

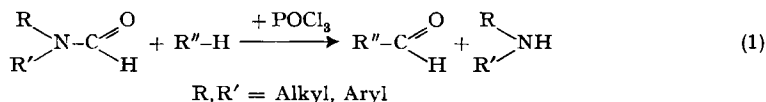
177. Die Synthese von Aldehyden und Ketonen mit Amidchloriden und VILSMEIER-Reagenzien¹⁾

von H. H. Bosshard und Hch. Zollinger

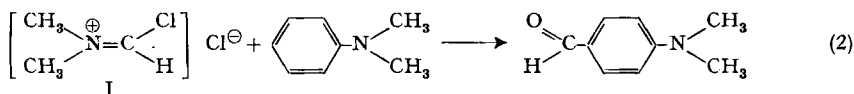
(10. VI. 59)

1. Reaktion von Säureamiden mit nucleophilen Verbindungen in Gegenwart von Thionylchlorid, Phosgen und Phosphoroxychlorid

Die ursprüngliche Aldehydsynthese nach VILSMEIER²⁾ besteht in der Einführung einer Formylgruppe eines Dialkyl- oder Alkyl-aryl-formamids in nucleophile Aromaten, Heterocyclen oder aktivierte Äthylene ($R''-H$) in Gegenwart von Phosphoroxychlorid. Später konnte gezeigt werden, dass Reaktionsprodukte aus Formylverbindungen von Aryl-alkyl-aminen³⁾ mit Phosgen ebenfalls zur Aldehydsynthese befähigt sind. Nach einem kürzlich veröffentlichten Patent⁴⁾ erwies sich die Verwendung von Dimethylformamid und Phosgen als besonders günstig für diese Reaktion.



Nachdem das Amidchlorid des Dimethylformamids (I)⁵⁾ analysenrein gewonnen werden konnte⁶⁾, war es naheliegend, damit Aldehydsynthesen nach VILSMEIER auszuführen: Die Reaktion lässt sich mit I tatsächlich glatt und in guter Ausbeute durchführen.



Es schien uns von Interesse, zu untersuchen, ob sich diese Variante der VILSMEIER-Methode unter Verwendung von Asyl- bzw. Asylamiden anderer Säuren zur Synthese von Ketonen abwandeln liesse. Diese Möglichkeit scheint ausser einer etwas unklaren Angabe in einem Patent aus dem Jahre 1887⁷⁾ noch nicht untersucht worden zu sein.

Unsere Versuche sind in der Tab. 1 zusammengefasst. Als nucleophile Komponente diente dabei stets Dimethylanilin. In der ersten Kolonne sind die verwendeten

¹⁾ Vorgetragen an der Südwestdeutschen Chemiedozententagung in Tübingen, 25. April 1959.

²⁾ A. VILSMEIER & A. HAACK, Ber. deutsch. chem. Ges. **60**, 119 (1927); A. VILSMEIER, Chem. Ztg. **75**, 133 (1951); O. BAYER in HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, IV. Aufl., Stuttgart 1954, Sauerstoffverbindungen II, Seite 29 u. f.; DRP 514 415, 519 444, 519 806 (1927), 614 325, 615 130 (1933), I. G. FARBENINDUSTRIE.

³⁾ DRP 677 207 (1937), I. G. FARBENINDUSTRIE.

⁴⁾ F. Pat. 1 181 605 (1959), CIBA.

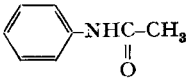
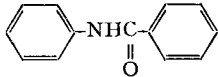
⁵⁾ Zur salzartigen Formulierung dieser Verbindung vgl. den 3. Abschnitt dieser Arbeit.

⁶⁾ H. H. BOSSHARD, R. MORY, M. SCHMID & HCH. ZOLLINGER, Helv. **42**, 1653 (1959).

⁷⁾ DRP. 41 751 (1887), HÖCHST.

Säureamide aufgeführt; in den drei folgenden Kolonnen sind die Ausbeuten an 4-Dimethylamino-benzaldehyd (bei Reaktionen mit Formamidderivaten) bzw. von 4-Dimethylamino-aceto- und benzophenon (beim Umsatz mit Acetamiden und Benzamiden) angegeben. Die letzte Kolonne enthält Angaben über die thermische Beständigkeit der entsprechenden Amidchloride. Bei Acet- und Benzamidchloriden ist die Thermolyse vor allem durch WALLACH und VON BRAUN⁸⁾ untersucht worden; die thermische Beständigkeit der Formamidchloride haben wir selbst vergleichend mit derjenigen der Verbindungen WALLACH's und VON BRAUN's geprüft. Die hohe

Tabelle 1. VILSMEIER-Reaktionen von Säureamiden mit Dimethylanilin

Säureamid	Aldehyd- bzw. Keton-Ausbeute ^{a)}			Thermische Stabilität des Amid- bzw. Imidchlorids ^{b)}
	COCl ₂	SOCl ₂	POCl ₃	
$\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{H}$	0	0	0	zz
$\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$	0	0	0	zz
$\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{H}$	50% (90–95%)	60%	85%	s
$\text{CH}_3\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	0	0	25%	zz
$\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	0	0	15%	zz
	0	0	0	z
$\text{CH}_3\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$	0	0	65%	z
$\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$	0	0	80%	z
	0	0	85%	ss
^{a)} Nicht eingeklammerte Prozentzahlen beziehen sich auf die Ausbeute an gereinigten Produkten bei Reaktionen in Dimethylanilin als Lösungsmittel, die eingeklammerte Ausbeute wurde mit Amidchlorid und Dimethylanilin in CCl ₄ nach F. Pat. 1181605 ⁴⁾ erhalten (Rohprodukt). ^{b)} z = zersetzlich, s = stabil.				

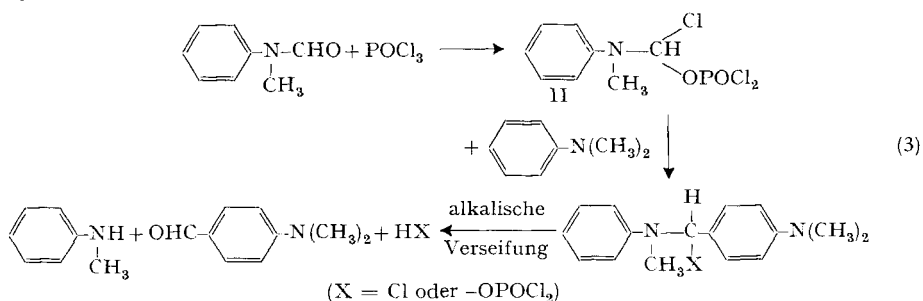
⁸⁾ Vgl. Zusammenfassung J. VON BRAUN, Angew. Chem. **47**, 611 (1934).

Ausbeute an Aldehyd, die man bei Verwendung von Dimethylformamid und Phosgen nach der Methode von E. JENNY⁴⁾ erhält, lässt die Vorteile dieses Verfahrens erkennen.

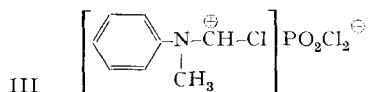
Wir erkennen aus den Resultaten der Tab. 1, dass die VILSMEIER-Reaktion mit COCl_2 und SOCl_2 auf sekundäre Amide der Ameisensäure beschränkt ist. Mit POCl_3 dagegen lassen sich eine ganze Reihe von Amiden in die entsprechenden Ketone überführen. Auffallend ist jedoch die Beobachtung, dass im Falle des Benzanilids nur dann 4-Dimethylaminobenzophenon als Reaktionsprodukt isoliert werden konnte, wenn Benzanilid, POCl_3 und Dimethylanilin miteinander umgesetzt wurden, nicht aber, wenn Dimethylanilin nachträglich zugegeben wurde. Die Schlüsse, welche sich daraus in bezug auf den Mechanismus ziehen lassen, werden im nächsten Abschnitt dieser Arbeit diskutiert.

2. Mechanismus der VILSMEIER-Reaktionen

VILSMEIER²⁾ vermutet, dass die Aldehydbildung nach (3) verläuft. Als reaktionsfähiges Teilchen postuliert er das Additionsprodukt II von POCl_3 an N-Methylphenylformamid.



Man erkennt daraus, dass die VILSMEIER-Synthese im wesentlichen eine elektrophile aromatische Substitution ist. Dies haben WIZINGER und Mitarbeiter⁹⁾ zum ersten Male klar ausgesprochen und vermutet, dass das Kation III das elektrophile Reagens ist: Durch Dissoziation der Bindung zum Phosphorsäurechloridrest entsteht ein Carbonium-Ion, das reaktionsfähiger ist als die Molekel II. Für eine Formulierung des POCl_3 -Adduktes als ionisierte Verbindung spricht weiterhin der leicht mögliche doppelte Umsatz mit Silbersalzen.



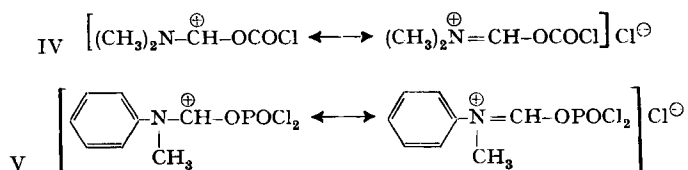
In den letzten Jahren haben sich ARNOLD & SÖRM¹⁰⁾ sowie JUTZ¹¹⁾ mit den Phosgen- bzw. Phosphoroxychlorid-Additionsprodukten von Formamiden sekundärer Amine befasst. Sie formulieren sie ebenfalls salzartig; im Gegensatz zu WIZINGER *et al.*^{9a-c)} nehmen diese Autoren jedoch eine Ionisation der C-Cl- und nicht

⁹⁾ a) H. LORENZ & R. WIZINGER, *Helv.* **28**, 600 (1945); b) H. B. NIGGLI, Diss. Universität Zürich, 1947; c) E. D. GERN, Diss. Universität Zürich, 1942; d) R. WIZINGER, *J. pr. Chem.* **154**, 25 (1939).

¹⁰⁾ Z. ARNOLD & F. SÖRM, *Chem. Listy* **51**, 1082 (1957).

¹¹⁾ CH. JUTZ, *Chem. Ber.* **91**, 850 (1958).

der C-OCOCI- bzw. C-OPOCl₂-Bindungen an (IV bzw. V). Eine der Formulierung V entsprechende Schreibweise hat WIZINGER^{9d}) jedoch für das Additionsprodukt von POCl₃ an MICHLEERS Keton verwendet.



JUTZ konnte den weiteren Verlauf der VILSMEIER-Reaktion, d. h. die Substitution des Wasserstoffs in der nucleophilen Komponente durch die potentielle Aldehydgruppe, sicherstellen, indem er eine gefärbte, kurzlebige Zwischenstufe bei einer vinylogenen Aldehydsynthese nachweisen konnte. Für die Konstitution des elektrophilen Reagens standen jedoch experimentelle Beweise noch aus.

Für die Lösung dieses Problems erhalten wir wertvolle Anhaltspunkte durch die erwähnten Beobachtungen, dass nämlich in allen Fällen ausser den sekundären Formamiden die Reaktion nur mit POCl₃, nicht aber mit COCl₂ oder SOCl₂ möglich ist, und dass bei Benzanilid das Keton nur bei gleichzeitiger Anwesenheit von Säureamid, POCl₃ und nucleophiler Komponente entsteht. Bei allen Amidn (ausser Formamid selbst) der Tab. 1 können aber Amidchloride bzw. Imidchloride (bei Amidn primärer Amine) und POCl₃-Additionsprodukte hergestellt werden.

Diese Ergebnisse sind mit dem Mechanismus (4) vereinbar: Das Amid lagert sich mit dem Sauerstoff als nucleophilem Zentrum an den Phosphor (VI). Die an sich denkbare analoge Reaktion des Amidstickstoffs tritt, wie HALL¹²⁾ an Hydrolyseversuchen mit den Additionsprodukten von Säurechloriden an Dimethylformamid zeigte, nicht in nachweisbarem Ausmass ein. Der Carboniumkohlenstoff kann nun im Sinne einer elektrophilen aromatischen Substitution mit Dimethylanilin reagieren und den Aldehyd (R'' = H) oder das Keton (R'' = Alkyl oder Aryl) bilden. Bietet sich jedoch keine nucleophile Partikel zur Reaktion an, so entsteht das als VILSMEIER-Substitutionsreagens nicht mehr in allen Fällen genügend elektrophile Additionsprodukt VIII.

Auf Grund der Infrarotspektren, die im dritten Abschnitt dieser Arbeit diskutiert werden, darf vermutet werden, dass in VIII das Chlor nicht rein homöopolar an den Kohlenstoff gebunden ist, sondern dass ein Ionenpaar vorliegt.

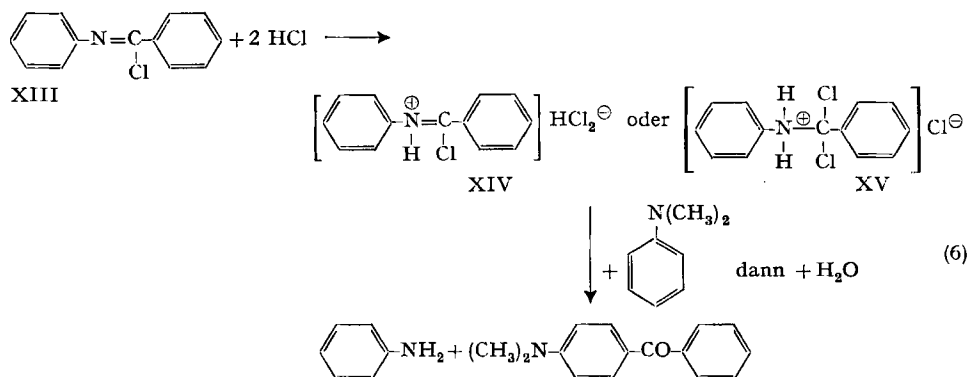
Offen ist bei diesem Mechanismus noch die Frage, ob das Zwitterion VI oder das Kation VII das Reagens ist, welches mit der nucleophilen Komponente reagiert. Möglicherweise geht auch VI direkt in VIII über, ohne dass VII als Zwischenstufe durchlaufen würde.

Man kann sich fragen, warum die analogen Addukte, die man mit Phosgen oder Thionylchlorid erhält, nur bei Formamiden sekundärer Amine in gleicher Weise als VILSMEIER-Reagenzien wirksam sind. Entsprechend zu (4) dürfte diesen Zwischenprodukten die Konstitutionen X oder XI zukommen. Im Gegensatz zu ARNOLD & SÖRM¹⁰⁾ vermuten wir, dass diese Verbindungen sehr instabil sind und sehr rasch (vielleicht intramolekular) in die Amidchloride XII übergehen.

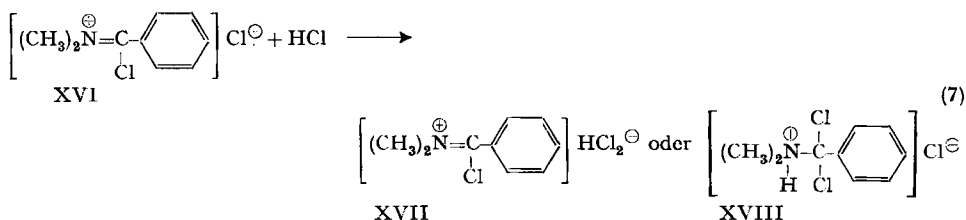
¹²⁾ H. K. HALL, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2717 (1956).

Die elektrophile Reaktivität der höhern Amidchloride, Imidchloride und POCl_3 -Addukte ($\text{R}'' = \text{Aryl}$ oder Alkyl) ist offenbar deshalb geringer als diejenige der entsprechenden Formamidderivate, weil der Ersatz von Wasserstoff an der Carbonylgruppe durch Methyl oder Phenyl die folgende Substitution sterisch hindert¹⁴⁾. Für den Unterschied zwischen Amidchloriden und POCl_3 -Addukten spielt, falls die Bildung von IX aus räumlichen Gründen erschwert ist, die Art des Akzeptors bei der Protonabspaltung aus IX eine grosse Rolle. In Abwesenheit anderer Basen ist $\text{PO}_2\text{Cl}_2^\ominus$ günstiger als $\text{Cl}^\ominus$.

Amid- und Imidchloride lassen sich durch Addition von Chlorwasserstoff aktivieren. So lagert Benzanilid-imidchlorid (XIII) 2 Äquivalente HCl an und bildet eine leicht zersetzliche Verbindung¹⁵⁾. Im Gegensatz zum Imidchlorid selbst ergibt diese mit Dimethylanilin, wenn auch in mässiger Ausbeute, 4-Dimethylaminobenzophenon. Für die Konstitution der Salzsäureadditionsverbindung stehen XIV und XV zur Diskussion. Verbindungen mit dem Anion $\text{HCl}_2^\ominus$ sind bekannt¹⁶⁾. Auf Grund des Infrarotspektrums ist XIV anzunehmen.



Auch ein Amidchlorid, nämlich dasjenige des Dimethylbenzamids (XVI), wird durch Zugabe eines Äquivalentes HCl so aktiviert, dass es mit Dimethylanilin zu reagieren vermag. Da das Infrarotspektrum des HCl -Adduktes immer noch die starke Bande bei $6,10 \mu$ zeigt, ist die Struktur XVIII unwahrscheinlich.



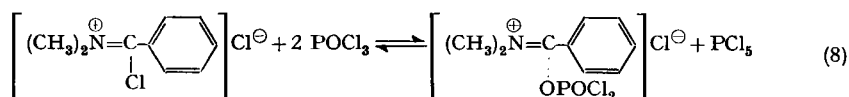
¹⁴⁾ Ein elektronischer Einfluss auf die Reaktivität des Carboniumkohlenstoffs mag ebenfalls eine Rolle spielen.

¹⁵⁾ H. STEPHAN & W. BLELOCH, J. chem. Soc. **1931**, 886.

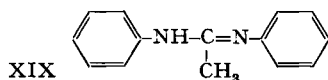
¹⁶⁾ Vgl. F. STRAUSS, G. LUTZ & W. HÜNY, Liebigs Ann. Chem. **374**, 40 (1910), sowie P. PFEIFFER, Organische Molekülverbindungen, 2. Auflage, Stuttgart 1927, S. 94, 185, 186. Wir danken Herrn Prof. S. HÜNIG, Universität Marburg, für diesen Hinweis.

Während die erhöhte Reaktivität des Säureanlagerungsproduktes XIV von Benzanilid-imidchlorid durch die Quaternisierung des Stickstoffs zwanglos erklärt werden könnte, müssen für den Unterschied von XVII gegenüber XVI andere Gründe verantwortlich sein. Wir glauben, dass das Gegenion die Reaktivität des Kations dadurch beeinflusst, dass die Vergrößerung des Anions den elektrostatischen Zusammenhalt im Ionenpaar verringert. Dadurch wird das Gleichgewicht zwischen dem Ionenpaar und den freien Ionen zugunsten der letzteren verschoben und dadurch die Konzentration der reaktionsfähigeren Partikeln erhöht. Dies entspricht genau dem Vorgang, der beim Mechanismus (4) für die umgekehrte Richtung, nämlich den Übergang von VII nach VIII, diskutiert wurde.

In gewissen Fällen kann das reaktionsunfähige Amidchlorid durch Zugabe von POCl_3 aktiviert werden und damit zu einer Ketonsynthese führen: Dimethylbenzamidchlorid (XVI) gibt in Gegenwart von POCl_3 mit Dimethylanilin das entsprechende Benzophenon. Wir vermuten, dass entweder – analog wie oben mit HCl – das Chlorid-Ion von XVI mit POCl_3 ein komplexes Anion (POCl_4^-) bilden kann, oder aber dass das Gleichgewicht (8) vorliegt. Dies scheint deshalb recht gut möglich, weil VILSMEIER¹⁷⁾ die Rückreaktion dieses Systems (Bildung von Amidchlorid mit PCl_5 aus dem Amid- POCl_3 -Addukt) für den Fall des Benzanilids beschrieben hat.



In der Tab. 1 fällt auf, dass Formamid und Methylformamid weder als Amidchlorid noch als POCl_3 -Addukt eine Aldehydsynthese geben. Dies ist auf die ausserordentliche Thermolabilität der Verbindungen zurückzuführen¹⁸⁾. Acetanilid gibt mit POCl_3 und Dimethylanilin überraschenderweise kein ketonisches Produkt¹⁹⁾. Aus dem Reaktionsgemisch konnten wir N,N'-Diphenylacetamidin (XIX)²⁰⁾ isolieren. VILSMEIER¹⁷⁾ hat bei POCl_3 -Addukten analoge Produkte erhalten.



Zwischen der Ausbeute an Keton oder Aldehyd und der thermischen Beständigkeit ist ein roher Zusammenhang vorhanden (vgl. Tab. 1). Die thermisch stabilen Amid- und Imidchloride geben im allgemeinen höhere Ausbeuten als die leicht zersetzlichen, die durch Bildung unerwünschter Spaltprodukte der Reaktion entzogen werden^{8) 21)}.

Wie in der vorhergehenden Mitteilung⁶⁾ erwähnt, sind α, α -Dichloralkyläther mit Formamidchloriden vergleichbar und sind wie diese befähigt, Carbonsäuren und Sulfosäuren in ihre Chloride überzuführen. Nach unsern vorläufigen Versuchen erhält man mit α, α -Dichloralkyläthern jedoch keine Aldehyde: Bei der Reaktion mit Dimethylanilin kann 4,4'-Dimethylamino-diphenylmethan isoliert werden.

¹⁷⁾ A. VILSMEIER, Ber. deutsch. chem. Ges. **60**, 119 (1927).

¹⁸⁾ Vgl. experimenteller Teil.

¹⁹⁾ H. STAUDINGER & N. KON, Liebigs Ann. Chem. **384**, 110 (1911).

²⁰⁾ A. W. HOFMANN, Jahresber. Fortschr. Chem. **1865**, 413.

²¹⁾ In diesem Zusammenhang sei auf die von I. UGI & R. MEYER, Angew. Chem. **70**, 702 (1958), mitgeteilte Entdeckung hingewiesen, wonach Verbindungen vom Typ $\text{R}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$ als POCl_3 -Addukte mit Basen in guter Ausbeute Isonitrile liefern ($\text{R} = \text{Alkyl, Aryl}$).

3. Infrarotspektren von Amid- und Imidchloriden

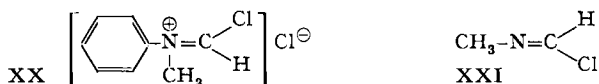
Wir haben in dieser und der vorhergehenden Arbeit⁶⁾ die Amidchloride und verwandte Verbindungen ionisiert formuliert. Folgende Gründe waren dafür massgebend:

Wie bereits WIZINGER⁹⁾ betonte, macht diese Schreibweise die Reaktionsfähigkeit der VILSMEIER-Reagenzien viel besser verständlich als die ursprüngliche Formulierung II. Wir haben nun gefunden, dass auch die Infrarotspektren recht gut mit einer ionisierten Struktur übereinstimmen, dass sie aber kaum für Verbindungen mit sp^3 -hybridisiertem Amidkohlenstoff deutbar wären. Weiterhin sprechen auch die Löslichkeitsverhältnisse für einen gewissen heteropolaren Charakter (obwohl Löslichkeitsbefunde nicht als zwingend für die Struktur betrachtet werden dürfen): Amidchloride sind in unpolaren Lösungsmitteln vom Typ Äther, Benzol etc. meist praktisch unlöslich; in Analogie zu manchen Ammoniumchloriden lösen sie sich jedoch in Chlorkohlenwasserstoffen, besonders CH_2Cl_2 und $CHCl_3$. Schliesslich besteht eine strukturelle Verwandtschaft der Amidchloride zu den Anlagerungsprodukten von Chlorwasserstoff an Nitrile, für die KLAGES & GRILL²²⁾ auf Grund von Leitfähigkeitsmessungen und andern Kriterien eine ionisierte Struktur nachweisen konnten.

Unsere Untersuchungen erlauben zwar nicht, eine Aussage darüber zu machen, ob Amidchloride, $POCl_3$ -Addukte an Amide und ähnliche Verbindungen *ausschliesslich* als nichtionisierte Körper, als Ionenpaare oder als Salze mit freien Ionen vorliegen oder wie die *Gleichgewichte* zwischen diesen drei Typen gelagert sind. Die Infrarotspektren sind jedoch trotz diesem Vorbehalt u. E. von Interesse, weil sich daraus qualitative Schlüsse ziehen lassen.

N-Methyl-N-phenyl-formamidchlorid (XX) zeigt eine sehr starke Bande bei $5,95 \mu$, die im Bereich der $C=N$ -Valenzschwingung liegt. Die Annahme, dass diese Bande der Imidgruppe zuzuordnen ist, wird gestützt durch das Spektrum des Benzanilidimidchlorids (XIII), das bei $5,98 \mu$ die starke $C=N$ -Bande zeigt, und durch das Spektrum des Methylformimidchlorids (XXI), das bei $5,92 \mu$ absorbiert.

Ähnliche Banden sind bei andersartigen Verbindungen, die eine $C=\overset{\oplus}{N}$ -Bindung enthalten, ebenfalls gefunden worden²³⁾.

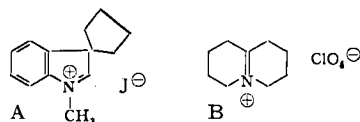


Auf Grund einer Imidbande darf auf eine salzartige Konstitution des Methylphenylformamidchlorids (XX) geschlossen werden. Dies ergibt sich auch aus der Umsetzung von XX mit $AlCl_3$ (9), die zum Produkt der Formel XXII führt, dessen wenig verändertes Spektrum die gleich starke Imidbande aufweist. Dass es sich dabei

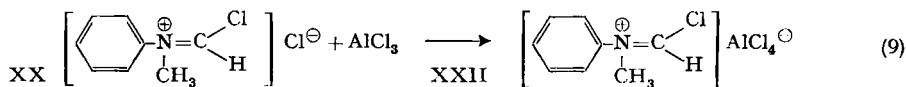
²²⁾ F. KLAGES & W. GRILL, Liebig's Ann. Chem. **594**, 21 (1955).

²³⁾ B. WITTRUP & J. B. PATRICK, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4475 (1953), geben für die $C=N$ -Gruppe der Verbindung A eine Bande bei $6,07 \mu$ an (in $CHCl_3$).

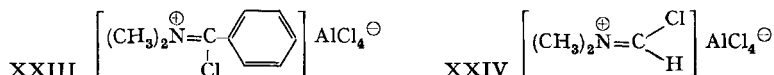
N. J. LEONARD, J. Amer. chem. Soc. **77**, 439 (1955), findet in der Verbindung B eine Bande bei $5,90 \mu$.



nicht etwa um ein unter Abspaltung eines N-Substituenten entstandenes Nitriliumsalz handelt, geht ebenfalls aus dem Spektrum hervor²⁴⁾.



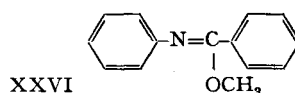
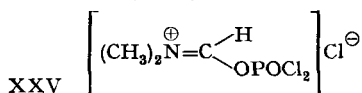
Zur weiteren Belegung der salzartigen Struktur der Amidchloride wurde auch das Spektrum des Dimethylbenzamidchlorids (XVI) bzw. seines AlCl_3 -Additionsprodukts XXIII herangezogen. Im Amidchlorid erscheint die starke $\text{C}=\text{N}$ -Bande bei $6,12\mu$ und im AlCl_3 -Addukt XXIII bei $6,13\mu$. Das IR.-Spektrum des Dimethylformamidchlorids (I) zeigt ebenfalls bei $5,95\mu$ eine deutliche Bande, die beim entsprechenden AlCl_3 -Addukt XXIV bei $6,00\mu$ auftritt.



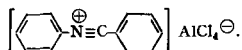
Die Spektren der Amidchloride zeigen durchwegs einen starken Untergrund, der bei den Spektren der AlCl_3 -Produkte verschwindet. Wir vermuten, dass das Cl -Anion bei den Amidchloriden nicht frei ist, sondern sich in einem der homöopolaren $\text{C}-\text{Cl}$ -Bindung angenäherten Zustand vom Typ eines Ionenpaares befindet, während das Chlor im komplexen Anion AlCl_4^- stabilisiert ist und die AlCl_3 -Addukte daher als definierte (ionisierte) Verbindungen vorliegen.

Für das Hydrochlorid des Dimethylbenzamidchlorids stehen die Formeln XVII oder XVIII zur Diskussion. Auf Grund des IR.-Spektrums, das eine sehr deutliche Bande bei $6,10\mu$ zeigt (Dimethylbenzamidchlorid $6,12\mu$), ist Formel XVII wahrscheinlicher. Der starke Untergrund im Spektrum deutet auch hier wieder auf einen besonderen Zustand in den Bindungsverhältnissen zwischen Anion und Kation.

Wir haben uns gleichzeitig und unabhängig von H. BREDERECK und Mitarbeitern²⁵⁾ mit der Konstitution der Reaktionsprodukte aus Amiden und POCl_3 befasst, und sind zum gleichen Resultat gekommen: Die Imidbande des POCl_3 -Adduktes an Dimethylformamid (XXV) liegt bei $6,01\mu$. Sie ist gegenüber der Imidbande des Dimethylformamidchlorids ($5,95\mu$) leicht verschoben. Eine analoge, auf verschiedene Substituenten am Imidkohlenstoff zurückzuführende Verschiebung dieser Bande beobachtet man beim Vergleich des Benzanilid-imidchlorids XIII ($5,99\mu$) mit der Verbindung XXVI, deren $\text{C}=\text{N}$ -Bande FABIAN & LEGRAND²⁶⁾ gemessen haben ($6,15\mu$).



²⁴⁾ H. MEERWEIN, P. LAASCH, R. MERSCH & J. SPILLE, Chem. Ber. **89**, 209 (1956), formulierten das Umsetzungsprodukt aus Benzanilid-imidchlorid und AlCl_3 als Nitriliumsalz



Wir fanden im IR.-Spektrum dieser Verbindung eine deutliche Bande bei $4,33\mu$, die der $\text{C}\equiv\text{N}$ -Schwingung zuzuordnen ist. Vgl. G. C. TURELL & J. E. GORDON, J. chem. Physics **30**, 895 (1959).

²⁵⁾ H. BREDERECK, R. GOMPER, K. KLEMM & H. REMPFER, Chem. Ber. **92**, 837 (1959), geben für das Spektrum der Verbindung XXV folgende Banden an: $\text{C}=\text{N}$; $6,01\mu$; $\text{C}-\text{O}-\text{P}$: $8,67\mu$; $9,63\mu$.

²⁶⁾ J. FABIAN & M. LEGRAND, Bull. Soc. chim. France **1956**, 1462.

Das POCl_3 -Addukt XXV lässt sich ebenfalls mit AlCl_3 umsetzen. Die C–O–P-Bindung tritt im Spektrum mit einer Bande bei $9,66 \mu$ und einer Schulter bei $8,62 \mu$ in Erscheinung.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden in einer evakuierten Kapillare bestimmt und sind nicht korrigiert.

A. Darstellung der Amidchloride

1. *Versuch zur Herstellung von Formamidchlorid.* 3 g Formamid werden in einem Gemisch aus 15 ml Chloroform und 15 ml Dioxan bei 0° mit Phosgen behandelt. Es fällt ein noch nicht beschriebenes kristallines Produkt $\text{C}_2\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$ vom Smp. $56\text{--}58^\circ$ in einer Ausbeute von 87% aus.

$\text{C}_2\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$	Ber. C	18,98	H	5,58	O	25,3	N	22,1	Cl	28,0%
	Gef. „	19,07	„	5,54	„	26,3	„	21,7	„	27,6%

Das Infrarotspektrum zeigt eine deutliche Bande bei $5,92 \mu$. Es dürfte sich bei dieser Verbindung um $(\text{H}_2\text{N}-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \nearrow \\ \text{H} \end{smallmatrix})_2$, HCl handeln, deren Entstehung aus Zerfallsprodukten der Phosgenierung und Ausgangsmaterial möglich wäre.

Die Verbindung spaltet beim Erhitzen auf 100° Salzsäure ab; daneben entsteht Formamid, eine Verbindung aus 1 Äquivalent Formamid und 3 Äquivalenten HCl²⁷⁾ sowie Ammoniumchlorid.

Wird dieses Produkt aus Formamid und Phosgen mit einem Überschuss an Pyridin versetzt und 60 Std. bei 20° gehalten, so resultiert beim Destillieren eine Flüssigkeit vom Sdp. $125\text{--}130^\circ/11$ Torr, die aus Formamid und $\text{H}_2\text{NC} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \nearrow \\ \text{H} \end{smallmatrix}, 3\text{HCl}$ besteht. Bei der Destillation bleibt die Verbindung (Formamid), 3HCl zurück.

Beim Umsatz des Produktes vom Smp. $56\text{--}58^\circ$ mit einem Überschuss an Anilin bei 20° erhält man nach dem Aufarbeiten eine Verbindung, die bei $170\text{--}180^\circ/11$ Torr destilliert und chlorfrei ist. Aus dem Vergleich von Infrarotspektren geht hervor, dass es sich um Formanilid handelt.

2. *Methylformimidchlorid (XXI).* 5 g N-Methylformamid werden in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff bei 0° mit Phosgen behandelt, bis keine weitere Niederschlagsbildung mehr sichtbar ist. Das sehr hygroskopische Produkt schmilzt bei $75\text{--}80^\circ$ und zersetzt sich bei $95\text{--}100^\circ$ unter starkem Schäumen.

$\text{C}_2\text{H}_4\text{NCl}$	Ber. Cl	45,7%	Gef. Cl	45,4%
----------------------------------	---------	-------	---------	-------

3. *Dimethylformamidchlorid (I).* Darstellung vgl. ⁶⁾. Das Amidchlorid ist bis 140° stabil.

4. *Dimethylformamidchlorid + AlCl_3 (XXIV).* 7 g Amidchlorid werden in 200 ml Methylchlorid gelöst und portionenweise mit 7,2 g frisch sublimiertem Aluminiumchlorid bei 10° unter Rühren versetzt. Das AlCl_3 geht sehr rasch unter Reaktion in Lösung. Nach 30 Min. wird das Reaktionsgemisch bei $20^\circ/11$ Torr eingengt. Das ausfallende kristalline Produkt wird unter Feuchtigkeitsausschluss isoliert. Die hygroskopische Verbindung schmilzt bei $225\text{--}227^\circ$.

3,5 g dieses Produktes werden mit 20 ml Wasser hydrolysiert, mit NaOH schwach alkalisch gemacht, mit NaCl gesättigt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Das aus dem Ätherextrakt isolierte Produkt (1,78 g) erweist sich nach Sdp., Analyse und IR.-Spektrum als reines Dimethylformamid.

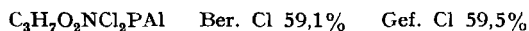
5. *Dimethylformamid + POCl_3 (XXV).* 15,3 g Phosphoroxychlorid werden in 20 ml Äther bei 10° unter Rühren zu einer Mischung aus 7,3 g Dimethylformamid und 20 ml Äther zugetropft. Beim sorgfältigen Abdampfen des Äthers bleibt ein hygroskopisches, öliges Produkt zurück:

$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2\text{NCl}_3\text{P}$	Ber. Cl	47,0%	Gef. Cl	47,3%
--	---------	-------	---------	-------

6. *Dimethylformamid + POCl_3 + AlCl_3 .* 6 g des Reaktionsproduktes XXV aus Dimethylformamid und POCl_3 werden in 20 ml Methylchlorid portionenweise unter Rühren bei $0\text{--}5^\circ$

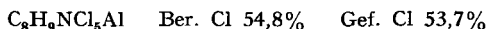
²⁷⁾ H. RÖHLER, Z. Elektrochem. **16**, 419 (1910), beschreibt die Verbindung $\text{H}_2\text{NC} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \nearrow \\ \text{H} \end{smallmatrix}, 3\text{HCl}$, die von früheren Autoren schon erwähnt wurde, aber ihrer Zusammensetzung nach nicht genau bekannt war. Vgl. A. WERNER, Ber. deutsch. chem. Ges. **36**, 147 (1903).

mit 3,5 g AlCl_3 versetzt. Nach 1 Std. bei Zimmertemperatur wird bei 15–20° eingeeengt. Das ausfallende kristalline, hygroskopische Produkt wird unter Stickstoff abgenutscht. Smp. 130–135°.



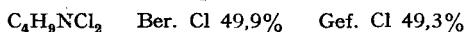
7. *N-Methyl-N-phenyl-formamidchlorid* (XX). Darstellung vgl. 6).

8. *N-Methyl-N-phenyl-formamidchlorid* + AlCl_3 (XXII). 15,8 g öliges Amidchlorid wird in 50 ml Methylenchlorid gelöst und unter Rühren bei 10–15° mit 1,26 g AlCl_3 portionenweise versetzt. Nach ca. 30 Min. wird die Lösung im Vakuum schonend eingedampft. Farblose Kristalle vom Smp. 95–98°.

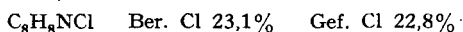


9. *Methylacetimidchlorid*. 10 g Methylacetamid werden in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff bei 0° mit Phosgen behandelt, bis keine weitere Niederschlagsbildung mehr auftritt. Das sehr feuchtigkeitsempfindliche Produkt vom unscharfen Smp. 45–65° besteht nach der Chlorbestimmung zu 51% aus Imidchlorid.

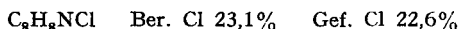
10. *Dimethylacetamidchlorid*. Zu 10 g Dimethylacetamid in 100 ml Äther wird bei 0° Phosgen bis zur Sättigung eingeleitet. Das Reaktionsprodukt fällt kristallin aus. Smp. 115–120°.



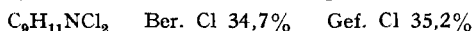
11. *Acetanilid-imidchlorid*. 10 g Acetanilid werden in 150 ml Chloroform gelöst und bei 0° mit Phosgen behandelt. Nach einiger Zeit beginnt ein kristallines, weisses Produkt auszufallen. Die feuchtigkeitsempfindliche Verbindung vom Smp. 118–120° gibt eine deutliche Smp.-Depression mit Acetanilid (Smp. 114°).



12. *Methylbenzimidchlorid*. 10 g Methylbenzamid werden in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff bei 0° mit Phosgen behandelt, wobei das Reaktionsprodukt sich ölig abscheidet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft; es bleibt eine dickflüssige, hygroskopische Substanz zurück.



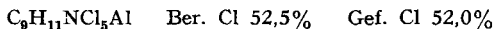
13. *Dimethylbenzamidchlorid* (XVI). Das Amidchlorid wird nach der Vorschrift von HALLMANN²⁸⁾ in flüssigem Phosgen unter Druck hergestellt. Smp. unseres Präparates: 90–95° (Lit.: 36°).



14. *Dimethylbenzamidchlorid* + HCl (XVII). 7 g Dimethylbenzamidchlorid in 100 ml Äther werden bei 0° mit Chlorwasserstoff gesättigt. Das Amidchlorid geht dabei in Lösung. Man lässt das Gemisch 14 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss stehen und dampft dann bei 10°/11 Torr den Äther ab. Der extrem feuchtigkeitsempfindliche Rückstand schmilzt bei 83–86°.



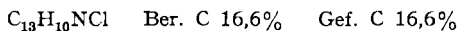
15. *Dimethylbenzamidchlorid* + AlCl_3 . 2,04 g Dimethylbenzamidchlorid werden in 25 ml Methylenchlorid nach und nach unter Rühren bei 0° mit 1,33 g AlCl_3 versetzt. Die Reaktion findet momentan statt, wobei AlCl_3 in Lösung geht. Das nach dem vorsichtigen Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Produkt ist ölig.



16. *Benzanilid-imidchlorid* (XIII). – a) *Benzanilid* + COCl_2 . 5 g Benzanilid werden in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst, bei 20–30° 2 Std. mit Phosgen behandelt und 60 Std. bei 20° gehalten. Das nach dem Eindampfen isolierte Produkt erwies sich als Ausgangsmaterial.

b) *Benzanilid* + SOCl_2 . 4 g Benzanilid werden mit 3 g Thionylchlorid versetzt. Unter HCl und SO_2 -Abspaltung tritt allmählich Lösung ein. Das resultierende, gelbe Öl wird bei 170–180°/12 Torr destilliert. Das hellgelbe, kristalline Destillat besitzt einen Smp. von 30–40° und besteht zur Hauptsache aus Benzanilid-imidchlorid.

c) *Benzanilid* + PCl_5 . Das Imidchlorid wird nach der Vorschrift von WALLACH²⁹⁾ hergestellt. Hygroskopisches Produkt vom Smp. 39–40°.



²⁸⁾ F. HALLMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. **9**, 846 (1876).

²⁹⁾ O. WALLACH, Liebigs Ann. Chem. **184**, 79 (1876).

17. *Benzanilid-imidchlorid* + *HCl* (XIV). Die Verbindung wurde nach der Vorschrift von STEPHAN¹⁵⁾ hergestellt. Kristallines, sehr zersetzliches und feuchtigkeitsempfindliches Produkt vom Smp. 76–78°.

$C_{13}H_{12}NCl_3$ Ber. Cl 36,8% Gef. Cl 35,9%

18. *Benzanilid-imidchlorid* + $AlCl_3$. 1 g Benzanilid-imidchlorid wird in 50 ml Methylenchlorid nach und nach unter Rühren bei 10–15° mit 0,6 g $AlCl_3$ versetzt. Nach dem Eindampfen erhält man eine Verbindung vom Smp. 142–145°³⁰⁾.

$C_{13}H_{10}NCl_4Al$ Ber. C 44,7 H 2,9% Gef. C 44,8 H 3,0%

19. *Versuch zur Herstellung von Benzamidchlorid*. 6 g Benzamid werden mit 10,4 g PCl_5 verrieben. Durch kurzes Erwärmen auf 35° kommt eine lebhafte Gasentwicklung in Gang und das Gemisch wird dünnflüssig. Beim Destillieren erhält man bei 70–80°/11 Torr fast quantitativ Benzonitril³¹⁾.

B. Aldehyd- und Ketonsynthesen

1. *Reaktion zwischen Amid, Dimethylanilin und $POCl_3$* . – a) *Allgemeine Arbeitsweise*. 1 Äquivalent Amid und 4 Äquivalente Dimethylanilin werden unter Kühlung mit 1 Äquivalent Phosphoroxychlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Feuchtigkeitsausschluss 1 Std. bei 20° gehalten, 2 Std. auf 90–95° erwärmt und anschliessend 15 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Lösung wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert, 2 Std. auf 90–95° erhitzt, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther/Chloroform ausgeschüttelt. Der neutral gewaschene und getrocknete Extrakt wird eingedampft und der Rückstand bei 11 Torr fraktioniert. Die Aldehyde oder Ketone fallen dabei in kristalliner, reiner Form an. Sie werden durch Smp. und Misch-Smp., Analyse oder IR-Spektrum mit den bekannten Produkten verglichen.

Ausbeuten an Aldehyd bzw. Keton bezüglich Amid nach diesem Verfahren siehe Tab. 1.

b) *Umsatz des Dimethylformamid- $POCl_3$ -Anlagerungsproduktes (XXV) mit Dimethylanilin*. 1 Äquivalent der Verbindung aus Dimethylformamid und $POCl_3$ wird vorsichtig mit 4 Äquivalenten Dimethylanilin unter Kühlung gemischt und weiter nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift behandelt. Man isoliert p-Dimethylaminobenzaldehyd in einer Ausbeute von ca. 75%.

c) *Reaktion von Acetanilid, Dimethylanilin und $POCl_3$ ($\rightarrow$ XIX)*. Ein nach der allgemeinen Arbeitsweise durchgeführter Ansatz ergibt beim Destillieren eine bei 200–230°/11 Torr übergehende Verbindung, die dreimal aus Alkohol/Wasser umkristallisiert, bei 131–132° schmilzt und als N,N'-Diphenylacetamidin (XIX) erkannt wurde.

$C_{14}H_{14}N_2$ Ber. C 79,96 H 6,71 N 13,32% Gef. C 79,99 H 7,02 N 13,39%

d) *Umsatz von Dimethylbenzamidchlorid, Dimethylanilin und $POCl_3$* . 9 g Amidchlorid XVI werden mit 18 g $POCl_3$ vermischt, unter Kühlung mit 30 g Dimethylanilin versetzt und weiter nach 1a) behandelt. Man erhält Dimethylaminobenzophenon in 12-proz. Ausbeute.

2. *Reaktion zwischen Amid, Dimethylanilin und $SOCl_2$* . – *Allgemeine Arbeitsweise*. 1 Äquivalent Amid und 4 Äquivalente Dimethylanilin werden unter Kühlung mit 1 Äquivalent Thionylchlorid versetzt und nach Vorschrift 1a) weiterbehandelt. Resultate siehe Tab. 1. Als Reaktionsprodukte werden oft schwefelhaltige Verbindungen isoliert, die nicht weiter untersucht wurden.

3. *Reaktion zwischen Amid- bzw. Imidchloriden und Dimethylanilin*. – a) *Allgemeine Arbeitsweise*. 1 Äquivalent Amid- bzw. Imidchlorid wird unter Kühlung und Feuchtigkeitsausschluss mit 4 Äquivalenten Dimethylanilin versetzt und weiter nach der in 1a) beschriebenen Weise behandelt. Ergebnisse siehe Tab. 1.

b) *p-Dimethylaminobenzaldehyd aus Dimethylformamid und Dimethylanilin nach F. Pat. 1181605⁴⁾*. In eine Lösung von 4 g Dimethylformamid in 40 ml Tetrachlorkohlenstoff werden bei 10–20° unter leichter Kühlung 5 g Phosgen eingeleitet. Dimethylformamidchlorid fällt als weisse, kristalline Masse aus. Man rührt so lange, bis kein Phosgen mehr nachweisbar ist. Der Kristallbrei

³⁰⁾ H. MEERWEIN und Mitarbeiter²⁴⁾ geben für ihre aus Benzanilid-imidchlorid + $AlCl_3$ in Nitrobenzol oder o-Dichlorbenzol hergestellte Verbindung einen Smp. von 215° an.

³¹⁾ E. SCHMIDT, J. pr. Chem. [2] 5, 58 (1872), erhält aus flüssigem $COCl_2$ und Benzamid ebenfalls Benzonitril. – A. EINHORN & C. METTLER, Ber. deutsch. chem. Ges. 35, 3647 (1902), erhalten durch Einleiten von $COCl_2$ in ein Gemisch von Benzamid und Pyridin Benzonitril.

wird auf 10° gekühlt und tropfenweise mit 6,5 g Dimethylanilin versetzt. Nach halbstündigem Rühren bei 10–20° wärmt man langsam auf 50–55°, um die Reaktion zu Ende zu führen. Man hält 3–4 Std. bei einer Temperatur von 50–55° und giesst dann das Ganze auf 80 g Eis und 20 g Wasser. Die wässrige saure Lösung wird abgetrennt und unter gutem Rühren langsam in 30-proz. Natronlauge einlaufen gelassen. Die Temperatur soll etwa 15° und der pH-Wert am Schluss 8–9 betragen. Der anfänglich ölig ausgeschiedene Aldehyd erstarrt rasch und wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 40–50° getrocknet. Man erhält p-Dimethylaminobenzaldehyd vom Smp. 72–73° in einer Ausbeute von 90–95%.

c) *Umsatz von Benzanilid-imidchlorid-hydrochlorid (XIV) mit Dimethylanilin.* 2,5 g der Verbindung XIV werden unter Kühlung mit 4 g Dimethylanilin versetzt und weiter nach der unter 1 a) beschriebenen Weise behandelt. Man isoliert Dimethylaminobenzophenon in 5-proz. Ausbeute.

d) *Umsatz von Dimethylbenzamidchlorid-hydrochlorid (XVII) mit Dimethylanilin.* 3 g der Verbindung XVII werden unter Kühlung mit 6 g Dimethylanilin versetzt und weiter nach 1 a) behandelt. Man erhält Dimethylaminobenzophenon in 10-proz. Ausbeute.

4. *as. Dichlormethyl-methyläther + Dimethylanilin.* *as.* Dichlormethyl-methyläther wurde nach der Vorschrift von RIECHE³²⁾ aus Monochlordimethyläther durch Dampfphasenchlorierung hergestellt.

2,3 g Dichlormethyl-methyläther werden bei 0° zu 4,8 g Dimethylanilin unter Rühren und Feuchtigkeitsschluss getropft, wobei nach kurzer Zeit ein kristalliner, weisser Niederschlag entsteht. Nach 1 Std. bei 20° wird mit Eis zersetzt, mit Natronlauge alkalisch gemacht und ausgeäthert. Man erhält eine bei 245–250°/11 Torr destillierbare Verbindung, die zweimal aus Alkohol umkristallisiert den Smp. 86–87° besitzt und 4,4'-Dimethylamino-diphenylmethan darstellt.

$C_{17}H_{22}N_2$ Ber. C 80,3 H 8,7% Gef. C 79,8 H 8,7%

C. Infrarot-Spektren

Die IR.-Spektren wurden im Physik-Labor der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT unter Leitung von Dr. E. GANZ und Dr. R. F. ZÜRCHER aufgenommen³³⁾. Die Verbindungen wurden unter Feuchtigkeitsschluss in CH_2Cl_2 gelöst und nach der Aufnahme isoliert. Die Ausgangsstoffe konnten wieder regeneriert werden, wodurch nachgewiesen ist, dass in diesen Lösungen keine Hydrolyse in nennenswertem Ausmasse eingetreten ist.

UV.-Spektren konnten nicht erhalten werden, da hier bei den viel geringeren Konzentrationen auch mit sorgfältig getrockneten Lösungsmitteln hydrolytische Zersetzung eintrat.

SUMMARY

1. The constitution of amide chlorides and reaction products of amides with phosphoroxychloride is discussed. Based on infrared spectra and reaction behaviour an ionized constitution is proposed.

2. The mechanism of VILSMEIER's aldehyde synthesis is studied. Under certain conditions this reaction can be extended to the synthesis of ketones.

Wissenschaftliche Abteilung des Farbendepartementes
CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel

³²⁾ A. RIECHE & H. GROSS, *Chemische Technik* **10**, 659 (1958).

³³⁾ Wir danken den Herren Drs. E. GANZ und R. F. ZÜRCHER für anregende Diskussionen.