist z. B. weitaus aufwendiger und liefert auch schlechtere Resultate.

³⁾ a) I. G. Farbenindustrie A. G., D. R. P. 483205; P. FRIEDLÄNDER, Fortschr. d. Teerfarbenfabrikat. **16**, 1. Hälfte, S. 452—543 (1931); b) M. BUSCH u. F. GEBELEIN, J. prakt. Chem. **115**, 123—124 (1927).

⁴⁾ D. COLLINS u. J. GRAYMORE, J. chem. Soc. [London] **1957**, 9.

⁵⁾ E. D. BERGMAN, E. ZIMKIN u. S. PINCHAS, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **71**, 190 (1952).

⁶⁾ L. GALATIS, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 1401 (1927); K. KINDLER u. W. PESCHKE, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **270/42**, 340 (1932).

⁷⁾ H. LECHER, F. GRAF u. F. GNÄDINGER, Liebigs Ann. Chem. **445**, 67 (1925).

⁸⁾ F. ULLMANN, Liebigs Ann. Chem. **327**, 110 (1903).

Die sekundären Amine wurden als 3,5-Dinitrobenzoyl-Derivate identifiziert. Zur Analyse von binären Amingemischen hat sich die Verteilung zwischen Chlorbenzol und Wasser gut bewährt.

Beschreibung der Versuche

N-Methylcyclohexylamin: 98,75 g (1 Mol) Cyclohexanon, 675 ml methanolische Methylaminlösung (33–35 g in 100 ml) und 15 g methanolfeuchtes RANEY-Nickel werden in einem Autoklaven 4–5 Stunden bei 100° unter einem Wasserstoffdruck von 5–20 at geschüttelt. Dabei vollzieht sich die Bildung der SCHIFFSchen Base. Dann wird zwischen 100 at und 60 at 1–2 Arbeitstage bei 100° hydriert. Nach dem Absaugen des RANEY-Nickels wird zum Verdampfen des Methylamins 4–6 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nun versetzt man mit konz. Salzsäure (etwa 200 ml) bis zur eben beginnenden sauren Reaktion, destilliert auf dem Dampfbad das Methanol ab bis sich eine Kristallhaut bildet, verdünnt mit 150 ml Wasser und schüttelt zweimal mit 100 ml Benzol aus. Die wäßrige Schicht wird mit 300–350 ml 21proz. Natronlauge stark alkalisch gemacht und zweimal mit 100 ml sowie viermal mit 60 ml Äther ausgeschüttelt. Die Ätherschicht liefert nach dem Trocknen mit 20 g KOH durch Destillation bei Atmosphärendruck 62 g N-Methylcyclohexylamin, Kp. 145–150°, Schmp. des 3,5-Dinitrobenzoyl-Derivates: 148° (nach Methode A erhalten). Schmp. des 3,5-Dinitrobenzoyl-Derivates vom Cyclohexylamin, das aus Methanol in Nadeln kristallisiert: 207° (nach Methode A bereitet).

Benzalderivate von primären Aminen⁴⁾⁹⁾: Zu einer Lösung von 1 Mol Benzaldehyd in 200 ml Äther werden bei 0° 1 Mol Amin getropft. Die Temperatur soll dabei nicht höher als 20° steigen. Anschließend wird zweimal mit 50 ml 2proz. Essigsäure und danach zweimal mit 50 ml 2proz. NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Die Ätherschicht trocknet man mit 20 g Natriumsulfat, entfernt den Äther und destilliert die SCHIFFSche Base (fast farblose Öle) im Vakuum. Ausbeute: 90–95% d. Th.

Das Äthylamin wurde in Form einer 33proz. wäßrigen Lösung verwendet. Benzaläthylamin: Kp. 106–110° bei 40 Torr.

Benzal-n-butylamin: Kp. 126–142° bei 44 Torr.

Benzalcylohexylamin: Kp. 156–157° bei 20–24 Torr; Kp. 167° bei 30 Torr. Bei der Anwendung von Benzol⁵⁾ oder Toluol als Lösungsmittel an Stelle des Äthers tritt beim Abdestillieren lästiges Schäumen auf.

Das Benzalanilin wurde nach Org. Syntheses¹⁰⁾ bearbeitet.

Reaktion der Benzalverbindungen primärer Amine mit Dimethylsulfat: Die bisherigen Autoren⁶⁾ haben über diese Addition etwas irreführend berichtet. Sie verläuft mehr oder weniger stark exotherm und bedarf daher einiger Wartung.

0,5 Mole Benzalverbindung werden mit 0,525 Molen Dimethylsulfat verrührt. Die Temperatur steigt nun von selbst erst sehr langsam, dann etwas schneller an. Sie wird schließlich durch Außenkühlung zwischen 50 und 60° gehalten. Wenn die Mischung dickflüssiger wird und die Wärmeentwicklung nachläßt, wird zunächst das Kühlen abgebrochen und zur Komplettierung noch 30 Minuten bei 85–90° nachgerührt. Auch bei einer 30fachen Ansatzgröße ist die Operation in 3–4 Stunden beendet.

⁹⁾ K. N. CAMPBELL, C. H. HELBING, M. P. FLORKOWSKI u. B. K. CAMPBELL, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3868 (1948).

¹⁰⁾ L. A. BIGELOW u. H. EATOUGH, Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 73 (dtsh. Ausgabe).

Beim Benzalanilin sprang, wie wahrscheinlich bei allen Benzalverbindungen aromatischer Amine, die Reaktion etwa zwischen 70 und 80° an. Infolge der schwächeren Basizität läßt sich hier die langsamer verlaufende exotherme Addition besser steuern; aber andererseits können hier bei spontanen Temperaturerhöhungen über 120° infolge Unachtsamkeit explosionsartige Zersetzungen vorkommen.

Die Wärmeführung muß vor jeder vorsichtigen Vergrößerung des Ansatzes untersucht werden. Eine spontane Temperaturerhöhung bei einem 5-Mol-Ansatz mit Benzalcylohexylamin auf 170° brachte keinerlei Nachteile.

Die Aufarbeitung der 0,5-Mol-Ansätze, wobei in jedem Falle etwa 90% d. Th. des Benzaldehyds in wiederverwendungsfähiger Form zurückgewonnen wird, erfolgt auf verschiedene Weise:

a) Nach dem Erwärmen auf 85–90° wird das Reaktionsgemisch auf 60° gekühlt und in 15 Minuten bei dieser Temperatur mit 50 ml Wasser versetzt. Anschließend rührt man noch 15 Minuten bei 85–90°, trennt dann die Benzaldehyd-Schicht ab und destilliert mit Wasserdampf bis das Destillat klar übergeht. Dann wird der Dampfstrom unterbrochen. Bei 80–95° läßt man nun unter Rühren langsam 100 g 50proz. Natronlauge einlaufen. Die leicht flüchtigen Amine destillieren dabei an einem gut wirksamen Kühler ab. Danach wird die Ausbeute durch Wasserdampfdestillation komplettiert. Die Ausbeutebestimmung erfolgt durch azidimetrische Titration aller Destillate. Die leicht wasserlöslichen, flüchtigen Amine werden durch Destillation an einer Kolonne in Form von konzentrierten wäßrigen Lösungen, welche für die meisten Zwecke unmittelbar eingesetzt werden können, erhalten.

b) Die Zersetzung des Reaktionsgemisches erfolgt wie unter a) mit 125 ml Wasser und 5 ml konz. Salzsäure. Nach dem Abkühlen wird die Benzaldehyd-Schicht abgetrennt und der restliche Aldehyd durch zweimaliges Ausschütteln mit je 50 ml Benzol entfernt. Das Amin wird dann mit einer Lösung von 25 g NaOH in 50 ml Wasser abgeschieden. Die weitere Aufarbeitung ist unten angegeben.

N-Methyl-äthylamin: Nach a). Ausbeute: 80–82% d. Th. — 3,5-Dinitrobenzoyl-Derivat nach Methode B: kleine Prismen, Schmp. 79–80°. Zum Vergleich wurden analog die 3,5-Dinitrobenzoyl-Derivate vom Methylamin (Plättchen, Schmp. 147–148°) und Äthylamin (Nadeln, Schmp. 125°) hergestellt.

N-Methyl-n-butylamin: Nach a). Ausbeute: 83,5% d. Th. — 3,5-Dinitrobenzoyl-Derivat nach Methode B: kleine rhombische Plättchen, Schmp. 68–70°. Analog das 3,5-Dinitrobenzoyl-Derivat vom n-Butylamin: feine lange Nadeln, Schmp. 102–103°.

N-Methylcylohexylamin¹⁾: Nach b). Die Aminschicht wird mit dem gleichen Volumen Benzol verdünnt. Dabei abgeschiedene Wasser fügt man der ersten wäßrigen Schicht hinzu. Die Benzolschicht wird mit 12,5 g KOH (rotulis) 15 Minuten geschüttelt. Das KOH mit der wäßrigen Lauge wird wiederum der wäßrigen Schicht beigegeben. Die benzolische Schicht wird an einer 30-cm-Raschig-Kolonne destilliert. Zwischen 145 und 150° (überwiegende Hauptmenge bei 147–148°) destilliert das N-Methylcylohexylamin. Ausbeute: 85–91% d. Th., nach üblicher Aufarbeitung der wäßrigen Schichten und der benzolischen Zwischenfraktionen 93–95% d. Th. — 3,5-Dinitrobenzoyl-Derivat nach Methode A: Nadeln, Schmp. 148°.

N-Methylanilin: 0,5-Mol-Ansatz. Das feste Benzalanilin¹⁰⁾ wird mit dem Dimethylsulfat verrührt. Bei 60° bildet sich eine homogene Flüssigkeit, die vorsichtig auf 75° erwärmt wird. Nun setzt die exotherme Reaktion ein, bei der innerhalb von 15 Minuten ohne Heizen die Temperatur auf 88–90° steigt. Gegebenenfalls muß dann gekühlt werden. Darauf fällt die Temperatur wieder. Nun wird 30 Minuten bei 85–90° gehalten. Die Aufarbeitung erfolgt nach b). Die nach dem Versetzen mit NaOH erhaltene wäßrige Schicht wird zweimal mit

25 ml Benzol ausgeschüttelt. Durch Destillation der Aminschiicht mit den Benzol-Extrakten wird N-Methylanilin in einer Ausbeute von 76–80% d. Th. gewonnen. Kp. 193–198° bei Atmosphärendruck. — 3,5-Dinitrobenzoyl-Derivat nach Methode A: viereckige Stäbchen, Schmp. 154–155° [Lit.¹¹⁾ Schmp. 155–156°]; Schmp. vom 3,5-Dinitrobenzoyl-Derivat des Anilins: 234–235°¹¹⁾.

Herstellung der 3,5-Dinitrobenzoyl-Derivate: A. 1,2 g des Amins werden mit 20 ml 1 n Natronlauge und 2,0 g pulverisiertem 3,5-Dinitrobenzoylchlorid 2 Minuten geschüttelt. Das ausgefallene Dinitrobenzoyl-Derivat wird zweimal aus Methanol umkristallisiert.

B. Eine 20–50proz. wäßrige Lösung des Amins wird mit einem Unterschuß an 3,5-Dinitrobenzoylchlorid portionsweise versetzt. Dann kocht man auf, verdünnt mit dem 3- bis 4fachen Volumen Wasser und kocht nochmals auf. Während die Derivate der primären Amine meist fest sind, fallen die Derivate der sekundären Amine zunächst als dunkle Öle an, die im Eisschrank bald erstarren. Es wird zweimal aus Methanol umkristallisiert.

Analyse von Aminen und Amingemischen durch Verteilung zwischen Chlorbenzol und Wasser¹²⁾: Von dem Amin wird entweder eine wäßrige oder chlorbenzolische Lösung hergestellt, von der 5 ml gegen Methylrot 18 ml 0,1 n HCl verbrauchen. 10 ml der Lösung werden mit 10 ml Chlorbenzol oder Wasser 5 Minuten gut geschüttelt. Beide Schichten werden sauber getrennt, wobei eine Zwischenschicht zu verwerfen ist. Von jeder Schicht werden 5 ml mit 0,1 n HCl titriert. Die chlorbenzolischen Lösungen verdünnt man beim Titrieren jeweils mit genügend Methanol.

Die so gewonnenen Werte eignen sich gut zur Identifizierung, wenn eine authentische Probe verfügbar ist und das Amin aus der wäßrigen Lösung nur schwierig isoliert werden kann (alle aliphatischen und cycloaliphatischen Amine). Andererseits läßt sich durch Vergleich von Mischungen bekannter Zusammensetzung der Gehalt von Amingemischen ermitteln.

Beispiele:

	Verbrauch an 0,1 n HCl in ml	
	Chlorbenzolschicht	Wasserschicht
Cyclohexylamin	14,7	3,3
N-Methylcyclohexylamin	16,7	1,3
Ammoniak	0,2	17,5

In Mischungen von Ammoniak und Cyclohexylamin¹²⁾, von Methylamin und N-Methylcyclohexylamin sowie von Cyclohexylamin und N-Methylcyclohexylamin ließ sich auf diese Weise der Gehalt an beiden Komponenten gut bestimmen.

¹¹⁾ B. JOHNSON u. H. A. MEADE, American Chemical Journal **36**, 300 (1906).

¹²⁾ H. CASSEBAUM u. K. DIERBACH, DDR-Patentanmeldg. WP 120/115 476 vom 27. 1. 1966.

Magdeburg, VEB Fahlberg-List.

Bei der Redaktion eingegangen am 19. August 1966.