

Orthoamide, LIX [1].

Formyl-aalen [Tris(diformylamino)methan] – ein neues Formylierungsmittel für aktivierte Aromaten*

Orthoamides, LIX [1].

Formyl-aalen [Tris(diformylamino)methane] – a New Formylating Reagent for Activated Aromatic Compounds

Willi Kantlehner, Erwin Haug, Oliver Scherr und Georg Ziegler

Fachbereich Chemie/Organische Chemie, Fachhochschule Aalen,
Beethovenstr. 1, D-73430 Aalen

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. W. Kantlehner.
Fax +49(0)73 61-5 76250. E-mail: willi.kantlehner@fh-aalen.de

Herrn Prof. Dr. Horst Hartmann zum 65. Geburtstag gewidmet

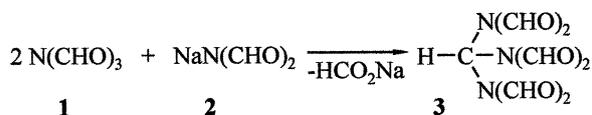
Z. Naturforsch. **57b**, 1295–1304 (2002); eingegangen am 9. September 2002

Aromatic Aldehydes, Formylation, Electrophilic Aromatic Substitution

In the presence of strong Lewis acids such as aluminum chloride or boron trichloride, formyl-aalen [tris(diformylamino)methane] (**3**) acts as a formylating reagent for aromatic alkane compounds and aromatic ethers. The orthoamide **3** delivers three formyl groups for the formylation process. Thus toluene, cumene, *tert*-butylbenzene, hexylbenzene, *o*-xylene, *p*-cymene, biphenyl, anisole, diphenylether and 1,3-dimethoxybenzene can be formylated in 1,2-dichloroethane. In these reactions, **3** and aluminum chloride should be used in a molar ratio of 1:6 to 1:9.

Einleitung

Kürzlich haben wir in mehreren Arbeiten über neuartige Formylierungsverfahren für aromatische Verbindungen berichtet [2–5]. Mit dem System Triformamid (**1**)/Aluminiumchlorid lässt sich beispielsweise Benzol mit einer Ausbeute von 34% formylieren [2]. Aus Triformamid (**1**) und Natriumdiformamid (**2**) bildet sich Formyl-aalen (**3**) [3] (Schema 1).



Schema 1.

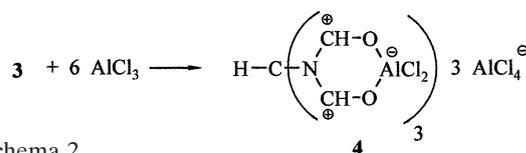
Mit Hilfe theoretischer Methoden konnte gezeigt werden, dass Oligoformylamine sowohl durch Protonensäuren als auch durch stärkere Lewis-Säuren wie Aluminiumchlorid am Sauer-

* Auszugsweise vorgetragen auf der 4. Tagung über Iminiumsalze (ImSaT-4), Stimpfach-Rechenberg (Deutschland), 14.–16. September 1999.

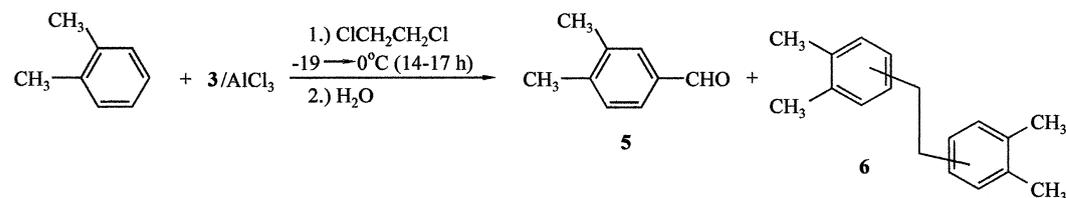
stoff einer Formylgruppe angegriffen werden [4]. Hydroxyarene, die nach den neuen Verfahren nicht formylierbar sind, können, nach ihrer Umwandlung in Arylformiate – z.B. durch Umsetzung mit Triformamid (**1**) – mit Hilfe der Bortrihalogenid-induzierten (BCl_3 , BBr_3) Fries'schen Verschiebung in 2-Hydroxy-arencarbaldehyde übergeführt werden [5].

Nachdem wir bereits geschildert haben, dass sich bei der Einwirkung von **3** auf Toluol in Gegenwart von Aluminiumchlorid Tolylaldehyd bildet [3], soll in der vorliegenden Arbeit über das Formylierungsvermögen von Formyl-aalen (**3**) für aromatische Verbindungen berichtet werden.

Unterstellt man, dass aus **3** und Aluminiumchlorid reaktive Addukte vom Typ **4** entstehen [4], so sind zur Aktivierung von **3** mindestens 6 Mol Aluminiumchlorid erforderlich (Schema 2); letztend-



Schema 2.



Schema 3.

lich könnte Formyl-aalen drei Formylgruppen auf Aromaten übertragen.

Um diese Vorstellung zu überprüfen, wurde *o*-Xylol in 1,2-Dichlorethan mit **3** in Gegenwart unterschiedlicher Mengen Aluminiumchlorid umgesetzt; daneben wurde durch Variation der Xylolmenge untersucht, ob es vorteilhaft ist, den Aromaten bei den Formylierungsreaktionen im Überschuss einzusetzen. Die Reagenzien wurden bei -10 bis -19 °C unter Rühren zugegeben. Innerhalb von 14–17 Stunden erwärmten sich die Ansätze auf *ca.* 0 °C, danach wurden sie hydrolysiert und aufgearbeitet. Die dabei erzielten Ausbeuten an 3,4-Dimethylbenzaldehyd (**5**) sind in Tab. 1 aufgeführt (Schema 3).

Tab. 1. Einfluss des Stoffmengenverhältnisses *o*-Xylol/Tris(diformylamino)methan (**3**)/Aluminiumchlorid auf die Ausbeute an 3,4-Dimethylbenzaldehyd (**5**) bei der Formylierung von *o*-Xylol in 1,2-Dichlorethan (Reaktionstemp. $-19 \rightarrow 0$ °C/14–17 h).

Versuch Nr.	Stoffmengenverhältnis			Ausbeute ^a [%]
	<i>o</i> -Xylol	3	AlCl ₃	
1	3	1	4 ^b	42
2	3	1	5	46
3	3	1	6 ^b	42
4	4	1	5 ^b	47
5	4	1	6	59
6	4	1	8	65
7	6	1	6 ^b	44
8	6	1	6	63
9	6	1	8	72
10	6	1	10	75
11	6	1	12	64 ^c
12	14	1	12	65
13	15,3 ^d	1	4	45

^a Das Reaktionsprodukt ist 3,4-Dimethylbenzaldehyd. Die Ausbeuteberechnung erfolgte unter der Annahme, dass **3** drei Formylgruppen überträgt; ^b „gealtertes“ (beim mehrmaligen Entnehmen aus dem Vorratsgefäß durch Luftfeuchtigkeit partiell hydrolysiertes) Aluminiumchlorid; ^c als Nebenprodukt werden 7% isomere 1,2-Bis(dimethylphenyl)ethane erhalten; ^d ohne 1,2-Dichlorethan, *o*-Xylol war Substrat und Lösungsmittel.

Wie die Ergebnisse zeigen, steigen die Aldehydausbeuten, wenn das Stoffmengenverhältnis **3**/Aluminiumchlorid abnimmt. Bei einem Stoffmengenverhältnis von 1:6 werden Ausbeuten um 60% erreicht, wobei es sich empfiehlt, ein Stoffmengenverhältnis *o*-Xylol/**3** von 4:1 bis 6:1 einzuhalten. Die weitere Verringerung des Stoffmengenverhältnisses **3**/Aluminiumchlorid auf 1:8 bzw. 1:10 führt zu einer nochmaligen Steigerung der Aldehydausbeuten auf 72 bzw. 75%. Wird der Aluminiumchlorid-Anteil weiter erhöht, so beteiligt sich das als Lösungsmittel dienende 1,2-Dichlorethan am Reaktionsgeschehen, indem es mit *o*-Xylol im Sinne einer Friedel-Crafts-Alkylierung zu 1,2-Bis(dimethylphenyl)ethan (**6**) reagiert (Schema 3).

Bemerkenswerterweise sinkt dabei die Aldehydausbeute, obwohl ein Xylolüberschuß vorhanden ist. Möglicherweise greift der gebildete Chlorwasserstoff ausbeutemindernd ein, indem er in Gegenwart von Aluminiumchlorid das Orthoamid **3** zersetzt. Die Vermutung könnte auch erklären, warum „gealtertes“, durch geringfügige Hydrolyse entstandenes, chlorwasserstoffhaltiges Aluminiumchlorid bei der Aldehydsynthese deutlich schlechtere Ausbeuten liefert als frisches Aluminiumchlorid (vgl. z.B. die Resultate der Versuche 7 und 8 in Tab. 1).

Das zu befriedigenden Aldehydausbeuten führende Stoffmengenverhältnis **3**/AlCl₃ von 1:6 stützt den vorgeschlagenen Formylierungsmechanismus. Auch die weitere Ausbeutesteigerung bei der Verwendung eines noch höheren Aluminiumchloridüberschusses (Stoffmengenverhältnis **3**/AlCl₃ 1:8 bzw. 1:10) kann erklärt werden. Vermutlich existieren Nebenreaktionen, in denen Aluminiumchlorid gebunden wird. Bei der Formylierungsreaktion wird Chlorwasserstoff frei, der zusammen mit Aluminiumchlorid ein supersaures System bilden kann, das in einer Gleichgewichtsreaktion z.B. Zwischenstufen wie **7** zu **8** protoniert, worauf sich ein Chloridion an den Carbeniumkohlenstoff addiert.

Da jetzt das Aluminiumatom im Ring durch das benachbarte positiv geladene Sauerstoffatom an Elektronen verarmt, lagert sich ein Molekül Aluminiumchlorid an, wobei **9** entsteht. Das Addukt **9** dürfte mit der N-protonierten Spezies **10** im Gleichgewicht vorliegen. Bei tiefen Temperaturen werden derartige Reaktionen von Bedeutung sein, da unter diesen Umständen nur wenig Chlorwasserstoff entweicht und so eine Gleichgewichtsverschiebung in Richtung **7** verhindert wird (Schema 4).

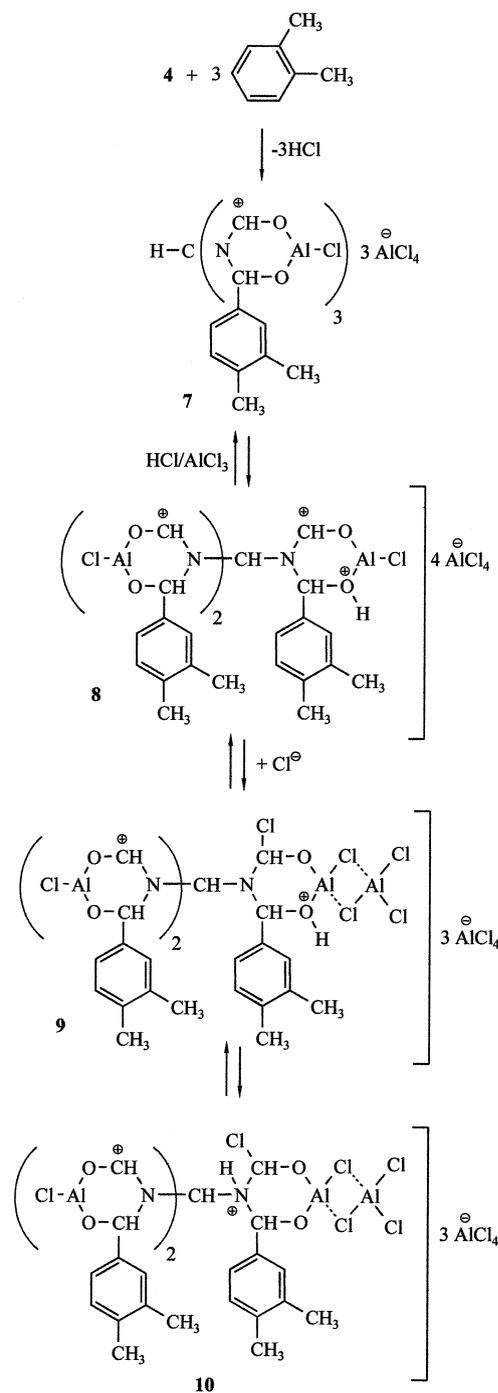
Wie die Aldehydausbeuten (72 bzw. 75%) der Versuche 9 und 10 zeigen, werden mindestens drei der sechs Formylgruppen von **3** auf aktivierte Aromaten übertragen. Würden nur zwei Formylgruppen von **3** genutzt, käme man auf Aldehydausbeuten, die über 100% lägen, was naturgemäß nicht möglich ist.

Das Formylierungsvermögen des Systems Triformamid/Aluminiumchlorid wird stark von der Art des verwendeten Lösungsmittels beeinflusst [2]. Wir untersuchten daher anhand der Formylierung von *o*-Xylol mit **3**/Aluminiumchlorid, welchen Einfluss unterschiedliche Lösungsmittel auf die Aldehydausbeuten nehmen. Dazu wurde *o*-Xylol mit **3**/Aluminiumchlorid stets im Stoffmengenverhältnis 4:1:8 im betreffenden Lösungsmittel umgesetzt. Im allgemeinen wurde dabei das Orthoamid **3** bei *ca.* -10°C zu dem Ansatz gegeben und *ca.* 15 h gerührt, wobei sich das Gemisch auf ungefähr 0°C erwärmte. Die Versuchsergebnisse sind in Tab. 2 zusammengefasst.

Nitrogruppenhaltige Lösungsmittel wie Nitromethan und Nitrobenzol unterdrücken offenbar die Formylierungsreaktion. Gleiche Beobachtungen hatten wir bereits früher bei Formylierungsversuchen mit Di- und Triformamid gemacht [2]. Vermutlich wird das Aluminiumchlorid an der Nitrogruppe ziemlich fest komplex gebunden und steht damit zur Aktivierung des Orthoamids nicht mehr zur Verfügung.

Trifluormethyl-benzol ist als Lösungsmittel ungeeignet, weil es offenbar selbst durch das Aluminiumchlorid angegriffen und möglicherweise so weit aktiviert wird, dass es mit *o*-Xylol zu nicht untersuchten Folgeprodukten – die aber keine Carbonylfunktionen enthalten – weiterreagiert.

Im Gegensatz dazu kommen 1,1,2-Trichlor-trifluorethan und Chlorbenzol grundsätzlich als Lösungsmittel für Aromatenformylierungen mit dem System **3**/Aluminiumchlorid in Betracht.



Schema 4.

Tab. 2. Umsetzung von *o*-Xylol mit Tris(diformylamino)methan (**3**)/AlCl₃ [Stoffmengenverhältnis (4:1:8)] in verschiedenen Lösungsmitteln zu 3,4-Dimethyl-benzaldehyd (**5**).

Versuch Nr.	Lösungsmittel	Reaktionsbed. Temp. [°C]/Zeit [h]	Ausbeute an 5
1	1,2-Dichlorethan	-13 → -2/14	65
2	Nitromethan	-10 → +1/17	0
3	Nitrobenzol	-10 → -1/17	0
4	α,α,α -Trifluortoluol	*	0
5	Schwefelkohlenstoff	-11 → +2/17	40
6	1,1,2-Trichlortrifluorethan	-10 → +2/16	17
7	Chlorbenzol	-9 → +1/17	31

* Bei Zugabe eines Teils des AlCl₃ bei -10 °C kam es sofort zu einem starken Temperaturanstieg. Der Kolbeninhalt wird schwarz und fest. Die Temperatur steigt sehr schnell auf über 60 °C; im Ansatz sind keine Aldehyde nachweisbar.

Schwefelkohlenstoff ist als Lösungsmittel für Formylierungen mit dem System **3**/Aluminiumchlorid noch besser geeignet. Der erste Versuch, in diesem Lösungsmittel *o*-Xylol zu formylieren, erbrachte immerhin eine Aldehydausbeute von 40%. Möglicherweise lassen sich bei Verwendung der geeigneten Lösungsmittel (1,1,2-Trichlortrifluorethan, Chlorbenzol, CS₂) die Ausbeuten durch Änderung des Stoffmengenverhältnisses **3**/Aluminiumchlorid noch steigern.

Auf den ersten Blick scheint 1,2-Dichlorethan das Lösungsmittel der Wahl zu sein, werden darin doch die höchsten Aldehydausbeuten erzielt.

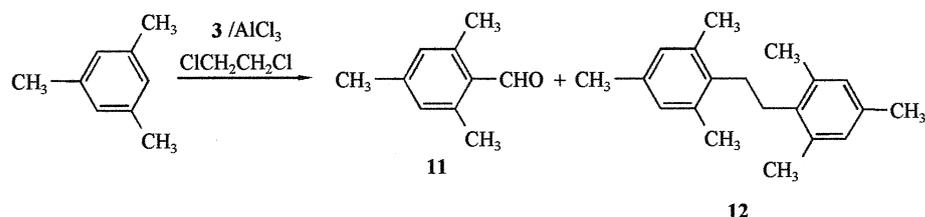
Trotz dieses Vorteils ist 1,2-Dichlorethan jedoch nicht ohne Einschränkung verwendbar, weil es in Gegenwart von überschüssigem Aluminiumchlorid mit dem Tris(diformylamino)methan um den aktivierten Aromaten konkurrieren kann (Schema 3). Diese konkurrierende, zu den Kohlenwasserstoffen **6** führende Friedel-Crafts-Alkylierung beob-

achteten wir bei dem Versuch, *o*-Xylol mit **3**/Aluminiumchlorid im Stoffmengenverhältnis 6:1:12 zu formylieren (vgl. Tab. 1, Versuch 11).

Da das Formylierungsreagenz aus **3** und Aluminiumchlorid sicher voluminöser ist als das Friedel-Crafts-Reagenz aus 1,2-Dichlorethan und Aluminiumchlorid, ist mit einer verstärkten Konkurrenz der Friedel-Crafts-Alkylierung zu rechnen, wenn ein Aromat in *o*-Stellung formyliert werden soll. Besonders deutlich sollte der Effekt bei der Formylierung von Mesitylen auftreten, weil dort die Aldehydfunktion zwischen zwei Methylgruppen eingeführt werden muss (Schema 5). In der Tat erhält man bei der Formylierung von Mesitylen mit **3** neben 18% 2,4,6-Trimethylbenzaldehyd (**11**) (bezogen auf Mesitylen) bereits 25% 1,2-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)ethan (**12**) (bezogen auf Mesitylen), auch wenn ein wesentlich geringerer Aluminiumchlorid-Überschuss verwendet wird (Mesitylen/**3**/AlCl₃ 6:1:8).

In derartigen Fällen könnte es vorteilhaft sein, Schwefelkohlenstoff oder Chlorbenzol als Lösungsmittel zu verwenden, da sich aus diesen Lösungsmitteln und Aluminiumchlorid keine Addukte bilden können, die im Sinne einer Friedel-Crafts-Alkylierung störend eingreifen.

Es ist schon lange bekannt, dass das Ergebnis von Friedel-Crafts-Acylierungen von der „Acidität“ der verwendeten Lewis-Säuren abhängt. Auch wir haben bei der Formylierung von aktivierten Aromaten mit Triformamid einen deutlichen Einfluss der Natur der zur Aktivierung benutzten Lewis-Säure auf die Aldehydausbeuten festgestellt [2]. Um diese Beobachtungen zu erhärten, wurde in einer ersten Versuchsreihe *o*-Xylol in 1,2-Dichlorethan mit **3** in Gegenwart von Aluminiumchlorid, Aluminiumbromid und Bortrifluorid-Etherat umgesetzt. Ergänzend dazu wurde in einer weiteren Versuchsreihe die Formylierung von



Schema 5.

p-Cymol in Gegenwart verschiedener Lewis-Säuren untersucht, wobei als Lösungsmittel ebenfalls 1,2-Dichlorethan diente. In einer dritten Versuchsreihe wurde versucht, aromatische Ether mit **3** in Gegenwart von Aluminiumchlorid bzw. Bortrichlorid zu formylieren. Die Versuchsergebnisse finden sich in den Tabellen 3, 4 und 5.

Wie Tab. 3 zeigt, besteht bei der Formylierung von *o*-Xylol kein durchgängiger Zusammenhang zwischen der Acidität der Lewis-Säure, die zur Aktivierung des Orthoamids **3** verwendet wird, und der Aldehydausbeute. So erhält man bei Verwendung von Aluminiumchlorid wesentlich höhere Ausbeuten (65%) als mit Aluminiumbromid (24%), obwohl bei Friedel-Crafts-Reaktionen die aktivierende Wirkung von Aluminiumbromid höher eingeschätzt wird als die von Aluminiumchlorid [7]. Wird schließlich BF₃-Etherat als Aktivator benutzt, findet keine Formylierung des Xylols statt. Diese Aussagen finden ihre Bestätigung, wenn man die Ergebnisse der Tab. 4 betrachtet. *p*-Cymol wird durch **3** mit einer Ausbeute von 45% formyliert, wenn als Aktivator Aluminiumchlorid benutzt wird. Wird anstelle von Aluminiumchlorid die schwächere Lewis-Säure BCl₃ verwendet, sinkt die Aldehydausbeute auf 18% ab. Merkwürdigerweise findet bei Verwendung des sehr starken Akzeptormoleküls Bortribromid [8] überhaupt keine Aldehydbildung statt. Das Orthoamid **3** wird durch TiCl₄ offenbar auch nur schwach aktiviert, denn *p*-Cymol wird durch das System **3**/TiCl₄ nicht mehr angegriffen.

Ebenso uneinheitlich scheinen die Verhältnisse bei der Formylierung aromatischer Ether zu liegen, weil die Verbindungen über den Ethersauerstoff auch zur Komplexbildung mit Lewis-Säuren befähigt sind (vgl. Tab. 5). Beim Anisol, Veratrol (Brenzkatechindimethylether) und Hydrochinondimethylether liegt die Lewis-Säure-Base-Reaktion unter den angewendeten Reaktionsbedingungen offenbar völlig auf der Seite der Komplexe **13–15** (Schema 6), wodurch die Aromaten so

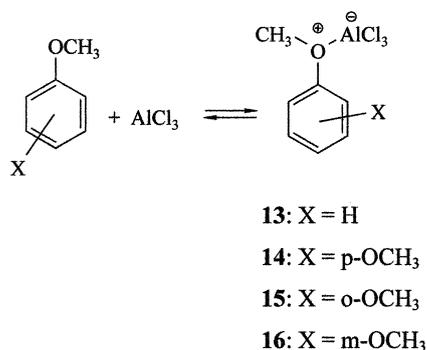
Tab. 4. Formylierung von *p*-Cymol mit Tris(diformylamino)methan (**3**) als Funktion des verwendeten Aktivators (bei allen Versuchen betrug das Stoffmengenverhältnis Aromat/Lewis-Säure/Tris(diformylamino)methan 3:6:1).

Aktivator	Reaktionstemp. [°C]/ Reaktionszeit [h]	Produktausbeute [%] 5-Isopropyl-2-methyl- benzaldehyd
AlCl ₃	-15 → -3/15	45
BCl ₃	-13 → -1/15	18
BBr ₃	-13 → 0/15	0
TiCl ₄	-13 → -1/15	keine Reaktion

stark deaktiviert werden, dass das Formylierungsreagenz nicht mehr angreifen kann.

Bezüglich der Komplexbildung mit Aluminiumchlorid sollten die Verhältnisse beim Resorcindimethylether gleich sein wie beim Hydrochinon- bzw. Brenzkatechindimethylether.

Es besteht jedoch ein Unterschied in der Reaktivität der einzelnen Aromatenpositionen. Hydrochinondimethylether ist leichter als Benzol elektrophil angreifbar, weil in den *ortho*-Positionen jeweils eine Methoxygruppe ihren +M-Effekt entfalten kann. Entsprechend sind beim Veratrol (Brenzkatechindimethylether) die zu den Methoxygruppen *ortho*- und *para*-ständigen Positionen jeweils durch eine Methoxygruppe aktiviert. Die



Schema 6.

Stoffmengenverhältnisse <i>o</i> -Xylol/ 3 /Lewis-Säure	Lewis-Säure	Reaktionsbed. Temp. [°C]/Zeit [h]	Aldehyd- ausbeute [%]
4:1:8	AlCl ₃	-13 → -2/14	65
4:1:8	AlBr ₃	-11 → +1/17	29
4:1:18	BF ₃ -Etherat	-13 → -1/16	0

Tab. 3. Formylierung von *o*-Xylol mit Tris(diformylamino)methan (**3**) in Gegenwart unterschiedlicher Lewis-Säuren in 1,2-Dichlorethan.

Tab. 5. Formylierung von aromatischen Ethern mit Tris(diformylamino)methan in Gegenwart von Aluminiumchlorid bzw. Bortrichlorid.

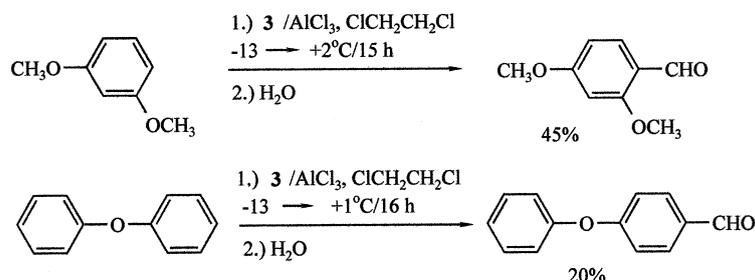
Substrat	Lewis-Säure	Stoffmengenverhältnis ^a	Reaktionsbed. Temp.[°C]/Zeit [h]	Ausbeute [%]
Anisol	BCl ₃	3:1:4	-10 → 1/14	20 ^b
Anisol	AlCl ₃	4:1:8	-13 → -1/14	0
1,2-Dimethoxybenzol		3:1:6	-10 → 2/16	0
1,3-Dimethoxybenzol	AlCl ₃	3:1:6	-13 → -0/15	45 ^c
1,4-Dimethoxybenzol	AlCl ₃	3:1:4	-13 → -1/16	0

^a Substrat/Tris(diformylamino)methan (3)/Lewis-Säure; ^b Anisaldehyd; ^c 2,4-Dimethoxy-benzaldehyd.

Reaktivität der im Gleichgewicht befindlichen, nicht komplexierten Ether sollte ungefähr der des Anisols entsprechen. Offenbar verläuft der elektrophile Angriff von **3**/AlCl₃ auf diese Ether unter den angewendeten Bedingungen nicht oder nur sehr langsam. Bei dem, mit dem Lewis-Säure-Komplex **16** im Gleichgewicht stehenden Resorcindimethylether werden die, bezogen auf die Methoxygruppen, *p*- und *p'*- Positionen jeweils durch eine weitere Methoxygruppe aktiviert; offenbar resultiert in diesen Positionen eine so hohe Reaktivität, dass das Reagenz **3**/AlCl₃ auch bei tiefen Temperaturen mit der im Gleichgewicht vorhandenen Menge an freiem Ether noch ausreichend schnell reagiert.

Für eine derartige Argumentation spricht auch, dass Anisol mit dem System **3**/BCl₃ im Sinne einer Formylierung reagiert. Vermutlich liegt das Gleichgewicht, das sich zwischen Anisol, BCl₃ und dem Komplex **13** einstellt, sehr viel stärker auf der Seite von Anisol und BCl₃. Infolgedessen sollte die Formylierungsgeschwindigkeit zunehmen. Möglicherweise ist auch die Konstitution des Addukts aus **3** und BCl₃ verschieden von der des Addukts aus **3** und AlCl₃, woraus eine höhere Elektrophilie resultieren könnte.

Um das Formylierungsvermögen des Tris(diformylamino)methan (**3**)/Aluminiumchlorid-Systems einzugrenzen, setzten wir Toluol mit **3** und Aluminiumchlorid in 1,2-Dichlorethan um und erhielten mit 55% Ausbeute *p*-Tolylaldehyd, der mit weniger als 3% des *ortho*-Isomeren verunreinigt war. Auch eine Reihe anderer Monoalkylaromaten wie Cumol, *tert*-Butylbenzol, Hexylbenzol, aber auch Dialkylbenzole wie *o*-Xylol und *p*-Cymol konnten formyliert werden. Die Ergebnisse sind in Tab. 6 zusammengefasst. Die Methode liefert bei Erstversuchen unter standardisierten Bedingungen die erwarteten Aldehyde in Ausbeuten zwischen 25 und 60%. Bemerkenswert ist die hohe *p*-Selektivität der Formylierungsmethode. Nur bei *p*-Dialkylbenzolen wie z.B. *p*-Cymol tritt die Formylgruppe in die *o*-Position zu einer der Alkylgruppen ein, wobei die *o*-Position in Nachbarschaft zu kleinen Alkylgruppen stark bevorzugt wird. So entsteht bei der Formylierung von *p*-Cymol mit 45% Ausbeute 5-Isopropyl-2-methyl-benzaldehyd und nur 7% 2-Isopropyl-5-methylbenzaldehyd. Entsprechende Beobachtungen machten wir bei der Formylierung von Resorcindimethylether bzw. Diphenylether mit Tris(diformylamino)methan/AlCl₃ in 1,2-Dichlorethan. Dabei wurde 2,4-Dimethoxy-



Schema 7.

benzaldehyd bzw. 4-Phenoxybenzaldehyd mit Ausbeuten von 45% bzw. 20% erhalten (Schema 7).

Tab. 6. Formylierung von aktivierten Aromaten mit Tris(diformylamino)methan (**3**)/Aluminiumchlorid in 1,2-Dichlorethan.

Aromat	Reaktionsbed. Temp. [°C]/Zeit [h]	Ausbeute ^a [%]	Sdp. [°C/Torr]
Toluol	-15 → 0/20	55 ^{b,1}	84/12
Cumol	-13 → -1/14	38 ^{b,2}	41–42/0.02
<i>tert</i> -Butylbenzol	-15 → -1/16	40 ^{b,3}	63/0.2
Hexylbenzol	-13 → -1/15	55 ⁴	90–93/0.2
<i>o</i> -Xylol	-19 → -1/15	42 ^{b,5}	63/0.2
<i>o</i> -Xylol	-19 → -1/15	44 ^{c,5}	63/0.2
<i>p</i> -Cymol	-15 → -3/15	45 ^{b,6}	50–51/0.2
<i>p</i> -Cymol	-13 → -1/14	26 ^{b,7}	50–51/0.2
Biphenyl	-13 → -1/16	54 ^{b,7,8}	102/0.02
Diphenyl- ether	I) -13 → +1/16 II) 3 → 18/16	20 ^{b,9} 35 ^{b,9}	98–101/0.2 106/0.02
Resorcindimethyl- ether	-13 → +2/15	45 ^{b,10}	93/0.2 Schmp. 68 °C

^a Die Ausbeuten wurden unter der Annahme berechnet, dass ein Mol Tris(diformylamino)methan drei Mol Formylgruppen überträgt; ^b Stoffmengenverhältnis Aromat/AlCl₃/Tris(diformylamino)methan 3:6:1; ^c Stoffmengenverhältnis Aromat/AlCl₃/Tris(diformylamino)methan 6:6:1; ¹ *p*-Tolylaldehyd (enthält weniger als 3% *o*-Tolylaldehyd); ² 4-Isopropylbenzaldehyd, Produkt wurde über das Bisulfit-Addukt gereinigt; ³ 4-*tert*-Butylbenzaldehyd, Nebenprodukt: 7% 1,4-Di-*tert*-butylbenzol; ⁴ 4-Hexylbenzaldehyd, das Produkt ist mit 5% Hexylbenzol verunreinigt; ⁵ 3,4-Dimethylbenzaldehyd; ⁶ 5-Isopropyl-2-methylbenzaldehyd, daneben entstehen 7% 2-Isopropyl-5-methylbenzaldehyd und ca. 11% 1,3-Diisopropyl-4-methylbenzol; ⁷ Aufarbeitung des Ansatzes über das Bisulfit-Addukt; ⁸ Biphenyl-4-carbaldehyd; Produkt enthält 6% Biphenyl; ⁹ 4-Phenoxybenzaldehyd; Produkt enthält 7% Diphenylether; ¹⁰ 2,4-Dimethoxybenzaldehyd, Produkt enthält 7% Resorcindimethylether.

Wie die Ergebnisse zeigen, ist das System **3**/Aluminiumchlorid ein bequem anwendbares Formylierungsmittel für Alkylaromaten und aromatische Ether. Weitere Untersuchungen werden zeigen, ob sich, insbesondere bei der Formylierung der aromatischen Ether, die Ausbeuten durch Verwendung anderer Lewis-Säuren verbessern lassen.

Experimenteller Teil

Einfluss der Reaktionsbedingungen auf den Verlauf der Formylierung von o-Xylol mit Tris(diformylamino)methan (3)

Einfluss des Stoffmengenverhältnisses Tris(diformylamino)methan (3)/Aluminiumchlorid (vgl. Tab. 1) – Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu einer gerührten und auf -10 °C bis -19 °C gekühlten Lösung von *o*-Xylol (60–180 mmol) und 1,2-Dichlorethan (20–75 ml) werden innerhalb von 5 min nacheinander AlCl₃ (60–240 mmol) und **3** (10–30 mmol) zugegeben und über Nacht gerührt. Dabei erhöht sich die Temperatur langsam auf etwa 0 °C. Die Reaktionsmischung wird hydrolysiert und einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Nach dem Abtrennen der organischen Phase des Destillates wird die Wasserphase noch mit drei Portionen (je 5–10 ml) 1,2-Dichlorethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und vom Filtrat das Lösungsmittel abdestilliert. Aus dem Rückstand lässt sich das Produkt durch fraktionierende Destillation (Sdp. 63 °C/0.02 Torr [Lit. [9]: Sdp. 82–84/12]) gewinnen. Die Ausbeuten an 3,4-Dimethylbenzaldehyd (**5**) sind in Tab. 1 angegeben.

Lösungsmiteleinfluss auf den Verlauf der Formylierung von o-Xylol mit Tris(diformylamino)methan (3)/Aluminiumchlorid (vgl. Tab. 2) – Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu einer gerührten, auf -9 °C bis -13 °C gekühlten Lösung von *o*-Xylol (60 mmol) in 20–30 ml des betreffenden Lösungsmittels werden innerhalb von 5 min nacheinander AlCl₃ (0.12 mol) und **3** (15 mmol) zugegeben und über Nacht gerührt. Die Temperatur steigt dabei langsam auf etwa 0 °C. Nach der Hydrolyse wird eine Wasserdampfdestillation durchgeführt. Die organische Phase des Destillates wird abgetrennt und die wässrige Phase mit drei Portionen (je 5–10 ml) Lösungsmittel bzw. 1,2-Dichlorethan (bei dem Versuch in CS₂) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und vom Filtrat das Lösungsmittel abdestilliert. Der 3,4-Dimethylbenzaldehyd (**5**) wird durch fraktionierende Destillation des Rückstandes über eine 10 cm lange Vigreux-Kolonne (Sdp. 63 °C/0.02 Torr, $n_D^{20} = 1.5511$ [Lit. [9]: Sdp. 100–102/10 Torr]) erhalten. Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind in Tab. 2 angegeben.

2,4,6-Trimethylbenzaldehyd durch Formylierung von Mesitylen mit Tris(diformylamino)methan (3)/AlCl₃

Bei -13 °C werden zu einer Lösung von 10.82 g (90 mmol) Mesitylen in 30 ml 1,2-Dichlorethan nacheinander 16.0 g (120 mmol) AlCl₃ und 3.44 g (15 mmol) **3** zugegeben und 16 h gerührt, wobei sich die Reaktionsmischung auf 0 °C erwärmt. Der Ansatz wird hydrolysiert und danach einer Was-

serdampfdestillation unterworfen. Vom Destillat wird die organische Phase abgetrennt, der verbleibende wässrige Rückstand wird zweimal mit 1,2-Dichlorethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und vom Filtrat das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Aldehyd **11** wird durch fraktionierende Destillation des Rückstandes über eine 10 cm lange Vigreux-Kolonnen erhalten. Ausbeute: 2.38 g (36%) mit Sdp. 86–87 °C/0.02 Torr, $n_D^{20} = 1.5530$ [Lit. [10]: Sdp. 98–99/7 Torr].

Aktivierung von Tris(diformylamino)methan (3) mit verschiedenen Lewis-Säuren (vgl. Tab. 3) – Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu einer gerührten und auf –11 °C bis –13 °C gekühlten Lösung von *o*-Xylol (40–120 mmol) und 1,2-Dichlorethan (5–30 ml) werden innerhalb von 5 min nacheinander die Lewis-Säure (80–180 mmol) und **3** (10–30 mmol) zugegeben und über Nacht gerührt. Die Temperatur steigt dabei langsam auf etwa 0 °C. Nach kurzem Rühren bei R.T. wird hydrolysiert und eine Wasserdampfdestillation durchgeführt. Die organische Phase des Destillates wird abgetrennt und die wässrige Phase mit drei Portionen (je 5–10 ml) 1,2-Dichlorethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und vom Filtrat das Lösungsmittel abdestilliert. Der Aldehyd wird durch fraktionierende Destillation des Rückstandes über eine 10 cm lange Vigreux-Kolonnen erhalten Sdp. 62–64 °C/0.02 Torr. Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind in Tab. 3 angegeben.

*Formylierung von *p*-Cymol mit Tris(diformylamino)methan (3) und verschiedenen Aktivatoren (vgl. Tab. 4) – typische Arbeitsvorschrift*

Bei –13 bis –15 °C werden zu einer Lösung von 4.03 g (30 mmol) *p*-Cymol in 20 ml 1,2-Dichlorethan nacheinander 8.00 g (60 mmol) AlCl₃ und 2.29 g (10 mmol) **3** zugegeben und 15 h gerührt. Der Ansatz wird danach hydrolysiert und einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Vom Destillat wird die organische Phase abgetrennt und der Rückstand der Wasserdampfdestillation zweimal mit je 20 ml 1,2-Dichlorethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Aldehyd wird durch fraktionierende Destillation des Rückstandes über eine 10 cm lange Vigreux-Kolonnen erhalten. Sdp. 51–52 °C/0.02 Torr, $n_D^{20} = 1.5354$ (Lit. [11]: Sdp. 125 °C/20 Torr). Die Umsetzungen mit den anderen Aktiva-

toren werden entsprechend durchgeführt. (Ausbeuten und Reaktionsbedingungen siehe Tab. 4).

Formylierungsversuche an aromatischen Ethern mit Tris(diformylamino)methan (3) und AlCl₃ bzw. BCl₃ (vgl. Tab. 5)

Zu einer Lösung des aromatischen Ethers (30–90 mmol) in 1,2-Dichlorethan (20 ml) werden nacheinander **3** (10–30 mmol) und AlCl₃ (60–120 mmol) bzw. BCl₃ (40 mmol) zugegeben. Es wird über Nacht gerührt und anschließend hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige zweimal mit je 20 ml Lösungsmittel extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und filtriert. Durch Vakuumdestillation wird das Produkt erhalten. (Anisaldehyd: Sdp. 54 °C/0.02 Torr [Lit. [9]: Sdp. 118–120 °C/13 Torr]; 2,4-Dimethoxybenzaldehyd: Sdp. 93 °C/0.02 Torr, Schmp. 68 °C [Lit. [12]: Schmp. 70–71 °C]; Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind in Tab. 5 angegeben.)

*Umsetzung von Tris(diformylamino)methan (3)/Aluminiumchlorid mit Alkyl- und Dialkylbenzolen sowie aromatischen Ethern in 1,2-Dichlorethan; *p*-Tolylaldehyd durch Umsetzung von Toluol mit Tris(diformylamino)methan (3)/AlCl₃ in 1,2-Dichlorethan (vgl. Tab. 6)*

Zu einer auf ca. –15 °C gekühlten Mischung aus 4.15 g (45 mmol) Toluol und 25 ml trockenem 1,2-Dichlorethan gibt man unter Rühren 12.0 g (90 mmol) wasserfreies Aluminiumchlorid. Nach wenigen Minuten fügt man 3.44 g (15 mmol) **3** hinzu. Der Reaktionsansatz wird 20 h im Kältebad unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt, wobei man die Temperatur langsam von ca. –15 °C auf ca. 0 °C ansteigen lässt. Dann wird die rotbraune, zähe Mischung, die zum Ende der Reaktionszeit kaum noch rührbar ist, vorsichtig mit Eiswasser versetzt. Nach beendeter Hydrolyse wird eine Wasserdampfdestillation durchgeführt (eine geringe Menge organischen, nicht wasserdampf-flüchtigen Materials verbleibt im Rückstand). Die organische Phase des Wasserdampfdestillates wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 10 ml 1,2-Dichlorethan ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Lösungen mit Natriumsulfat wird das 1,2-Dichlorethan unter Normaldruck abdestilliert und der Rückstand im Vak. fraktionierend destilliert. 3.0 g (55%) *p*-Tolylaldehyd (Isomerenreinheit > 97%) mit Sdp. 84 °C/12 Torr (Lit. [9]: Sdp. 82–84 °C/12 Torr).

Allgemeine Vorschrift zur Formylierung von aktivierten Aromaten mit Tris(diformylamino)-methan (3) (vgl. Tab. 6)

Die Lösung des Aromaten in 1,2-Dichlorethan wird mit Eis/Kochsalz gekühlt. Unter Rühren werden innerhalb von 5 min zunächst der Aktivator und dann das Formylierungsmittel **3** zugegeben. Nach der angegebenen Reaktionszeit, in der sich der Ansatz von *ca.* $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf ungefähr $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, wird durch Zugabe von 100 ml Wasser hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit $3 \times 10\text{ ml}$ 1,2-Dichlorethan extrahiert.

Aufarbeitung Variante A: Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels erhaltene Filtrat wird im Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand über eine 10 cm lange Vigreux-Kolonnen fraktionierend destilliert.

Aufarbeitung Variante B (über Aldehyd-Bisulfit-Addukte): Die vereinigten organischen Phasen werden im Rotationsverdampfer vom 1,2-Dichlorethan befreit. Der Rückstand wird mit 100 ml kaltesättigter Natriumhydrogensulfit-Lösung, 3 ml Methanol und *ca.* 250 mg Tetrabutylammoniumhydrogensulfat versetzt. Der Ansatz wird gerührt, wobei sich das Bisulfit-Addukt abscheidet. Es wird abgesaugt, mit Petrolether und Diethylether gewaschen. Die farblosen bis schwach gelb gefärbten Addukte werden entweder (im Neutralen) durch Zugabe von 100 ml *ca.* 8-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung oder (im stark Sauren) durch Hinzufügen von 20 ml *ca.* 10-proz. Salzsäure gespalten.

Der freigesetzte Aldehyd mit $3 \times 10\text{ ml}$ Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird der Extrakt im Rotationsverdampfer vom Ether befreit. Der Rückstand wird über eine 15 cm lange Vigreux-Kolonnen fraktionierend destilliert.

4-Isopropylbenzaldehyd

Aus 3.61 g (30 mmol) Cumol, 8.00 g (60 mmol) Aluminiumchlorid, 2.29 (10 mol) **3** in 20 ml 1,2-Dichlorethan erhält man (Variante B) nach 14 h (Temp. $-13\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -1\text{ }^{\circ}\text{C}$) 1.75 g (38%) 4-Isopropylbenzaldehyd mit Sdp. $41\text{--}42\text{ }^{\circ}\text{C}/0.02\text{ Torr}$, $n_{\text{D}}^{20} = 1.5300$ [Lit. [9]: Sdp. $100\text{--}102\text{ }^{\circ}\text{C}/10\text{ Torr}$].

4-tert-Butylbenzaldehyd

4.03 g (30 mmol) *tert*-Butylbenzol in 20 ml 1,2-Dichlorethan werden mit 8.00 g (60 mmol) Aluminiumchlorid und 2.29 g (10 mmol) **3** umgesetzt. Es wird nach Variante A aufgearbeitet. Ausb.: 1.59 g (40%) 4-*tert*-Butylbenzaldehyd mit Sdp. $63\text{ }^{\circ}\text{C}/0.2\text{ Torr}$ (Lit. [13]: Sdp. $128\text{--}129\text{ }^{\circ}\text{C}/35\text{ Torr}$).

4-n-Hexylbenzaldehyd

4.87 g (30 mmol) *n*-Hexylbenzol, 8.00 g (60 mmol) AlCl_3 , 2.29 g (10 mmol) **3** werden in 20 ml 1,2-Dichlorethan umgesetzt (Aufarbeitung: Variante A). Ausb.: 3.31 g (55%) 4-*n*-Hexylbenzaldehyd (verunreinigt mit 5% *n*-Hexylbenzol) mit Sdp. $90\text{--}93\text{ }^{\circ}\text{C}/0.02\text{ Torr}$ (Lit. [14]: Sdp. $70\text{ }^{\circ}\text{C}/2 \cdot 10^{-5}\text{ Torr}$).

3,4-Dimethylbenzaldehyd

Aus 4.78 g (45 mmol) *o*-Xylol, 12.0 g (90 mmol) AlCl_3 , 3.44 g (15 mmol) **3** in 25 ml 1,2-Dichlorethan erhält man (Variante A) 2.62 g (42%) 3,4-Dimethylbenzaldehyd mit Sdp. $63\text{ }^{\circ}\text{C}/0.02\text{ Torr}$.

Aus 6.73 g (60 mmol) *o*-Xylol, 8.00 g (60 mmol) Aluminiumchlorid, 2.29 g (10 mol) **3** in 17 ml 1,2-Dichlorethan erhält man (Variante A) 1.80 g (44%) 3,4-Dimethylbenzaldehyd mit Sdp. $62\text{--}63\text{ }^{\circ}\text{C}/0.02\text{ Torr}$.

5-Isopropyl-2-methylbenzaldehyd

4.03 g (30 mmol) *p*-Cymol, 8.00 g (60 mmol) AlCl_3 , 2.29 (10 mmol) Tris(diformylamino)methan werden in 20 ml 1,2-Dichlorethan umgesetzt (15 h, $-15\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -3\text{ }^{\circ}\text{C}$). Nach Variante A erhält man 1.30 g (45%) 5-Isopropyl-2-methylbenzaldehyd, der noch 11% 1,3-Diisopropylbenzol und 7% isomere Isopropyl-methylbenzaldehyde enthält. Sdp. $62\text{ }^{\circ}\text{C}/0.2\text{ Torr}$.

5-Isopropyl-2-methylbenzaldehyd

Aus 4.03 g (30 mmol) *p*-Cymol, 8.00 g (60 mmol) AlCl_3 , 2.29 g (10 mmol) **3** in 20 ml 1,2-Dichlorethan erhält man (Variante B) 1.30 (26%) 5-Isopropyl-2-methylbenzaldehyd mit Sdp. $50\text{--}51\text{ }^{\circ}\text{C}/0.02\text{ Torr}$, $n_{\text{D}}^{20} = 1.5354$ (Lit. [11]: Sdp. $125\text{ }^{\circ}\text{C}/20\text{ Torr}$).

Biphenyl-4-carbaldehyd

Aus 4.63 g (30 mmol) Biphenyl, 8.00 g (60 mmol) AlCl_3 und 2.29 g (10 mmol) **3** in 20 ml 1,2-Dichlorethan erhält man (Variante B) nach saurer Spaltung (mit HCl) des Bisulfit-Adduktes 3.12 g (54%) Biphenyl-4-carbaldehyd, der durch 6% Biphenyl verunreinigt ist. Sdp. $102\text{ }^{\circ}\text{C}/0.02\text{ Torr}$ (Lit.

[15]: Sdp. 184 °C/11 Torr; Lit. [9]: Schmp. 57.5–59 °C).

4-Phenoxybenzaldehyd

Aus 5.11 (30 mmol) Diphenylether, 8.00 g (60 mmol) AlCl₃, 2.29 g (10 mmol) **3** in 20 ml 1,2-Dichlorethan erhält man (Variante A) 1.21 g (20%) 4-Phenoxybenzaldehyd (verunreinigt mit 7% Diphenylether) mit Sdp. 106 °C/0.02 Torr (Lit. [12]: Sdp. 158–159 °C/12 Torr).

2,4-Dimethoxybenzaldehyd

4.15 g (30 mmol) Resorcindimethylether, 8.00 g (60 mmol) AlCl₃ und 2.29 g (10 mmol) **3** werden in 20 ml Dichlorethan umgesetzt. Die Aufarbeitung nach Variante A ergibt 2.41 g (45%) 2,4-Dimethoxybenzaldehyd (der noch 7% Resorcindimethylether enthält) mit Sdp. 93 °C/0.02 Torr, Schmp. 68 °C (Lit. [12]: Schmp. 70–71 °C).

-
- [1] LVIII. Mitteilung: W. Kantlehner, E. Haug, R. Stieglitz, W. Frey, R. Kress, J. Mezger, *Z. Naturforsch.* **57b**, 399 (2002).
- [2] W. Kantlehner, M. Vettel, A. Gissel, E. Haug, G. Ziegler, M. Ciesielski, O. Scherr, R. Haas, *J. Prakt. Chem.* **342**, 297 (2000).
- [3] W. Kantlehner, G. Ziegler, M. Ciesielski, O. Scherr, M. Vettel, *Z. Naturforsch.* **56b**, 105 (2001).
- [4] A. Bagno, W. Kantlehner, O. Scherr, J. Vetter, G. Ziegler, *Eur. J. Org. Chem.* 2947 (2001).
- [5] G. Ziegler, E. Haug, W. Frey, W. Kantlehner, *Z. Naturforsch.* **56b**, 1178 (2001).
- [6] G. Ziegler, W. Kantlehner, *Z. Naturforsch.* **56b**, 1172 (2001).
- [7] G. A. Olah in *Friedel Crafts and Related Reactions* (Ed. G. A. Olah) Vol. I, p. 249, Interscience Publishers, New York, London (1963).
- [8] Lit. [7], S. 236.
- [9] A. Rieche, H. Groß, E. Höft, *Chem. Ber.* **93**, 88 (1960).
- [10] A. Kreuzberger, *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **304**, 362 (1971).
- [11] C. T. Lester, R. E. Donaldsen, J. C. Oswald, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 1502 (1949).
- [12] A. Kreuzberger, *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **302**, 828 (1969).
- [13] G. Y. Han, P. F. Han, J. Perkins, H. C. McBay, *J. Org. Chem.* **46**, 4695 (1981).
- [14] J. Frahn, A. D. Schlüter, *Synthesis* 1801 (1997).
- [15] L. Rousset, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **17**, 809 (1897).