



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz

(19) DD (11) 251 258 A3

4(51) C 07 C 47/575

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21) WP C 07 C / 281 110 6

(22) 27.09.85

(45) 11.11.87

(71) VEB Isis-Chemie Zwickau, Breithauptstraße 3–5, Zwickau, 9541, DD

(72) Albert, Frank-Michael; Lohmann, Dieter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 3,4-Dimethoxybenzaldehyd nach der Sommelet-Reaktion

(55) Sommelet-Reaktion, 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, 3,4-Dimethoxybenzylchlorid, Chlormethylierung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, der ein wertvolles Zwischenprodukt für die Synthese von biologisch aktiven Aminosäurederivaten und Pharmaka ist. Ziel der Erfindung ist es, durch ein einfaches und vor allem für die wirtschaftliche industrielle Anwendung geeignetes Verfahren reinen 3,4-Dimethoxybenzaldehyd aus stark verunreinigtem technischen 3,4-Dimethoxybenzylchlorid herzustellen. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird eine durch Chlormethylierung von 3,4-Dimethoxybenzen dargestellte Lösung von 3,4-Dimethoxybenzylchlorid in Tetrachlormethan ohne vorherige Reinigung mit einer wäßrigen Lösung von Hexamethylenetetramin umgesetzt, worauf von dem Reaktionsgemisch die Verunreinigungen zusammen mit dem organischen Lösungsmittel abgetrennt werden und das in der wäßrigen Phase gelöste Reaktionsprodukt durch Erwärmen bei einem pH-Wert von 3 bis 6,5 in Gegenwart von Ethansäure oder Ethanol unter Bildung von 3,4-Dimethoxybenzaldehyd hydrolysiert wird.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 3,4-Dimethoxybenzaldehyd durch Chlormethylierung von 3,4-Dimethoxybenzen, anschließende Umsetzung des Chlormethylierungsproduktes mit Urotropin und Hydrolyse des quarternären Urotropin-Salzes, **gekennzeichnet dadurch**, daß die nach der Chlormethylierung erhaltene Lösung von 3,4-Dimethoxybenzylchlorid in Tetrachlormethan unmittelbar mit einer wäßrigen Lösung von Urotropin umgesetzt wird und nach anschließender Phasentrennung die Weiterreaktion und Aufarbeitung der wäßrigen Phase in an sich bekannter Weise erfolgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die Hydrolyse in Anwesenheit von 30 bis 50%iger Ethansäure oder in 60%igem Ethanol durchführt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, der ein wertvolles Zwischenprodukt für die Synthese biologisch-aktiver Aminosäurederivate und Pharmaka ist.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, daß 3,4-Dimethoxybenzaldehyd in ca. 55%iger Ausbeute durch Sommelet-Reaktion erhalten werden kann, indem man aus 3,4-Dimethoxybenzen durch Chlormethylierung hergestelltes rohes 3,4-Dimethoxybenzylchlorid zunächst durch 2stündiges Kochen mit einer Lösung von Hexamethylentetramin in Chloroform in sein 3,4-Dimethoxybenzylhexamethylentetraminiumchlorid überführt, dieses durch Zwischenisolierung von Verunreinigungen befreit und anschließend durch 3stündiges Kochen mit 30%iger wäßriger Essigsäure zum Zielprodukt hydrolisiert.

Der gebildete Aldehyd wurde in üblicher Weise aus dem Reaktionsgemisch durch Extraktion abgetrennt und destillativ gereinigt /1/ J. Stanék, Mh. Chem. **88**, 250–252 (1957). Dieses Verfahren hat den Nachteil, daß es nur mit Schwierigkeiten in technische Maßstäbe übertragen werden kann. Die Isolierung des Hexaminsalzes ist ein zeitaufwendiger zusätzlicher Arbeitsschritt, der noch dadurch erschwert wird, daß mit einem niedrig siedenden und toxischen Lösungsmittel gearbeitet werden muß.

Die Kosten zur Lösung der beim Abtrennen des Zwischenproduktes auftretenden arbeitshygienischen Probleme gestalten das Gesamtverfahren unökonomisch.

Die Anwendung anderer Lösungsmittel als Chloroform ist mit erheblichen Nachteilen verbunden, wenn das Hexaminsalz isoliert werden muß.

So sind die üblicherweise als Reaktionsmedium für die Chlormethylierungsreaktion verwendete Lösungsmittel Tetrachlormethan, Trichlorethen, Dichlorethan, Dixan u. a. völlig ungeeignet, weil Hexamethylentetramin in ihnen eine zu geringe Löslichkeit besitzt.

Die deshalb notwendige vorherige Entfernung eines gegebenenfalls für den Verlauf der Chlormethylierungsreaktion vorteilhaften, aber für die Sommelet-Reaktion als Zweistufenverfahren ungünstigen Lösungsmittels durch Abdestillieren und sein anschließender Austausch gegen Chloroform ist wegen thermischer Instabilität des 3,4-Dimethoxybenzylchlorides mit Ausbeuteverlusten verbunden, die trotz Zusatz von Stabilisatoren entsprechend den Vorschlägen in /17/ DD 87028, 27. 1. 71, Bayer AG, W. Böckmann, DD 106625, 8.2.73, Bayer AG, Lippert, bis zu 7% betragen können.

Aus den aufgeführten Gründen geht hervor, daß durch Chlormethylierung dargestellte, stark verunreinigte Lösungen von 3,4-Dimethoxybenzylchlorid nicht direkt als Ausgangsmaterial zur Synthese von 3,4-Dimethoxybenzaldehyd im technischen Maßstab nach dem Sommelet-Verfahren in seinen bisher bekannter Ausführungsformen eingesetzt werden konnten.

Ziel der Erfindung

Zweck der Erfindung ist es, die geschilderten Mängel des bekannten Verfahrens zu vermeiden. Es bestand somit die Aufgabe, ein möglichst einfaches und vor allem für die industrielle Anwendung geeignetes Verfahren zu entwickeln, das die Synthese von 3,4-Dimethoxybenzaldehyd nach der Sommelet-Reaktion mit guter Ausbeute aus den stark verunreinigten Lösungen von 3,4-Dimethoxybenzylchlorid, wie sie durch Chlormethylierung von 3,4-Dimethoxybenzen erhalten werden, gestattet.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Diese Aufgabe konnte erfindungsgemäß in einfacher Weise dadurch gelöst werden, daß man eine durch Chlormethylierung von 3,4-Dimethoxybenzen dargestellte Lösung von 3,4-Dimethoxybenzylchlorid in Tetrachlormethan ohne vorherige Reinigung mit einer wäßrigen Lösung von Hexamethylentetramin unter Rühren umsetzt, worauf man von dem Reaktionsgemisch die das organische Lösungsmittel und die Verunreinigungen enthaltende Phase abtrennt und das in der wäßrigen Phase gelöste Reaktionsprodukt unter Bildung von 3,4-Dimethoxybenzaldehyd hydrolisiert.

Das Zielprodukt kann aus dem so erhaltenen Gemisch mit einfachen, an sich bekannten Verfahren, in reiner Form isoliert werden.

Auf diese Weise werden Ausbeuten von 75% 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, bezogen auf reines 3,4-Dimethoxybenzylchlorid, erhalten.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 3,4-Dimethoxybenzylchlorid wird nach an sich bekanntem Verfahren durch Chlormethylierung von 3,4-Dimethoxybenzen mit Paraformaldehyd und Chlorwasserstoff dargestellt.

Die Reaktion wird in Tetrachlormethan, in der Weise vorgenommen, daß man in das Gemisch aus 3,4-Dimethoxybenzen, Paraformaldehyd und Lösungsmittel bei Temperaturen von 28–32°C im Verlauf von 5–6 Stunden einen mäßigen Strom von trockenem Chlorwasserstoffgas einleitet.

Nach beendeter Reaktion wird der Säureüberschuß durch Verrühren mit Natronlauge bis zum Erreichen von pH 6 neutralisiert und die wäßrige Phase abgetrennt. Man erhält eine klare bis schwach getrübbte neutrale Lösung der Reaktionsprodukte in dem verwendeten chlorierten Kohlenwasserstoff, deren Gehalt in Abhängigkeit vom Versuchsverlauf (z. B. Qualitätsschwankungen des Paraformaldehyds) unterschiedlich sein kann. Folgende durchschnittliche Zusammensetzung der mit Tetrachlormethan dargestellten Lösungen wurde ermittelt:

225 bis 255 g/l	3,4-Dimethoxybenzylchlorid (Veratrylchlorid)
35 bis 65 g/l	3,4-Dimethoxybenzen (unumgesetzt)
11 bis 16 g/l	4,5-Bis-(chloromethyl)-veratrol
59 bis 65 g/l	6-Chloromethyl-3,4,4',5'-Tetramethoxydiphenylmethan
80 bis 88 g/l	polykondensierte Arylmethanderivate (Hauptanteil mit ca. 50 % 3,4,3',4'-Tetramethoxydiphenylmethan neben Cyclotrimeratrylen und chemisch nicht definierten Schmieren

3,7 bis 6,5 g/l Summe aus drei nicht identifizierten hochsiedenden Nebenprodukten

3,4-Dimethoxybenzylchlorid wurde auf diese Weise in Form einer ca. 15,5 % bis 17,5 Gew.-%igen Lösung in Ausbeuten von 47 bis 53 % bzw. bezogen auf umgesetztes 3,4-Dimethoxybenzen von 52 bis 62 % erhalten.

Die Reinheit des nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibenden technischen Veratrylchlorides beträgt unter Berücksichtigung der enthaltenen Beimengungen stets nur 50 bis 53 Gew.-%. Derartig verunreinigtes 3,4-Dimethoxybenzylchlorid konnte bisher als Ausgangsmaterial zur Darstellung von 3,4-Dimethoxybenzaldehyd nach dem Sommelet-Verfahren nur dann eingesetzt werden, wenn in aufwendiger Arbeitsweise durch Umsetzung mit Hexamethylentetramin in Chloroform und Zwischenisolierung des entstehenden Urotropiniumsalzes die Abtrennung der Nebenprodukte vorgenommen wurde/1/.

Führt man hingegen die Sommelet-Reaktion mit technischem 3,4-Dimethoxybenzylchlorid in an sich bekannter Weise als „Eintopfverfahren“ durch, müssen große Mengen von Verunreinigungen über alle Verfahrensschritte mitgeführt werden. Unter diesen Bedingungen nehmen auch die chloromethylierten Nebenprodukte an der Reaktion mit Hexamethylentetramin teil, wodurch außer einer ungünstigen Beeinflussung der Materialökonomie des Verfahrens, bei der Hydrolyse ihrer quartären Hexaminsalze größere Mengen aldehydischer bzw. nichtaldehydischer stickstoffhaltiger Verbindungen gebildet werden. Diese wirken bei der Isolierung des Zielproduktes aus dem entstehenden Reaktionsgemisch außerordentlich störend. Die im technischen Maßstab üblicherweise angewendeten Verfahren wie Extraktion, Destillation unter vermindertem Druck oder Reinigung über die Bisulfitverbindungen müssen auf einen Rohaldehyd angewandt werden, der nur etwa 35 Gew.-% 3,4-Dimethoxybenzaldehyd enthält.

Bei Vakuumdestillationen kommt es durch den großen Anteil an hochsiedenden z. T. reaktionsfähigen Verunreinigungen zu Zersetzungserscheinungen, die unter Abgabe gasförmiger Produkte verlaufen. Dadurch verursachte Schwankungen der Destillationsbedingungen (Druck, Temperatur) können zu überhöhten Sumpftemperaturen führen, wodurch ausbeutemindernde Nebenreaktionen (Verkohlungserscheinungen, Oxidationsreaktionen, inverse Sommelet-Reaktionen usw.) gefördert werden.

Die bei der beschriebenen Arbeitsweise insgesamt auftretenden Ausbeuteverluste an 3,4-Dimethoxybenzaldehyd können bis zu 25 % betragen (Vergleichsbeispiel 2).

Es wurde nun gefunden, daß es unter Verwendung der Nachteile bekannter Verfahren gelingt, die Abtrennung der störenden Verunreinigungen bereits in der ersten Reaktionsstufe zusammen mit der Bildung des Benzylurotropiniumchlorides in einfacher Weise so vorzunehmen, daß man die technische Lösung von 3,4-Dimethoxybenzylchlorid in Tetrachlormethan mit einer wäßrigen Lösung von Hexamethylentetramin verrührt und von dem entstehenden Reaktionsgemisch die organische Phase, die aus dem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel und den Verunreinigungen des Ausgangsproduktes besteht, abtrennt. Die verbleibende wäßrige Phase des Gemisches enthält das 3,4-Dimethoxybenzylchlorid als quartäre Verbindung mit Hexamethylentetramin in nahezu quantitativer Ausbeute.

Das Benzylurotropiniumchlorid ist bereits so rein, daß auf eine gesonderte Isolierung vor der Weiterverarbeitung verzichtet werden kann. Diese erfolgt durch mehrstündiges Erwärmen der wäßrigen Lösung in Gegenwart von Ethansäure oder Ethanol im pH-Bereich von 3 bis 6,5, wobei das quartäre Salz unter Bildung von 3,4-Dimethoxybenzaldehyd hydrolysiert wird. Das Zielprodukt kann aus dem Reaktionsgemisch ohne Schwierigkeiten mit an sich bekannten Verfahren in guter Ausbeute isoliert werden.

Als Lösungsmittel für die erste Stufe des Verfahrens eignet sich Tetrachlormethan, in dem das Ausgangsprodukt bereits durch seinen Herstellungsprozeß in gelöster Form enthalten ist.

Deshalb besteht ein besonderer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens darin, daß die bei der Chloromethylierung entstehende, lediglich neutral gewaschene Reaktionsmischung direkt umgesetzt werden kann. Eine stets mit Ausbeuteverlusten verbundene destillative Abtrennung des Lösungsmittels vom thermisch instabilen Ausgangsprodukt ist somit nicht mehr erforderlich. Das Verfahren führt man in der Weise durch, daß zunächst eine 30 bis 45 Gew.-%ige wäßrige Lösung von Hexamethylentetramin bereitet wird. Diese besitzt durch die frei werdende Hydratisierungsenthalpie eine Temperatur von ca. 30°C.

Anschließend gibt man soviel der technischen Chloromethylierungsendlösung zu, daß das Molverhältnis zu Hexamethylentetramin bezogen auf reines 3,4-Dimethoxybenzylchlorid 1:2, vorzugsweise 1:1 bis 1:1,15, beträgt.

Die Umsetzung wird unter intensiver Durchmischung der Phasen (z. B. durch Rühren) vorgenommen. Die Reaktion des Benzylhalogenides mit dem Hexamin verläuft schwach exotherm und ist ohne zusätzliches Erwärmen bereits nach 12 bis 15 Minuten im wesentlichen beendet. Dabei stellt sich eine Endtemperatur von 43 bis 47°C ein.

Man unterbricht die Durchmischung und führt die Phasentrennung durch, wobei sich in vorteilhafter Weise die im chlorierten Kohlenwasserstoff gelösten Verunreinigungen des technischen Ausgangsproduktes als spezifisch schwerere Phase abscheidet und durch einfaches Ablassen aus der Reaktionsmischung entfernt werden können.

Von der organischen Phase können das Lösungsmittel sowie unverändertes 3,4-Dimethoxybenzen abgetrennt und in die Chloromethylierungsreaktion zurückgeführt werden.

Die übrigen Nebenprodukte werden entweder anderweitig verwendet oder verworfen.

Die im Reaktionsgefäß verbleibende wäßrige Phase kann gegebenenfalls mit einer kleinen Menge reinen Lösungsmittels nachgewaschen werden, um Reste der nebenproduktartigen organischen Phase zu entfernen.

Man erhält eine schwach gelblich gefärbte wäßrige Lösung von reinem 3,4-Dimethoxybenzylchlorid in einer Ausbeute von 98 bis 99,5%. Infolge der milden Reaktionsbedingungen treten keine störenden Nebenprodukte auf.

Die weitere Umsetzung kann unmittelbar abgeschlossen werden, indem die Zwischenproduktlösung im pH-Bereich von 3 bis 6,5 während 4 bis 6 Stunden auf Temperaturen von 80 bis 115°C erwärmt wird, wobei die hydrolytische Spaltung des quartären Salzes erfolgt.

Die Hydrolyse kann in einfacher Weise so vorgenommen werden, daß man die Lösung ohne weitere Zusätze am Rückfluß kocht. Jedoch hat es sich in der Praxis als günstig erwiesen, zur Aufrechterhaltung des optimalen pH-Wertes in Anwesenheit einer Säure, vorzugsweise Ethansäure, im Konzentrationsbereich von 30 bis 50 Gew.-% zu arbeiten. Die Ausführung kann stattdessen auch in Gegenwart eines mit Wasser mischbaren Alkohols, wie z. B. in 60 Gew.-%igem Ethanol, vorgenommen werden.

Gegen Ende der Hydrolysereaktion wird die Reaktionsmischung durch Zugabe von Mineralsäure, wie konzentrierte Salzsäure oder Schwefelsäure, auf pH 1 eingestellt und weitere 15 bis 20 Minuten auf Rückflußtemperatur erwärmt (Spaltung der Schiff'schen Basen). Anschließend neutralisiert man den Säureüberschuß durch Zugabe von Natronlauge bis pH 4,5 und gewinnt den gebildeten Aldehyd durch Extraktion mit einem beliebigen mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel. Nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibt ein Rohaldehyd, der 81 bis 85 Gew.-% 3,4-Dimethoxybenzaldehyd enthält und aus dem ohne Schwierigkeiten mit an sich bekannten Verfahren wie z. B. fraktionierte Destillation oder Bildung der Hydrogensulfidverbindung das reine Zielprodukt isoliert werden kann.

Auf diese Weise sind Ausbeuten von 71 bis 75%, bezogen auf eingesetztes 3,4-Dimethoxybenzylchlorid und eine Reinheit von mindestens 99% erreichbar.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es somit erstmals möglich, 3,4-Dimethoxybenzaldehyd unmittelbar aus den durch Chlormethylierung erhaltenen Lösungen von technischen 3,4-Dimethoxybenzylchlorid herzustellen.

Das Überraschende an dieser Arbeitsweise besteht darin, daß mit Hilfe nur weniger einfachster technologischer Schritte ein reines Produkt in guter Ausbeute erhalten wird, obwohl ein stark verunreinigtes Ausgangsmaterial zum Einsatz kommt. Vor allem ist bemerkenswert, daß in der ersten Stufe des Verfahrens die Umsetzung des in Tetrachlormethan befindlichen Ausgangsproduktes mit in Wasser gelöstem Hexamethylentetramin in unerwartet glatter Weise ohne Anwendung der sonst bei solchen Reaktionssystemen üblichen Hilfsstoffe, wie Phasentransferkatalysatoren oder kleiner Mengen mit Wasser mischbarer Lösungsmittel, verläuft. Weiterhin besteht ein beträchtlicher Vorteil in der hohen Selektivität der Umsetzung, weil unter den milden Bedingungen der erfindungsgemäßen Zweiphasenreaktion die chlormethylierten Nebenprodukte des technischen Veratrylchlorides weitgehend nicht reagieren und deshalb zusammen mit den gegenüber Hexamin inerten Verunreinigungen abgetrennt werden können. Im Rohaldehyd des erfindungsgemäßen Verfahrens sind deshalb außer den unvermeidlichen nichtaldehydischen Nebenprodukten der Sommelet-Reaktion keine aldehydischen Verunreinigungen enthalten, so daß die Reindarstellung des Zielproduktes auch über seine Hydrogensulfidverbindung vorgenommen werden kann.

Die bei den weiter oben beschriebenen bisher bekannten Verfahren entstehenden Nachteile treten bei dem erfindungsgemäßen Verfahren nicht auf.

Die folgenden Beispiele sollen zur näheren Erläuterung der Erfindung dienen.

Vergleichsbeispiel 1

Herstellung von 3,4-Dimethoxybenzylchlorid

Eine Lösung von 1,7 kg (12,3 M) 3,4-Dimethoxybenzen in 3,4 l Tetrachlormethan wird unter Rühren während ca. 15 Minuten mit Chlorwasserstoff gesättigt. Nach Erreichen der optimalen Reaktionstemperatur von 30°C setzt man 426 g Paraformaldehyd zu und leitet im Verlauf von 5 bis 5,5 Stunden unter Rühren 580 bis 600 g Chlorwasserstoff in die Reaktionsmischung ein. Die Temperatur wird durch Kühlung im Bereich von 30°C ± 2°C gehalten. Nach beendeter Reaktion läßt man die Reaktionsmischung absitzen. Es entsteht eine klare Lösung, auf der sich eine Schicht aus wäßrigem Paraformaldehydschlamm abscheidet. Die untere organische Phase wird abgetrennt und zur Neutralisation bis zum pH-Wert 6 mit 1,36 l 10 N Natronlauge verrührt. Nach Abtrennung der wäßrigen Phase erhält man 4,9 l einer Lösung der Reaktionsprodukte in Tetrachlormethan mit folgender Zusammensetzung:

236,4 g/l	3,4-Dimethoxybenzylchlorid
63,7 g/l	3,4-Dimethoxybenzen (nicht umgesetzt)
15,2 g/l	4,5-Bischlormethylveratrol
59,0 g/l	6-Chlormethyl-3,4,4',5'-Tetramethoxydiphenylmethan
81,5 g/l	polykondensierte Arylmethanderivate (Hauptanteil 3,4,3',4'-Tetramethoxydiphenylmethan neben Cyclotrivatrylen und chemisch nicht definierten Schmierstoffen)
5,0 g/l	Summe aus drei nicht identifizierten hochsiedenden Nebenprodukten

Die Ausbeute der Chlormethylierungsreaktion an 3,4-Dimethoxybenzylchlorid beträgt 1 158,4 g (6,206 M) entsprechend 50,5% bzw. 60% bezogen auf umgesetztes 3,4-Dimethoxybenzen.

Außerdem enthält die so dargestellte Lösung 1 100 g der oben aufgeführten anderen Inhaltsstoffe, so daß die Reinheit des technischen 3,4-Dimethoxybenzylchlorides nur etwa 51% beträgt.

Vergleichsbeispiel 2

Herstellung von 3,4-Dimethoxybenzaldehyd aus technischem 3,4-Dimethoxybenzylchlorid nach der Sommelet-Reaktion 2,37 l der gemäß Vergleichsbeispiel 1 dargestellten technischen Lösung von 3,4-Dimethoxybenzylchlorid (entspricht 3 M = 560 g reine Verbindung) werden mit wasserfreiem Calciumchlorid getrocknet. Nach Abtrennen des Trockenmittels wird das Lösungsmittel durch vorsichtiges Eindampfen unter vermindertem Druck bei Temperaturen bis 35°C entfernt. Der ölige Abdampfdruckstand von 1010 g weitgehend lösungsmittelfreiem techn. 3,4-Dimethoxybenzylchlorid wird im Verlauf von einer Stunde unter Rühren zu einer siedenden Lösung von 840 g (6 M) Hexamethylentetramin in 2,7 l 50%iger Ethansäure gegeben und diese Mischung weitere 4 Stunden unter Rückfluß gehalten.

Anschließend kühlt man auf etwa 80°C ab, gibt langsam 750 ml 12,8N Salzsäure zu und erwärmt das Gemisch weitere 20 Minuten auf Rückflußtemperatur.

Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung durch Zugabe von 10 N Natronlauge auf pH 4,5 eingestellt und mit Dichlorethan (3 × 400 ml) extrahiert.

Die kombinierten Extrakte werden durch Waschen mit wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutralisiert. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand von 740 g sehr unreinem Rohaldehyd wird unter vermindertem Druck fraktioniert destilliert.

Die Destillation wird durch Zersetzungserscheinungen außerordentlich erschwert, die unter Abspaltung gasförmiger Nebenprodukte verlaufen und so Schwankungen der Destillationsbedingungen (Druck, Temperatur) verursachen.

Nach Abtrennen von 110 g niedrig siedender Bestandteile (Hauptanteil 3,4-Dimethoxybenzen) erhält man 258,3 g (51,8% Ausbeute) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd als braungelbe sirupöse Flüssigkeit, die nach einiger Zeit kristallin erstarrt.

Kp_{16hPa} = 150–156°C Reinheit: 97–98% (mit GLC)

Fp = 38–42°C

Außerdem fällt ein teeriger, schwer zu beseitigender, nicht destillierbarer Rückstand von 331 g an.

Beispiel 1

Herstellung von 3,4-Dimethoxybenzaldehyd

a) Darstellung des 3,4-Dimethoxybenzylurotropiniumchlorides

In einem Scheidetrichter werden 484 g (3,45 Mol) Hexamethylentetramin in 932 ml Wasser unter Rühren gelöst. Dabei erhöht sich die Temperatur durch die Hydratisierungsenthalpie von selbst um ca. 10°C.

Nach Beendigung des Auflösevorganges werden 1320 ml Hexaminlösung von 30°C erhalten. Zu dieser Lösung gibt man unter intensivem Rühren 2,37 l der gemäß Vergleichsbeispiel 1 dargestellten Lösung von technischem 3,4-Dimethoxybenzylchlorid (entspricht 560 g = 3 Mol). Die Reaktion verläuft schwach exotherm, wodurch sich die Temperatur der Suspension innerhalb von 12 bis 15 Minuten auf 43 bis 45°C erhöht.

Nach dieser Zeit ist die Umsetzung des 3,4-Dimethoxybenzylchlorides mit Hexamethylentetramin im wesentlichen beendet.

Anschließend nimmt man in der noch warmen Reaktionsmischung die Phasentrennung vor. Die spezifisch schwerere organische Phase wird abgelassen und die wäßrige Phase mit 150 ml Tetrachlormethan extrahiert. Aus den kombinierten organischen Phasen erhält man nach vorsichtigem Abdestillieren des Lösungsmittels 530 g eines zähflüssigen dunkelrotbraunen Rückstandes, der aus den Verunreinigungen des technischen 3,4-Dimethoxybenzylchlorides besteht und im wesentlichen frei von diesem ist. Außerdem sind noch ca. 150 g unumgesetztes 3,4-Dimethoxybenzen von der Chlormethylierungsreaktion enthalten, von denen 120 g destillativ in reiner Form zurückgewonnen werden können. Die im Reaktionsgefäß nach der Phasentrennung verbliebene wäßrige Lösung enthält 965 g (98,5% Ausbeute) 3,4-Dimethoxybenzylurotropiniumchlorid. Beim Abkühlen auf Temperaturen unter 40°C beginnt die Lösung bereits merkliche Mengen des quartären Salzes kristallin auszuscheiden.

b) Verseifung des 3,4-Dimethoxybenzylurotropiniumchlorides (Sommelet-Reaktion)

Die gemäß Abschnitt a) erhaltene wäßrige Lösung von 3,4-Dimethoxybenzylurotropiniumchlorid wird mit 380 ml Eisessig versetzt und unter Rühren bis zum Sieden erwärmt. Man hält die Lösung 4,5 Stunden unter Rückfluß (bei 105 bis 107°C).

Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 85°C abgekühlt und 900 ml 12,8N Chlorwasserstoffsäure unter Rühren so schnell zugegeben, daß das Gemisch gerade zu sieden beginnt. Zur Vervollständigung der Reaktion wird die Lösung weitere 20 Minuten auf Rückflußtemperatur gehalten.

Die so erhaltene stark saure dunkelrote Reaktionsmischung wird auf 20–30°C abgekühlt und der Säureüberschuß durch langsame Zugabe von 10N Natriumhydroxidlösung bis pH 4,5 neutralisiert. Nach Verdünnen mit 2 l Wasser wird der schon in Form rotbrauner öligier Tröpfchen ausgeschiedene Hauptanteil des Zielproduktes mit 400 ml Tetrachlormethan aufgenommen und abgetrennt.

Die wäßrige Lösung wird noch dreimal mit 75 ml Portionen Tetrachlormethan extrahiert und die vereinigten Extrakte durch Verrühren mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutralisiert (pH 6 bis 7).

Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand von 440 g Rohaldehyd wird unter vermindertem Druck destilliert. Auf diese Weise erhält man 373,3 g (74,9% Ausbeute) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd als schwach gelbliche sirupöse Flüssigkeit, die nach kurzer Zeit kristallin erstarrt.

Kp_{13hPa} = 152–153°C

Fp = 43–44°C

Reinheit: 99,5% (mit GLC)

Beispiel 2

Herstellung von 3,4-Dimethoxybenzaldehyd

Eine gemäß Beispiel 1 a) aus 3 Mol 3,4-Dimethoxybenzylchlorid dargestellte wäßrige Lösung des Benzylhalogenid-Komplexsalzes wird mit 357,5 g (2,55 M) Hexamethylentetramin sowie 1860 ml Ethanol versetzt und unter Rühren sechs Stunden am Rückfluß (81°C) gekocht. Im Anschluß daran gibt man 750 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zu und hält das Reaktionsgemisch weitere 20 Minuten auf Rückflußtemperatur. Nun wird die Endlösung der Sommelet-Reaktion zwecks Rückgewinnung des Ethanols einer Normaldruckdestillation unterworfen, bis die Temperatur der übergelassenen Dämpfe 98 bis 99°C erreicht. Die verbleibende wäßrige Reaktionslösung wird mit 800 ml Wasser verdünnt, auf Raumtemperatur abgekühlt und der ölig ausgeschiedene rohe 3,4-Dimethoxybenzaldehyd abgetrennt. Die verbleibende wäßrige Lösung wird anschließend mit 450 ml Dichlorethan portionsweise extrahiert, die Extrakte mit dem vorher gewonnenen Rohaldehyd vereinigt und durch Waschen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutralisiert.

Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Destillation des verbleibenden Rückstandes von 435 g unter vermindertem Druck erhält man 353,8 g (71 % Ausbeute) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd als farblose bis schwach gelbliche sirupöse Flüssigkeit, die nach kurzer Zeit kristallin erstarrt.

K_{p16hPa} = 154–155 °C

Fp = 13 °C

Reinheit: >99% (nach GLC)
