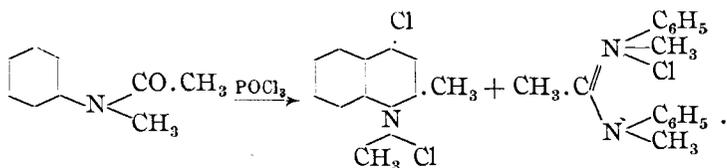


## 16. A. Vilsmeier und A. Haack: Über die Einwirkung von Halogenphosphor auf Alkyl-formanilide. Eine neue Methode zur Darstellung sekundärer und tertiärer *p*-Alkylamino-benzaldehyde.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 18. November 1926.)

Die Reaktion zwischen *N*-Methyl-acetanilid und Phosphoroxychlorid, die von M. C. Friedel<sup>1)</sup> zuerst studiert, jedoch nicht richtig gedeutet wurde, verläuft, wie O. Fischer, A. Müller und A. Vilsmeier<sup>2)</sup> festgestellt haben, in folgender Weise:



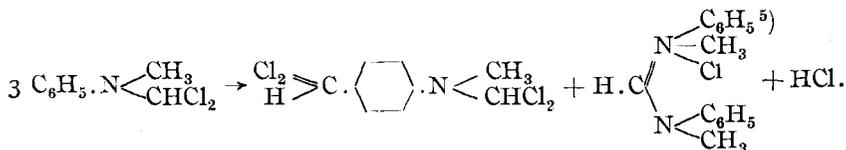
Die Bildung des  $\gamma$ -Chlor-chinaldin-Chlormethylats ließ sich im Endeffekt so erklären, daß 1 Mol. Methyl-acetanilid unter der Wirkung des Phosphoroxychlorids an ein zweites Mol. die Acetogruppe gegen ein *o*-Wasserstoffatom abgibt. So entstehen *o*-[Acetylmethyl-amino]-acetophenon und *N*-Methyl-anilin. Ersteres liefert durch Ringschluß  $\gamma$ -Chlor-chinaldin-Chlormethylat, letzteres mit 1 Mol. Ausgangsmaterial *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-diphenyl-äthylenamidiniumchlorid. Zum weiteren Studium dieser Reaktion und in der Absicht, den *o*-Aldehyd des Methyl-anilins (entsprechend dem nicht isolierbaren *o*-Methylamino-acetophenon) zu gewinnen, wurde auch das Methyl-formanilid in den Bereich der Untersuchungen gezogen<sup>3)</sup>. In der Tat konnte man beim Erhitzen dieser Verbindung mit Phosphoroxychlorid die der obigen Reaktion analoge Bildung zwar nicht von *ortho*-, jedoch von *para*-Methylamino-benzaldehyd konstatieren. Beim Zusammenbringen von Methyl-formanilid mit Phosphoroxychlorid bei Zimmertemperatur erhält man zunächst eine gut krystallisierende Verbindung, die auf 1 Mol. Methyl-formanilid 1 Mol. Phosphoroxychlorid enthält und die man offenbar als ein Anlagerungsprodukt  $C_6H_5 \cdot N(CH_3) \cdot CH(Cl) \cdot O \cdot POCl_2$  zu formulieren hat. Erhitzt man diese Verbindung längere Zeit auf 70°, so setzt sie sich in *p*-Methylamino-benzaldehyd und *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-diphenyl-methenylamidiniumchlorid um. Für die praktische Darstellung des Aldehyds erwies es sich aber als günstiger, nicht das Phosphoroxychlorid-Anlagerungsprodukt der Reaktion zu unterwerfen, sondern das durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid daraus erhältliche Amidchlorid<sup>4)</sup>, das nach folgender Reaktion entsteht:  $C_6H_5 \cdot N(CH_3) \cdot CH(Cl) \cdot O \cdot POCl_2 + PCl_5 \rightarrow C_6H_5 \cdot N(CH_3) \cdot CHCl_2 + 2 POCl_3$ , und das sich nach Entfernung des Phosphoroxychlorids beim Erhitzen auf 70° im Vakuum ziemlich glatt in folgender Weise umsetzt:

<sup>1)</sup> Bull. Soc. chim. France [3] **11**, 1028 [1896]; B. **28**, Ref. 374 [1895].

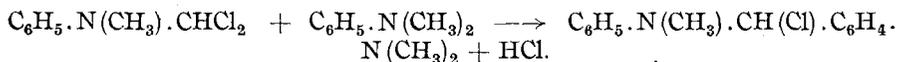
<sup>2)</sup> Journ. prakt. Chem. [2] **109**, 69—87.

<sup>3)</sup> Hr. Geh. Rat Prof. Dr. O. Fischer hat mir in liebenswürdiger Weise dieses Gebiet zur weiteren Bearbeitung überlassen. Es sei ihm auch an dieser Stelle dafür ergebenst gedankt.

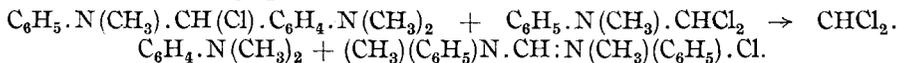
A. Vilsmeier.



Das Methyl-formanilid in Form seines Phosphoroxychlorid-Anlagerungsproduktes bzw. des Amidchlorids spielt hier die Rolle eines Überträgers der Carbonylgruppe, eine Eigenschaft, die sich besonders in seinem Verhalten gegen tertiäre fettaromatische Amine zeigt. *N*-Dimethyl-anilin z. B. reagiert unter Bildung von *p*-Dimethylamino-benzaldehyd, wobei ebenfalls das Methenylamidin auftritt. Wir nehmen folgenden Reaktionsverlauf an, der zugleich das bei allen hierhergehörigen Umsetzungen beobachtete Auftreten der Amidine erklären soll:



Dieses erste Kondensationsprodukt wird durch 1 Mol. Methyl-formanilidamidchlorid sofort gespalten:



Analog erklären wir uns auch die Reaktion von Methyl-formanilid und von Methyl-acetanilid allein mit Phosphoroxychlorid, wobei die Rolle des Dimethyl-anilins von einem zweiten Mol. Methyl-formanilid bzw. Methyl-acetanilid übernommen wird.

### Beschreibung der Versuche.

#### 1. *N*-Methyl-formanilid-Phosphoroxychlorid.

Auf 1 Mol. (20 g) Methyl-formanilid in 30 ccm trockenem Benzol ließ man etwas mehr als 1 Mol. (35 g) reines Phosphoroxychlorid einwirken. Unter mäßiger Temperatur-Steigerung und schwacher Gelbfärbung vollzieht sich die Reaktion. Nach 20 Min. wurde etwas Impfmateriale aus einem früheren Versuch eingetragen, worauf die Abscheidung farbloser Blättchen begann. Diese wurden rasch auf einen Trichter gebracht, abgepreßt, mit etwas Benzol und schließlich mit viel Äther gewaschen. Das äther-feuchte Präparat wurde auf einen Tonteller im Exsiccator unter Durchsaugen trockner Luft rein erhalten. Farblose Blättchen, zersetzlich und höchst empfindlich gegen Feuchtigkeit; löslich in Benzol, unlöslich in Äther.

0.9500 g Sbst.: 0.3510 g  $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$ . —  $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{NCl}_3\text{P}$ . Ber. P 10.76. Gef. P 10.30.

4) Einen analytischen Beleg für das Amidchlorid zu erbringen, war bisher wegen der großen Zersetzlichkeit der Verbindung nicht möglich. Es handelt sich aber offenbar nur um diese Verbindung. Unterwirft man das *N*-Äthyl-formanilid der Einwirkung von Phosphoroxychlorid und hernach von Pentachlorid, so krystallisiert aus der Phosphoroxychlorid-Lösung ein farbloses, phosphorsäure-freier Körper in Tafeln, der aber nach der Isolierung und nach dem Waschen mit Benzol und Äther auch in völlig trockner Atmosphäre unter ständiger Abgabe von Salzsäure sich zu zersetzen beginnt. Es handelt sich hier sicher um das reine Amidchlorid des Äthyl-formanilids, dessen Darstellung uns am besten durch den stufenweisen Ersatz des Sauerstoffs durch Chlor möglich erscheint. Die Untersuchungen hierüber werden fortgesetzt.

5) Das Amidiniumsalz läßt sich als Jodid (Schmp. 160—161°) zur Abscheidung bringen.

2. *p*-Methylamino-benzaldehyd.

Auf 1 Mol. (60 g) *N*-Methyl-formanilid ließ man bei Zimmer-Temperatur 1 Mol. (70 g) Phosphoroxychlorid einige Zeit einwirken, wobei sich unter mäßiger Temperatur-Steigerung die unter 1 beschriebene Anlagerungsverbindung bildete. Diese wurde durch 1 Mol. (90 g) Phosphorpentachlorid zersetzt. Nachdem das gesamte Pentachlorid durch kräftiges Schütteln in Lösung gebracht war, wurde das Phosphoroxychlorid im Vakuum unter Durchleiten eines trocknen Luft-Stromes abdestilliert (Rundkolben mit eingeschliffenem Ein- und Ableitungsrohr). Der Rückstand wurde unter Beibehaltung des Vakuums (12 mm) langsam auf 70° (Außentemperatur) erhitzt, wobei unter starker Salzsäure-Entwicklung die Reaktion eintrat, deren Ende leicht am Aufhören der Gasentwicklung zu erkennen war. Die zähe Reaktionsmasse wurde in Eiswasser gelöst, mit Natronlauge alkalisch gemacht und der Wasserdampf-Destillation unterworfen, bis kein Methyl-anilin mehr überging. Der Kolbenrückstand wurde mit Äther aufgenommen und nach dem Trocknen mit Pottasche und Verdampfen des Äthers im Vakuum destilliert, wobei der Aldehyd unter 15 mm Druck bei 185–187° (unkorr.) übergeht. Schmp. 56–57°. Ausbeute 20 g.

3. *p*-Dimethylamino-benzaldehyd.

Zu einer Mischung von 1 Mol. *N*-Methyl-formanilid und 1 Mol. Phosphoroxychlorid, die man zunächst einige Zeit zur Bildung des Anlagerungsproduktes bei gewöhnlicher Temperatur stehen ließ, hernach auf ca. 0° kühlte, ließ man unter kräftigem Schütteln (besser Rühren) 1 Mol. *N*-Dimethyl-anilin langsam zutropfen, wobei dafür Sorge getragen wurde, daß die Reaktions-Temperatur nicht über 10° stieg. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht bei Zimmer-Temperatur sich selbst überlassen war, wurde es vorsichtig mit Eiswasser zersetzt, mit Natronlauge alkalisch gemacht und der Wasserdampf-Destillation unterworfen. Der Kolbenrückstand, ein hellgelbes Öl, erstarrte beim Erkalten krystallin. Der Aldehyd wurde durch Vakuum-Destillation gereinigt, wobei er unter 15 mm Druck bei 164–166° (unkorr.) übergeht. Schmp. 73°. Ausbeute ungefähr die Hälfte der angewandten Menge Dimethyl-anilin. Die zweite Hälfte der Base wird zur Bindung der bei der Reaktion entstehenden Salzsäure verbraucht und tritt nicht in Reaktion.

4. *p*-Diäthylamino-benzaldehyd

wurde nach der unter 3 beschriebenen Methode erhalten.

5. *p*-[Methyl-benzyl-amino]-benzaldehyd

wurde erhalten durch Zugabe von  $\frac{1}{2}$  Mol. (15 g) *N*-Methyl-benzyl-anilin<sup>6)</sup> zu dem in Benzol-Lösung befindlichen Anlagerungsprodukt von 1 Mol. Methyl-formanilid und 1 Mol. Phosphoroxychlorid nach 1-tägigem Stehen der Komponenten bei 20°. Ausbeute 14 g Rohprodukt von nahezu richtigem Schmelzpunkt. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol (von 90%) gelbe Nadeln. Schmp. 63°.

6. *p*-Dibenzylamino-benzaldehyd

wurde erhalten durch Zugabe von  $\frac{1}{2}$  Mol. *N*-Dibenzyl-anilin<sup>6)</sup> zu dem in Benzol-Lösung befindlichen Anlagerungsprodukt von 1 Mol. Methyl-

<sup>6)</sup> Von dieser Base genügte  $\frac{1}{2}$  Mol. auf 1 Mol. Methyl-formanilid.

formanilid und 1 Mol. Phosphoroxchlorid nach 6-stdg. Erwärmen auf 40–50°. Nahezu sämtliches Dibenzyl-anilin wird in den Aldehyd umgewandelt. Lange, hellgelbe Nadeln aus Alkohol. Schmp. 88–90°.

0.1345 g Sbst.: 0.4104 g CO<sub>2</sub>, 0.0738 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ON. Ber. C 83.72, H 6.31. Gef. C 83.50, H 6.10.

Das *N*-Dimethyl-*m*-toluidin und das *N*-Dimethyl- $\alpha$ -naphthylamin lieferten ebenfalls, allerdings mit weniger befriedigender Ausbeute, Aldehyde.

### 17. Franz X. Erben und Ernst Philippi: Über Chlorarsinoso-chinin. (Zweite Mitteilung.)

(Aus d. Chem. Laborat. d. Rudolf-Spitals in Wien. Mit Unterstützung der Rockefeller-Foundation).

(Eingegangen am 22. November 1926).

In einer früheren Arbeit<sup>1)</sup> haben wir mitgeteilt, daß es in Anlehnung an die Darstellungsweise des Elarsons nach Emil Fischer gelingt, vom Dehydro-chinin mit dreifacher Bindung in der Seitenkette zu einem Chlorarsinoso-chinin mit zweifacher Bindung und Arsenierung in derselben zu gelangen.

Weitere Versuche haben gezeigt, daß das Chloroform als Lösungsmittel, welches ein Erhitzen in der Bombe (auf 150°) nötig macht, entbehrlich ist. Auch höher siedende Lösungsmittel, welche ein Kochen am Rückfluß erlaubten, waren unnötig. Der beste und einfachste Weg war, das Dehydro-chinin in einem Überschuß von Arsenrichlorid (etwa das 5-fache Gewicht der Base) zu lösen und 3 Stdn. im Ölbad auf 130–135° am Rückfluß zu erhitzen. Nach Abdestillieren des überschüssigen Arsenrichlorids im Vakuum hinterbleibt eine durchscheinend schwarzbraune Masse, welche in kaltem Wasser gelöst wird. Diese Lösung von der Farbe dunkelsten Bieres wird nun mit Ammoniak so weit versetzt, daß nach Ausfällung eines schwarzen Niederschlages, welcher die färbenden Verunreinigungen nahezu vollständig enthält, die überstehende Flüssigkeit hellbräunlich gelb ist. Das Filtrat gibt nun bei weiterem Zusatz von Ammoniak einen sehr lichten, fleischfarbenen Niederschlag, der nach dem Trocknen hellbräunlich gelb ist. Dieses Rohprodukt wird nach dem Umfällen (Lösung in 2-proz. Salzsäure und Fällen mit einem kleinen Überschuß von NH<sub>3</sub>) und Trocknen mit Chloroform extrahiert, in welchem das Dehydro-chinin leicht, das Chlorarsinoso-chinin sehr schwer löslich ist. Eine weitere Reinigung kann in der Weise erfolgen, daß die getrocknete Substanz in wenig Methylalkohol gelöst und fraktioniert mit Äther gefällt wird. Die erste, durch Zusatz von wenig Äther erhaltene Fraktion kann bei ungenügender Vorfällung mit Ammoniak noch dunkler sein. Die weiteren Fraktionen sind fast weiß mit einem Stich ins Fleischfarbene und werden nach dem Trocknen licht bräunlich.

Das Chlorarsinoso-chinin enthält das Arsen, sowie das Chlor in nicht ionisierter Form und verträgt vorsichtiges Umfällen nach Lösen in 2-proz. Salzsäure mit kleinem Überschuß von Ammoniak ohne Arsen-Verlust.

<sup>1)</sup> B. 58, 2854 [1925].