

Nr. 7

19. Jahrgang

Juli 1968

Frankfurt am Main

Chemie

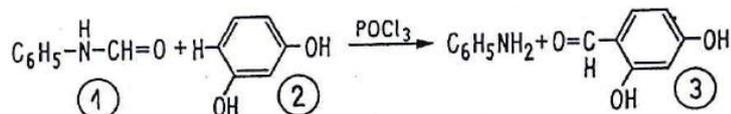
FÜR LABOR UND BETRIEB

Eine verständliche Fachzeitschrift

Formylierungs-Reaktionen

Von Prof. Dr. Christian Jutz, Organ.-chem. Institut der TH München

Dimroth und Zoeppritz¹⁾ erhielten 1902 bei der Einwirkung eines Gemisches von Formanilid (1) und Phosphoroxychlorid auf Resorcin (2) Anilin und Resorcylaldehyd (3). Bei dieser Reaktion war also die Formylgruppe vom N-Atom des Säureamids auf ein C-Atom des Aromaten „übertragen“ worden:



Zu einer außerordentlich vielseitigen und präparativ sehr wertvollen Methode konnte sich diese „Formylgruppen-Übertragung“ erst entwickeln, als 1927 Vilsmeier und Haak²⁾ fanden, daß man mit wesentlich besserem Erfolg und ganz allgemein ein N-disubstituiertes Formamid und POCl₃ einsetzen kann. Sie verwendeten ein Gemisch von N-Methylformanilid (MFA), C₆H₅(CH₃)NCH=O, und POCl₃. Anstelle von MFA kann man auch das wohlfeile und als Lösungsmittel dienende Dimethyl-Formamid (DMF), (CH₃)₂N—CH=O, verwenden. Ebenso eignen sich als Kondensationsmittel außer POCl₃ auch PCl₅, SOCl₂ (Thionylchlorid), COCl₂ (Phosgen) und ClCO—COCl (Oxalylchlorid).

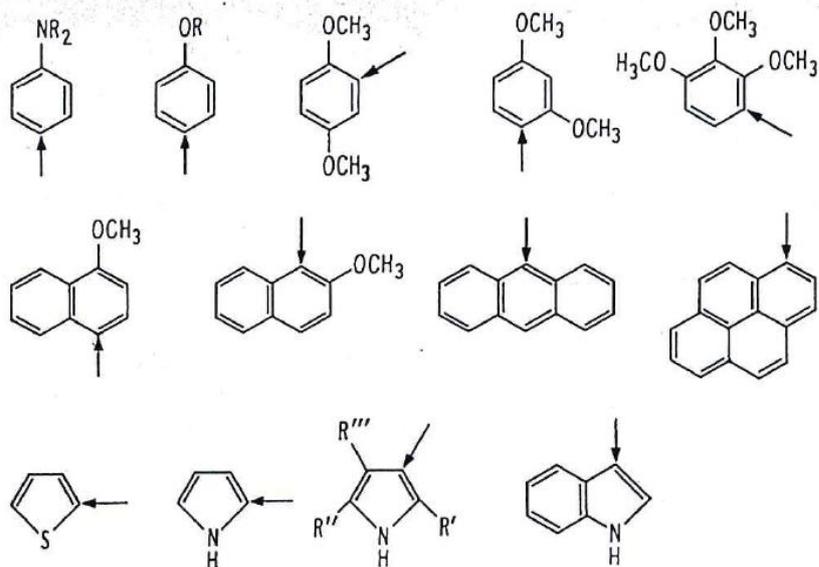
Mit diesen sogenannten „Vilsmeier-Reagentien“ lassen sich ganz allgemein Dialkyl-Aniline, Phenoläther, reaktive Heteroaromaten, wie Pyrrole, Indole, Indolenine usw., formylieren.

Unter den sehr zahlreichen Methoden, Aldehydgruppen einzuführen und andere funktionelle Gruppen in Aldehydgruppen umzuwandeln, konnte die „Vilsmeier-Formylierung“ schon deshalb eine bevorzugte Stellung erlangen, weil die benötigten Reagentien billig sind, die Ausführung der Reaktion sehr einfach ist, fast keine unerwünschten Nebenprodukte entstehen und die Ausbeuten zu meist sehr hoch sind.

Es ist also nicht verwunderlich, daß nach dieser Methode schon viele hundert Aldehyde dargestellt wurden. Benzol, Toluol, Naphthalin und Phenanthren sind allerdings nicht reaktiv genug, um durch MFA — POCl₃ bzw. DMF — POCl₃ substituiert zu werden. Anstelle erschöpfender Tabellen³⁾ sollen hier nur einige Verbindungstypen aufgeführt werden; durch einen Pfeil im Formelbild deuten wir die Eintrittsstelle der Aldehydgruppe an:

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 995 [1902].

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 119 [1927]; Chemiker-Ztg. 75, 133 [1951].

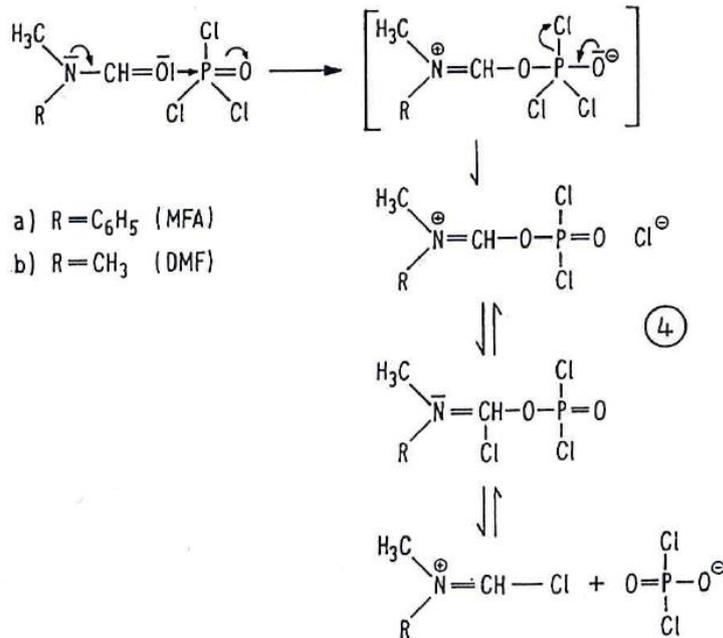


Mechanismus: Im Reaktionsmechanismus finden die Erkenntnisse und Erfahrungen des Chemikers ihren adäquaten, idealisierten Ausdruck. Den dazu erforderlichen, tieferen Einblick in das Reaktionsgeschehen gewinnt er durch Testexperimente, durch Vergleich mit bekannten Reaktionen und mit den heute zahlreichen physiko-chemischen Meßmethoden. Ein Reaktionsmechanismus ist mehr als nur eine gute Arbeitshypothese oder gar eine vage Spekulation (wenn auch manchmal solche als „Mechanismus“ ausgegeben wird). Er muß daher auch richtige Voraussagen über Struktur und Mengenverhältnisse entstehender Produkte ermöglichen und die Möglichkeiten einer Methode abgrenzen können. Zunächst ist deutlich, daß die *Vilsmeier*-Formylierung in nachbarschaftlicher Verwandtschaft zur *Friedel-Crafts*-Acylierung steht. Bei dieser werden ebenfalls Aromaten mit Carbonsäurederivaten (Anhydrid, Säurechlorid) in Gegenwart einer *Lewis*-Säure, wasserfreiem Aluminiumchlorid, zu Arylketonen substituiert. In beiden Fällen erfolgt der Eintritt des neuen Substituenten in ortho- bzw. para-Stellung zu einem bereits vorhandenen, fast immer elektronenliefernden Substituenten. Reaktionen dieser Art, zu denen die meisten bekannten Substitutionen an Aromaten wie Bromierung, Sulfonierung, Nitrierung usw. zählen, werden ganz allgemein als elektrophile Substitutionen klassifiziert, weil das reaktive Agens elektronenarm, oft kationisch, zur Bindung Elektronen des Substrates beansprucht.

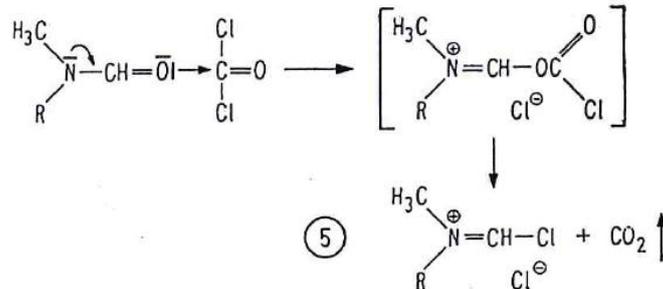
Zu diesem Reaktionstyp zählt also auch die hier behandelte Formylierung. Die Rolle des Kondensationsmittels, meist POCl_3 , beschäftigte bereits die Entdecker. Um optimale Aldehydausbeuten zu erzielen, muß man von äquimolaren Mengen des „Formylgruppenüberträgers“ MFA bzw. DMF und des Kondensationsmittels ausgehen.

²⁾ *Houben-Weyl*, Methoden der organischen Chemie, Band VII/1. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1954. — *G. A. Olah*, Friedel-Crafts and related reactions, Vol. III, Part II, S. 1211. Interscience Publ., J. Wiley & Sons Inc. New York, London, Sydney 1964.

sationsmittels POCl_3 ausgehen und sie im allgemeinen vor Zugabe der zu formylierenden Komponente miteinander mischen. Das kann in einem inerten Lösungsmittel (Benzol, Chlorbenzol, Chloroform) bei MFA, oder ohne Lösungsmittel bei DMF geschehen. In deutlich exothermer Reaktion bildet sich dabei ein 1:1-Komplex, der auch kristallin erhalten wurde, sehr hygroskopisch ist und mit Wasser, Alkohol usw. sehr heftig unter Zersetzung reagiert. In diesem Komplex liegt wohl das eigentliche formylierende Agens vor. Nach heutiger Kenntnis ist der *Vilsmeier*-Komplex ein enges Ionenpaar (4) mit raschem Austausch des anionischen Liganden:

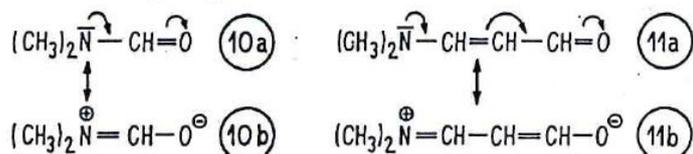


Ganz entsprechend bildet sich aus MFA und DMF mit Phosgen unter augenblicklicher CO_2 -Entwicklung das salzartige Addukt (5). Die Komplexe (4) und (5) enthalten das gemeinsame, aktive Chlormethylen-ammonium-Kation:

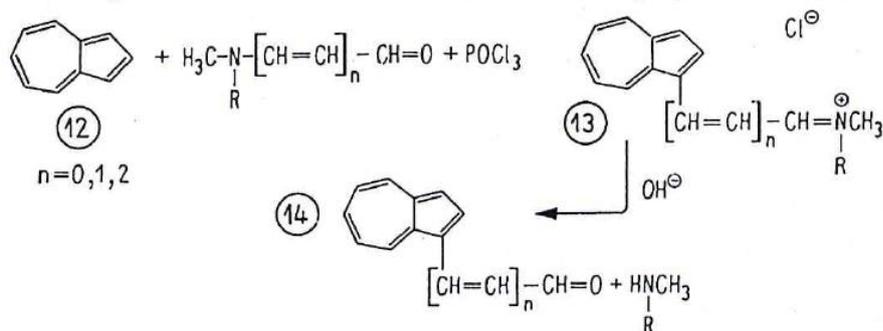


Die Funktion des „Kondensationsmittels“ POCl_3 bzw. COCl_2 bei der Formylierung ist also deutlich verschieden von der Wirkung des AlCl_3 bei einer *Friedel-*

Carbonyl im DMF kann durch folgende Grenzformeln, 10a — 10b, veranschaulicht werden. Das β -Dimethylamino-acrolein stellt sich als „vinyloges“ DMF dar, wie die Mesomerie 11a — 11b ausdrückt. In der Tat fehlen der Verbindung (11) jegliche Aldehydeigenschaften.



Vinyloge Formamide, wie (11), N-Methylanilino-acrolein und N-Methylanilino-pentadienal bilden mit POCl_3 vinyloge *Vilsmeier*-Komplexe, die zur Substitution reaktiver Aromaten und Arylolefine benutzt werden können⁵⁾. Auch der nichtbenzoide, blaue Aromat „Azulen“ (12), der sehr leicht formylierbar ist⁶⁾, gibt so, über tieffarbige, stabile Imoniums Salze (13) Azulen-polyenale (14)⁷⁾:



⁵⁾ C. Jutz, Chem. Ber. 91, 850 [1958].

⁶⁾ K. Hafner u. C. Bernhard, Angew. Chem. 69, 533 [1957]. — W. Treibs, H. J. Neupert u. J. Hiebsch, Chem. Ber. 92, 141 [1959].

⁷⁾ C. Jutz, Angew. Chem. 70, 270 [1958].

(Wird fortgesetzt)

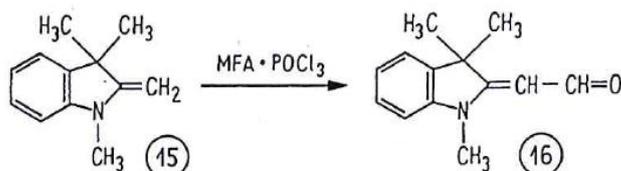
Formylierungs-Reaktionen II*)

Von Prof. Dr. Christian Jutz, Organ.-chem. Institut der TH München

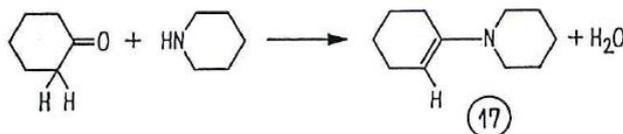
Formylierung aliphatischer Verbindungen

Der stärkste Impuls der Neuentwicklung ging zweifellos von Z. Arnold in Prag und seiner Arbeitsgruppe aus, der mit großem Erfolg die Einwirkung von *Vilsmeier*-Komplexen auf aliphatische Verbindungen untersuchte.

Es war schon bekannt, daß 1.3.3-Trimethyl-2-methylenindolenin (15) durch MFA-POCl₃ leicht zum Aldehyd (16), einem Zwischenprodukt der Farbenchemie, formyliert wird^{b)}:



Verbindung (15) ist aber ein spezieller Vertreter der synthetisch vielseitigen, reaktiven Enamine. Viele Enamine sind auch aus α -Methylen-ketonen und -aldehyden mit einem sek. Amin durch Wasserabspaltung zugänglich und offenbaren so ihre Verwandtschaft zu enolisierbaren Carbonylverbindungen: z. B. wird 1-Piperidino-cyclohexen-1 (17) aus Cyclohexanon und Piperidin gewonnen:

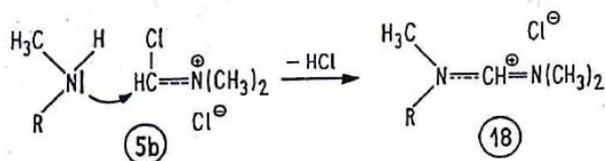


Das Vinylogieprinzip können wir auch auf die Reaktionsweise von Enaminen anwenden, wenn wir uns vorstellen, die Basizität des Aminstickstoffs, die ihre Ursache im freien Elektronenpaar des N-Atoms hat, wird auf das β -ständige C-Atom des Äthylens übertragen.

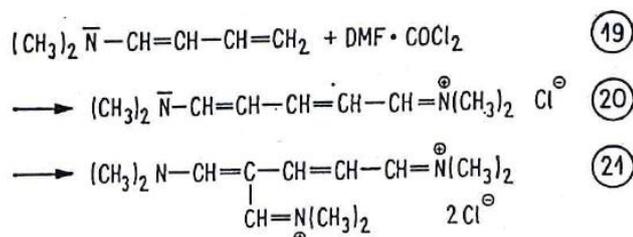
Das Chlormethylenammonium-Kation im *Vilsmeier*-Komplex aus DMF-COCl₂ (5b) greift ein Amin unter Bildung des Formamidinium-Salzes (18) an:

*) Teil I diese Ztschr. 19, 289 [1968].

b) Weston, C.A. 47, 2214 [1953].

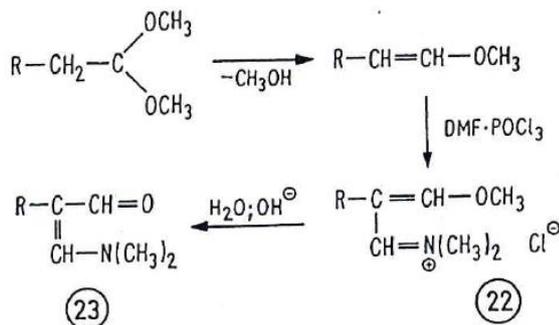


Folglich führt die Einwirkung des *Vilsmeier*-Komplexes auf ein Enamin (= „vinylloges Amin“) zu einem vinyllogem Formamidinium-Salz. Beispiel sei die Einwirkung von $\text{DMF} \cdot \text{POCl}_3$ auf 1-Dimethylaminobutadien (19). Das primär entstehende Pentamethinium-Salz (20) enthält ebenfalls noch eine „Enamin-Teilstruktur“ und wird daher am betreffenden C-Atom ein zweites Mal zum Dikation (21) formyliert.



Die Verbindungen (20) und (21) enthalten fortlaufend konjugiert 5 C-Atome. Solche Salze wurden schon früher durch Ringaufspaltung aus Pyridin und seinen Alkylderivaten gewonnen. Synthetisch bedeutsam ist aber hier, daß die Pentamethiniumsalze (20) und (21) durch NH_3 und NH_4Cl in Umkehrung zu Pyridin bzw. Pyridin-3-aldehyd (Nicotinaldehyd) ringgeschlossen werden können⁹⁾.

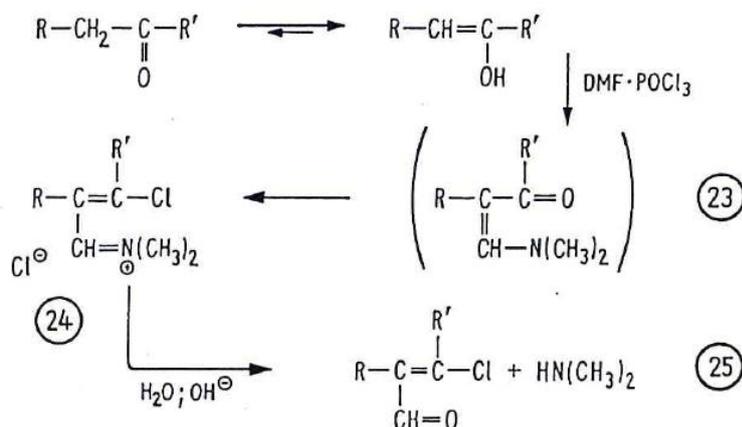
Auf die Verwandtschaft der Enamine zu den Enoläthern, den Enolen und enolisierbaren Ketonen wurde bereits hingewiesen. Bedeutsam war der Befund, daß anstelle der empfindlichen Enoläther mit besserem Erfolg die leicht erhältlichen Ketale und Acetale von α -Methylenketonen bzw. -aldehyden verwendet werden¹⁰⁾. Man benutzt dann bei der Formylierung immer einen großen Überschuß an Formylierungsreagens:



⁹⁾ Z. Arnold, Collection Czechoslov. Chem. Commun. 25, 1308 [1960].

¹⁰⁾ Z. Arnold u. Mitarb., Coll. Czechoslov. Chem. Commun., 23, 452 [1958]; 24, 786 [1959].

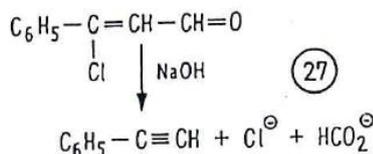
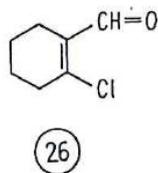
Der Reaktionsablauf erscheint vielleicht auf den ersten Blick etwas verwirrend, wird aber ganz klar, wenn wir uns in Erinnerung rufen, daß die Produkte der eigentlichen Formylierungsreaktion immer Imonium-Salze sind, hier also das Salz (22), das im allgemeinen gar nicht isoliert wird. Die Hydrolyse gibt das substituierte β -Dimethylamino-acrolein (23). Wir sind diesem „vinylogen“ DMF bereits beim Vinylogie-Prinzip begegnet. (23) enthält auch die „Enamin-Struktur“, es leitet sich also von einem enolisierbaren Aldehyd ab, dem Malonaldehyd. Auf den synthetischen Wert von 1.3-Dicarbonylverbindungen (hier den substituierten Malonaldehyden) kann hier nur hingewiesen werden. Jeder Chemiker weiß um die Bedeutung des Acetessigesters und des Acetylacetons zum Aufbau von Pyrazolen, Pyrimidinen und anderen Heteroaromaten. Noch einfacher kann man die α -Methylenketone direkt der *Vilsmeier*-Formylierung unterwerfen. Prinzipiell verläuft die Substitution ganz entsprechend wie bei den Enoläthern. Das Keton wird nur in Form seines Enols formyliert — nicht enolisierbare Ketone reagieren nicht —, wobei schon in der Reaktionsmischung und nicht erst nach Aufarbeitung (23) entsteht, das aber durch *Vilsmeier*-Reagens sofort in das Chlorimoniumsalz (24) umgewandelt wird. Man isoliert also entweder diese Salze (24) oder die daraus durch Hydrolyse gebildeten β -Chlor-acroleine (25). Letztere sind recht reaktive Substanzen. Im allgemeinen ist Halogen an einer Doppelbindung von Olefinen und auch Aromaten wenig beweglich, z. B. im Vinylchlorid oder im Chlorbenzol. Aber das Vinylogie-Prinzip hilft uns auch hier wieder zu einem besseren Verständnis. Wir können Verbindungen vom Typ (25) als vinyloges Säurechlorid verstehen: zwischen Halogenatom und Carbonylgruppe ist ein Vinylendipol eingeschoben.



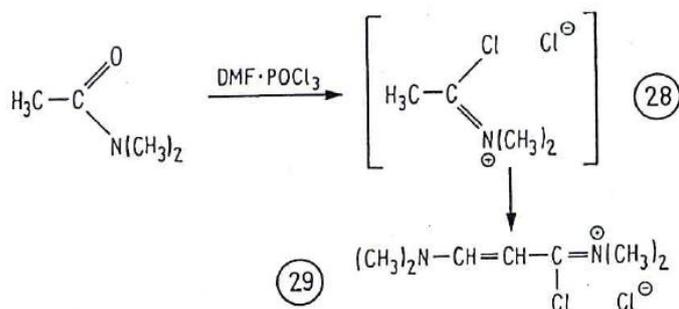
Aus Cyclohexanon gewinnt man z. B. den Chlor-cyclohexenaldehyd (26)¹¹⁾, aus Acetophenon den β -Chlorzimaldehyd (27)¹²⁾, der in einer interessanten Fragmentierungsreaktion durch wäßrige Lauge in Phenylacetylen und Formiat gespalten wird:

¹¹⁾ W. Ziegenbein u. W. Lang, Chem. Ber. 93, 2743 [1960].

¹²⁾ J. Zemlicka, Z. Arnold, Coll. Czechoslov. Chem. Commun. 26, 2852 [1961]; K. Bodendorf u. R. Mayer, Chem. Ber. 98, 3554 [1965].

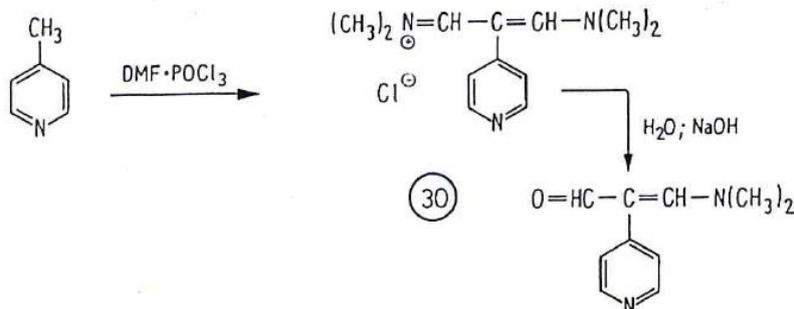


Der besondere Wert der aufgeführten Umsetzungen liegt, wie gesagt, vor allem darin, daß *Vilsmeier*-Formylierungen einfach auszuführen sind, mit meist sehr guten Ausbeuten ablaufen und relativ billige Ausgangsverbindungen benötigen. Sauerstoff-Funktionen, wie in diesen Beispielen, werden bei zahlreichen Formylierungen durch Chlor ersetzt — bei Verwendung von POBr_3 kann entsprechend Brom eingeführt werden. *Vilsmeier*-Komplexe können Carbonsäuren und sogar Sulfosäuren in ihre entsprechenden Chloride verwandeln. Man benötigt dazu nach *Zollinger* nur eine katalytische Menge DMF und gibt wie gewohnt Säure und Thionylchlorid zusammen. Es werden daher auch Carbonsäure-amide mit α -Methylengruppe formyliert, obwohl hier eine Enolisierung sehr unwahrscheinlich ist. Reaktive Zwischenstufe dürfte die Chlorimonium-Verbindung (28) sein:

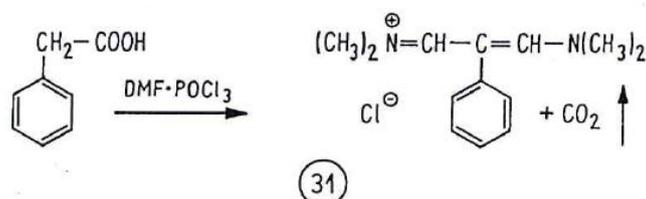


Die formylierbaren aliphatischen Verbindungen zeigen eine wichtige Gemeinsamkeit: Ketone und Aldehyde mit kondensationsfähiger α -Methyl- bzw. Methylengruppe gehören zu den sogenannten C—H-aciden Verbindungen, Enamine und Enoläther leiten sich als Derivate von solchen Verbindungen ab und können aus ihnen dargestellt werden. Im zuletzt gezeigten Beispiel des N-Dimethylacetamids entsteht durch die Einwirkung des Formylierungsreagens ein Derivat (28) mit C—H-acider Methylgruppe. Versuche, auch andere Verbindungsklassen mit aciden Methylene- bzw. Methylgruppen der Einwirkung von $\text{DMF}\cdot\text{POCl}_3$ zu unterwerfen, waren in der Tat recht erfolgreich. Oftmals findet dabei Mehrfach-Formylierung und auch die Veränderung vorhandener funktioneller Gruppen statt. In Pyridinen und Chinolinen sind Methylgruppen in 2- bzw. 4-Stellung kondensationsfähig. Angeführt sei die Formylierung des γ -Picolins¹³⁾:

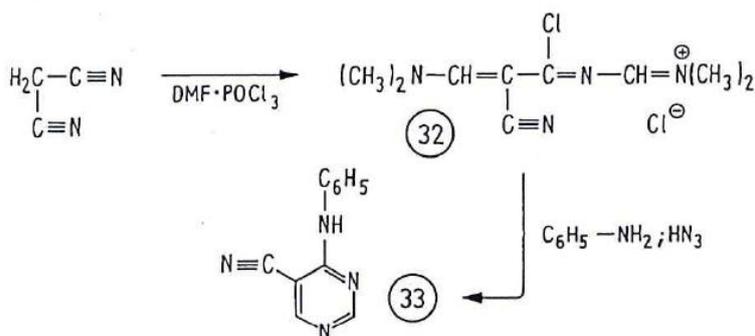
¹³⁾ Z. Arnold, Coll. Czechoslov. Chem. Commun. 28, 863 [1963].



Das isolierte Dimethylamino-acrolein (30) ist als Malondialdehydderivat wieder zu zahlreichen Synthesen verwendbar. Kondensationsfähig sind auch die benzylständigen Methylengruppen in Arylessigsäuren. Während der Formylierung findet Decarboxylierung statt. Das Trimethinium-Salz (31), ein vinyloges Formamidinium-Ion, ist ebenfalls ein Derivat des Malondialdehyds¹⁴⁾:



Formylierbar sind auch substituierte Malonsäuren und Malonsäurederivate, so z. B. das Malodinitril, aus dem man das Azasalz (32) erhält. Die Struktur von (32) kommt durch die Addition eines Mols *Vilsmeier*-Reagens an die $\text{C}\equiv\text{N}$ -Dreifachbindung einer Nitrilgruppe zustande. Mit Ammoniak und Aminen erhält man aus (32) substituierte Pyrimidine (33)¹⁵⁾:



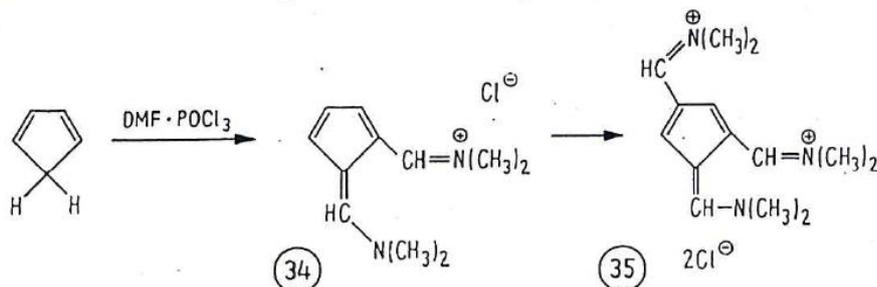
In diesem Rahmen können natürlich nicht alle Formylierungsreaktionen erschöpfend behandelt werden und die getroffene Auswahl mag etwas willkürlich erscheinen. Die Beispiele sind aber repräsentativ für die Anwendbarkeit dieser vielseitigen Reaktion, die vielleicht nicht ganz zu Recht unter der Bezeichnung „*Vilsmeier*-Formylierung“ läuft.

¹⁴⁾ Z. Arnold, Coll. Czechoslov. Chem. Commun. 26, 3051 [1961].

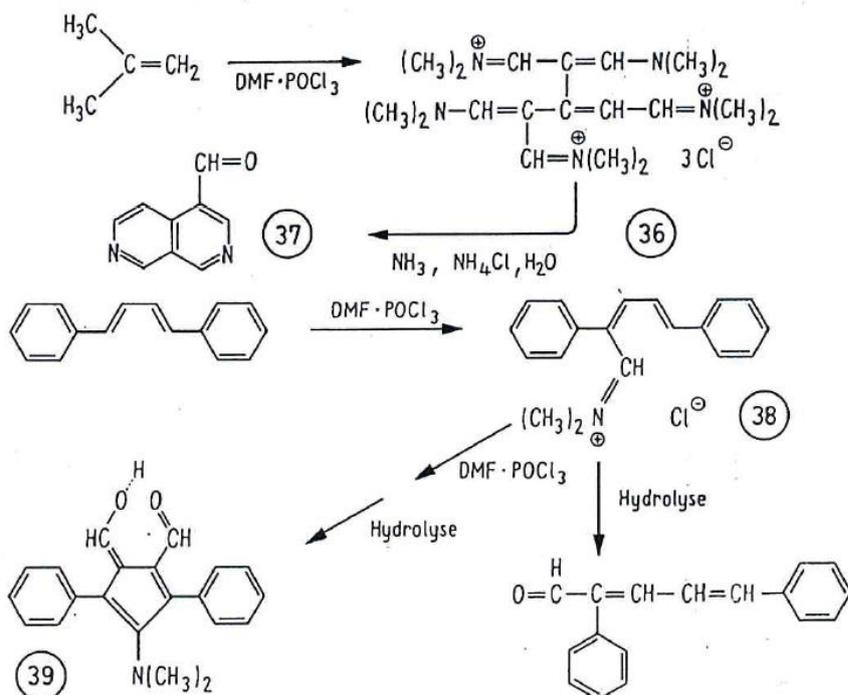
¹⁵⁾ Ch. Jutz u. W. Müller, Angew. Chem. 78, 1059 [1966].

Es sei nur erwähnt, daß auch relativ einfache Olefine in einigen Fällen mit Erfolg einer Formylierung unterworfen wurden. Es kommt dabei nicht, wie man wohl erwarten möchte, zu Additions- sondern zu Substitutionsreaktionen. Zum Abschluß seien nur noch einige Beispiele dieser Anwendung der *Vilsmeier*-Formylierung wiedergegeben, die zeigen, daß auch in Zukunft von dem einfachen Reagens Dimethylformamid-Phosphoroxchlorid noch manche präparative Überraschung zu erwarten ist:

Cyclopentadien wird je nach den Reaktionsbedingungen zwei- oder dreifach substituiert. Die erhaltenen Salze (34) und (35) können durch partielle Hydrolyse und weitere Umsetzungen noch vielseitig umgewandelt werden¹⁶⁾:



Isobutylene wird mit etwa 72% Ausbeute fünffach zu dem gelben Salz (36) formyliert. Das Salz (36) kann mit Ammoniak zum 2.7-Naphthyridin-aldehyd (37) umgewandelt werden¹⁷⁾:



¹⁶⁾ K. Hafner, K. H. Vöpel, *Angew. Chem.* 71, 672 [1959]; K. Hafner u. Mitarb., *Liebigs Ann. Chem.* 666, 52 [1963]; Z. Arnold, *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.* 25, 1313 [1960].

¹⁷⁾ Ch. Jutz, W. Müller, E. Müller, *Chem. Ber.* 99, 2479 [1966].

1.4-Diphenylbutadien wird in normaler Reaktion (vgl. Formylierung von Styrol zu Zimtaldehyd) zum Imonium-Salz des 2.5-Diphenylpentadienals (38) substituiert, bei Reaktionstemperaturen über 70°C kommt es aber in erheblichem Maße zum Ringschluß unter weiterer Formylierung, und man isoliert den Dialdehyd (39), der ein Derivat des Salzes (34) ist¹⁸⁾.

¹⁸⁾ R. Kirchlechner, *Ch. Jutz*, unveröffentlicht.