

Vilsmeier 錯体の性質と反応性

The Properties and Reactivity of the Vilsmeier Complexes

新潟生命歯学部

鈴木 常夫
種村 潔

Tsuneo SUZUKI and Kiyoshi TANEMURA

The Nippon Dental University, School of Life Dentistry at Niigata
Hamaura-cho, Chuou-ku, Niigata 951-8580, JAPAN

Abstracts: The Vilsmeier complexes **3-8** were obtained from the reaction of amide such as *N*-methylformanilide (NMFA) and *N,N*-dimethylformamide (DMF) and chloride such as diphosphoryl chloride, phosphorous oxychloride, and oxalyl chloride. The behavior of complexes was clarified by ¹H NMR measurement in a deuterated solvent such as CDCl₃, CD₂Cl₂, CD₂ClCD₂Cl, CD₃CN, THF-d₈, and dioxane-d₈. Complexes **3** and **4** were converted to DMF or NMFA partially in chlorinated hydrocarbons. On the other hand, complexes **3** and **4** were stable in CD₃CN. The reactivity of the Vilsmeier complexes is determined by the reaction of complexes **3-8** with 1,3-dimethoxybenzene (**9**) in dry acetonitrile at 70 °C for 3h. The order of reactivity is complex **6** > complex **4** > complex **3** and complex **5** > complex **7** and complex **8**.

Key words: the Vilsmeier complex, formylation, 1,3-dimethoxybenzene, 2,4-dimethoxybenzaldehyde

(2017年12月28日 受理)

1. 緒論

Vilsmeier 反応は 1927 年 A. Vilsmeier と A. Haack¹⁾ によって報告され、Vilsmeier 錯体の構造は *N*-メチルホルムアニリド (NMFA) とオキシ塩化リンの付加体 **1**²⁾ として考えられていた。更に、Bredereck³⁾ らは赤外線吸収スペクトルの測定から錯

体 **2** の構造を発表している。³⁾ 一方、Arnold と Holý⁴⁾ は赤外線吸収スペクトルの研究から錯体 **3** の構造を提案している。⁴⁾ 同じく、Martin⁵⁾ らは核磁気共鳴装置を用いて Vilsmeier 錯体の構造を詳しく研究し、錯体 **3** の構造を提出している。⁵⁾

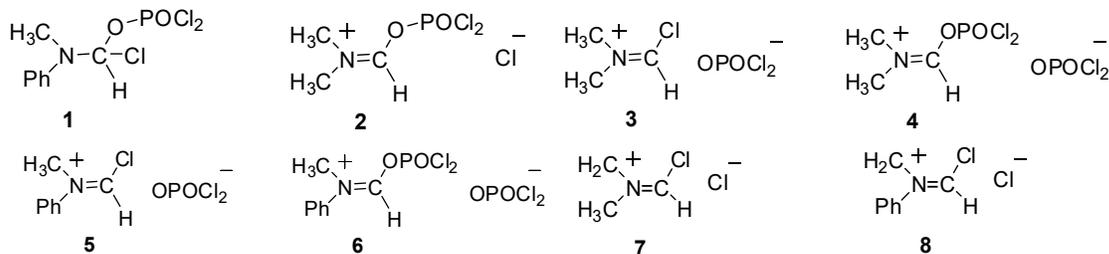


Figure 1 The structure of the Vilsmeier complexes **1-8**

我々はアミドとして *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) と *N*-メチルホルムアニリド (NMFA)、クロリドとしてオキシ塩化リン (POCl_3)、ジホスホリルクロリド ($\text{P}_2\text{O}_5\text{Cl}_4$)、そして塩化オキサリル (COCl_2) を用いて Vilsmeier 錯体の合成を行った。また、各種溶媒中での錯体 **4** と **6** の挙動を調べた。アミドと塩化物との組み合わせから生じる錯体 **3-8** を用いて 1,3-ジメチルベンゼンとの反応を行い、各錯体の反応性について比較検討した。

1. 実験

2.1 試薬・装置

融点は YAMATO melting point apparatus MP-21 を用いて測定し、温度補正はしていない。赤外線吸収スペクトルの測定には JEOL FT/IR-620 赤外分光計を用いた。 ^1H NMR スペクトル (60MHz) の測定には HITACHI R-1200 核磁気共鳴装置を用いた。内部標準物質としてテトラメチルシランを用いた。1,3-ジメトキシベンゼン (**9**) (TCI)、塩化オキサリル (Wako) および無水ジエチルエーテル (Kanto) は市販品を用いた。NMFA (Sigma-Aldrich) と DMF (Wako) は水素化カルシウムと一緒に減圧蒸留し、アルゴンガスを封入して保存して用いた。オキシ塩化リン (Wako)、ジホスホリルクロリド (TCI) は減圧蒸留して、アルゴンガスを封入して保存して用いた。フラッシュクロマトグラフィーには Silicagel 60 spherical (Kanto) を担体として用いた。生成物 **11**⁹⁾ の構造は文献既知の方法で合成した既知化合物の各種スペクトルと比較して同定した。

2.2 Vilsmeier 錯体の合成

アルゴン雰囲気下、氷水で冷やした $\text{P}_2\text{O}_5\text{Cl}_4$ (2.52g, 1.38mL, 0.01mol) に NMFA (0.34g, 0.31mL, 0.0025mol) をシリンジで加えた。室温に戻し 40 分攪拌し錯体 **6** を得た。Complex **6**: colorless syrup; IR (neat): ν_{max} 1629, 1297, 942, 587 cm^{-1} ; ^1H NMR (60 MHz): δ 4.12 (3H, s, NCH_3), 7.63 (5H, s, $\text{N}=\text{CH}$); ^1H NMR (400 MHz): δ 4.08 (3H, s, NCH_3), 7.58 and 7.73 (5H, two s, Ar-H), 9.78 and 9.94 (1H, two s, $\text{N}=\text{CH}$); ^{13}C NMR (400MHz): δ 45.2 (NCH_3), 51.4 (NCH_3), 123.4, 130.4, 130.6, 131.9, 139.0, 142.0, 168.3 ($\text{N}=\text{CH}$), 169.0 ($\text{N}=\text{CH}$); FAB-HRMS (no matrix): 251.9748 Calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{P}$; Found: 251.9741.

錯体 **3**⁷⁾ は次のように合成した。アルゴン雰囲気下、 POCl_3 (1.53g, 0.92mL, 0.01mol) を含む乾燥ジエチルエーテル溶液にシリンジで DMF (0.73g, 0.77mL, 0.01mol) を滴下した。室温で 40 分攪拌した

後、エーテルを減圧下注意深く除去した。Complex **3**: colorless syrup; IR (neat): ν_{max} 1665 ($\text{N}=\text{CH}$), 1308, 1108, 521 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ 3.45 (shoulder) and 3.86 (6H, br s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 10.06 (1H, s, $\text{N}=\text{CH}$).

錯体 **4** は $\text{P}_2\text{O}_5\text{Cl}_4$ (2.52g, 1.38mL, 0.01mol) と DMF (0.733g, 0.77mL, 0.01mol) から化合物 **6** の合成法に従って得た。Complex **4**: colorless oil; IR (neat): ν_{max} 1665 ($\text{N}=\text{CH}$), 1299, 947, 563 cm^{-1} ; ^1H NMR (60 MHz): δ 3.86 (6H, br s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 10.06 (1H, s, $\text{N}=\text{CH}$); ^1H NMR (400 MHz): δ 3.77 (3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3.94 (3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$), 9.74 (1H, s, $\text{N}=\text{CH}$); ^{13}C NMR (400MHz): δ 43.20, CH_3), 48.92 (CH_3), 165.46 ($\text{N}=\text{CH}$); FAB-HRMS (no Matrix): 189.9591 calcd. for $\text{C}_3\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NOP}$; Found: 189.9608.

錯体 **5**⁸⁾ は POCl_3 (4.60g, 2.75mL, 0.03mol) と NMFA (1.35g, 1.24mL, 0.01mol) から錯体 **6** の合成法に従って合成した。生じた沈殿に無水ジエチルエーテルを加えて沈殿を分別し、無水ジエチルエーテルで数回洗浄し無色固体 1.90g (49%) を得た。Complex **5**: colorless solid, mp 46-48 $^\circ\text{C}$; IR (nujol): ν_{max} 1671, 1626, 1304, 1110, 762, 597 cm^{-1} ; ^1H NMR (60 MHz, POCl_3): δ 3.73 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 7.26-7.46 (5H, m, Ar-H), 8.98 (1H, s, $\text{N}=\text{CH}$).

錯体 **7**⁹⁾ は次のように合成した。アルゴン雰囲気下、氷水冷却した DMF (0.37g, 0.39mL, 0.005mol) を含む 5mL の乾燥ジエチルエーテル溶液に (COCl_2) (0.645g, 0.43mL, 0.005mol) をシリンジで加えた。30 分攪拌後、ジエチルエーテルを減圧下除き無色固体を得た。Complex **7**: IR (nujol): ν_{max} 1661, 1162, 1036 cm^{-1} ; ^1H NMR (60 MHz, CD_3CN): δ 3.76 (6H, br s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 10.60 (1H, br s, $\text{N}=\text{CH}$).

錯体 **8**⁹⁾ は、NMFA (0.68g, 0.62mL, 0.005mol) と (COCl_2) (1.27g, 0.85mL, 0.01mol) から complex **6** の合成法に従って得た。Complex **8**: colorless syrup; IR (neat): ν_{max} 1624, 1584, 1491, 1105, 1031, 762, 692 cm^{-1} ; ^1H NMR (60 MHz): δ 3.07 and 3.21 (3H, two s, NCH_3), 6.95-7.15 (5H, m, Ar-H), 8.02 (1H, s, $\text{N}=\text{CH}$).

2.3 1,3-ジメトキシベンゼン (9) の Vilsmeier 反応

アルゴン雰囲気下、氷水冷却した $\text{P}_2\text{O}_5\text{Cl}_4$ (0.88g, 0.48mL, 0.0035mol) に NMFA (0.48g, 0.43mL, 0.0035mol) をシリンジで加えた。室温で 20 分攪拌後、再び冷却し 1,3-ジメトキシベンゼン (**9**) (0.484g, 0.0035mol) のアセトニトリル溶液を滴下した。混合物を 70 $^\circ\text{C}$ で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、氷水 100mL に注いだ。6M-NaOH 溶液

(約 2.5mL) で塩基性にして、ジエチルエーテル 40mL で 3 回抽出した。エーテル溶液を合わせ 6M-HCl(30mL) で、続いて brine(30mL) で 3 回洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥した後ジエチルエーテルを除去した。残渣 0.596g をフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、ジエチルエーテル-ヘキサン (300 : 40) 続いてジエチルエーテル-ヘキサン (2:1) 混合溶媒で展開し、原料 **9** (53.7mg, 11.1 %) とアルデヒド **10** を 526mg (90.5 %) を得た。

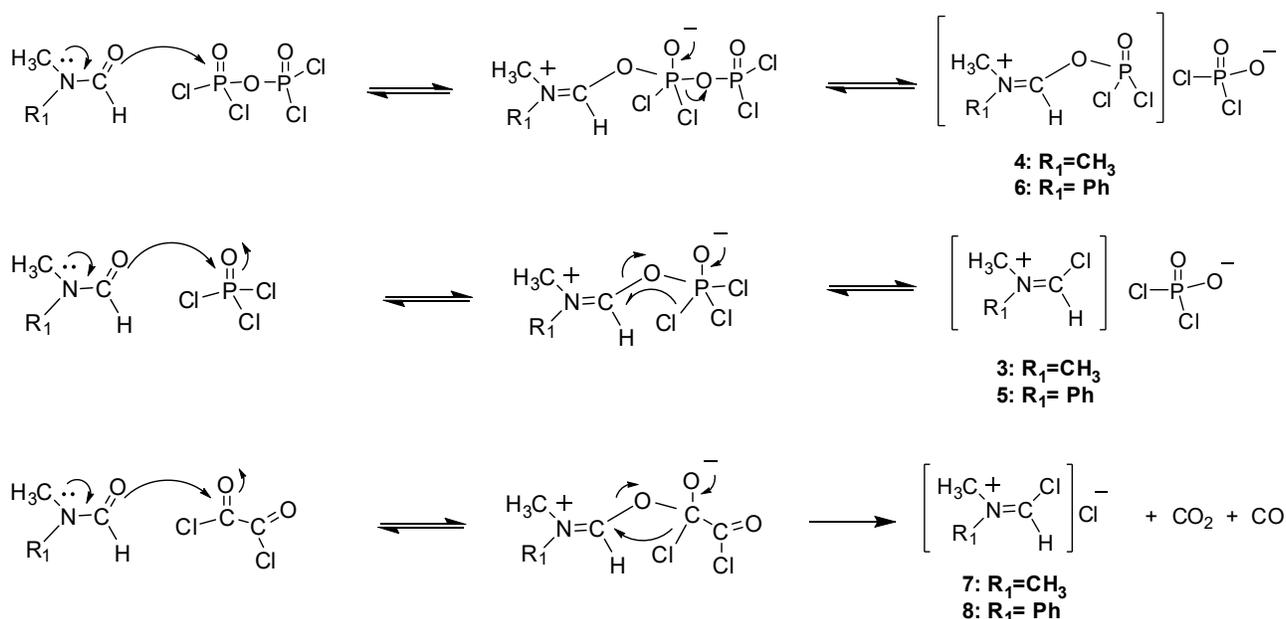
アミド (DMF) とクロリド (POCl₃, (COCl)₂) を変えて同様な反応を行い結果を Table 4 に示した。

3. 結果と討論

Table 1 の結果から、DMF は P₂O₃Cl₄、POCl₃ や (COCl)₂ と 1 : 1 で反応し錯体 **4**、**3**、**7** を各々与え

た。一方、NMFA は錯体 **6**、**5**、**8** を与えるが、過剰の塩化物を必要とした。これはカルボニル酸素のリン原子への攻撃が DMF の方が NMFA よりも電氣的にも、立体的にも容易であるためと思われる。

Scheme 1 に錯体 **3-8** の生成機構を示した。DMF または NMFA とジホスホリルクロリドとの反応では、最初にカルボニル酸素のリン原子への求核攻撃が起こり、続いて PO₂Cl₂⁻ の脱離により錯体 **4** または **6** が生成する。POCl₃ との反応では、DMF または NMFA はイミニウム化合物を与える。そして、塩素原子のイミニウム炭素への攻撃と PO₂Cl₂⁻ の脱離により錯体 **3** または **5** を与える。DMF または NMFA と (COCl)₂ の反応では、POCl₃ とアミドの反応のように進行し、二酸化炭素と一酸化炭素を発生して錯体 **7** または **8** を生成する。



Scheme 1. The formation of the Vilsmeier complexes **3-8**

次に、各種溶媒中での錯体 **4** と **3** の挙動を ¹H NMR スペクトルを測定して検討した。錯体 **4** を CDCl₃、CD₂Cl₂、CD₂Cl₂、CD₂ClCD₂Cl、CD₃CN、THF-d₈、Dioxane-d₈ に溶かし錯体 **4** と DMF の比率の経時変化を調べグラフにした。グラフから 200 分後の比率を計算し結果を Table 2 に掲載した。ハロゲン化炭化水素の溶媒では錯体 **4** と DMF との比率が 97 : 3 から 53 : 47 と溶媒の種類と濃度により様々な値を示した。濃度が高い飽和溶液では錯体 **4** と DMF の比率が CD₂Cl₂ と CD₂ClCD₂Cl では各々 95 : 5 と 97 : 3 となり、錯体 **4** の比率が高かった。

一方、濃度の低い CD₂Cl₂、CD₂ClCD₂Cl では、錯体 **4** の比率は低かった。また、CD₃CN と Dioxane-d₈ では錯体 **4** が安定に存在し、DMF への変化は見られなかった。重 THF 中では錯体 **4** はすぐに分解してしまい、半減期は約 30 分、120 分後には錯体の吸収は見られなかった。これは重 THF と錯体 **4** が反応しているためと思われる。Table 3 に錯体 **3** を CDCl₃、CD₂Cl₂、CD₂Cl₂、CD₂ClCD₂Cl、CD₃CN、THF-d₈、Dioxane-d₈ に溶かして同様な測定を行った。結果は錯体 **4** とほぼ同じであった。錯体 **3** は重アセトニトリル中では安定なことが判明した。

Table 1. The formation of the Vilsmeier complexes with DMF or NMFA and some chlorides^{a)}

Entry	Amide	Chloride	A Molar Ratio of Amide and Chloride	Complex/%	Amide/%
1	DMF	P ₂ O ₃ Cl ₄	1 : 1	100	0
2	DMF	POCl ₃	1 : 1	100	0
3	DMF	(COCl) ₂	1 : 1	100	0
4	NMFA	P ₂ O ₃ Cl ₄	1 : 4	100	0
5	NMFA	POCl ₃	1 : 3	100	0
6	NMFA	(COCl) ₂	1 : 2	100	0

a) DMF and NMFA were distilled under reduced pressure with CaH₂ and stored under argon; P₂O₃Cl₄ and POCl₃ were distilled under reduced pressure and stored under argon. When complex was obtained as syrup or solution, ¹H NMR was measured without solvent.

Table 2. A ratio of complex 4 and DMF in several deuterated solvents^{a)}

Entry	Solvent	A Ratio of Complex 4 and DMF
1 ^{b)}	CDCl ₃	70 : 30
2 ^{c)}	CD ₂ Cl ₂	95 : 5
3 ^{d)}	CD ₂ Cl ₂	53 : 47
4 ^{e)}	CD ₂ ClCD ₂ Cl	97 : 3
5 ^{f)}	CD ₂ ClCD ₂ Cl	61 : 39
6 ^{g)}	CD ₃ CN	100 : 0
7 ^{h)}	THF-d ₈	—
8 ⁱ⁾	Dioxane-d ₈	100 : 0

a) A ratio of complex and DMF was determined by a comparison of integral value of N=CH and CHO signals on ¹H NMR spectra; Probe temperature is 34 °C; The ratio of complex and DMF was calculated at 200 min. from the graph which was obtained by plotting the ratio of complex and DMF for time; b) Saturated solution: complex (155.9 mg) in 0.50 mL of CDCl₃ (two phases); c) Saturated solution: complex (177.6 mg) in 0.55 mL of CD₂Cl₂ (two phases); d) Yellow solution: complex (91.9 mg) in 0.45 mL of CD₂Cl₂; e) Saturated solution: complex (187.0 mg) in 0.60 mL of CD₂ClCD₂Cl (two phases); f) Saturated solution: complex (56.6 mg) in 0.50 mL of CD₂ClCD₂Cl (a small amount oil was appeared in a NMR tube); g) Complex (189.6 mg) in 0.60 mL of CD₃CN; h) Complex (125.1 mg) in 0.48 mL of THF-d₈ (a half-life is about 30 min.); i) Complex (121.0 mg) in 0.60 mL of dioxane-d₈.

Table 3. A ratio of complex 3 and DMF in several deuterated solvents^{a)}

Entry	Solvent	A Ratio of Complex 3 and DMF
1 ^{b)}	CDCl ₃	47 : 53
2 ^{c)}	CD ₂ Cl ₂	44 : 54
3 ^{d)}	CD ₂ ClCD ₂ Cl	65 : 35
4 ^{e)}	CD ₃ CN	100 : 0
5 ^{f)}	THF-d ₈	—
6 ^{g)}	Dioxane-d ₈	83 : 17

a) A ratio of complex and DMF was determined by a comparison of integral value of N=CH and CHO signals on NMR spectra, respectively; Probe temperature is 34 °C; The ratio of complex and DMF was calculated at 200 min. from the graph which was obtained by plotting the ratios of complex and DMF for time; b) Complex (115.4 mg) in 0.53 mL of CDCl₃; c) Complex (91.9 mg) in 0.45 mL of CD₂Cl₂; d) Complex (97.9 mg) in 0.45 mL of CD₂ClCD₂Cl; e) Complex (119.0 mg) in 0.54 mL of CD₃CN; f) Complex (82.3 mg) in 0.45 mL of CD₃CN; g) Complex (119.0 mg) in 0.54 mL of THF-d₈ (a half-time is about 50 min.); h) Saturated solution: complex (188.0 mg) in 0.80 mL of dioxane-d₈ (two phases).

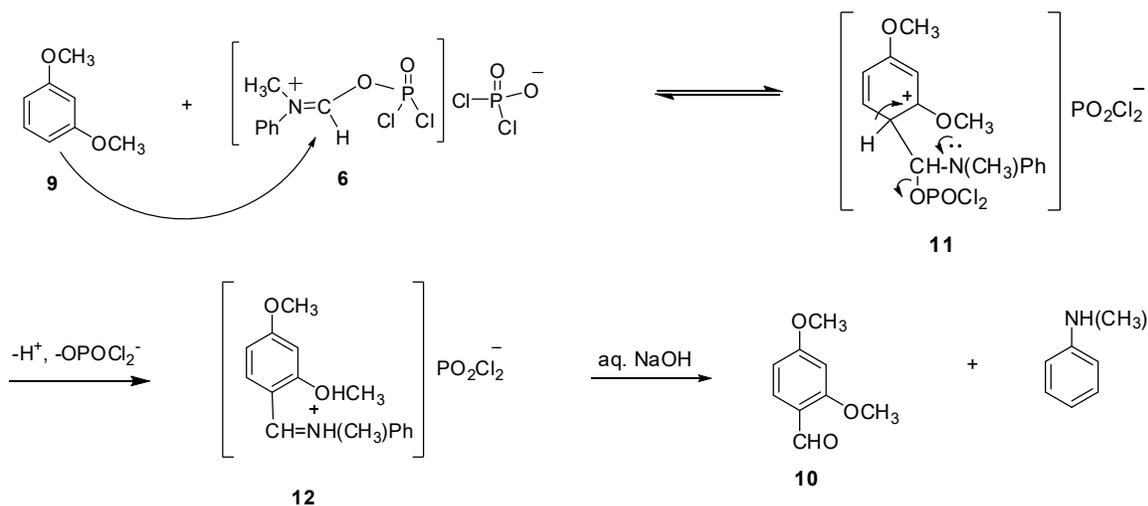
最後に、錯体 **3** と **4** が重アセトニトリル中安定なことから、1,3-ジメトキシベンゼン (**9**) と各種 Vilsmeier 錯体との反応を行い Table 4 にそれらの結果を示した。NMFA と $P_2O_5Cl_4$ (1 : 1) から調整した錯体 **6** と化合物 **9** をモル比 1 : 1 で無水アセトニトリル中 70 °C で 3 時間加熱したところ、相当するアルデヒド **10** が収率 90.5 % で得られた。一方、DMF と $P_2O_5Cl_4$ の同様な反応ではアルデヒド **10** を 80.6 % で与えた。また、NMFA または DMF と $POCl_3$ との反応では化合物 **10** を 76.6 または 77.8 % の収率で与えた。同じく、NMFA または DMF と $(COCl)_2$ との反応ではアルデヒド **10** が 63.2 と 65.3 % の収率で生成した。このように化合物 **9** と Vilsmeier 錯体 **3-8** の反応において、化合物 **10** の収

率は 90.5 から 63.2 % までに変化した。このことから錯体の反応性は、錯体 **6** が一番大きく、次に錯体 **4**、続いて錯体 **3** と **5**、最後に錯体 **7** と **8** となる。錯体 **4** に比べ、錯体 **6** で収率が高いのはベンゼン環が正電荷を分子全体に非局在化させて錯体を安定にしていることと電子求引性により炭素原子をより求電子的にしているためと思われる。Scheme 2 に化合物 **9** と錯体 **6** の反応によるアルデヒド **10** の生成経路を示した。錯体 **9** は 1,3-ジメトキシベンゼンから求核攻撃を受け、錯体 **11** を形成する。次に、それはプロトンと $PO_2Cl_2^-$ イオンを脱離してイミニウム塩 **12** となる。それを水酸化ナトリウムで加水分解するとアルデヒド **10** が生成する。

Table 4. The Vilsmeier reaction of 1,3-dimethoxybenzene (**9**) with some amides and chlorides in CH_3CN at 70 °C for 3h^{a)}

Entry	Amide	Chloride	Yield of Product/% 10	Recovery of 9 /%	Total Yield/%
1	NMFA	$P_2O_5Cl_4$	90.5	9.0	99.5
2	DMF	$P_2O_5Cl_4$	80.6	4.9	85.5
3	NMFA	$POCl_3$	76.6	10.1	86.7
4	DMF	$POCl_3$	77.8	9.6	87.4
5 ^{b)}	NMFA	$(COCl)_2$	63.2	23.5	86.7
6	DMF	$(COCl)_2$	65.3 ¹⁾	22.7	88.0

a) A molar ratio of **1**, amide and chloride is 1 : 1 : 1.



Scheme 2. The reaction of complex **6** with 1,3-dimethoxybenzene (**9**)

4. 結論

Vilsmeier 錯体を種々のアミドとクロリドから合

成し、¹H NMR スペクトルや IR 吸収スペクトルから構造を決定した。錯体 **3** と **4** を $CDCl_3$ 、 CD_2Cl_2 、

CD₂ClCD₂Cl、CD₃CN、THF-d₈、Dioxane-d₈ に溶かして錯体 **3** または **4** と DMF の比率を求めたところ、重アセトニトリル中で錯体 **3** または **4** が安定なことが判った。無水アセトニトリル中、錯体 **3-8** を 1,3-ジメトキシベンゼンと反応させたところ、相当するアルデヒド **10** が収率 90.5 から 63.2 % で生成した。Vilsmeier 錯体の反応性の順番が **6** > **4** > **3**, **5** > **7**, **8** であることが判った。

謝辞

¹H および ¹³C NMR スペクトル(400MHz)を測定して頂いた日立化成テクノサービス株式会社 分析・技術部門と MS スペクトルを測定していただいた日本電子株式会社 FS 事業部に深謝致します。また、この研究は日本歯科大学研究推進補助金(NDUF-09-16)によるものでありここに深く感謝致します。

文献

- 1) A. Vilsmeier and A. Haack, *Ber*, **60**, 119-122 (1927) .
- 2) A. Vilsmeier, *Chemiker-Zig*, **75**, 133-135 (1951) .
- 3) H. Brederbeck, R. Copper, K. Klemm and H. Rempfer, *Ber*, **92**, 837 (1959) .
- 4) Z. Arnold and A. Holý, *Collect. Czech. Commun.*, **27**, 2886 (1962)
- 5a) G. Martin and M. Martin, *Bull. Soc. Chem. Fr.*, **1963**, 1637-1646: b) M. L. Filleux-Blanchard, M. T. Quemeneur and G. J. Martin, *Chem. Commun.*, **1968**, 836-837; c) G. Jugie, John A. S. Smith, G. J. Martin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*, **1975**, 925-927.
- 6) Ian M. Downie, Martyn J. Earle, H. Heaney and Khamis F. Shuhaibar, *Tetrahedron*, **49**, 4015-4034 (1993) .
- 7) H. H. Bosshard and Hch. Zollinger, *Hel. Chem. Acta*, **42**, 1659-1671 (1959) .
- 8) M. L. Martin, G. Ricolleau, S. Poignant and G. J. Martin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*, **1976**, 182-186.
- 9) H. H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid and Hch. Zollinger, *Hel. Chem. Acta*, **42**, 1654-1658 (1959) .