



(19)

REPUBLIK
ÖSTERREICH
Patentamt

(10) Nummer:

AT 410 441 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer:

A 825/2001

(51) Int. Cl.⁷: C07D 519/00

(22) Anmeldetag:

25.05.2001

(42) Beginn der Patentdauer:

15.09.2002

(45) Ausgabetag:

25.04.2003

(56) Entgegenhaltungen:

GB 762738A JP 60081139A2 EP 0721442A1

(73) Patentinhaber:

DSM FINE CHEMICALS AUSTRIA NFG GMBH & CO KG.
A-4021 LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON AROMATISCHEN ALDEHYDEN UND KETONEN DURCH
KATALYTISCHE OXIDATION ALKYLAROMATISCHER VERBINDUNGEN

AT 410 441 B

(57) Verfahren zur katalytischen Oxidation von alkylaromatischen Verbindungen der Formel (I) zwischen -70 °C und 100 °C oder unter Rückflußbedingungen zu dem entsprechenden Aldehyd oder Keton oxidiert wird.

Ar-C(H)_n-R

in der Ar einen gegebenenfalls substituierten, aromatischen oder heteroaromatischen 5er- oder 6er-Ring oder ein Ringsystem mit bis zu 20 C-Atomen bedeutet, wobei Ar gegebenenfalls mit einer C₁-C₆-Alkylgruppe, bei der bis zu 2 C-Atome durch ein Heteroatom ersetzt werden können, anelliert sein kann,

n 1 oder 2 bedeutet,

und R Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl oder -Alkenyl oder Phenyl bedeutet, oder gemeinsam mit Ar ein gegebenenfalls substituiertes Ringsystem, das ein oder mehrere gegebenenfalls substituierte Heteroatome enthalten kann, bildet,

zu den korrespondierenden aromatischen Aldehyden und Ketonen, in einem Lösungsmittel mit Ozon in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators und gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure bei einer Temperatur

Verfahren zur Herstellung von aromatischen Aldehyden und Ketonen durch katalytische Oxidation alkylaromatischer Verbindungen.

Aromatische Aldehyde und Ketone, wie etwa Benzaldehyd, p-tert.-Butylbenzaldehyd, Anisaldehyd, 3-Phenoxybenzaldehyd, Acetophenon, u.s.w., spielen in der chemischen und pharmazeutischen Industrie auf verschiedenen Sachgebieten, wie dem Gebiet der Geschmacks- und Geruchsstoffe, dem Farbstoff-, Planzenschutz- und Pharmasektor, eine wichtige Rolle als Zwischenprodukte mit besonders hohem Wertschöpfungspotential.

Die Oxidation von alkylaromatischen Verbindungen zur Gewinnung der aromatischen Carbonylverbindungen ist dabei eine wichtige Reaktion in der organischen Chemie, da sie die Umwandlung von leicht zugänglichen bzw. erhältlichen organischen Substraten mit limitierter Reaktivität in Verbindungen mit mehr reaktiven funktionellen Gruppen und somit mit höherer Reaktivität ermöglicht.

Aus diesem Grund wurden bereits mehrere Methoden zur Oxidation von alkylaromatischen Verbindungen vorgeschlagen.

So beschreiben beispielsweise Hanotier J. et. al, J.C.S.Perkin II, (1972), S. 381-386 die Oxidation von Alkylaromaten in Essigsäure, in Anwesenheit von Sauerstoff und einer starken Säure unter Verwendung von Mangan- oder Cobaltacetat als Katalysator. Die Ausbeute an den entsprechenden Aldehyden liegt dabei bei höchstens 79 mol%. Der Nachteil bei diesem Verfahren ist jedoch, dass nicht nur die entsprechende Säure als Nebenprodukt in einem Prozentsatz von etwa 5 bis 15 mol% auftritt, sondern auch noch ein großer Anteil an dem korrespondierenden Acetat und Alkohol erhalten wird.

Gemäß EP 0 721 442 werden alkylaromatische Verbindungen mit einem Peroxyd in einem Lösungsmittel aus der Gruppe der Carbonsäuren und deren Anhydride unter Verwendung eines Cer-Katalysators und in Anwesenheit eines Bromidions zu den korrespondierenden Aldehyden umgesetzt. Bei diesem Verfahren ist der Prozentsatz an Aldehydausbeute mit höchstens 61% noch niedriger. Weiters werden gemäß EP 0 721 442 ebenfalls immer Nebenprodukte, wie etwa der entsprechende Alkohol, die Monobromidverbindung oder das Acetat, in großen Mengen erhalten.

In J.Org.Chem. (1960); Vol 25, S. 616 - 617 beschreiben Hay A. et.al die katalytische Ozon-initiierte Oxidation von Xylolen unter Verwendung eines Cobaltkatalysators in Essigsäure bei Rückflusstemperatur. Als Produkt wird dabei die entsprechende Methylbenzoësäure erhalten, die zur korrespondierenden Disäure weiteroxidiert.

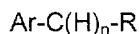
Bei diesem Verfahren wird somit kein Aldehyd erhalten.

Die Verwendung von Mangan substituierten Polyoxometalaten (POMs), wie $\text{Li}_{12}[\text{Mn}^{\text{II}}_2\text{ZnW}(\text{ZnW}_9\text{O}_{34})_2]$, als Katalysator bei der Oxidation von Alkylaromaten, z.B. Ethylbenzol, zu Ketonen, z.B. Acetophenon, mit Ozon im wässrigen Medium bei -78°C liefert gemäß Neumann et. al., Chem. Commun., 1998, S.1967 - 1698 die entsprechenden Ketone bei einer bis zu 82%-igen Conversion in einer Ausbeute von 85 mol%, wobei 15 mol% an dem korrespondierenden Alkohol als Nebenprodukt erhalten werden.

Wegen des steigenden Bedarfes an aromatischen Aldehyden und Ketonen, sowie wegen der verschiedenen Mängel der bekannten Verfahren, wie großer Prozentsatz an Nebenprodukten, Temperaturwahl von beispielsweise -78°C oder Rückflusstemperatur, sehr spezielle Katalysatoren (z.B. POMs) u.s.w., war es Aufgabe der Erfindung ein Verfahren zu finden, das die gewünschten aromatischen Aldehyde und Ketone in höheren Ausbeuten mit geringerer Nebenproduktbildung unter einfachen Verfahrensbedingungen ermöglicht.

Unerwarteterweise konnte diese Aufgabe durch ein Verfahren gelöst werden, bei welchem aromatische Aldehyde und Ketone durch Oxidation von alkylaromatischen Verbindungen mit Ozon bei milden Reaktionsbedingungen unter Verwendung von leicht zugänglichen Katalysatoren in hoher Ausbeute und geringem bis vernachlässigbaren Nebenproduktanteil erhalten werden.

Gegenstand der Erfindung ist demnach ein Verfahren zur katalytischen Oxidation von alkylaromatischen Verbindungen der Formel (I)



in der Ar einen aromatischen oder heteroaromatischen 5er- oder 6er-Ring oder ein aromatisches oder heteroaromatisches Ringsystem mit bis zu 20 C-Atomen bedeutet, wobei Ar gegeben

nenfalls ein- oder mehrfach durch C₁-C₆-Alkyl oder -Alkoxy, Halogen, NO₂, NR₁R₂ mit R₁ und R₂ unabhängig voneinander H oder C₁-C₄-Alkyl, CN, OH, Phenyl, Ketogruppen, Sulphonsäuregruppen, Sulfonylchlorid, Silyreste, Siloxy oder Siloxansubstituenten substituiert oder mit einer C₁-C₆-Alkylgruppe, bei der bis zu 2 C-Atome durch ein Heteroatom ersetzt werden können, anelliert sein kann,

5 n 1 oder 2 bedeutet,

und R Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl oder -Alkenyl oder Phenyl bedeutet, oder gemeinsam mit Ar ein gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl oder -Alkoxy, Halogen, NO₂, NR₁R₂, mit R₁ und R₂ unabhängig voneinander H oder C₁-C₄-Alkyl; CN, OH, Phenyl, Ketogruppen oder Sulphonsäuregruppen 10 substituiertes Ringsystem, das ein oder mehrere gegebenenfalls substituierte Heteroatome enthalten kann, bildet,

zu den korrespondierenden aromatischen Aldehyden und Ketonen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine Verbindung der Formel (I) in einem Lösungsmittel aus der Gruppe der C₁-C₆-Mono- oder Dicarbonsäuren oder deren Anhydride, Ester, Wasser, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Cyclohexan, Hexan, Amide oder Ether, Acetonitril oder C₁-C₆-Alkohole oder Silicone, Siliconole, chemisch inerte hochsiedende Lösungsmittel oder Gemische davon, mit Ozon in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators und gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure bei einer Temperatur zwischen -70°C und 100°C oder unter Rückflußbedingungen zu dem entsprechenden Aldehyd 15 oder Keton oxidiert wird, das sodann aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird, wobei bei Verwendung eines Anhydrids als Lösungsmittel zuerst das korrespondierende Diacylal erhalten wird, das durch thermische, chemische oder enzymatische Hydrolyse in den entsprechenden Aldehyd oder Keton überführt wird.

Bei dem erfundungsgemäßen Verfahren werden alkylaromatische Verbindungen der Formel (I) durch katalytische Oxidation in die entsprechenden Carbonylverbindungen überführt.

25 Als Ausgangsverbindungen werden Verbindungen der Formel Ar-C(H)_n-R (I) eingesetzt. Ar bedeutet einen aromatischen oder heteroaromatischen 5er- oder 6er-Ring oder ein aromatisches oder heteroaromatisches Ringsystem mit bis zu 20 C-Atomen. Beispiele dafür sind Phenyl, Naphthyl, Anthracen, Phenanthren, Inden, Thiophen, Pyrrol, Furan, Imidazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Chinolin, Azepin, Phenantridin, Isochinolin, Indol, Dibenzothiophen, Dibenzofuran, 30 beta-Carbolin, Indolizin, Carbazol, Purin, Pteridin, Indazol, Pyrrazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Oxazol, Isoxazol, Piperazin, Dithian, Dioxan, Ozazine, Thiazine, Pyridazine, Cinnolin, Phtalazin, 3:4-Benzocinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phenazin, Phenoxazin, Phenothiazin, Triazine, Tetrazine, u.s.w.

Bevorzugt bedeutet Ar Phenyl, Naphthyl, Pyridin, Imidazol und Chinolin.

35 Ar kann dabei gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C₁-C₆-Alkyl oder -Alkoxy, Halogen, NO₂, NR₁R₂, mit R₁ und R₂ unabhängig voneinander H oder C₁-C₄-Alkyl; CN, OH, Phenyl, Ketogruppen, Sulphonsäuregruppen, Sulfonylchlorid, Siloxanen, Silyresten, Siloxy substituiert sein.

Unter C₁-C₆-Alkyl oder -Alkoxy sind dabei lineare oder verzweigte Alkyl- oder Alkoxygruppen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Hexyloxy u.s.w., zu verstehen. Bevorzugt sind C₁-C₄-Alkyl- und C₁-C₂-Alkoxyreste.

40 Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Jod, wobei Fluor, Chlor und Brom bevorzugt sind.

Unter NR₁R₂ sind Amin und substituierte Amine zu verstehen, wobei R₁ und R₂ unabhängig voneinander H oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten können. Bevorzugt bedeuten beide Reste R₁ und R₂ H oder C₁-C₂-Alkyl.

45 Als Silyreste eignen sich beispielsweise Silyl, Trimethylsilyl, Phenyldimethylsilyl, di-tert-Butylmethylsilyl.

Ar kann gegebenenfalls auch mit einer C₁-C₆-Alkylgruppe, bei der bis zu 2 C-Atome durch ein Heteroatom ersetzt werden können, anelliert sein.

50 n bedeutet 1, wenn das C-Atom Teil einer Doppelbindung ist; ansonsten bedeutet n gleich 2.

R kann Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl oder -Alkenyl, Phenyl, Benzyl, Imidazolyl, Indenyl, Cyclohexyl, Cyclooctyl bzw. C₃-C₂₀-Alkylringsysteme, Furanyl, bedeuten.

Unter C₁-C₂₀-Alkyl oder -Alkenylresten sind lineare, verzweigte oder cyclische Alkyl- oder Alkenylreste mit bis zu 2 Doppelbindungen zu verstehen. Bevorzugt sind C₁-C₁₀-Alkyl oder -Alkenylreste, besonders bevorzugt C₁-C₆-Alkyl oder -Alkenylreste.

55 R kann auch gemeinsam mit Ar ein gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl oder -Alkoxy, Halogen,

NO_2 , NR_1R_2 , mit R_1 und R_2 unabhängig voneinander H oder C₁-C₄-Alkyl; CN, OH, Phenyl, Keto-gruppen, Sulphonsäuregruppen substituiertes Ringsystem, das ein oder mehrere gegebenenfalls substituierte Heteroatome enthalten kann, bilden.

Falls erforderlich können die Substituenten durch geeignete, aus dem Stand der Technik bekannte Schutzgruppen geschützt werden.

Beispiele für Verbindungen der Formel (I) sind Toluol, 2-Bromtoluol, 3-Bromtoluol, 4-Bromtoluol, 2, Chlortoluol, 3-Chlortoluol, 4-Chlortoluol, 2-Fluortoluol, 3-Fluortoluol, 4-Fluortoluol, 3,4-Dichlortoluol, 3,4-Difluortoluol, 4-tert.-Butyltoluol, Ethylbenzol, o-Nitrotoluol, m-Nitrotoluol, p-Tri-fluormethyltoluol, 3-5-Di-(Trifluormethyl)toluol, p-Nitrotoluol, p-Toluidin, p-Cumol, Kresole, Mono-, Di- oder Trialkyl- oder alkoxy naphthaline, wie Methyl oder Ethyl naphthaline, Methoxynaphthaline, Methylanthracen, Diphenylmethan, Diphenylethan, p-Toluolsulfonylchlorid, 10,11-Dihydro-5H-dibenzo-(b,f)-azepin-5-carbonsäureamid, Dihydro-5H-dibenzo(b,f)azepin, 2-Methylpyridin, 3-Methylpyridin, 4-Methylpyridin, 2,3-Dimethylpyridin, 2,4-Dimethylpyridin, 2,5-Dimethylpyridin, 2,6-Dimethylpyridin, 3,5-Di-tert-Butyl-4-hydroxytoluol, 3,4-Dimethoxytoluol, 2,3-Dihydroxytoluol, 3,4,5-Trimethoxytoluol, 2-Hydroxy-5-nitrotoluol, 3,4-Dihydroxy-5-nitrotoluol, 4-Cyanotoluol u.s.w.

Die erfindungsgemäße katalytische Oxidation erfolgt in einem Lösungsmittel aus der Gruppe der C₁-C₆-Mono- oder Dicarbonsäuren oder deren Anhydride, Ester, Wasser, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Cyclohexan, Hexan, Silicone, Siliconöle, chemisch inerte hochsiedende Lösungsmittel, Amide oder Ether, Acetonitril oder C₁-C₆-Alkohole.

Geeignete Lösungsmittel sind C₁-C₆-Mono- oder Dicarbonsäuren oder deren Anhydride, wie etwa Essigsäure, Essigsäureanhydrid, Propionsäure oder gemischte Anhydride davon, sowie Lösungen von Anhydriden in anderen Lösungsmitteln, z.B. von Bernsteinsäureanhydrid.

Als Ester werden bevorzugt C₁-C₆-Carbonsäureester, wie etwa Ethylacetat, Isopropylacetat, t-Butylacetat, n-Butylacetat, eingesetzt.

Als halogenierte Kohlenwasserstoffe eignen sich beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff.

Weiters eignen sich oder C₁-C₆-Alkohole, wie etwa Methanol, n-Butanol, tert.-Butanol, Amide, wie Dimethylformamid, Silicone und Siliconöle und chemisch inerte hochsiedende Lösungsmittel z.B. Weißöl.

Oben genannte Lösungsmittel können auch als Gemische eingesetzt werden.

Bevorzugt werden C₁-C₄-Mono- oder Dicarbonsäuren oder deren Anhydride, wie etwa Essigsäure, Essigsäureanhydrid, Propionsäure oder Bernsteinsäureanhydrid; C₁-C₄-Alkohole, wie etwa Methanol, n-Butanol, tert.-Butanol; oder Gemische mit Wasser oder chlorierten Kohlenwasserstoffen.

Besonders bevorzugte Lösungsmittel sind Essigsäure, Essigsäureanhydrid, Methanol, MeOH/H₂O, n-Butanol und Essigsäure/Dichlormethan.

Als Katalysator werden Übergangsmetallkatalysatoren eingesetzt.

Geeignete Übergangsmetallkatalysatoren basieren auf den Elementen aus der Gruppe 3B, wie Sc, Y, La, Ce, Sm oder Lanthanoiden, Ac oder andere Actinoiden, aus der Gruppe 4B (Ti, Zr, Hf), Gruppe 5B (V, Nb, Ta), Gruppe 6B (Cr, Mo, W), Gruppe 7B (Mn, Tc, Re), Gruppe 8 (Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt), Gruppe 1B (Cu, Ag, Au) und aus der Gruppe 2B (z.B. Zn, Cd).

Bevorzugt werden Katalysatoren eingesetzt, die Sc, Sm oder Y aus der Gruppe 3B, La oder Ce aus der Gruppe der Lanthaniden; Ti, Zr aus der Gruppe 4B, V oder Ta aus der Gruppe 5B, Cr, Mo oder W aus der Gruppe 6B, Mn oder Re aus der Gruppe 7B, Fe, Co, Ni, Pd aus der Gruppe 8B oder Cu aus der Gruppe 1B enthalten.

Besonders bevorzugt sind Katalysatoren, die Sm, La, Ce, Ni, Co, V, Cr, Mn oder Cu enthalten.

Der Katalysator kann dabei als Metallhydroxid, Metalloxid, als organisches Salz, anorganisches Salz, u.s.w. eingesetzt werden.

Hydroxyde sind beispielsweise Mn(OH)₂, MnO(OH), Fe(OH)₂ und Fe(OH)₃. Geeignete Oxide sind beispielsweise Sm₂O₃, TiO₂, ZrO₂, V₂O₃, V₂O₅, CrO, Cr₂O₃, MoO₃, MnO, Mn₃O₄, Mn₂O₃, MnO₂, Mn₂O₇, FeO, Fe₂O₃, Fe₃O₄, RuO₂, RuO₄, CoO, CoO₂, Co₂O₃, Cu₂O₃, u.s.w.

Organische Salze sind beispielsweise Formiate, Acetate, Propionate, Acetylacetonate, Benzoate, Alkoholate, Naphthenate, Stearate und andere Salze mit C₂-C₂₀ Fettsäuren von Co, Mn, Ce, Ti, Zr, V, Cr, Mo, Fe, Ru, Ni, Pd, Cu und Zn.

Anorganische Salze beinhalten beispielsweise Nitrate, Sulfate, Phosphate, Carbonate und

Halogenide von V, Co, Fe, Mn, Ni, Cu, u.s.w.

Der Katalysator kann auch in Form eines Komplexes, wie etwa in EP-A1-0 824 962 beschrieben, als 2-kerniger Katalysator, mit Liganden oder verbrückt, u.s.w. eingesetzt werden.

Bevorzugt wird der Katalysator als organisches Salz, z.B. Acetat, Acetylacetonat, u.s.w., sowie als anorganisches Salz, z.B. Nitrat u.s.w. eingesetzt.

Der Katalysator kann gewünschtenfalls in fester Form auf einen Träger aufgebracht sein. Geeignete Träger sind beispielsweise Silica, Zeolith, Aktivkohle, u.s.w. oder andere poröse Träger.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren können auch Katalysatormischungen aus 2 oder mehreren Katalysatoren eingesetzt werden.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird der Katalysator bzw. die Katalysatormischung in einem Menge von 0,001 mol% bis 1 mol, bevorzugt von 0,01 bis 1 mol% und besonders bevorzugt von 0,1 bis 0,25 mol% pro mol Substrat eingesetzt.

Die katalytische Oxidation erfolgt gegebenenfalls in Anwesenheit einer Säure. Als Säure kommen starke Säuren, wie etwa H_2SO_4 , H_2SO_4/SO_3 , HNO_3 sowie andere Mineralsäuren oder Trichloroessigsäure, Trifluoressigsäure, Metansulfonsäure oder andere Sulfonsäuren in Frage. Bevorzugt wird das erfindungsgemäße Verfahren in Anwesenheit einer Säure durchgeführt, wobei H_2SO_4 als Säure besonders bevorzugt wird.

Die Menge an zugesetzter Säure beträgt 0,001 mol bis 1 mol, bevorzugt 0,01 bis 0,8 mol und besonders bevorzugt 0,1 bis 0,5 mol pro mol Substrat.

Als Oxidationsmittel dient Ozon. Ozon wird dabei bevorzugt in äquimolarer Menge, bezogen auf das Substrat eingesetzt. Es kann jedoch auch ein Überschuss an Ozon verwendet werden.

Die Reaktionstemperatur liegt bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zwischen -70 und 100°C oder bei Rückflusstemperatur, bevorzugt zwischen -20 und 70°C und besonders bevorzugt zwischen 0 und 30°C.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden das Substrat, der Katalysator und gegebenenfalls die Säure in dem entsprechenden Lösungsmittel vorgelegt und auf die gewünschte Reaktionstemperatur gebracht. Anschließend wird Ozon in das Reaktionsgemisch eingeleitet, bis die Ozonolyse beendet ist. Gegebenenfalls im Lösungsmittel verbleibendes, überschüssiges Ozon wird mit Stickstoff ausgeblasen. Danach wird das Reaktionsgemisch entweder bis zur Trockene eingedampft oder gegebenenfalls durch Abdestillieren eines Teils des Lösungsmittels eingeengt und die verbleibende Reaktionslösung bei einer Temperatur von 5 bis 100°C, bevorzugt von 10 bis 100°C und besonders bevorzugt von 15 bis 100°C in Wasser eingebracht.

Die Isolierung des Reaktionsproduktes erfolgt sodann in Abhängigkeit von dessen Aggregatzustand durch übliche Methoden, wie Extraktion, Destillation, Chromatographie, u.s.w. bei flüssigen Produkten oder Filtration, Zentrifugation, Sublimation u.s.w. bei festen Produkten.

Wird als Lösungsmittel ein Carbonsäureanhydrid oder eine Lösung eines Carbonsäureanhydrids, bevorzugt Essigsäureanhydrid, verwendet, so wird als umittelbares Reaktionsprodukt das entsprechende Diacylal erhalten.

Um zu den gewünschten Aldehyd bzw. Keton zu gelangen, muss diese als Carbonylschutzgruppe bekannte Gruppe abgespalten werden. Dies kann auf bekanntem Weg durch verschiedene Methoden erfolgen. Geeignete Methoden sind dabei der thermische Weg, durch Erhitzen, der chemische Weg und der enzymatische Weg.

Erfolgt die Abspaltung auf thermischem Weg, so wird die Reaktionslösung, die durch Einbringen des Reaktionsgemisches in Wasser erhalten wird, für einige Minuten bis zu mehreren Stunden, bevorzugt für 10 Minuten bis 12 Stunden, besonders bevorzugt für 20 Minuten bis 6 Stunden und ganz besonders bevorzugt für 30 Minuten bis 2 Stunden, bei Normaldruck auf 50 bis 100°C erhitzt, oder bei erhöhtem Druck von über 1 bar bis 200 bar, bevorzugt 2 bis 10 bar, in einem Rohrreaktor, Autoklaven, Druckreaktor, Schleifenreaktor oder sonstiger für Arbeiten unter Druck geeigneten Apparatur auf eine Temperatur über 100°C, bevorzugt auf 110 bis 150°C erhitzt und anschließend, nach dem Abkühlen, der gewünschte Aldehyd bzw. das Keton, in Abhängigkeit vom Aggregatzustand, durch oben angeführte Methoden oder durch Wasserdampfdestillation isoliert.

Die chemische Abspaltung erfolgt, wie aus dem Stand der Technik, beispielsweise aus Greene, Wuts; Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1998, bekannt ist, durch saure oder basische Hydrolyse beispielsweise mittels Mineralsäuren, saure Ionentauscher, organische Säuren, Kieselgel, Carbonate, Natron- oder Kalilauge, basische Ionentauscher u.s.w.

Die enzymatischen Variante erfolgt ebenfalls analog dem Stand der Technik, beispielsweise analog Greene, Wuts; Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1998 oder analog Tetrahedron Letters, Vol. 38, No. 46, pp. 8109 - 8112 (1997).

Das Acylal kann aber auch als solches, in Abhängigkeit vom Aggregatzustand durch obige übliche Methoden, wie etwa Filtration, Extraktion u.s.w. isoliert werden.

Das Acylal ist eine lagerstabile Verbindung, sodass es von Vorteil ist, falls das eigentliche Endprodukt nicht sofort benötigt wird, dieses in Form des entsprechenden Acylals zu lagern und erst im Bedarfsfall die Abspaltung der Schutzgruppe durchzuführen.

Eine weitere Möglichkeit ist, das Acylal in eine andere Schutzgruppe, beispielsweise durch Umsetzung mit einem Alkohol oder mit S-Verbindungen, zu überführen, wodurch zum Teil sehr wertvolle Zwischenprodukte in der Synthese von Pharmazeutika erhalten werden.

So ergibt beispielsweise die Umsetzung mit Methanol oder Ethanol die entsprechenden Dialkoxyverbindungen. Auch diese Verbindungen können zur besseren Lagerung des eigentlichen Endproduktes verwendet werden, wobei im Bedarfsfall wiederum durch die oben beschriebenen Abspaltungsmethoden der entsprechenden Aldehyd bzw. Keton erhalten wird.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden die gewünschten aromatischen Aldehyde und Ketone in hohen Ausbeuten, mit im Vergleich zum Stand der Technik wesentlich geringerem Nebenproduktanteil, auf einfache Weise erhalten.

Besonders geeignet ist das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Benzaldehyden.

Beispiele für Benzaldehyde, die erfindungsgemäß in vorteilhafter Weise hergestellt werden können sind:

2-Brombenzaldehyd, 3-Brombenzaldehyd, 4-Brombenzaldehyd, 2,3-Dibrombenzaldehyd, 2,4-Dibrombenzaldehyd, 2,6-Dibrombenzaldehyd, 3,4-Dibrombenzaldehyd, 3,5-Dibrombenzaldehyd, 2,4,6-Tribrombenzaldehyd, 2,3,5-Tribrombenzaldehyd, 2,3,6-Tribrombenzaldehyd, 2-Fluorbenzaldehyd, 3-Fluorbenzaldehyd, 4-Fluorbenzaldehyd, 2,3-Difluorbenzaldehyd, 2,4-Difluorbenzaldehyd, 2,6-Difluorbenzaldehyd, 3,4-Di-Fluorbenzaldehyd, 3,5-Di-Fluorbenzaldehyd, 2,4,6-Tri-Fluorbenzaldehyd, 2,6-Di-Fluorbenzaldehyd, 2,3,5-Tri-Fluorbenzaldehyd, 2,3,6-Tri-Fluorbenzaldehyd, 2-Chlorbenzaldehyd, 3-Chlorbenzaldehyd, 4-Chlorbenzaldehyd, 2,3-Dichlorbenzaldehyd, 2,4-Dichlorbenzaldehyd, 2,6-Dichlorbenzaldehyd, 3,4-Dichlorbenzaldehyd, 3,5-Dichlorbenzaldehyd, 2,4,6-Trichlorbenzaldehyd, 2,6-Dichlorbenzaldehyd, 2,3,5-Trichlorbenzaldehyd, 2,3,6-Trichlorbenzaldehyd, 2-Iodbenzaldehyd, 3-Iodbenzaldehyd, 4-Iodbenzaldehyd, 2,3-Diiodbenzaldehyd, 2,4-Diiodbenzaldehyd, 2,6-Diiodbenzaldehyd, 3,4-Diiodbenzaldehyd, 3,5-Diiodbenzaldehyd, 2,4,6-Triiodbenzaldehyd, 2,6-Diiodbenzaldehyd, 2,3,5-Triiodbenzaldehyd, 2,3,6-Triiodbenzaldehyd, 2-Methoxybenzaldehyd, 3-Methoxybenzaldehyd, 4-Methoxybenzaldehyd, 2,3-Dimethoxybenzaldehyd, 2,4-Dimethoxybenzaldehyd, 2,6-Di-Methoxybenzaldehyd, 3,5-Dimethoxybenzaldehyd, 2,4,6-Trimethoxybenzaldehyd, 2,6-Dimethoxybenzaldehyd, 2,3,5-Trimethoxybenzaldehyd, 2,3,6-Trimethoxybenzaldehyd, 2-Ethoxybenzaldehyd, 3-Ethoxybenzaldehyd, 4-Ethoxybenzaldehyd, 2,3-Diethoxybenzaldehyd, 2,4-Diethoxybenzaldehyd, 2,6-Diethoxybenzaldehyd, 3,4-Diethoxybenzaldehyd, 3,5-Diethoxybenzaldehyd, 2,4,6-Triethoxybenzaldehyd, 2,3,5-Triethoxybenzaldehyd, 2,3,6-Triethoxybenzaldehyd, 2-Nitrobenzaldehyd, 3-Nitrobenzaldehyd, 4-Nitrobenzaldehyd, 2,3-Dinitrobenzaldehyd, 2,4-Dinitrobenzaldehyd, 2,6-Dinitrobenzaldehyd, 3,4-Dinitrobenzaldehyd, 3,5-Dinitrobenzaldehyd, 2,4,6-Trinitrobenzaldehyd, 2,3,5-Trinitrobenzaldehyd, 2,3,6-Trinitrobenzaldehyd, 2-Cyanobenzaldehyd, 3-Cyanobenzaldehyd, 4-Cyanobenzaldehyd, 2,3-Dicyanobenzaldehyd, 2,4-Dicyanobenzaldehyd, 2,6-Dicyanobenzaldehyd, 3,4-Dicyanobenzaldehyd, 3,5-Dicyanobenzaldehyd, 2,4,6-Tricyanobenzaldehyd, 2,3,5-Tricyanobenzaldehyd, 2,3,6-Tricyanobenzaldehyd, 2-Trifluormethylbenzaldehyd, 3-Trifluormethylbenzaldehyd, 4-Trifluormethylbenzaldehyd, 2,3-Di-Trifluormethylbenzaldehyd, 2,4-Di-Trifluormethylbenzaldehyd, 2,6-Di-Trifluormethylbenzaldehyd, 3,4-Di-Trifluormethylbenzaldehyd, 3,5-Di-Trifluormethylbenzaldehyd, 2,4,6-Tri-Trifluormethylbenzaldehyd, 2,3,5-Tri-Trifluormethylbenzaldehyd, 2,3,6-Tri-Trifluormethylbenzaldehyd, 2-Methylbenzaldehyd, 3-Methylbenzaldehyd, 4-Methylbenzaldehyd, 2,3-Dimethylbenzaldehyd, 2,4-Dimethylbenzaldehyd, 2,6-Di-Methylbenzaldehyd, 3,4-Dimethylbenzaldehyd, 3,5-Dimethylbenzaldehyd, 2,4,6-Trimethylbenzaldehyd, 2,3,5-Trimethylbenzaldehyd, 2,3,6-Trimethylbenzaldehyd, 2-Ethylbenzaldehyd, 3-Ethylbenzaldehyd, 4-Ethylbenzaldehyd, 2,3-Diethylbenzaldehyd, 2,4-Diethylbenzaldehyd, 2,6-Diethylbenzaldehyd, 3,4-Diethylbenzaldehyd, 3,5-Diethylbenzaldehyd, 2,4,6-Triethylbenzaldehyd, 2,3,5-Triethylben-

aldehyd, 2,3,6-Triethylbenzaldehyd, 2-Aminobenzaldehyd, 3-Aminobenzaldehyd, 4-Aminobenzaldehyd, 2,3-Diaminobenzaldehyd, 2,4-Diaminobenzaldehyd, 2,6-Diaminobenzaldehyd, 3,4-Diaminobenzaldehyd, 3,5-Diaminobenzaldehyd, 2,4,6-Triaminobenzaldehyd, 2,3,5-Triaminobenzaldehyd, 2,3,6-Triaminobenzaldehyd, 4-tert-Butylbenzaldehyd, 3-tert-Butylbenzaldehyd, 3,5-Di-tert-Butylbenzaldehyd, 4-Hydroxy-3,5-di-tert-Butylbenzaldehyd, 4-Fluor-3,5-Di-tert-Butylbenzaldehyd, 2-Chlor-4-tert-Butylbenzaldehyd, 2-Fluor-Di-tert-Butylbenzaldehyd, 4-Hydroxy-3,5-di-Nitrobenzaldehyd, 4-Fluor-3,5-Di-Nitrobenzaldehyd, 2-Chlor-4-Nitrobenzaldehyd, 2-Fluor-Di-Nitrobenzaldehyd, 2-Hydroxy-5-Nitrobenzaldehyd, 3-Nitro-5-Trifluormethylbenzaldehyd, 4-Hydroxy-3,5-di-Brombenzaldehyd, 4-Fluor-3,5-Di-Brombenzaldehyd, 2-Chlor-4-Brombenzaldehyd, 2-Fluor-Di-Brombenzaldehyd, 2-Hydroxy-5-Brombenzaldehyd, 3-Brom-5-Trifluormethylbenzaldehyd, 4-Hydroxy-3,5-di-Chlorbenzaldehyd, 4-Fluor-3,5-Di-Chlorbenzaldehyd, 2-Fluor-Di-Chlorbenzaldehyd, 2-Hydroxy-5-Chlorbenzaldehyd, 3-Chlor-5-Trifluormethylbenzaldehyd, 4-Hydroxy-3,5-di-Fluorbenzaldehyd, 2-Chlor-4-Fluorbenzaldehyd, 2-Hydroxy-5-Fluorbenzaldehyd, 3-Fluor-5-Trifluormethylbenzaldehyd

15

Beispiel 1: 4-Brombenzaldehyd

20

In einem 100 ml Doppelmantelgefäß wurden 200 ml Essigsäureanhydrid, 0,24 g Mangan(II)acetat, 9,8 g Schwefelsäure und 34,1 g 4-Bromtoluol vorgelegt. Es wurde auf 16°C abgekühl und 10,0 g Ozon in einem Zeitraum von 75 Minuten eingeleitet.

25

Nach beendeter Ozonolyse wurde mit Stickstoff das im Lösungsmittel vorhandene überschüssige Ozon ausgeblasen. Danach wurden 100 ml Essigsäureanhydrid abdestilliert und die verbleibenden 100ml der Reaktionslösung in 500 ml Wasser bei Raumtemperatur eingetropft und anschließend auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wurde der kristalline Niederschlag filtriert.

Ausbeute: 27,0 g (73% d. Th.) 4-Brombenzaldehyd

Die Mutterlauge wurde mit 200 ml gesättigter NaCl Lösung versetzt und 2 mal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert.

Ausbeute gesamt: 31,5 g (85% d. Th.) 99% reiner 4-Brombenzaldehyd

30

Beispiel 2: 4-Brombenzaldehyd

35

In einem 100 ml Doppelmantelgefäß wurden 200 ml Essigsäureanhydrid, 0,24 g Mangan(III)acetat, 9,8 g Schwefelsäure und 32,1 g 4-Bromtoluol vorgelegt. Es wurde auf 16°C abgekühl und 10,0 g Ozon in einem Zeitraum von 75 Minuten eingeleitet.

40

Nach beendeter Ozonolyse wurde mit Stickstoff das im Lösungsmittel vorhandene Ozon ausgeblasen. Danach wurden 100 ml Essigsäureanhydrid abdestilliert, die verbleibenden 100ml der Reaktionslösung in 200 ml Wasser bei Raumtemperatur eingetropft und anschließend auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wurde der kristalline Niederschlag filtriert, die Mutterlauge mit MTBE 3 malig extrahiert und die Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute gesamt: 35,2 g (95% d. Th.) 99% reiner Aldehyd

Beispiel 3: 4-Brombenzaldehyd

45

In einem 100 ml Doppelmantelgefäß wurden 200 ml Essigsäureanhydrid, 0,24 g Mangan(II)acetat, 9,8 g Schwefelsäure und 32,1 g 4-Bromtoluol vorgelegt. Es wurde auf 16°C abgekühl und 10,0 g Ozon in einem Zeitraum von 75 Minuten eingeleitet.

50

Nach beendeter Ozonolyse wurde mit Stickstoff das im Lösungsmittel vorhandene Ozon ausgeblasen. Danach wurden 100 ml Essigsäureanhydrid abdestilliert und die verbleibenden 100ml der Reaktionslösung in 200 ml Wasser bei Raumtemperatur eingetropft und auf 100°C erhitzt. Der Aldehyd wurde mittels Wasserdampfdestillation aus der Reaktionslösung abdestilliert.

Ausbeute gesamt: 30,8 g (83% d. Th.) 99% reiner Aldehyd

55

Eine Analyse des Destillationsrückstandes ergab, dass der Destillationsrückstand die verbleibenden 17% an Produkt enthielt.

Beispiel 4: 4-Brombenzaldehyd

In einem 100 ml Doppelmantelgefäß wurden 200 ml Essigsäureanhydrid, 0,24 g Mangan(II)acetat, 9,8 g Schwefelsäure und 34,1 g 4-Bromtoluol vorgelegt. Es wurde auf 16°C abgekühlt und 10,0 g Ozon in einem Zeitraum von 75 Minuten eingeleitet.

Nach beendeter Ozonolyse wurde mit Stickstoff das im Lösungsmittel vorhandenes Ozon ausblasen. Danach wurden 100 ml Essigsäureanhydrid abdestilliert und die verbleibenden 100ml der Reaktionslösung in 300 ml Wasser bei Siedetemperatur eingetropft und 1 Stunde lang bei Siedetemperatur gerührt. Nach dem Erkalten der Reaktionslösung wurde mit jeweils 200 ml MTBE 2 Mal extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute gesamt: 30,8g (83% d. Th.) 99% reiner p-Brombenzaldehyd

Beispiel 5: 4-tert-Butylbenzaldehyd

In einem 100 ml Doppelmantelgefäß wurden 200 ml Essigsäureanhydrid, 0,24 g Mangan(II)acetat, 9,8 g Schwefelsäure und 14,8 g 4-tert-Butyltoluol vorgelegt. Es wurde auf 16°C abgekühlt und 5,25 g Ozon in einem Zeitraum von 95 Minuten eingeleitet.

Nach beendeter Ozonolyse wurde mit Stickstoff das im Lösungsmittel vorhandene Ozon ausblasen. Danach wurden 100 ml Essigsäureanhydrid abdestilliert und die verbleibenden 100 ml der Reaktionslösung in 500 ml Wasser bei Raumtemperatur eingetropft und mit Dichlormethan 2 mal extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 92% d. Th

Analyse GC: (10% 4-tert-Butyltoluol; 90% 4-tert-Butylbenzaldehyd)

Beispiel 6: 4-Brombenzaldehyddiacetat (4-Brombenzaldehydacylal)

In einem 100 ml Doppelmantelgefäß wurden 200 ml Essigsäureanhydrid, 0,24 g Mangan(II)acetat, 9,8 g Schwefelsäure und 34,1 g 4-Bromtoluol vorgelegt. Es wurde auf 16°C abgekühlt und 10,0 g Ozon in einem Zeitraum von 75 Minuten eingeleitet.

Nach beendeter Ozonolyse wurde mit Stickstoff das im Lösungsmittel vorhandene Ozon ausblasen. Danach wurden 100 ml Essigsäureanhydrid abdestilliert und die verbleibenden 100ml der Reaktionslösung in 500 ml Wasser bei Raumtemperatur eingebracht und der kristalline Niederschlag filtriert. Die Mutterlauge wurde mit je 50 ml Dichlormethan dreimalig extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: > 98% d. Th 4-Brombenzaldehyddiacetat in 99% Reinheit

Beispiel 7: p-Brombenzaldehyddimethylacetal

In einem 50 ml Einhalskolben wurden 20 ml Methanol, 10g p-Brombenzaldehyddiacetat, hergestellt nach Beispiel 6, und 0,8 g Schwefelsäure vorgelegt. Es wurde für 1 Stunde auf Siedetemperatur erhitzt. Nach dem Erkalten der Reaktionslösung wurde mit je 20 ml ges. Natriumhydrogebcarbonatlösung 2 Mal gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden mit THF extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet. Eine Analyse des Tetrahydrofuran-Extraktes ergab 99% p-Brombenzaldehyddimethylacetal.

Beispiel 8: 4-tert-Butylbenzaldehyddiacetat (4-tert-Butylbenzaldehydacylal)

In einem 100 ml Doppelmantelgefäß wurden 200 ml Essigsäureanhydrid, 0,25 g Mangan(II)acetat, 4,8 g Schwefelsäure und 14,1 g 4-tert-Butyltoluol vorgelegt. Es wurde auf 16°C abgekühlt und eine äquimolare Menge an Ozon in einem Zeitraum von 20 Minuten eingeleitet.

Nach beendeter Ozonolyse wurde mit Stickstoff das im Lösungsmittel vorhandene Ozon ausblasen. Danach wurden 100 ml Essigsäureanhydrid abdestilliert und die verbleibenden 100 ml der Reaktionslösung in 200 ml Wasser bei Raumtemperatur eingebracht. Der kristalline Nieder-

schlag wurde abfiltriert, die Mutterlauge mit je 50 ml Dichlormethan dreimalig extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: > 98% d. Th; 4-tert.-Butylbenzaldehyddiacetat in 99% Reinheit

5 Beispiel 9: **3,4-Dichlorbenzaldehyd**

In einem 100 ml Doppelmantelgefäß wurden 200 ml Essigsäureanhydrid, 0,24 g Mangan(II)acetat, 9,8 g Schwefelsäure und 34,5 g 3,4-Dichlortoluol vorgelegt. Es wurde auf 16°C abgekühlt und 10,0 g Ozon in einem Zeitraum von 75 Minuten eingeleitet.

10 Nach beendeter Ozonolyse wurde mit Stickstoff das im Lösungsmittel vorhandene Ozon ausgeblassen. Danach wurden 100 ml Essigsäureanhydrid abdestilliert und die verbleibenden 100 ml der Reaktionslösung in 250 ml Wasser bei Raumtemperatur eingetropft und auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der kristalline Niederschlag filtriert.

Ausbeute: 89% 3,4-Dichlorbenzaldehyd (98% Reinheit)

15 Beispiel 10: **3,4-Difluorbenzaldehyd**

In einem 100 ml Doppelmantelgefäß wurden 200 ml Essigsäureanhydrid, 0,05 g Mangan(II)acetat, 1,91 g Schwefelsäure und 14,1 g Difluortoluol vorgelegt. Es wurde auf 16°C abgekühlt und 2,0 g Ozon in einem Zeitraum von 30 Minuten eingeleitet.

20 Nach beendeter Ozonolyse wurde mit Stickstoff das im Lösungsmittel vorhandene Ozon ausgeblassen. Danach wurden 100 ml Essigsäureanhydrid abdestilliert und die verbleibenden 100 ml der Reaktionslösung in 300 ml Wasser bei Raumtemperatur eingetropft und auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Dichlormethan 2 malig extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das nicht umgesetzte Substrat wurde abdestilliert und es wurde ein leicht gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 92% 3,4-Difluorbenzaldehyd (97% Reinheit)

30 Beispiel 11: **3,4-Dichlorbenzaldehyddiacetat**

In einem 100 ml Doppelmantelgefäß wurden 200 ml Essigsäureanhydrid, 0,12 g Mangan(II)acetat, 9,8 g Schwefelsäure und 16,1 g 2,4-Dichlortoluol vorgelegt. Es wurde auf 16°C abgekühlt und 5,26 g Ozon in einem Zeitraum von 70 Minuten eingeleitet.

35 Nach beendeter Ozonolyse wurde mit Stickstoff das im Lösungsmittel vorhandene Ozon ausgeblassen. Danach wurde der kristalline Niederschlag filtriert. Die Reaktionslösung wurde mit je 50 ml Dichlormethan dreimalig extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 90,5% 3,4-Dichlorbenzaldehyddiacetat

40 Beispiel 12: **3,4-Difluorbenzaldehyddiacetat**

In einem 100 ml Doppelmantelgefäß wurden 200 ml Essigsäureanhydrid, 0,05 g Mangan(II)acetat, 1,91 g Schwefelsäure und 15,0 g 3,4-Difluortoluol vorgelegt. Es wurde auf 16°C abgekühlt und 2,0 g Ozon in einem Zeitraum von 30 Minuten eingeleitet.

45 Nach beendeter Ozonolyse wurde mit Stickstoff das im Lösungsmittel vorhandene Ozon ausgeblassen. Danach wurden 100 ml Essigsäureanhydrid abdestilliert mit Dichlormethan 2 malig extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 95% d. Th. 3,4-Difluorbenzaldehyddiacetat

50 Beispiel 13: **3-Chlorbenzaldehyd**

In einem 100 ml Doppelmantelgefäß wurden 200 ml Essigsäureanhydrid, 0,08 g Cer(III)acetat, 4,9 g Schwefelsäure und 12,65 g 3-Chlortoluol vorgelegt. Es wurde auf 16°C abgekühlt und 5,15 g Ozon in einem Zeitraum von 75 Minuten eingeleitet.

Nach beendeter Ozonolyse wurde mit Stickstoff das im Lösungsmittel vorhandene Ozon ausgeblasen. Danach wurden 100 ml Essigsäureanhydrid abdestilliert und die verbleibenden 100 ml der Reaktionslösung in 400 ml Wasser bei Raumtemperatur eingebracht und auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Dichlormethan 2 mal extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

5 Ausbeute 93% d. Th. 3-Chlorbenzaldehyd

Beispiel 14: Acetophenon

10 In einem 50 ml Doppelmantelgefäß wurden 50 ml eines organischen Lösungsmittels (oder Gemische davon), 200 mg Ethylbenzol und in etwa 20 mg eines Übergangsmetallkatalysators (siehe Tabelle) vorgelegt und auf 25 bis 5°C abgekühlt. Danach wurde ein Sauerstoff/Ozongemisch (11g Ozongehalt) bei guter Rührung durchgeleitet. Nach beendeter Ozonolyse wurde mit Stickstoff das restliche Ozon ausgeblasen. Eine Analyse des Reaktionsgemisches ergab in Durchschnitt folgende Werte:

15 92% Acetophenon, 5% 1-Methyl-benzyl-acetat, 3% 1-Phenylethanol
 Folgende Katalysatoren und Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische wurden verwendet:

	Katalysatoren	Lösungsmittel
20	Ni(II)OAc ₂	CH ₃ COOH/CH ₂ Cl ₂
	Cu(II)OAc ₂	CH ₃ COOH/CH ₂ Cl ₂
25	Co(II)AcO ₂	CH ₃ COOH/CH ₂ Cl ₂
	Ce(III)AcO ₃	CH ₃ COOH/CH ₂ Cl ₂
	Mn(III)AcO ₃	CH ₃ COOH/CH ₂ Cl ₂
30	Mn(II)AcO ₂	CH ₃ COOH/CH ₂ Cl ₂
	BiPyrPd(II)Cl ₂	CH ₃ COOH/CH ₂ Cl ₂
35	Ni(II)OAc ₂	CH ₃ COOH
	Cu(II)OAc ₂	CH ₃ COOH
	Co(II)AcO ₂	CH ₃ COOH
40	Ce(III)AcO ₃	CH ₃ COOH
	Mn(III)AcO ₃	CH ₃ COOH
	Mn(II)AcO ₂	CH ₃ COOH
	BiPyrPd(II)Cl ₂	CH ₃ COOH
45	Ni(II)OAc ₂	MeOH
	Cu(II)OAc ₂	MeOH
	Co(II)AcO ₂	MeOH
50	Ce(III)AcO ₃	MeOH
	Mn(III)AcO ₃	MeOH
	Mn(II)AcO ₂	MeOH
	BiPyrPd(II)Cl ₂	MeOH

55

Beispiel 15: Umsetzung von 10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carbonsäureamid

In einem 100 ml Doppelmantelgefäß wurden 200 ml Essigsäureanhydrid, 0,2 g Mangan(II)acetat, 1,2 g Schwefelsäure und 2 g 10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carbonsäureamid vorgelegt. Es wurde auf 16°C abgekühlt und Ozon eingeleitet.

Nach beendeter Ozonolyse wurde mit Stickstoff das im Lösungsmittel vorhandene Ozon ausgeblassen. Danach wurde die Reaktionslösung langsam in 100 ml Wasser eingetropft und 1 Stunde lang gerührt.

Eine Analyse der Reaktionslösung mittels HPLC ergab > 99% Umsetzung von 10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carbonsäureamid.

Beispiel 16: chemische Umsetzung von p-Brombenzaldehyddiacetat zu p-Brombenzaldehyd

In einem 20 ml Reaktionsgefäß wurden jeweils p-Brombenzaldehyddiacetat, hergestellt nach Beispiel 6, vorgelegt und mit den in nachstehender Tabelle angeführten Reagenzien bei 25°C umgesetzt. Die Reaktionen wurden mittels Gaschromatographie analysiert.

Resultate und Reaktionsbedingungen und Umsetzungen sind der Tabelle zu entnehmen.

	Nr.	Lösungsmittel	Reag.	Aldehyd [%]	Diacetat [%]	Monoacetat [%]	Andere [%]
15	1	THF	K ₂ CO ₃	38	45	17	-
20	2	MeOH	K ₂ CO ₃	84	0	16	-
25	3	MeOH	Lewatit	44	44	12	-
30	4	MeOH	H ₂ SO ₄	83	0	17	-
35	5	MeOH	Amberlyst	82	0	18	-
40	6	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	Kieselgel	5,9	80,2	14	-
	7	Heptan/H ₂ O	K ₂ CO ₃	17	67	16	-
	8	Heptan/H ₂ O	NaOH	38	44	18	-
	9	Ether/ H ₂ O	Na ₂ CO ₃	12	71	17	-
	10	MeOH	HNO ₃	85	0	15	-
	11	MeOH	TFA	46	22	14	18
	12	CCl ₄ / H ₂ O	TFA	75	5	16	4

Beispiel 17: enzymatische Umsetzung von p-Brombenzaldehyddiacetat zu p-Brombenzaldehyd

In einem 20 ml Reaktionsgefäß wurden das zu entschützende Diacylal in einer Pufferlösung oder in reinem Wasser suspendiert und bei 25°C jeweils eine definierte Enzymmenge zugegeben. Die Lösung wurde mittels Gaschromatographie analysiert. (siehe Tabelle)

	Nr.	Lösungsmittel	LIPASE	Aldehyd [%]	Diacetat [%]	Monoacetat [%]
50	1	Puffer pH 7,02	CE Amano 5	86	14	-
55	2	Puffer pH 7,02	PBH Lot. SO 35-001	84	16	-

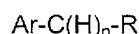
Nr.	Lösungsmittel	LIPASE	Aldehyd [%]	Diacetat [%]	Monoacetat [%]
5	3 Puffer pH 7,02	PL Lot. P-2-2	86	14	-
	4 Puffer pH 7,02	Lot. AO065	84	16	-
	5 H ₂ O	CE Amano 5	45	45	10
	6 H ₂ O/Na ₂ CO ₃	CE Amano 5	82	18	-

10

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur katalytischen Oxidation von alkylaromatischen Verbindungen der Formel (I)

15



in der Ar einen aromatischen oder heteroaromatischen 5er- oder 6er-Ring oder ein aromatisches oder heteroaromatisches Ringsystem mit bis zu 20 C-Atomen bedeutet, wobei Ar gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C₁-C₆-Alkyl oder -Alkoxy, Halogen, NO₂, NR₁R₂ mit R₁ und R₂ unabhängig voneinander H oder C₁-C₄-Alkyl, CN, OH, Phenyl, Ketogruppen, Sulphonsäuregruppen, Sulfonylchlorid, Silylreste, Siloxy oder Siloxansubstituenten substituiert oder mit einer C₁-C₆-Alkylgruppe, bei der bis zu 2 C-Atome durch ein Heteroatom ersetzt werden können, anelliert sein kann,

25

n 1 oder 2 bedeutet,

und R Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl oder -Alkenyl oder Phenyl bedeutet, oder gemeinsam mit Ar gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl oder -Alkoxy, Halogen, NO₂, NR₁R₂, mit R₁ und R₂ unabhängig voneinander H oder C₁-C₄-Alkyl; CN, OH, Phenyl, Ketogruppen oder Sulphonsäuregruppen substituiertes Ringsystem, das ein oder mehrere gegebenenfalls substituierte Heteroatome enthalten kann, bildet, zu den korrespondierenden aromatischen Aldehyden und Ketonen,

dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel (I) in einem Lösungsmittel aus der Gruppe der C₁-C₆-Mono- oder Dicarbonsäuren oder deren Anhydride, Ester, Wasser, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Cyclohexan, Hexan, Amide oder Ether, Acetonitril oder C₁-C₆-Alkohole oder Silicone, Siliconöle, chemisch inerte hochsiedende Lösungsmittel oder Gemische davon, mit Ozon in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators und gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure bei einer Temperatur zwischen -70°C und 100°C oder unter Rückflußbedingungen zu dem entsprechenden Aldehyd oder Keton oxidiert wird, das sodann aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird, wobei bei Verwendung eines Anhydrids als Lösungsmittel zuerst das korrespondierende Diacylal erhalten wird, das durch thermische, chemische oder enzymatische Hydrolyse in den entsprechenden Aldehyd oder Keton überführt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel (I) Ar einen Phenyl-, Naphthyl-, Anthracen-, Pyridin-, Imidazol- oder Chinolinring bzw. -ringsystem bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO₂, OH, CN, Phenyl oder NH₂ substituiert oder mit einer C₄-Alkylgruppe, bei der gegebenenfalls zwei C-Atome durch O ersetzt sein könne, anelliert sein kann,

n gleich 1 ist und R Wasserstoff, einen linearen, verzweigten oder cyclischen C₁ bis C₁₀-Alkyrest, Phenyl, Benzyl bedeutet oder R gemeinsam mit Ar einen gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl oder -Alkoxy, Halogen, NO₂, NR₁R₂, mit R₁ und R₂ unabhängig voneinander H oder C₁-C₄-Alkyl; CN, OH, Phenyl, Ketogruppen oder Sulphonsäuregruppen substituiertes Ringsystem, das ein oder mehrere gegebenenfalls substituierte Heteroatome enthalten kann, bildet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Benzaldehyde aus der Gruppe 2-Brombenzaldehyd, 3-Brombenzaldehyd, 4-Brombenzaldehyd, 2,3-Dibrombenzaldehyd,

2,4-Dibrombenzaldehyd, 2,6-Dibrombenzaldehyd, 3,4-Dibrombenzaldehyd, 3,5-Dibrombenzaldehyd, 2,4,6-Tribrombenzaldehyd, 2,3,5-Tribrombenzaldehyd, 2,3,6-Tribrombenzaldehyd, 2-Fluorbenzaldehyd, 3-Fluorbenzaldehyd, 4-Fluorbenzaldehyd, 2,3-Difluorbenzaldehyd, 2,4-Difluorbenzaldehyd, 2,6-Difluorbenzaldehyd, 3,4-Di-Fluorbenzaldehyd, 3,5-Difluorbenzaldehyd, 2,4,6-Tri-Fluorbenzaldehyd, 2,6-Di-Fluorbenzaldehyd, 2,3,5-Trifluorbenzaldehyd, 2,3,6-Tri-Fluorbenzaldehyd, 2-Chlorbenzaldehyd, 3-Chlorbenzaldehyd, 4-Chlorbenzaldehyd, 2,3-Dichlorbenzaldehyd, 2,4-Dichlorbenzaldehyd, 2,6-Dichlorbenzaldehyd, 3,4-Dichlorbenzaldehyd, 3,5-Dichlorbenzaldehyd, 2,4,6-Trichlorbenzaldehyd, 2,6-Dichlorbenzaldehyd, 2,3,5-Trichlorbenzaldehyd, 2,3,6-Trichlorbenzaldehyd, 2-Iodbenzaldehyd, 3-Iodbenzaldehyd, 4-Iodbenzaldehyd, 2,3-Diiodbenzaldehyd, 2,4-Diiodbenzaldehyd, 2,6-Diiodbenzaldehyd, 3,4-Diiodbenzaldehyd, 3,5-Diiodbenzaldehyd, 2,4,6-Triiodbenzaldehyd, 2,6-Diiodbenzaldehyd, 2,3,5-Triiodbenzaldehyd, 2,3,6-Triiodbenzaldehyd, 2-Methoxybenzaldehyd, 3-Methoxybenzaldehyd, 4-Methoxybenzaldehyd, 2,3-Dimethoxybenzaldehyd, 2,4-Dimethoxybenzaldehyd, 2,6-Di-Methoxybenzaldehyd, 3,4-Di-Methoxybenzaldehyd, 3,5-Dimethoxybenzaldehyd, 2,4,6-Trimethoxybenzaldehyd, 2,6-Dimethoxybenzaldehyd, 2,3,5-Trimethoxybenzaldehyd, 2,3,6-Trimethoxybenzaldehyd, 2-Ethoxybenzaldehyd, 3-Ethoxybenzaldehyd, 4-Ethoxybenzaldehyd, 2,3-Diethoxybenzaldehyd, 2,4-Diethoxybenzaldehyd, 2,6-Diethoxybenzaldehyd, 3,4-Diethoxybenzaldehyd, 3,5-Diethoxybenzaldehyd, 2,4,6-Triethoxybenzaldehyd, 2,3,5-Triethoxybenzaldehyd, 2,3,6-Triethoxybenzaldehyd, 2-Nitrobenzaldehyd, 3-Nitrobenzaldehyd, 4-Nitrobenzaldehyd, 2,3-Dinitrobenzaldehyd, 2,4-Dinitrobenzaldehyd, 2,6-Dinitrobenzaldehyd, 3,4-Dinitrobenzaldehyd, 3,5-Dinitrobenzaldehyd, 2,4,6-Trinitrobenzaldehyd, 2,3,5-Trinitrobenzaldehyd, 2,3,6-Trinitrobenzaldehyd, 2-Cyanobenzaldehyd, 4-Cyanobenzaldehyd, 2,3-Dicyanobenzaldehyd, 2,4-Dicyanobenzaldehyd, 2,6-Dicyanobenzaldehyd, 3,4-Dicyanobenzaldehyd, 3,5-Dicyanobenzaldehyd, 2,4,6-Tricyanobenzaldehyd, 2,3,5-Tricyanobenzaldehyd, 2,3,6-Tricyanobenzaldehyd, 2-Trifluormethylbenzaldehyd, 3-Trifluormethylbenzaldehyd, 4-Trifluormethylbenzaldehyd, 2,3-Di-Trifluormethylbenzaldehyd, 2,4-Di-Trifluormethylbenzaldehyd, 2,6-Di-Trifluormethylbenzaldehyd, 3,4-Di-Trifluormethylbenzaldehyd, 3,5-Di-Trifluormethylbenzaldehyd, 2,4,6-Tri-Trifluormethylbenzaldehyd, 2,3,6-Tri-Trifluormethylbenzaldehyd, 2-Methylbenzaldehyd, 3-Methylbenzaldehyd, 4-Methylbenzaldehyd, 2,3-Dimethylbenzaldehyd, 2,4-Dimethylbenzaldehyd, 2,6-Dimethylbenzaldehyd, 3,4-Dimethylbenzaldehyd, 3,5-Dimethylbenzaldehyd, 2,4,6-Trimethylbenzaldehyd, 2,3,5-Trimethylbenzaldehyd, 2,3,6-Trimethylbenzaldehyd, 2-Ethylbenzaldehyd, 3-Ethylbenzaldehyd, 4-Ethylbenzaldehyd, 2,3-Diethylbenzaldehyd, 2,4-Diethylbenzaldehyd, 2,6-Diethylbenzaldehyd, 3,4-Diethylbenzaldehyd, 3,5-Diethylbenzaldehyd, 2,4,6-Triethylbenzaldehyd, 2,3,5-Triethylbenzaldehyd, 2,3,6-Triethylbenzaldehyd, 2-Aminobenzaldehyd, 3-Aminobenzaldehyd, 4-Aminobenzaldehyd, 2,3-Diaminobenzaldehyd, 2,4-Diaminobenzaldehyd, 2,6-Diaminobenzaldehyd, 3,4-Diaminobenzaldehyd, 3,5-Diaminobenzaldehyd, 2,4,6-Triaminobenzaldehyd, 2,3,5-Triaminobenzaldehyd, 2,3,6-Triaminobenzaldehyd, 4-tert-Butylbenzaldehyd, 3-tert-Butylbenzaldehyd, 3,5-Di-tert-Butylbenzaldehyd, 4-Hydroxy-3,5-di-tert-Butylbenzaldehyd, 4-Fluor-3,5-Di-tert-Butylbenzaldehyd, 2-Chlor-4-tert-Butylbenzaldehyd, 2-Fluor-Di-tert-Butylbenzaldehyd, 4-Hydroxy-3,5-di-Nitrobenzaldehyd, 4-Fluor-3,5-Di-Nitrobenzaldehyd, 2-Chlor-4-Nitrobenzaldehyd, 2-Fluor-Di-Nitrobenzaldehyd, 2-Hydroxy-5-Nitrobenzaldehyd, 3-Nitro-5-Trifluormethylbenzaldehyd, 4-Hydroxy-3,5-dibrombenzaldehyd, 4-Fluor-3,5-Di-Brombenzaldehyd, 2-Chlor-4-Brombenzaldehyd, 2-Fluor-Di-Brombenzaldehyd, 2-Hydroxy-5-Brombenzaldehyd, 3-Brom-5-Trifluormethylbenzaldehyd, 4-Hydroxy-3,5-di-Chlorbenzaldehyd, 4-Fluor-3,5-Di-Chlorbenzaldehyd, 2-Fluor-Di-Chlorbenzaldehyd, 2-Hydroxy-5-Chlorbenzaldehyd, 3-Chlor-5-Trifluormethylbenzaldehyd, 4-Hydroxy-3,5-di-Fluorbenzaldehyd, 2-Chlor-4-Fluorbenzaldehyd, 2-Hydroxy-5-Fluorbenzaldehyd, 3-Fluor-5-Trifluormethylbenzaldehyd hergestellt werden.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel Essigsäure, Propionsäure, Essigsäureanhydrid, Methanol, n-Butanol, tert. Butanol oder Gemische mit Wasser oder einem chlorierten Kohlenwasserstoff eingesetzt werden.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Übergangsmetallkatalysa-

5 tor ein Katalysator basierend auf einem der Elemente Sc, Sm oder Y aus der Gruppe 3B, La oder Ce aus der Gruppe der Lanthaniden; Ti, Zr aus der Gruppe 4B, V oder Ta aus der Gruppe 5B, Cr, Mo oder W aus der Gruppe 6B, Mn oder Re aus der Gruppe 7B, Fe, Co, Ni, Pd aus der Gruppe 8B oder Cu aus der Gruppe 1B in Form eines organischen oder anorganischen Salzes, oder ein Gemisch derselben eingesetzt wird.

- 6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die katalytische Oxidation in Anwesenheit einer starken Säure aus der Gruppe H₂SO₄, H₂SO₄/SO₃, HNO₃, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder Metansulfonsäure durchgeführt wird.
- 7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die katalytische Oxidation bei einer Temperatur zwischen -20°C und +70°C durchgeführt wird.
- 8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zur Isolierung des Aldehyds oder Ketons das Reaktionsgemisch entweder zur Trockene eingedampft wird oder gegebenenfalls nach Abdestillieren eines Teils des Lösungsmittels die verbleibende Reaktionslösung in Wasser eingebracht wird und das entsprechende Aldehyd oder Keton in Abhängigkeit des Aggregatzustandes durch Extraktion, Destillation, Chromatographie, Filtration, Zentrifugation oder Sublimation erhalten wird.
- 9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass bei Verwendung eines Carbonsäureanhydrides als Lösungsmittel als direktes Verfahrensprodukt das entsprechende Diacylal erhalten wird, das entweder gleich auf thermischem, chemischem oder enzymatischem Weg in das gewünschte Endprodukt gespalten wird, oder als solches in Abhängigkeit vom Aggregatzustand isoliert wird und die Schutzgruppe erst im Bedarfsfall abgespalten wird.
- 10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Schutzgruppe durch Erhitzen des Reaktionsgemisches bei Normaldruck auf 50 bis 100°C oder bei erhöhtem Druck auf über 100°C für einige Minuten bis zu mehreren Stunden abgespalten wird, worauf das entsprechende Aldehyd oder Keton in Abhängigkeit vom Aggregatzustand durch Extraktion, Destillation, Wasserdampfdestillation Chromatographie, Filtration oder Zentrifugation isoliert wird.
- 11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Diacylal durch Reaktion mit Methanol oder Ethanol in die korrespondierende Dialkoxyverbindung überführt wird, die als solches isoliert werden kann oder durch Abspaltung der Schutzgruppe in das entsprechende Aldehyd oder Keton überführt werden kann.

35

KEINE ZEICHNUNG

40

45

50

55