



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz der DDR vom 27.10.1983 in Übereinstimmung mit den entsprechenden Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 25 B 3/02
C 07 C 43/315

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 25 B / 328 534 1	(22)	12.05.89	(44)	03.10.90
(71)	siehe (73)				
(72)	Trutschel, Reinhard, Dipl.-Chem.; Matschiner, Hermann, Prof. Dr. Dipl.-Chem.; Fechtel, Ulrich, Dr. Dipl.-Chem.; Koch, Manfred, Dipl.-Chem.; Lefeld, Günter, Dr. Dipl.-Chem., DD				
(73)	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, 4010, DD				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 4-Ethoxybenzaldehydacetalein				

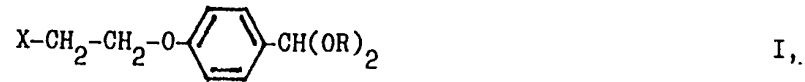
(55) Oxydation, anodische; 4-Ethoxytoluene; 4-Ethoxybenzaldehydacetale; Wirkstoffe; Polymere; Flüssigkeiten, kristalline

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-Ethoxybenzaldehydacetalein der allgemeinen Formel I, in der X eine Alkyloxy-, Aryloxy-, Acyloxygruppe, die gegebenenfalls mit Alkyl-, Alkyloxy-, Aryloxy- oder Hydroxygruppen substituiert sind, oder eine Hydroxygruppe und R eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen, durch anodische Oxydation der entsprechenden 4-Ethoxytoluene. Die so zugänglichen Acetale sind z. B. wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von Wirkstoffen, Polymeren und kristallinen Flüssigkeiten. Die Acetale der Formel I lassen sich durch anodische Oxydation von entsprechenden 4-Ethoxytoluenen in Gegenwart eines Alkanols der Formel ROH, in der R die obengenannte Bedeutung hat, und eines Leitsalzes in einer Elektrolysezelle herstellen. Formel I



Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 4-Ethoxybenzaldehydacetale der allgemeinen Formel



in der X eine Alkyloxy-, Aryloxy-, Acyloxygruppe, die gegebenenfalls mit Alkyl-, Alkyloxy-, Aryloxy- oder Hydroxygruppen substituiert sind, oder eine Hydroxygruppe und R eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen, dadurch gekennzeichnet, daß 4-Ethoxytoluene der allgemeinen Formel



in der X die oben genannte Bedeutung hat, in Gegenwart eines Alkanols der Formel ROH, in der R die oben genannte Bedeutung hat, und eines Leitsalzes elektrochemisch oxydiert werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die elektrochemische Oxydation in einer ungeteilten Elektrolysezelle durchgeführt wird.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß ein Elektrolyt verwendet wird, der eine Zusammensetzung von 5 bis 40 % an 4-Ethoxytoluene der allgemeinen Formel II, 50 bis 95 % an Alkanol und 0,2 bis 10 % an Leitsalz aufweist.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Alkanole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methanol oder Ethanol, verwendet werden.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Leitsalz Kaliumfluorid, Ammoniumfluorid, Lithiumtetrafluoroborat, Natriumtetrafluoroborat, Tetraethylammoniumtetrafluoroborat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriummethanolat, Natriummethanolat oder Tetraethylammonium-p-toluensulfonat eingesetzt werden.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Stromdichte bei der elektrochemischen Oxydation im Bereich zwischen 1 und 20 A/dm² liegt.

7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die elektrochemische Oxydation an Anoden, die aus Materialien auf der Basis von Kohlenstoff bestehen, durchgeführt wird.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sich die Elektrolysetemperatur im Bereich zwischen 10 °C und einer Temperatur, die bis 5 K unter der des Siedepunktes des verwendeten Alkanols liegt, befindet.

Verfahren zur Herstellung von 4-EthoxybenzaldehydacetalenAnwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-Ethoxybenzaldehydacetalen der allgemeinen Formel



in der X eine Alkyloxy-, Aryloxy-, Acyloxygruppe, die gegebenenfalls mit Alkyl-, Alkyloxy-, Aryloxy- oder Hydroxygruppen substituiert sind, oder eine Hydroxygruppe und R eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen. Aus den 4-Ethoxybenzaldehydacetalen sind durch Hydrolyse die entsprechenden 4-Ethoxybenzaldehyde herstellbar. Von den durch das erfindungsgemäße Verfahren herstellbaren Verbindungen findet 4-(2-Hydroxyethoxy)benzaldehyd Verwendung als vielseitig einsetzbares Zwischenprodukt z.B. für die Herstellung von Fungiziden, Pharmaka, lichtempfindlichen Polymeren, Polyestern, Modellsubstanzen für biologische Prozesse und kristallinen Flüssigkeiten.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, daß sich 4-(2-Hydroxyethoxy)benzaldehyd ausgehend von Phenol, Natriumhydroxid und 1,2-Dibromethan darstellen läßt /GATTERMANN, L., Liebigs Ann. Chem. 357, 355 (1907)/. Bei diesem Verfahren umfaßt der Syntheseweg viele Stufen, wodurch dieses Verfahren nur mit geringer Produktivität arbeitet. Außerdem sind die erzielbaren Ausbeuten an 4-(2-Hydroxyethoxy)benzaldehyd sehr gering. In /BERNSTEIN, J.; YALE, H. L.; LOSEE, K.; HOLSING, M.; MARTINS, S.; LOTT, N. A., J. Amer. chem. Soc. 73, 906 (1951)/ wird eine Darstellungsmöglichkeit von 4-(2-Hydroxyethoxy)benzaldehyd aus 4-Hydroxybenzaldehyd, Natriumhydroxid und 2-Chloretanol angeführt. Letztere Darstellungsmöglichkeit ist auch in /JP 69-20 090/ enthalten.

Weiterhin ist bekannt, daß man bestimmte in 4-Stellung substituierte Methylbenzene elektrochemisch in alkanolischer Lösung zu entsprechenden in 4-Stellung substituierten Benzaldehyddialkylacetalen oxydieren kann. Die anodische Oxydation von 4-Methoxytoluen zu 4-Methoxybenzaldehyddimethylacetal wird in /NILSSON, A.; PALMQUIST, U.; PETTERSSON, T.; RONLAN, A., J. chem. Soc., Perkin Trans. I, 708 (1978)/ beschrieben. Die Darstellung von Benzaldehyddialkylacetalen, die in 4-Stellung einen ali-

phatischen, aromatischen oder araliphatischen Substituenten bzw. einen Alkoxy-, Aryloxy- oder Aralkoxyrest aufweisen, wird in mehreren Patenten beansprucht /DE 2 848 397, DE 2 851 732, DE 2 855 508, DE 2 930 480, DE 2 948 455, DE 3 132 726, DE 3 322 399, DE 3 605 451, DE 3 644 076/. Die anodische Oxydation von 4-(2-Hydroxyethoxy)toluen wurde bereits in Methanol mit Kaliumfluorid als Leitsalz ausgeführt /CAPPARELLI, M. P.; DESCHEPPER, R. E.; SWENTON, J. S., J. org. Chem. 52, 4953 (1987)/. Als Produkt dieser Elektrooxydation wurde jedoch 4-Methoxy-4-methylcyclohexa-2,5-dienon-ethylenacetal beschrieben, das in einer Materialausbeute von 79 % erhalten wurde und unter sauren Bedingungen zu 4-Methoxy-4-methylcyclohexa-2,4-dienon hydrolysierbar ist. Es wurde dabei jedoch nicht beschrieben, daß eine anodische Methoxylierung der am Benzenring ständigen Methylgruppe abläuft.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung von 4-Ethoxybenzaldehydacetalen der allgemeinen Formel I durch Verwendung kostengünstiger Ausgangsstoffe mit vertretbaren Ausbeuten und hoher Reinheit der Produkte.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist, unter Vermeidung der Nachteile, die die bekannten Verfahren aufweisen, ein Verfahren zur Herstellung von 4-Ethoxybenzaldehydacetalen der allgemeinen Formel I aufzufinden, die einfach zu den entsprechenden 4-Ethoxybenzaldehyden der allgemeinen Formel



in der X die genannte Bedeutung hat, hydrolysierbar sind.

Erfindungsgemäß lassen sich die Verbindungen der Formel I dadurch herstellen, daß 4-Ethoxytoluene der allgemeinen Formel



in der X die genannte Bedeutung hat, in Anwesenheit eines Alkanols der Formel ROH, in der R für einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht, und eines Leitsalzes elektrochemisch oxydiert werden. Überraschend ist, daß die Verbindungen der Formel II, die zu gesättigten aliphatischen Ethern zählen, nicht an den α -ständigen Kohlenstoffatomen, wie in /SHONO, T.; MATSUMURA, Y.; ONOMURA, O.; YAMADA, Y., Synthesis 1987, 1099/ beschrie-

ben, sondern an den am Benzenring ständigen Methylgruppen elektrochemisch methoxiliert werden. Weiterhin wird bei der elektrochemischen Oxydation von 4-(2-Hydroxyethoxy)toluen überraschenderweise die am Benzenring ständige Methylgruppe umgesetzt, ohne daß die ungeschützte primäre Hydroxygruppe, die sich an der Ethoxygruppe befinden kann, angegriffen wird. Dies gilt um so mehr, da primäre Alkohole elektrochemisch und auch mit sonst üblichen Oxydationsmitteln, wie z.B. Chromium(VI)-verbindungen, Mangan(IV)-oxid, Salpetersäure und Selendioxid leicht zu Aldehyden oder Carbonsäuren oxydiert werden können. Nicht vorhersehbar war weiterhin, daß die elektrochemische Oxydation von 4-(2-Hydroxyethoxy)toluen nach den erfindungsgemäßen Verfahrensbedingungen zu den 4-(2-Hydroxyethoxy)benzaldehydace:alen führt, während unter sonst ähnlichen Bedingungen, z.B. an Platinanoden, die bereits erwähnten 4-Methoxy-4-methylcyclohexa-2,5-dienonderivate erhalten worden sind.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann in einer geteilten oder einer ungeteilten Elektrolysezelle durchgeführt werden. Bevorzugt wird eine ungeteilte Elektrolysezelle verwendet. Der Elektrolyt setzt sich aus einem 4-Ethoxytoluen der allgemeinen Formel II, dem Alkanol und einem Leitsalz zusammen. Die Elektrolytzusammensetzung ist bei dem erfindungsgemäßen Verfahren in weiten Grenzen variierbar. Der Elektrolyt soll eine Zusammensetzung von 5 bis 40 % 4-Ethoxytoluen der Formel II, von 50 bis 95 % Alkanol und von 0,2 bis 10 % Leitsalz aufweisen. Bevorzugt werden bei dem erfindungsgemäßen Verfahren Alkanole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methanol oder Ethanol, eingesetzt. Geeignet sind Leitsalze, die weitgehend unter den Versuchsbedingungen stabil und im Elektrolyten löslich sind, insbesondere Kaliumfluorid, Ammoniumfluorid, Lithiumtetrafluoroborat, Natriumtetrafluoroborat, Tetraethylammoniumtetrafluoroborat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriummethanolat, Natriummethanolat oder Tetraethylammonium-p-toluensulfonat. Die Stromdichten können im Bereich zwischen etwa $0,5 \text{ A/dm}^2$ bis etwa 25 A/dm^2 variiert werden, bevorzugt wird ein Bereich zwischen 1 A/dm^2 und 20 A/dm^2 . Als Anodenmaterialien sind insbesondere Materialien auf der Basis von Kohlenstoff einsetzbar. Die Elektrolysetemperaturen liegen im Bereich zwischen $0 \text{ }^\circ\text{C}$ und der Siedetemperatur des verwendeten Alkanols, vorzugsweise im Bereich zwischen $10 \text{ }^\circ\text{C}$ und einer Temperatur, die bis ca. 5 K unter der des Siedepunktes des verwendeten Alkanols liegt. Die Elektrolyse ist mit 3 bis 5 F, be-

zogen auf 4-Ethoxytoluen der Formel II, durchführbar; bevorzugt wird eine Ladung von 3,5 bis 4,5 F.

Die Aufarbeitung der Elektrolyseausträge erfolgt nach an sich üblichen Methoden. Zur Isolierung der 4-Ethoxybenzaldehydacetale der allgemeinen Formel I wird überschüssiges Alkanol abdestilliert. Das Leitsalz wird abfiltriert. Alkanol und Leitsalz können zur Elektrolyse zurückgeführt werden. Die Rohacetale können beispielsweise durch fraktionierte Destillation weiter gereinigt werden. Daraus sind 4-Ethoxybenzaldehyde der allgemeinen Formel III auf an sich bekannte Weise durch Hydrolyse zugänglich, beispielsweise durch Behandeln mit verdünnten wäßrigen Säuren. Dabei sind zur Hydrolyse die Rohacetale einsetzbar. Die Abtrennung der 4-Ethoxybenzaldehyde der allgemeinen Formel III aus dem Reaktionsgemisch ist z.B. durch Phasentrennung möglich. Diese Benzaldehyde können beispielsweise durch Destillation oder Umkristallisieren oder auch durch Überführung in ihre Natriumhydrogensulfitaddukte, welche dann abtrennbar und nach an sich bekannten Methoden, wie z.B. Erhitzen mit verdünnten wäßrigen Säuren, zersetzbar sind, gereinigt werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1: Elektrochemische Herstellung von 4-(2-Hydroxyethoxy)benzaldehyddimethylacetal und dessen Umsetzung zu 4-(2-Hydroxyethoxy)-benzaldehyd

Apparatur: ungeteilte Elektrolysezelle mit 2 Elektroden, Elektrodenabstand 35 mm
 Anode, Kathode: Graphit, mit Kunstharz imprägniert
 Elektrolyt: 14,5 g 4-(2-Hydroxyethoxy)toluen; 0,3 g Kaliumfluorid; 165 cm³ Methanol
 Temperatur: 30 bis 35 °C
 Stromdichte: 1,3 A/dm²
 Ladung: 4 F

Nach Beendigung der Elektrolyse wird Methanol im Rotationsverdampfer abdestilliert und das ausgefallene Kaliumfluorid abfiltriert. Das resultierende Rohprodukt wird zur Isolierung des Aldehyds mit 150 cm³ gesättigter Natriumhydrogensulfitlösung versetzt und wiederholt geschüttelt, worauf das Natriumhydrogensulfitaddukt des Aldehyds ausfällt. Der Feststoff wird abgesaugt, mit wenig Ethanol gewaschen und dann mit 170 g 10%iger wässriger Schwefelsäure 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird der 4-(2-Hydroxyethoxy)benzaldehyd mit Dichlormethan extrahiert. Die Lösung des Aldehyds wird mit Natriumhydrogencarbonat entsäuert und über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Dichlormethan abdestilliert. Der 4-(2-Hydroxyethoxy)benzaldehyd liegt dann in einer Masse von 5,7 g vor, was einer Materialausbeute von 36 % entspricht. Aus Diethylether kristallisiert das Produkt in Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 33 bis 34 °C.

Elementaranalyse: gefunden (berechnet) C: 64,94 % (65,05 %)

H: 5,96 % (6,07 %)

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)/ppm: 2,62 (s,1,OH); 3,98 - 4,21 (m,4,-CH₂-CH₂-);

6,92 - 7,07 (m,2,Aromat); 7,70 - 7,88 (m,2,Aromat); 9,83 (s,1,CHO)

IR (KBr)/cm⁻¹: 1250; 1500; 1600; 1665; 3380

Beispiel 2: Elektrochemische Herstellung von 4-(2-Hydroxyethoxy)benzaldehyddimethylacetal

Apparatur: ungeteilte Elektrolysezelle mit 2 Elektroden,
Elektrodenabstand 35 mm
Anode, Kathode: Graphit, mit Kunstharz imprägniert
Elektrolyt: 14,5 g 4-(2-Hydroxyethoxy)toluen; 0,5 g Kaliumfluorid;
170 cm³ Methanol
Temperatur: 30 bis 35 °C
Stromdichte: 1,7 A/dm²
Ladung: 4 F

Nach Beendigung der Elektrolyse wird Methanol im Rotationsverdampfer abdestilliert und das ausgefallene Kaliumfluorid abfiltriert. Der Rückstand wird bei 20 Pa und 100 bis 130 °C fraktioniert destilliert, wobei man 6,8 g 4-(2-Hydroxyethoxy)benzaldehyddimethylacetal erhält, was einer Materialausbeute von 32 % entspricht.

Kp (20 Pa): 127 - 128 °C

Elementaranalyse: gefunden (berechnet) C: 61,77 % (62,25 %)

H: 7,83 % (7,60 %)

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)/ppm: 2,29 (t,1,J=5Hz,OH); 3,29 (s,6,OCH₃);

3,81 - 4,16 (m,4,-CH₂-CH₂-); 5,32 (s,1,CH); 6,78 - 6,96 (m,2,Aromat);

7,27 - 7,41 (m,2,Aromat)

IR (kapillar)/cm⁻¹: 1050; 1250; 1520; 1620; 3410