

Selektive Spaltung von aromatischen Methylethern mit Lithiumiodid in Chinolin

Klaus Kirschke

Berlin-Adlershof, Institut für Angewandte Chemie e. V.

Erich Wolff

Leverkusen, Agfa-Gevaert

Eingegangen am 18. November 1994 bzw. 26. Januar 1995

Herrn Prof. Dr. Manfred Schulz mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet

Selective Cleavage of Methyl-Aryl Ethers with Lithiumiodide in Quinoline

Für die Synthese von fotografischen Zweiäquivalentfarbkupplern der allgemeinen Struktur **1** dienen als Ausgangsmaterial Derivate des Hydrochinons. Zur selektiven Einführung der unterschiedlichen Acylamino-Reste in 2,5-Stellung sowie zur selektiven Alkylierung des phenolischen Sauerstoffs wird mit verschiedenen Schutz-Gruppen für eine der Hydroxyl-Gruppen gearbeitet (Benzyl-Gruppe [1], Ethoxycarbonyl-Gruppe [2]).

Uns interessierte, ob ausgehend von dem leicht zugänglichen Nitrohydrochinondimethylether **2** durch selektive und stufenweise Methyletherspaltung ohne Einführung anderer Schutzgruppen die Synthese von Kupplern des Typs **1** gelingt. Dafür war die selektive Spaltung von Methoxy-Gruppen in o-Stellung zu einer aromatisch gebundenen Nitro-Gruppe unter Erhalt anderer Ether-Gruppen erforderlich. Die Methyletherspaltung wird allgemein unter sauren Bedingungen oder mit nucleophilen Reagenzien durchgeführt [3, 4]. Dabei wurden mit Lithiumiodid in Pyridin eine bevorzugte Spaltung von Methoxy-Gruppen in o-Stellung zu einer Carboxyl-Gruppe [5], mit Lithiumchlorid in DMF in o- und p-Stellung zur Nitro-Gruppe beobachtet [6]. Wir fanden nun, daß bei Einsatz von Lithiumiodid in Chinolin bei relativ kurzen Reaktionszeiten (10–30 min, 140–170 °C) Methoxy-Gruppen in o-Stellung zur Nitro-Gruppe selektiv gespalten werden (vgl. Tabelle 1 sowie Verbindung **13**), wobei auch eine Differenzierung zwischen ortho- und para-gebundenen Methoxy-Gruppen möglich ist (Beispiel **3** zu **7**).

Die Anwendung dieser Bedingungen zur Methyletherspaltung erwies sich für die Synthese von Verbindungen des Typs **1** als geeignet. Ausgehend von **2** wird über die Etherspaltung

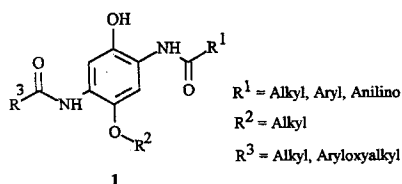
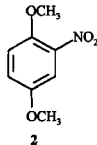
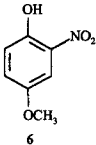
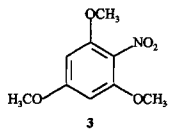
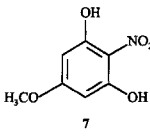
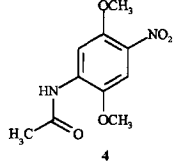
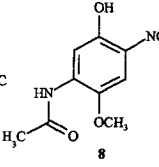
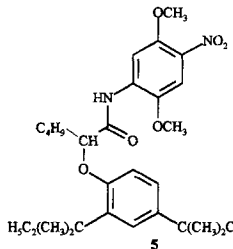
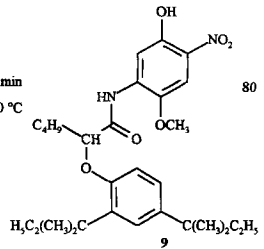


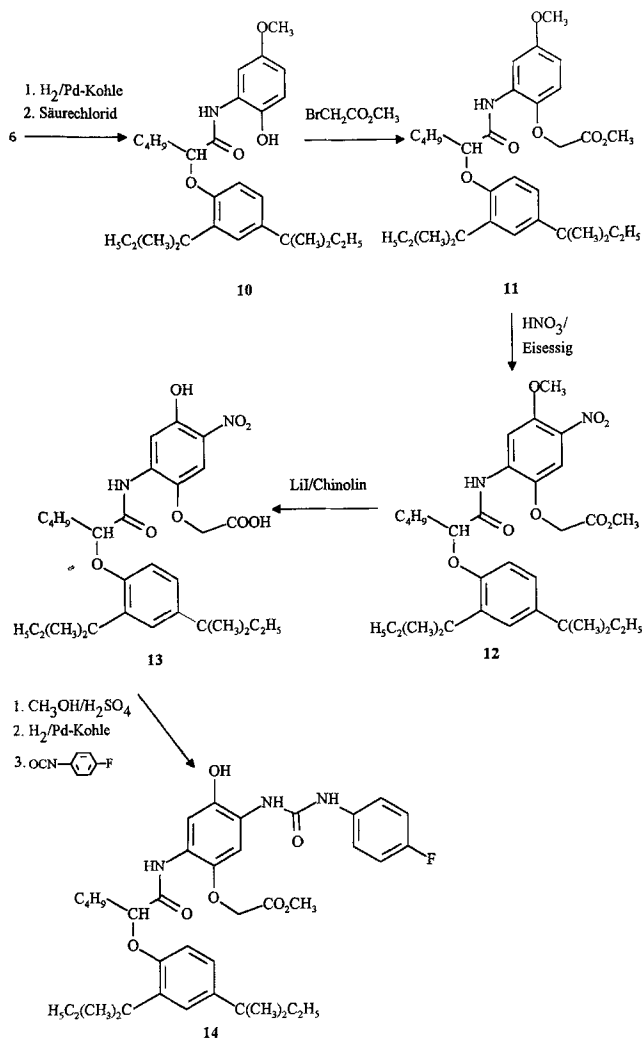
Tabelle 1 Methylarylether-Spaltung mit Lithiumiodid in Chinolin

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausb. ^{a)} %	Fp. °C
	15 min 160 - 170 °C		88	78 - 80 (Ethanol) (Lit.: 80 [7])
	30 min 150 °C		70	152 - 153 (Wasser) (Lit.: 154 [8])
	15 min 160 - 170 °C		65	223 - 225 (Methanol)
	10 min 150 °C		80	76 - 78 (Methanol)

a) isoliertes Produkt

mit Lithiumiodid **6** erhalten (Tabelle). Nach Hydrierung und Acylierung entsteht die Zwischenstufe **10**, die zu **11** alkyliert

wird. Die Nitrierung von **11** gibt mit hoher Regioselektivität **12**. Mit Lithiumiodid in Chinolin gelingt auch die Spaltung der zweiten Methoxy-Gruppe, wobei die anderen beiden Etherbindungen erhalten bleiben, lediglich der Methylester wird zur Säure gespalten (vgl. Lit. [9]) unter Bildung von **13**. Veresterung der Carbonsäure **13** mit Methanol führt zu dem bekannten Methylester, der dann wie bereits beschrieben [2] hydriert und zum Blaugrün-Farbkuppler, z. B. zu **14**, umgesetzt werden kann.



Beschreibung der Versuche

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren (interner Standard HMDS) wurden mit einem GEMA 300 (Varian) oder mit einem Bruker WP 200 SY, Lösungsmittel: DMSO- d_6 , die Massenspektren mit einem 5985 B (Hewlett Packard) aufgenommen, die CHN-Analysen mit einem Carlo Erba Elementaranalyser 1106 durchgeführt.

o-Nitrophenole 6–9, 13 aus den entsprechenden o-Nitro-methoxybenzolen (Allgemeine Herstellungsmethode)

20 mmol der o-Nitro-methoxybenzole **2–5** oder **12** werden in 25 ml Chinolin mit überschüssigem feingepulvertem, wasserfreien Lithiumiodid (Molverhältnis Methoxy-Verbindung / LiI: **2** = 1 : 2, **3** = 1 : 4, **4** und **5** = 1 : 5, **12** = 1 : 6) unter kräftigem

Rühren 10–30 min auf 140–180 °C erhitzt. Nach Abkühlen mit kaltem Wasser wird mit 400 ml 2 N Salzsäure verdünnt. **6** und **7** werden abfiltriert, neutral gewaschen und an der Luft getrocknet. **8, 9** und **13** fallen ölig an. Das ölige Produkt wird mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase neutral gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und i. Vak. eingengt. Der ölige Rückstand von **8** und **9** kristallisiert beim Anreiben mit Methanol. (siehe Tab.).

Essigsäure(5-hydroxy-2-methoxy-4-nitranilid) (**8**)

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$ Ber. C 47,79 H 4,46 N 12,38
(226,19) Gef. C 48,02 H 4,36 N 12,10

^1H -NMR δ = 2,12 (s, 3 H, COCH_3), 3,82 (s, 3 H, OCH_3), 7,44 (s, 1 H, arom.), 8,06 (s, 1 H, arom.), 9,50 (s, 1 H, NH), 10,59 (s, 1 H, OH); NOE-Effekt zwischen NH und 8,06 sowie 2,12 ppm-Signal bzw. OCH_3 und 7,44 ppm-Signal. Massenspektrum: m/s (%) 226 (74) [M^+], 184 (84) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2 = \text{C} = \text{O}$], 169 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2 = \text{C} = \text{O} - \text{CH}_3$].

2-[2,4-Bis(1,1-dimethylpropyl)phenoxy]hexansäure(5-hydroxy-2-methoxy-4-nitranilid) (**9**)

$\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$ Ber. C 67,68 H 8,23 N 5,44
(514,66) Gef. C 67,69 H 8,38 N 5,08

^1H -NMR (ausgewählte Daten) δ = 3,75 (s, 3 H, OCH_3), 5,01 (t, 1 H, J = 5,7 Hz, HCO), 6,64 (d, 1 H, J = 8,4 Hz, phenoxy), 7,00 (d, 1 H, J = 8,4 Hz, phenoxy), 7,09 (s, 1 H, phenoxy), 7,46 (s, 1 H, nitroarom.), 8,10 (s, 1 H, nitroarom.), 9,32 (s, 1 H, NH), 10,65 (s, 1 H, OH).

^{13}C -NMR (ausgewählte Daten) δ = 56,43 (OCH_3), 76,47 (OCH), 98,03, 106,21, 108,51, 110,84, 124,09, 125,53, 129,39, 134,02, 140,52, 140,78, 148,67, 153,00 (arom.), 170,64 ($\text{C} = \text{O}$). Massenspektrum: m/e (%) 514 (20) [M^+], 485 (32) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 273 (80) [$(\text{H}_{25}\text{C}_{16}\text{O})(\text{C}_4\text{H}_9)\text{C} = \text{C} = \text{O} - \text{C}_4\text{H}_9$], 205 (100) [$(\text{C}_5\text{H}_{11})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OH} - \text{C}_2\text{H}_5$].

2-[2,4-Bis(1,1-dimethylpropyl)phenoxy]hexansäure(2-hydroxy-5-methoxyanilid) (**10**)

1,0 g (5,9 mmol) **6** werden in 35 ml abs. und peroxidfreiem Dioxan unter Zusatz von 500 mg 10% Palladium/Kohle bei Normaldruck hydriert, bis eine farblose Lösung erhalten wird. Die Lösung wird unter Argon vom Katalysator abfiltriert, mit 2,16 g (5,9 mmol) 2-[2,4-Bis(1,1-dimethylpropyl)phenoxy]hexanoylchlorid (Produkt der Firma Agfa-Gevaert) versetzt, 15 min unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen in Eiswasser eingerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und an der Luft getrocknet. Ausb. 2,21 g (80 %), Fp. 168–172 °C (Heptan).

$\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_4$ Ber. C 74,16 H 9,23 N 2,98
(469,66) Gef. C 74,08 H 9,25 N 3,08

^1H -NMR (ausgewählte Daten) δ = 3,60 (s, 3 H, OCH_3), 4,80 (t, ^1H , J = 5,7 Hz, HCO), 6,42 (dd, 1 H, J = 8,7 und 3,1 Hz, anilino), 6,64 (d, 1 H, J = 8,5 Hz, phenoxy), 6,68 (d, 1 H, J = 8,7 Hz, anilino), 7,00 (dd, 1 H, J = 8,5 und 2,2 Hz, phenoxy), 7,09 (d, 1 H, J = 2,2 Hz, phenoxy), 7,76 (d, 1 H, 3,1 Hz, anilino), 8,90 (s, 1 H, NH), 9,50 (s, 1 H, OH).

^{13}C -NMR (ausgewählte Daten) δ = 55,26 (OCH_3), 77,27 (OCH), 106,03, 108,57, 111,11, 114,79, 124,10, 125,50, 126,29, 134,16, 140,01, 140,46, 151,91, 153,29 (arom.), 169,43 ($\text{C} = \text{O}$). Massenspektrum: m/e (%) 469 (15) [M^+], 399 (20) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}$], 205 (30) [$(\text{C}_5\text{H}_{11})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OH} - \text{C}_2\text{H}_5$], 139 (100) [$\text{M}^+ - (\text{H}_{25}\text{C}_{16}\text{O})(\text{C}_4\text{H}_9)\text{C} = \text{C} = \text{O}$].

2-[2,4-Bis(1,1-dimethylpropyl)phenoxy]hexansäure(5-methoxy-2-methoxycarbonylmethoxy-anilid) (11)

2,00 g (4,3 mmol) **10** werden in einer Mischung aus 50 ml Toluol und 20 ml konz. Natronlauge mit 1,00 g (2,9 mmol) Tetrabutylammoniumiodid und 1,65 g (10,8 mmol) Bromessigsäuremethylester bei 40–50°C 15 min kräftig gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Essigsäureethylester verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und i. Vak. eingeeengt. Es wird ein für die nächste Stufe ausreichend reines Öl erhalten. Ausb.: 1,93 g (84 %). Eine Probe wurde durch Kugelrohr-Destillation bei 250° und 0,01 mm gereinigt. C₃₂H₄₇NO₆ Ber. C 70,95 H 8,74 N 2,59 (541,73) Gef. C 70,90 H 8,80 N 2,46

¹H-NMR (ausgewählte Daten) δ = 3,56 (s, 3 H, CO₂CH₃) [10], 3,63 (s, 3H, OCH₃) [10], 4,66 (d, 2 H, J = 8,1 Hz, OCH₂), 4,80 (t, 1 H, J = 5,7 Hz, OCH), 6,54 (dd, 1 H, J = 9,0 Hz, J = 3,0 Hz, anilino), 6,68 (d, 1 H, J = 8,7 Hz, phenoxy), 6,92 (d, 1 H, J = 9,0 Hz, anilino), 7,00 (dd, 1 H, J = 8,7 Hz, J = 2,1 Hz, phenoxy), 7,08 (d, 1 H, J = 2,1 Hz, phenoxy), 7,80 (d, 1 H, J = 3,0 Hz, anilino), 9,03 (s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (ausgewählte Daten) δ = 51,7 (Ester-CH₃), 55,3 (methoxy), 66,6 (OCH₂), 77,4 (OCH), 106,6, 108,3, 111,2, 114,5, 124,1, 125,4, 128,3, 134,2, 140,5, 141,2, 153,3, 153,9 (aromat.), 169,3 (C=O), 169,7 (C=O).

Massenspektrum: m/e (%) 541 (43) [M⁺], 512 (60) [M⁺ – C₂H₅], 308 (38) [M⁺ – (C₅H₁₁)₂C₆H₃O], 273 (80) [(H₂₅C₁₆O)(C₄H₉)C=C=O – C₄H₉], 205 (100) [(C₅H₁₁)₂C₆H₃OH – C₂H₅].

2-[2,4-Bis(1,1-dimethylpropyl)phenoxy]hexansäure(5-methoxy-2-methoxycarbonylmethoxy-4-nitranilid) (12)

1,93 g (3,5 mmol) **11** werden in 20 ml Eisessig unter Rühren und bei Raumtemperatur mit 0,46 ml (ca. 7 mmol) 65 %ig. Salpetersäure tropfenweise versetzt und 30 min. gerührt (dünnschichtchromatographische Umsatzkontrolle, Kieselgel 60 F₂₅₄, Toluol-Heptan-Essigsäureethylester = 9 : 1 : 1). Nach Verdünnen mit Wasser wird mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase getrocknet (MgSO₄) und i. Vak. eingeeengt. Es wird ein gelbes Öl erhalten, das aus Methanol kristallisiert. Ausb. 1,73 g (85 %), Fp. 81–83°C (Methanol).

C₃₂H₄₆N₂O₈ Ber. C 65,51 H 7,90 N 4,77 (586,7) Gef. C 65,77 H 8,15 N 4,56

¹H-NMR (ausgewählte Daten) δ = 3,60 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3,82 (s, 3 H, OCH₃), 4,88 (d, 2 H, J = 5,4 Hz, OCH₂), 4,99 (t, 1 H, J = 5,5 Hz, OCH), 6,70 6,68 (d, 1 H, J = 8,7 Hz, phenoxy), 7,01 (dd, 1 H, J = 8,7 Hz, J = 2,2 Hz, phenoxy), 7,08 (d, 1 H, J = 2,2 Hz, phenoxy), 7,73 (s, 1 H, nitranilino), 8,28 (s, 1 H, nitranilino), 9,50 (s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (ausgewählte Daten) δ = 51,90 (Ester-CH₃), 56,68 (Methoxy), 66,89 (OCH₂), 76,92 (OCH), 104,73, 111,12, 111,16, 124,13, 125,54, 132,71, 133,96, 134,26, 139,77, 140,55, 148,68, 153,26 (aromat.), 168,98 (C=O), 170,79 (C=O).

Massenspektrum: m/e (%) 586 (10) [M⁺], 557 (30) [M⁺ – C₂H₅], 273 (52) [(H₂₅C₁₆O)(C₄H₉)C=C=O – C₄H₉], 205 (100) [(C₅H₁₁)₂C₆H₃OH – C₂H₅].

2-[2,4-Bis(1,1-dimethylpropyl)phenoxy]hexansäure[4-(4-fluorophenyl-ureido)-5-hydroxy-2-methoxycarbonylmethoxyanilid] (14)

a) 2-[2,4-Bis(1,1-dimethylpropyl)phenoxy]hexansäure(2-carboxymethoxy-5-hydroxy-4-nitranilid) (**13**): Analog der allge-

meinen Vorschrift aus 0,95 g (1,6 mmol) **12** und 1,3 g (10 mmol) Lithiumiodid. Öl, das für die weitere Verarbeitung sauber genug ist. Ausb. 770 mg (85 %).

¹H-NMR (ausgewählte Daten) δ = 4,73 (d, 2 H, J = 5,6 Hz, OCH₂), 4,96 (t, 1 H, J = 5,4 Hz, OCH), 6,66 (d, 1 H, J = 8,6 Hz, phenoxy), 7,05 (d, 1 H, J = 8,6 Hz, phenoxy), 7,08 (s, 1 H, phenoxy), 7,56 (s, 1 H, anilino), 8,11 (s, 1 H, anilino), 9,50 (s, 1 H, NH), 10,72 (br. s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (ausgewählte Daten) δ = 66,9 (OCH₂), 76,8 (OCH), 109,5, 110,9, 123,3, 124,1, 125,5, 129,5, 134,2, 135,0, 139,7, 140,5, 149,2, 153,2 (aromat.), 170,0 (C=O), 170,7 (C=O). Massenspektrum: m/e (%) 558 (15) [M⁺], 529 (70) [M⁺ – C₂H₅], 273 (60) [(H₂₅C₁₆O)(C₄H₉)C=C=O – C₄H₉], 205 (100) [(C₅H₁₁)₂C₆H₃OH – C₂H₅].

b) 2-[2,4-Bis(1,1-dimethylpropyl)phenoxy]hexansäure(5-hydroxy-2-methoxycarbonylmethoxy-4-nitranilid) (**13**-Methylester): 1,00 g (1,79 mmol) **13** werden in 20 ml Methanol unter Zusatz von 0,06 ml konz. Schwefelsäure 4 h unter Rückfluß erhitzt und dann mit 100 ml Wasser verdünnt und i. Vak. von Methanol befreit. Die erhaltene wäßrige Mischung wird mit Essigsäureethylester extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und i. Vak. eingeeengt. Es wird ein braunes Öl erhalten, das für die weitere Verarbeitung rein genug ist. Ausb. 950 mg (93 %).

¹H-NMR (ausgewählte Daten) δ = 3,67 (s, 3 H, OCH₃), 4,86 (d, 2 H, J = 5,4 Hz, OCH₂), 4,98 (t, 1 H, J = 5,7 Hz, OCH), 6,68 (d, 1 H, J = 8,14 Hz, phenoxy), 7,00 (dd, 1 H, J = 8,8 Hz, J = 1,8 Hz, phenoxy), 7,08 (d, 1 H, J = 1,8 Hz, phenoxy), 7,61 (s, 1 H, anilino), 8,10 (s, 1 H, anilino), 9,44 (s, 1 H, NH), 10,74 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (ausgewählte Daten) δ = 51,87 (OCH₃), 66,83 (OCH₂), 76,80 (OCH), 108,74, 109,71, 111,01, 124,09, 125,52, 129,65, 134,20, 134,92, 139,47, 140,51, 149,23, 153,19 (aromat.), 168,97 (C=O), 170,67 (C=O).

Massenspektrum: m/e (%) 572 (20) [M⁺], 543 (70) [M⁺ – C₂H₅], 273 (88) [(H₂₅C₁₆O)(C₄H₉)C=C=O – C₄H₉], 205 (100) [(C₅H₁₁)₂C₆H₃OH – C₂H₅].

c) Farbkuppler **14**: 2,98 g (5,22 mmol) **13**-Methylester werden in 50 ml Methanol unter Zusatz von 400 mg 10% Palladium auf Aktivkohle bei Raumtemperatur in einer Schüttelapparatur hydriert. Die farblose Lösung wird unter Argon vom Katalysator abfiltriert und i. Vak. eingeeengt, wobei 2,83 g Rückstand erhalten werden, der unter Argon in 7 ml abs. Toluol gelöst und mit 0,72 g (5,26 mmol) 4-Fluorphenylisocyanat (Aldrich) versetzt wird. Es entsteht ein feiner weißer Niederschlag, der nach ca. 4 h abfiltriert und mit wenig Toluol gewaschen und aus Acetonitril kristallisiert wird. Ausb.: 2,91 g (82 %), Fp. 153–155°C.

C₃₈H₅₀N₃O₇F (679,83) F Ber. 2,79 Gef. 2,62

¹H-NMR δ = 0,54 (t, 6 H, J = 7,2 Hz, 2 CH₃), 0,83 (t, 3 H, J = 7,0 Hz, CH₃), 1,13 (s, 6 H, 2 CH₃), 1,30 (s, 3 H, CH₃), 1,33 (s, 3 H, CH₃), 1,2–1,5 (m, 6 H, 3 CH₂), 1,7–2,0 (m, 4 H, 2 CH₂), 3,59 (s, 3 H, OCH₃), 4,53 (s, 2 H, OCH₂), 4,77 (t, 1 H, J = 5,5 Hz, OCH), 6,67 (d, 1 H, J = 8,7 Hz, phenoxy), 7,04 (mc, 4 H, phenoxy, fluoraromat.), 7,36 (mc, 2 H, fluoraromat.), 7,72 (s, anilino), 7,75 (s, anilino), 8,06 (s, NH), 8,93 (s, NH), 9,23 (s, NH), 9,74 (s, OH).

¹³C-NMR δ = 8,96, 9,34, 13,75 (CH₃), 21,87, 26,99 (CH₂), 27,78, 27,97, 28,24, 28,33 (CH₃), 32,58, 32,84 (C), 36,39, 36,91, 38,10 (CH₂), 51,74 (OCH₃), 66,98 (OCH₂), 77,30 (OCH), 105,38, 107,33, 111,15 (aromat.), 115,22 (d, ²J_{C,F} = 21,9 Hz, fluoraromat.), 119,47 (d, ³J_{C,F} = 7,6 Hz, fluoraromat.), 121,24,

123,76 , 124,06, 125,43, 134,18 (aromat.), 136,09 (fluoraromat.), 139,88, 139,98, 140,37 (aromat.), 152,38 (NHCONH), 153,38 (aromat.), 156,66 (d, $J_{C,F} = 236$ Hz, fluoraromat.), 169,05 (C=O), 169,39 (C=O).

Massenspektrum: m/e 542 (100) [$M^+ - O=C=N-C_6H_4F$], 137 (63) [$O=C=N-C_6H_4F$], 111 (45) [$H_2N-C_6H_4F$].

Literatur

- [1] D. Hoke, EU. Pat. 330443; Chem. Abstr. **112** (1990) 66627
- [2] N. Miura, S. Nakagawa, S. Kida, T. Kimura, EU. Pat. 280505; Chem. Abstr. **110** 104831(1989)
- [3] T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, S. 87, John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1981
- [4] I. T. Harrison, J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1969**, 616

- [5] D. H. Buchanan, N. Takemura, J. N. O. Sy, J. Org. Chem. **51** (1986) 4291
- [6] A. M. Bernard, M. Ghiani, P. P. Piras, A. Rivoldini, Synthesis **1989**, 287
- [7] H. Kaufmann, I. Fritz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **43** (1910) 1215
- [8] J. F. Grove, P. W. Jeffs, D.W. Rustidge, J. Chem. Soc. **1956**, 1956
- [9] U. Lüning, C. Wangnick, K. Peters, H. G. von Schnering, Chem. Ber. **124** (1991) 397
- [10] Signale sind austauschbar

Korrespondenzanschrift:

Dr. Klaus Kirschke

Institut für Angewandte Chemie Berlin-Adlershof e. V.

Rudower Chaussee 5

D-12484 Berlin, Germany