

## Fortschrittsbericht • Progress Report

Industrielle Bedeutung der Vilsmeier–Haack-Reaktion  
in der Farbstoffchemie <sup>1)</sup>

Günther Seybold

Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft

Eingegangen am 2. Januar 1996

## Vilsmeier–Haack Formylation Reaction – Importance in Colour Industry

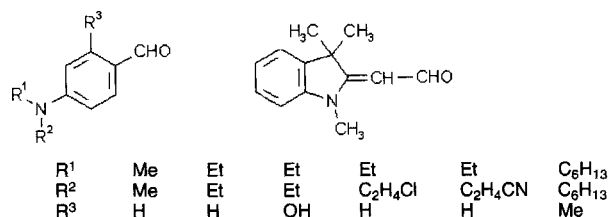
**Abstract.** The Vilsmeier-Haack reaction which has been discovered in 1927 is being used in industry to formylate alkylated aromatic amines and related compounds. Roughly 2 000 tons of formylation products are yearly produced in the world. Preferably they are used as building blocks in dye chemistry. Many classes of dyes like cyanines, coumarin dyes, merocyc-

anines, cationic dyes, color formers or dyes for non linear optical applications are being obtained from „Vilsmeier“ products. Different conditions of the Vilsmeier-Haack reaction and alternative routes for the introduction of a formyl group are discussed in this progress report.

Das Interesse in Wissenschaft und Industrie an der Vilsmeier-Haack-Reaktion[1] wächst seit ihrer Entdeckung im Jahr 1927 kontinuierlich an. Der Erfolg hängt damit zusammen, daß alle sonst bekannt gewordenen Formylierungsverfahren nicht sehr attraktiv sind. Stand der Technik vor 1927 war die Umsetzung des betreffenden Aromaten mit Formaldehyd, Isolierung der Hydroxymethylverbindung und anschließende Oxidation mit Nitrosodimethylanilin oder *m*-Nitrobenzolsulfonsäure[2]. Beide Reaktionsschritte laufen nicht mit sehr hoher Selektivität ab. Auch die 1945 von James Duff gefundene Formylierung mit Urotropin liefert unbefriedigende Ausbeuten (in der Regel Ausbeuten von  $\leq 50\%$ ) [3].

Wenn man heute in chemischen Datenbanken unter dem Stichwort „Vilsmeier-Reaktion“ sucht, erhält man sehr viele Literaturzitate. Was wird technisch genutzt? In der Farbenchemie sind es fünf bis sechs Verbindungen, die als Zwischenprodukte technisch wichtig sind und heute weltweit in einer Größenordnung von 2 000 t hergestellt werden, vgl. Schema 1.

Die theoretischen Ausbeuten bei der Vilsmeier-Formylierung aktivierter Aromaten liegen, je nach Reaktivität des Substrats, zwischen 70 und 90%. Weniger zufriedenstellend sind die sog. Bilanzausbeuten, d. h. der



**Schema 1** Technisch wichtige Vilsmeier-Haack-Produkte in der Farbenchemie (Gesamtmenge weltweit ca. 2000 t/Jahr)

Quotient aus Wertprodukt und Einsatzstoffen. Nach Steinbach[4] kann man die Güte eines technischen Verfahrens schnell beurteilen, wenn man die Produktivitätsmatrix aufstellt, vgl. Schema 2. Die einzelnen Flächen repräsentieren die Mengen an Wertprodukt, Nebenprodukt, DMF, Phosphat und Natriumchlorid, die bei der Diethylaminosalicylaldehyd-Herstellung anfallen. Ca. 85% des gesamten Reaktionsgemisches müssen entsorgt werden. DMF ist aus diesen Reaktionsgemischen nur sehr schwer und mit hohen Verlusten zurückzugewinnen. Ebenfalls problematisch ist heutzutage die Entsorgung von Phosphat, für die Abwasserabgaben bezahlt werden müssen.

<sup>1)</sup> Vortrag auf der 2. Fachtagung „Iminiumsalze“ vom 20.–22. September 1995 in Stimpfach-Rechenberg

### Herstellung von Diethylaminosalicylaldehyd Materi alflußanalyse

<u>Einsatzstoffe</u>	→	<u>Reaktionsmischung</u>
DMF		DMF
DEMAP		Phosphat
POCl <sub>3</sub>		NaCl
NaOH		Nebenprodukte
		Wertprodukt

### Produktivitätsmatrix nach A. Steinbach [4]

DMF	Phosphat	
Produkt	Nebenprodukte	NaCl

**Bilanzausbeute:** 14 %  
**Theoretische Ausbeute:** 75 %

**Schema 2** Materialfluß-Analyse der Vilsmeier-Haack-Formylierung von *m*-Diethylaminophenol mit Phosphoroxychlorid/Dimethylformamid. Die Bilanzausbeute gibt an, in welcher Konzentration das Wertprodukt Diethylaminosalicylaldehyd nach vollendeter Reaktion in der Reaktionsmischung vorliegt. Die Materialfluß-Analyse [4] ist somit ein Instrument, das die Beurteilung eines Verfahrens aus technischer Sicht zuläßt.

Bilanzausbeuten um 20% sind typisch für alle Vilsmeier-Reaktionen, die mit DMF/POCl<sub>3</sub> gefahren werden (Tabelle 1). Wird anstelle von DMF das von Vilsmeier ursprünglich eingesetzte *N*-Methylformanilid und ein Lösungsmittel, wie Dichlorbenzol, verwendet, kommt man zu Bilanzausbeuten von 20–30%, weil *N*-Methylformanilid und Dichlorbenzol leichter zurückgeführt werden können.

Noch günstiger und deshalb zur Zeit die Methode der Wahl ist die Ausführungsform mit Phosgen/DMF. Man erhält Bilanzausbeuten von 30–40%. Das Problem die-

ser Verfahrensvariante ist, daß die Bereitstellung von Phosgen aufgrund der Sicherheitsauflagen eine relativ aufwendige Infrastruktur erfordert und deshalb nicht an jedem Standort durchführbar ist. Für technische Prozesse in kleineren Mengen wird deshalb oft Chlormethyleniminiumchlorid eingesetzt, das mittlerweile technisch hergestellt wird und im Tonnen-Maßstab bezogen werden kann.

Was die technische Anwendung der Vilsmeier-Reaktion betrifft, so besteht Optimierungsbedarf nicht nur in einer Erhöhung der Bilanzausbeute, sondern auch in einer Erweiterung der Anwendungsbreite. Hier gibt es einige Arbeiten, die sich vielleicht technisch umsetzen lassen.

Relativ reaktionsträge Aromaten, wie z. B. Anisol oder Kohlenwasserstoffe, bereiten immer schon Probleme bei der Vilsmeier-Haack-Formylierung. Theoretische Ausbeuten von 20–30% waren keine Seltenheit. Hier hilft vielleicht ein Ansatz, der von Heaney und Mitarbeitern publiziert wurde [5]. Die Autoren ersetzen POCl<sub>3</sub> durch das Pyrophosphorylchlorid P<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>4</sub>. Da kein Halogenidion zur Verfügung steht, entsteht nicht das Chlormethyleniminiumchlorid, sondern das reaktivere Dichlorphosphatomethyleniminiumion. Anisol läßt sich mit 71% Ausbeute formylieren.

Technisch interessant ist die Gattermann-Koch'sche-Synthese mit CO in HF und BF<sub>3</sub> als Katalysator. Nach diesem Verfahren wird Toluol formyliert. Wenn man von dem hohen Aufwand absieht, den der Umgang von HF mit sich bringt, ist das ein interessantes Verfahren mit sehr hoher Bilanzausbeute [6].

1,1-Dichlormethylmethylether wird unter dem Namen Chloromyl als technisches Produkt angeboten. TiCl<sub>4</sub> katalysiert die Formylierung, die schon von Rieche 1960 beschrieben wurde [7]. Mit Thiophen kommt man z. B. in 90% Ausbeute zum Thiophenaldehyd. Anisaldehyd läßt sich in 75% Ausbeute herstellen. Auch hier lassen sich gute Bilanzausbeuten prognostizieren.

Das sind hoffnungsvolle Ansätze für Teilbereiche. Aber eine überzeugende Alternative zur Vilsmeier-Haack-Reaktion, die genau so universell und einfach einzusetzen ist, gibt es nicht, so daß sich sicher die Anstrengungen in der chemischen Industrie darauf konzentrieren werden, die Reaktion noch wirtschaftlicher zu machen. Notwendig ist das, denn auf die Vilsmeier-Haack-Reaktion kann im Farbenbereich nicht verzichtet werden.

Die in Schema 1 gezeigten Aldehyde werden in der Regel als Synthesebausteine zur Farbstoffherstellung eingesetzt. Die Aldehydgruppe wird mit CH-aciden oder elektronenreichen Aromaten kondensiert und ist dann im Molekül nicht mehr vorhanden. Nachfolgend werden Beispiele für wichtige Anwendungen dieser Zwischenprodukte gebracht.

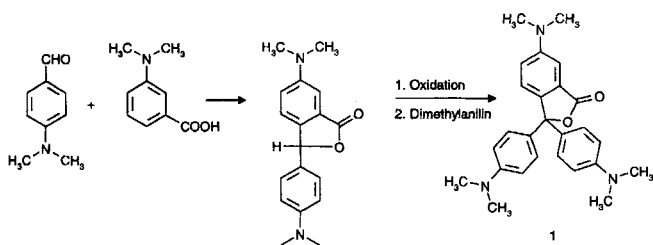
Kristallviolett-lacton **1** (Schema 3) ist mengenmäßig einer der wichtigsten Farbbildner für Durchschreibepapiere. Das Lacton ist farblos, im Kontakt mit sauer

**Tab. 1** Vilsmeier-Haack-Formylierungen – Ausbeuten

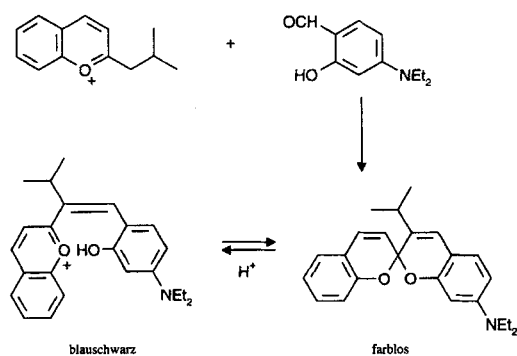
Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Bilanzausbeute [%]
DMF/POCl <sub>3</sub>	Thiophen-2-aldehyd	73	14]
DMF/POCl <sub>3</sub>	<i>p</i> -Me <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	82	19
DMF/POCl <sub>3</sub>	MeN(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - <i>p</i> -CHO) <sub>2</sub>	74	11
N-Methylformanilid/POCl <sub>3</sub> in Dichlorbenzol (Lösungsmittel-Rückgewinnung)	1-Methyl-2-phenyl-indol-3-aldehyd	92	31
N-Methylformanilid/POCl <sub>3</sub> in Dichlorbenzol (Lösungsmittel-Rückgewinnung)	<i>p</i> -(N-Me,N- <i>p</i> -EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	91	28
N-Methylformanilid/POCl <sub>3</sub> in Dichlorbenzol (Lösungsmittel-Rückgewinnung)	<i>p</i> -(N- <i>n</i> -Bu,N-β-chlorethyl)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	92	24
DMF/COCl <sub>2</sub>	<i>p</i> -(Et <sub>2</sub> N)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	92	37
DMF/COCl <sub>2</sub>	<i>p</i> -(N-Me,N-β-cyanethyl)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	90	34

modifiziertem Papier bildet sich ein Kristallviolettfarbstoff.

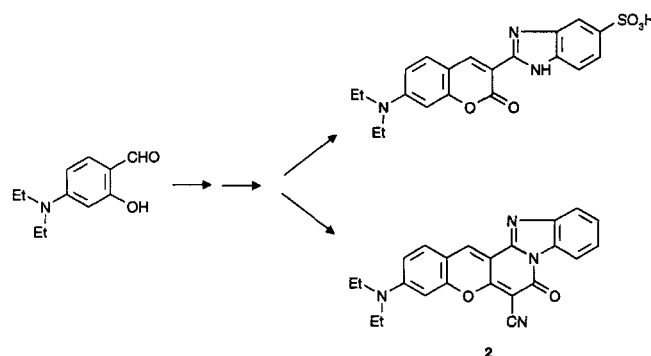
Das Zwischenprodukt Dimethylaminobenzaldehyd wird zum größten Teil zur Synthese dieses Farbbildners genutzt. Man kondensiert mit *m*-Dimethylaminobenzoessäure zum Lacton, das oxidiert und mit Dimethylanilin zum Produkt umgesetzt wird:

**Schema 3** Technische Synthese des Farbbildners Kristallviolett-Lacton 1

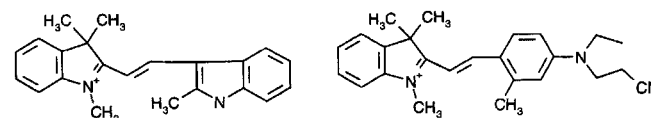
Kondensiert man Benzopyryliumsalze mit Diethylaminosalicylaldehyd, erhält man Spirobipyrane, die im Neutralen farblos sind und im Sauren tief blauschwarze Styrylbenzopyryliumsalze liefern [8], Schema 4.

**Schema 4** Synthese eines Spirobipyran-Farbbildners

Diethylaminosalicylaldehyd ist ein sehr günstiger Baustein für die Synthese von Cumarinfarbstoffen (Schema 5). Als Beispiel seien 2 Farbstoffe genannt: ein sehr brillanter Säurefarbstoff, mit dem Tennisbälle oder Sportkleidung eingefärbt werden, und ein hochbrillanter Rotfarbstoff 2, der weltweit zum Färben und Bedrucken von Polyester eingesetzt wird [9].

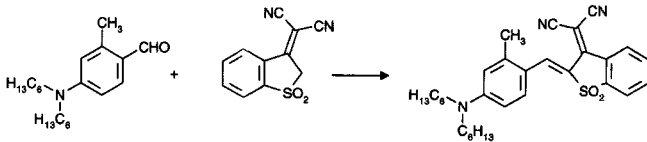
**Schema 5** Cumarinfarbstoffe aus Diethylaminosalicylaldehyd

Einige wichtige Farbstoffe für Polyacrylnitril, insbesondere im Orange- und Rotbereich, leiten sich vom Tribasenaldehyd ab, der durch Vilsmeier-Formylierung der Fischer-Base technisch gewonnen wird [10]. Der Hauptvorteil dieser Methinfarbstoffe liegt in ihrer Brillanz, d. h. in ihrer Farbtonreinheit.



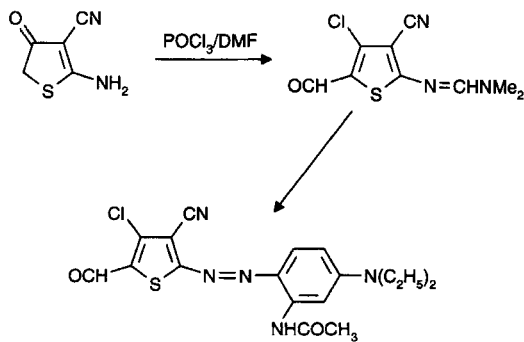
Aufgrund unserer Augenempfindlichkeit ist es am schwierigsten, zu brillanten Blautönen zu kommen. Die

Firma Sandoz war vor einigen Jahren sehr erfolgreich auf diesem Gebiet und brachte einen hochbrillanten Blaufarbstoff auf den Markt, der ein Vilsmeier-Zwischenprodukt enthält[11] (Schema 6).



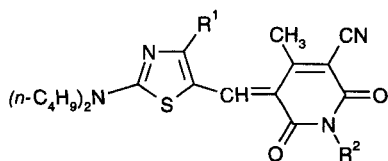
**Schema 6** Synthese eines hochbrillanten blauen Polyesterfarbstoffes

Die Formylgruppe ist ein starker Akzeptor. Aber nur wenige Farbstoffe enthalten Formylgruppen. Unabhängig voneinander und gleichzeitig entwickelten BASF und Sandoz einen besonders farbstarken und lichtechten blauen Azofarbstoff, der einen Cyan-, Chlor- und Formyl-Substituenten im Thiophenrest trägt [12] (Schema 7). Der Farbstoff ist in der Lage, die am Markt etablierten Anthrachinonfarbstoffe teilweise zu substituieren.



**Schema 7** Synthese eines blauen Thiophenazofarbstoffes

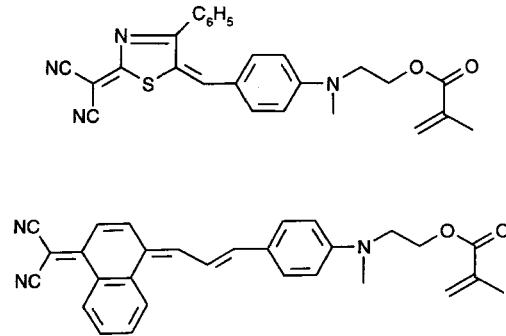
In der Informationstechnologie spielt „Farbe“ eine immer größere Rolle. Dementsprechend wächst die Nachfrage nach farbigen Hardcopies. Für den Farbenchemiker stellt sich die Aufgabe, hochbrillante Farbstoffe zu entwickeln, die z. B. in Tonern für Farbkopierer, in Bändern von Videoprintern oder auch in Inkjet-Tinten eingesetzt werden können.



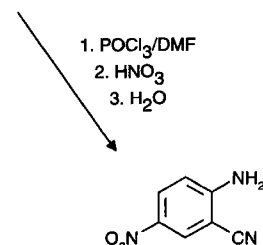
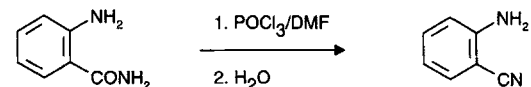
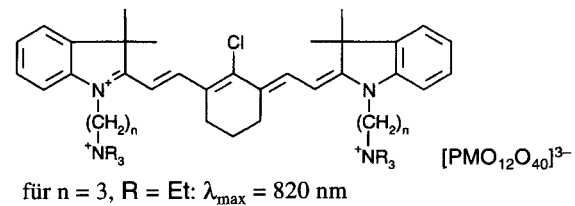
R	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
R <sup>1</sup>	Ph	<i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe	3-Thienyl
R <sup>2</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Me	Me
Fp. °C	145	180	203
λ <sub>max</sub> in THF	532 nm	537 nm	537 nm

Die gezeigten Pyridonfarbstoffe sind Beispiele für hochbrillante Magentafarbstoffe. Bei der Synthese dieses Farbstofftyps ist eine Formylierung des Thiazols vorgeschaltet[13].

Die Entwicklung von NLO-Farbstoffpolymeren für schnelle Modulatoren in der Telekommunikation ist ein Thema, mit dem sich viele Firmen, aber auch sehr viele Hochschulinstitute befassen. Auch hier zeigen Methinfarbstoffe auf der Basis der Vilsmeier-Chemie die höchsten Suszeptibilitäten 2. Ordnung und damit eine besondere Eignung für diese Anwendung[14].



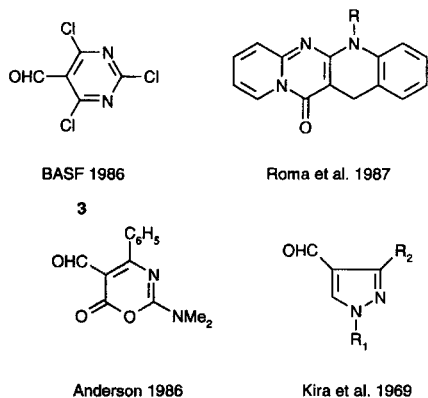
Auf Grund der nicht befriedigenden Lichteinheit, werden klassische Cyaninfarbstoffe in der Industrie nicht sehr breit eingesetzt. Durch Verlackung eines doppelt quarternisierten Cyanins konnte ein im IR-Bereich absorbierendes Pigment erhalten werden, das in bestimmten Anwendungen, wie z. B. im Barcode-Druck, eingesetzt wird. Auch hier stammen, wie leicht erkennbar, zwei C-Atome aus Vilsmeier-Reaktionen[15].



**Schema 8** Nutzung der Vilsmeier-Haack-Reaktion zur Herstellung von Aminonitril-Farbstoffvorprodukten

Vilsmeier-Bedingungen werden technisch nicht nur zur Formylierung genutzt, sondern z. B. auch zur Überführung eines Carbonamids in ein Nitril (Schema 8). Die Aminogruppe wird durch Formamidinbildung geschützt. So kann z. B. nach der Nitrilbildung eine Nitrirung erfolgen. Am Schluß wird das Amin durch vorsichtige Hydrolyse wieder freigesetzt. Die beiden Aminonitrile werden in großem Umfang als Farbstoffvorprodukte für Azofarbstoffe genutzt, vgl. Schema 8.

Die Vilsmeier-Reaktion liefert der Farbenchemie auch potentiell interessante Farbstoff-Zwischenprodukte. Das Reaktionsprodukt aus Barbitursäure und Vilsmeier-Salz **3** kann zum Aufbau von Reaktivfarbstoffen oder von Papierfarbstoffen genutzt werden [16]. Arbeiten von Roma et al. [17], Anderson [18] und Kira [19] zeigen, daß man unter Vilsmeier-Bedingungen recht einfach zu komplexeren Molekülen kommt, die für die Farbenchemie interessant sein könnten.



Die Beispiele zeigen, daß die Vilsmeier-Haack-Reaktion selbst nach 70 Jahren nichts von ihrer Attraktivität eingebüßt hat und auch weiterhin ein wertvolles Werkzeug in der Hand des Farbenchemikers darstellt.

## Literatur

- [1] A. Vilsmeier, A. Haack, *Chem. Ber.* **60** (1927) 119; A. Vilsmeier, *Chemiker-Ztg.* **75** (1951) 133
- [2] Ciba, *DRP* 105 105; *Chem. Zentralblatt* **1900/1**, 239
- [3] J. C. Duff, *J. Chem. Soc.* **1945**, 276
- [4] A. Steinbach, *Management u. Computer* **1994**, 181
- [5] I. A. Downie, M. J. Earle, H. Heaney, F. Shuhaibar, *Tetrahedron* **49** (1993) 4015
- [6] K. Weissermel, H. J. Arpe, „Industrielle Organische Chemie“, VCH, 3. Auflage, S. 423
- [7] A. Rieche, H. Gross, E. Höft, *Chem. Ber.* **93** (1960) 88
- [8] F. Feichtmayr, A. Oberlinner, *Liebigs Ann.* **1979**, 1337
- [9] BASF DE 2 253 538 (1974); *Chem. Abstr.* **83** (1975) 61695
- [10] R. Raue, *Rev. Prog. Coloration* **14** (1984) 187
- [11] R. Egli in „Colour Chemistry“, London 1991, Hrsg. A. T. Peters und H. S. Freeman, Sandoz CH 008 151 (1980)
- [12] BASF DE 3 517 365 (1986); *Chem. Abstr.* **106** (1987) 139818, Sandoz DE 3 529 831 (1986); *Chem. Abstr.* **106** (1987) 6402
- [13] BASF DOS 4 344 116 (1993); *Chem. Abstr.* **123** (1995) 289602
- [14] BASF EP 572 898 (1993); *Chem. Abstr.* **121** (1994) 37635
- [15] BASF EP 619 346 (1994); *Chem. Abstr.* **122** (1995) 268151
- [16] BASF DE 3 603 797 (1986); *Chem. Abstr.* **108** (1988) 7511
- [17] G. Roma, M. D. Braccio, A. Balbi, M. Mazzei, A. Ermili, *J. Heterocycl. Chem.* **24** (1987) 329
- [18] D. J. Anderson, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 945
- [19] M. A. Kira, M. O. Abdel-Raeman, K. Z. Gadalla, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 109

Korrespondenzanschrift:  
 Dr. G. Seybold  
 BASF Aktiengesellschaft  
 D-67056 Ludwigshafen, Germany