

Zur Methylierung von Lactamen mit Dimethylsulfat*

Von HEINZ LÜSSI

Forschungsabteilung der Emser Werke AG, Domat/Ems (Schweiz)

Professor Rudolf Signer zum 70. Geburtstag gewidmet

Summary

In contradiction to the hitherto existing opinion lactim ethers are the only methylation products of lactams with dimethylsulfate. The occurrence of N-methylactams often observed in former work must have been the result of isomerizations under the catalytic action of undestroyed dimethylsulfate during isolation. An excess of the alkylating agent must be used to obtain acceptable conversions with lactams containing more than ten atoms in the ring. Methods for the preparation of O-methylactimethers and N-methylactams in high yields are described.

Einleitung

Durch Methylierung von Lactamen mit Dimethylsulfat können sowohl die entsprechenden O-Methylactimäther als auch die zugehörigen N-Methylactame erhal-

ten werden. Diese interessante Reaktion wurde erstmals von BENSON und CAIRNS¹ eingehender untersucht und später von verschiedenen Autoren²⁻⁸ praktisch angewandt. Dabei wurden die in Tabelle 1 zusammengestellten Resultate erhalten.

* Eingegangen am 26. Oktober 1972.

¹ R. E. BENSON und T. L. CAIRNS, *J. Amer. Chem. Soc.* 70 (1948) 2115.

² R. E. BENSON und T. L. CAIRNS, *Org. Synth.* 31 (1951) 72.

³ W. Z. HELDT, *J. Amer. Chem. Soc.* 80 (1958) 5880.

⁴ H. BEHRINGER und H. MEIER, *Liebigs Ann. Chem.* 607 (1957) 73.

⁵ S. PETERSEN und E. TIETZE, *Chem. Ber.* 90 (1957) 909.

⁶ J. KÖRÖSI, *J. prakt. Chem.* [4] 23 (1964) 212.

⁷ K. H. BÜCHEL, A. K. BOZ und F. KORTE, *Chem. Ber.* 99 (1966) 724.

⁸ S. W. BREUER und D. GINSBURG, *Israel J. Chem.* 4 (1966) 145.

Tabelle 1. Literaturangaben über Produkte und Ausbeuten bei der Reaktion zwischen Lactamen und Dimethylsulfat

Produkt	Ausbeute	Literatur
O-Methylbutyrolactimäther	48%	5
O-Methylcaprolactimäther	68%	1
O-Methylcaprolactimäther	59 bis 68%	2
O-Methylcaprolactimäther	73 bis 80%	6
N-Methylcaprolactam	70%	1
O-Methylcapryllactimäther	38,7%	4
O-Methylcapryllactimäther	75%	5
2-Methoxyazacyclodecen-1	48%	8
N-Methylaurinlactam	26,5%	7

Wie schon aus dieser Zusammenstellung hervorgeht und wie durch erste eigene Versuche bestätigt wurde, liefert diese Reaktion in der bisher üblichen Ausführungsweise oft nur unbefriedigende Ausbeuten. Zudem werden meistens nur schwer trennbare Gemische von O-Methylactimäthern und N-Methylactamen erhalten. Schließlich waren die Versuche sowohl in bezug auf die Ausbeuten als auch in bezug auf die Zusammensetzung der erhaltenen Endprodukte nur schlecht reproduzierbar.

Ein solches Verhalten einer Reaktion weist stets darauf hin, daß wesentliche Einflüsse nicht erkannt und berücksichtigt worden waren. Es ist das Ziel vorliegender Arbeit, diese störenden Effekte bei der Methylierung von Lactamen mit Dimethylsulfat aufzufinden und zu zeigen, daß die Reaktion, wenn sie in der entsprechenden Weise durchgeführt wird, eine ausgezeichnete präparative Methode zur Herstellung von O-Methylactimäthern und N-Methylactamen darstellt.

Ergebnisse und Diskussion

BENSON und CAIRNS¹ haben bei ihren Untersuchungen der Methylierung von Caprolactam mit Dimethylsulfat beobachtet, daß der Anteil des neben dem O-Methylcaprolactimäther gebildeten N-Methylcaprolactams zunahm, wenn der Ansatz vergrößert wurde, und vor allem, wenn das Dimethylsulfat nicht langsam über längere Zeit, sondern auf einmal zugesetzt wurde. Bei Verwendung eines Dimethylsulfatüberschusses erhielten sie nur noch N-Methylcaprolactam in 70prozentiger Ausbeute. Die Autoren erklärten ihre Resultate damit, daß der bei der Reaktion primär gebildete Lactimäther unter dem katalytischen Einfluß vorhandenen freien Dimethylsulfats zum N-Methylactam isomerisiert wird. Sie konn-

ten tatsächlich zeigen, daß Dimethylsulfat eine solche Isomerisierung des freien Lactimäthers katalysiert.

Im Widerspruch hierzu wurde bei vorliegender Arbeit gefunden, daß bei allen Methylierungen von Lactamen mit Dimethylsulfat, unabhängig von der Ansatzgröße, der Zugabeart der Ausgangsprodukte und unabhängig vom Vorliegen eines Dimethylsulfatüberschusses, immer nur Lactimäther in hoher Reinheit und meist guter Ausbeute isoliert wurde. Dazu muß allerdings die Base nach der Reaktion mit starker Natronlauge in der Wärme freigesetzt werden.

Bei der anschließend an die Reaktion durchgeführten Behandlung mit starken anorganischen Basen wird nicht nur der Lactimäther freigesetzt. Gleichzeitig muß auch noch vorhandenes Dimethylsulfat zerstört werden, da dieses sonst während der weiteren Aufarbeitung eine unkontrollierte Isomerisierung zu den N-Alkylactamen und durch Bildung starker Säuren zu weiteren Nebenreaktionen Anlaß gibt.

Bei der bisher gebräuchlichen Methode zur Freisetzung des Lactimäthers wurde, vermutlich in der Absicht, diesen zu schonen, meist kalte, 50prozentige Pottaschelösung verwendet. Tatsächlich sind aber Lactimäther selbst gegenüber heißer, konzentrierter Natronlauge sehr beständig. Durch eine schonendere Behandlung bleiben jedoch Dimethylsulfatreste erhalten, welche zu den erwähnten Nebenreaktionen führen. Die in der bisherigen Literatur beschriebenen Resultate werden folglich nicht durch das Geschehen während der Methylierung selbst, sondern durch unbeachtete Vorgänge während der Aufarbeitung bedingt.

Gegenüber wäßrigen Säuren hingegen sind die Lactimäther äußerst empfindlich. Wenn z. B. Methylierungsansätze nicht zur Natronlauge gegossen werden, sondern wenn in umgekehrter Reihenfolge verfahren wird, so genügt schon die lokal und momentan auftretende saure Reaktion zur Hydrolyse eines Teils des Produkts und zur Verbinderung der Ausbeute.

Bei Lactamen mit weniger als 10 Ringgliedern verläuft die Methylierung mit äquimolaren Mengen Dimethylsulfat praktisch vollständig. Bei Lactamen mit größeren Ringen werden nur dann befriedigende Umsätze erhalten, wenn Dimethylsulfat in 100prozentigem Überschuß eingesetzt wird. Das gleiche gilt in geringem Umfang auch für höher C-alkylierte Lactame. Auf Grund dieses Verhaltens muß vermutet werden, daß die Methylierung von Lactamen mit Dimethylsulfat zu

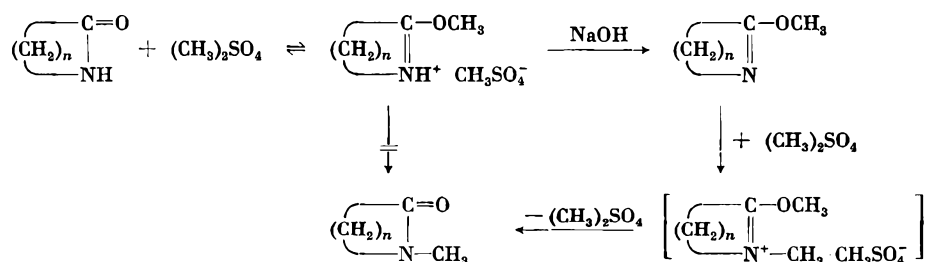


Tabelle 2. Ausbeuten bei der Methylierung von Lactamen mit Dimethylsulfat und physikalische Eigenschaften der erhaltenen O-Methylactimäther

Lactam	DMS/Lc	Ausbeute (%)	Physikalische Eigenschaften der O-Methylactimäther			Bemerkungen
			Sdp. (°C/Torr)	n_D^{20}	d	
Valerolactam	1	71	143–144/710	1,4556	0,9710 (20 °C)	a)
Caprolactam	1	93,5	50/10	1,4620	0,9645 (20 °C)	b)
γ -Methylcaprolactam	1	81	41/10	1,4580	0,9411 (22 °C)	
β/δ -Methylcaprolactam *	1	65,5	65–67/12	1,4583	0,9422 (20 °C)	
$\beta,\beta,\delta/\beta,\delta,\delta$ -Trimethylcaprolactam *	1	86	66/12	1,4560	0,9101 (20 °C)	
γ -tert.-Butylcaprolactam	2	58,5	95/9	1,4700	0,9380 (20 °C)	c)
α -Anthlactam	1,2	88,8	56/10	1,4688	0,9636 (22 °C)	
Capryllactam	1	79,5	82,5/10	1,4779	0,9719 (20 °C)	d)
Caprinlactam	2	96	54/0,2	1,4818	0,9585 (20 °C)	e)
Laurinlactam	2	92,5	101–103/0,3	1,4827	0,9471 (21 °C)	f)

* Isomerengemische

DMS/Lc: Molverhältnis Dimethylsulfat/Lactam während der Methylierung

a) Literaturwerte: 3: Sdp. = 50 bis 52 °C / 17 Torr, $n_D^{20} = 1,4553$ b) Literaturwerte: 1, 6: Sdp. = 65 bis 67 °C / 24 Torr, $n_D^{20} = 1,4618$

c) Unvollständiger Umsatz. Ausbeute bezogen auf eingesetztes Lactam

d) Literaturwerte: 4: Sdp. = 82,5 °C / 11 Torr, $n_D^{20} = 1,4795$

e) 10% des eingesetzten Lactams zurückgewonnen, Ausbeute bezogen auf verbrauchtes Lactam

f) 13% des eingesetzten Lactams zurückgewonnen, Ausbeute bezogen auf verbrauchtes Lactam

Tabelle 3. Ausbeuten bei der Isomerisierung von O-Methylactimäthern und physikalische Eigenschaften der erhaltenen N-Methylactame

Lactam	Ausbeute (%)	Physikalische Eigenschaften der N-Methylactame			Bemerkungen
		Sdp. (°C/Torr)	n_D^{20}	d	
Valerolactam	65,5	88/10	1,4817	1,0215 (20 °C)	a)
Caprolactam	89,5	105/10	1,4830	1,0122 (20 °C)	b)
γ -Methylcaprolactam	92,5	95/10	1,4773	0,9839 (20 °C)	
β/δ -Methylcaprolactam *	91	114/10	1,4765	0,9882 (20 °C)	
$\beta,\beta,\delta/\beta,\delta,\delta$ -Trimethylcaprolactam *	90	115/10	1,4736	0,9480 (20 °C)	
γ -tert.-Butylcaprolactam	78	161/13	–	–	Smp. = 43 °C
α -Anthlactam	90	111/10	1,4902	1,013 (23 °C)	
Capryllactam	89	130/10	1,4990	1,0141 (20 °C)	c)
Caprinlactam	96	92/0,2	1,5008	1,0012 (20 °C)	
Laurinlactam	93	125–135/0,4	1,4968	0,9802 (21 °C)	d)

* Isomerengemische

a) Literaturwerte: 10: Sdp. = 102 bis 106 °C / 15 Torr, $n_D^{20} = 1,4711$ b) Literaturwerte: 1: Sdp. = 120 °C / 19 Torr, $n_D^{25} = 1,4818$, $d_4^{25} = 1,0154$ c) Literaturwerte: 4: Sdp. = 130,5 bis 131,5 °C / 11 Torr, $n_D^{18} = 1,4930$

d) Literaturwerte: 7, 11: Sdp. = 90 bis 100 °C / 0,1 Torr, 100 °C / 1 Torr

einem Gleichgewicht führt. Eine Verdünnung der Ansätze durch die – übrigens überflüssige – Mitverwendung eines Lösungsmittels führt zu einer Verschiebung des Gleichgewichts nach der Eduktseite hin. Die in zwei Literaturstellen^{7,8} erhaltenen schlechten Ausbeuten sind wahrscheinlich auf diesen Sachverhalt zurückzuführen.

In Tabelle 2 sind die von uns erhaltenen Lactimätherausbeuten sowie die physikalischen Daten der Produkte zusammengestellt.

Die Lactimäther lassen sich in an sich bekannter Weise und mit hohen Ausbeuten unter den Einfluß katalytischer Mengen Dimethylsulfat zu den entsprechenden N-Methylactamen isomerisieren^{1,9}. Dabei ist es nicht notwendig, die Lactimäther vorher durch Destillation zu reinigen. Hingegen muß dafür gesorgt werden, daß das zur Isomerisierung gelangende Produkt wasserfrei ist, da sonst durch teilweise Verseifung des zugesetz-

ten Dimethylsulfats Säuren entstehen, welche den Lactimäther spalten und zur Verharzung bringen. Die Ausbeuten und die physikalischen Daten der hergestellten N-Methylactame sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Experimentelle Methode

Die verwendete experimentelle Methode soll nur anhand dreier typischer Beispiele beschrieben werden. Weitere Beispiele können gegebenenfalls der Patentliteratur entnommen werden^{12,13}.

⁹ J. W. RALLS und C. A. ELLIGER, *Chem. & Ind.* 1961, 20.¹⁰ N. J. LEONARD und W. C. WILDMAN, *J. Amer. Chem. Soc.* 71 (1949) 3098.¹¹ R. M. MORIARTY, *J. Org. Chem.* 29 (1964) 2748.¹² Schweiz. Pat. 507948, Inventa AG, Domat/Ems.¹³ Schweiz. Pat. Anm. Nr. 1055/71, Inventa AG, Domat/Ems.

O-Methylcaprolactimäther

1040 g (9,2 Mol) Caprolactam und 218 ml (= 290 g = 2,3 Mol) Dimethylsulfat werden unter Rühren auf 80 °C erhitzt. Anschließend werden innerhalb 25 Minuten weitere 655 ml (= 870 g = 6,9 Mol) Dimethylsulfat zutropfen gelassen, wobei durch intermittierende Kühlung die Temperatur auf 80 °C gehalten wird. Nach beendeter Zugabe wird während 3 Stunden bei 80 °C weitergerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 1150 ml Benzol verdünnt. Der verdünnte Methylierungsansatz wird zu einer Lösung von 414 g (10,3 Mol) Natriumhydroxyd in 660 ml Wasser, die auf 20 °C abgekühlt worden war, unter starkem Rühren laufen gelassen. Dabei steigt die Temperatur spontan auf 50 bis 60 °C an. Bei dieser Temperatur wird noch 15 Minuten weitergerührt. Nach dem Abtrennen der wäßrigen Phase wird unter Normaldruck das Benzol aus der organischen Phase abdestilliert, wobei auch noch einige ml Wasser mit dem Benzol zusammen übergehen. Die anschließende Destillation des Rückstandes am Vakuum liefert 1092 g O-Methylcaprolactimäther, Sdp. 54 bis 58 °C/10 Torr.

Ausbeute bezogen auf eingesetztes Caprolactam = 93,5% der Theorie.

O-Methylcaprolactimäther: $n_D^{20} = 1,4620$
 $d^{20} = 0,9645$

O-Methylaurinlactimäther

Eine Aufschlammung von 455 g (2,3 Mol) Laurinlactam in 437 ml (= 580 g = 4,6 Mol) Dimethylsulfat wird während 4 Stunden unter Rühren auf 70 °C gehalten. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz mit 575 ml Toluol verdünnt und unter starkem Rühren zu einer Lösung von 276 g (6,9 Mol) Natriumhydroxyd in 966 ml Wasser gegossen. Dabei

steigt die Temperatur spontan von 20 °C auf 60 °C an. Nachdem das Gemisch während 15 Minuten verrührt wurde, wird die wäßrige Phase in einem Scheidetrichter abgetrennt. Aus der oberen organischen Phase wird unter schwachem Vakuum das Toluol abdestilliert, wobei einige Tropfen Wasser mit übergehen. Aus dem Rückstand kristallisieren beim Abkühlen 60 g unverändertes Laurinlactam aus, welche abgenutzt werden und ohne weiteres anstelle von frischem Lactam einem neuen Ansatz zugesetzt werden können. Das Filtrat besteht aus praktisch reinem O-Methylaurinlactimäther, welcher durch Destillation an der Ölpumpe unter Vakuum weiter gereinigt werden kann.

Sdp. 101 bis 103 °C/0,3 Torr

$n_D^{20} = 1,4827$

$d^{21} = 0,9471$

Analyse: gefunden C 74,11% H 12,23% N 6,66%

$C_{13}H_{25}NO$: berechnet C 73,88% H 11,92% N 6,63%

Ausbeute: 396 g = 93,5%, bezogen auf umgesetztes Lactam

Umsatz: 87%, bezogen auf eingesetztes Lactam

N-Methylaurinlactam

105,5 g (0,5 Mol) so erhaltener destillierter O-Methylaurinlactimäther wird zusammen mit 110 ml Toluol und 6,6 g (0,052 Mol) Dimethylsulfat während 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch siedet bei 125 °C. Anschließend wird unter schwachem Vakuum das Toluol abdestilliert und der Rückstand an der Ölpumpe fraktioniert destilliert. Bei 120 bis 127 °C/0,3 Torr gehen 96 g N-Methylaurinlactam über.

$n_D^{20} = 1,4968$

$d^{21} = 0,9802$

Ausbeute: 91%, bezogen auf eingesetzten Lactimäther