

- (11) Pouchert, C.J., Campbell, J.R. *The Aldrich Library of NMR Spectra*, Aldrich Chemical Company, Milwaukee, 1974.
- (12) Pouchert, C.J. *The Aldrich Library of Infrared Spectra*, Aldrich Chemical Company, Milwaukee, 1975.
- (13) Toda, F., Oshima, T. *¹³C-NMR Data Book*, Sankyo Publishing Inc., Tokyo, 1981.
- (14) Sato, A., Ishijima, S., Sato, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 243.
- (15) Pétrier, C., Luche, J.L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 912.

Eine neue Synthese für 3-Brom-2-methoxybenzoesäure

Heinz Pudleiner, Hartmut Laatsch*

Institut für Organische Chemie der Universität Göttingen,
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen, Federal Republic of Germany

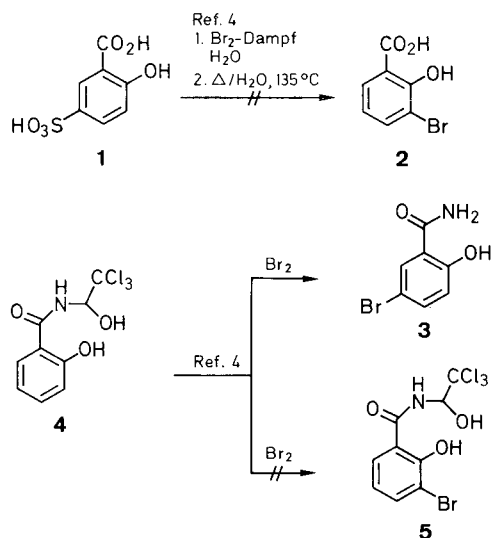
A New Synthesis of 3-Bromo-2-methoxybenzoic Acid

A convenient preparation of 3-bromo-2-methoxybenzoic acid (**8**) from 2-bromophenol via 3-bromo-2-methoxy-1-(1-propenyl)benzene (**11**) is presented.

Halogenierte Benzoesäuren sind geeignete Ausgangssubstanzen für substituierte 2-Phenylpyrrole, etwa dem in marinen Bakterien gefundenen Antibiotikum Pentabrompseudilin¹, den Pyrrol- und Bromnitrinen^{2,3} und einer Reihe verwandter Strukturen.

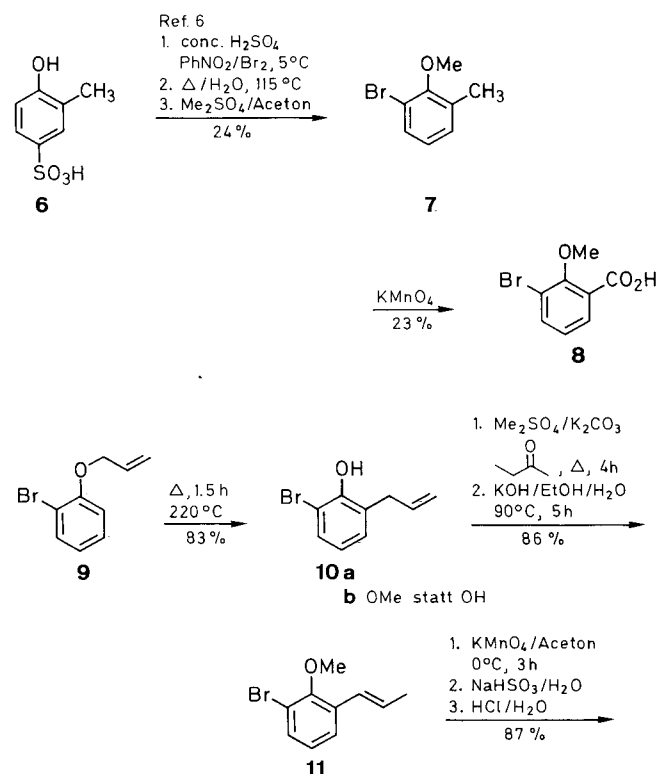
Zwar sind Brommethoxybenzoesäuren gewöhnlich leicht zugänglich, zur Synthese von 3-Brom-2-hydroxybenzoesäure (**2**) konnten wir jedoch mehrere Literaturangaben nicht reproduzieren. Für deren bei Untersuchungen über Phenylpyrrole benötigtes Methylierungsprodukt **8** wurde daher ein neuer Zugang entwickelt, der die leichte Oxidierbarkeit von Vinylbenzolen ausnutzt.

N. W. Hirwe und B. V. Patil⁴ bedienten sich in ihrer 2-Synthese der reversiblen Sulfonierung zur Blockierung der 5-Position in Salicylsäure, um anschließend Brom in 3-Stellung einzuführen.



Beim Nacharbeiten gelang die nachfolgende Abspaltung der Sulfonsäuregruppe aus **1** mit überhitztem Wasserdampf jedoch nur unter gleichzeitiger Decarboxylierung zu *o*-Bromphenol. Eine weitere Synthese⁴ sollte durch Bromierung von *N*-(2,2,2-Trichlor-1-hydroxyethyl)salicylamid (**4**) das in 3-Stellung substituierte **5** ergeben, das in **2** überführbar ist. Das ¹H-NMR-Spektrum des auf diese Weise erhaltenen Produktes zeigte jedoch, daß stattdessen 5-Bromsalicylamid (**3**) entstanden war. Auch eine mehrstufige Synthese von **2** über 3-Brom-2-hydroxybenzaldehyd scheiterte, da nach der Nitrierung von Salicylaldehyd, anders als von W. v. Miller⁵ beschrieben, nicht der 3-Nitroaldehyd, sondern das unerwünschte 5-Isomere auskristallisierte, und 3-Nitrosalicylaldehyd aus der Mutterlauge nicht rein zu erhalten war.

Günstiger erschien es daher, die Carboxylgruppe erst auf einer späteren Stufe durch Oxidation einer Aromat-Seitenkette zu generieren. Blockierung der 4-Position in 2-Methylphenol durch Sulfonierung zu **6**, Bromierung, Desulfonierung und *O*-Methylierung ergaben 3-Brom-2-methoxytoluol⁶ (**7**), das aber durch Oxidation mit Kaliumpermanganat nur in geringer Ausbeute (23 %) in **8** umgewandelt werden konnte.



Wesentlich verbessern ließ sich die **8**-Synthese jedoch durch Einführung einer leichter oxidierbaren olefinischen Doppelbindung in die Seitenkette. Dazu wurde 2-Bromphenol zunächst mit Allylbromid zum Ether **9** alkyliert und dieser anschließend nach Claisen in 2-Brom-6-(2-propenyl)phenol (**10a**) umgelagert. Nach Methylierung wurde letzteres durch ethanolisches Kaliumhydroxid zu **11** isomerisiert, in dem die ³J-Kopplungskonstante von 16 Hz die erwartete *trans*-Konfiguration der Doppelbindung beweist. Oxidation der olefinischen Seitenkette in **11** mit Kaliumpermanganat in Aceton ergab **8** in einer auf 9 bezogenen Gesamtausbeute von 62 % über 4 Stufen.

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. – ¹H-NMR-Spektren: Gerät Varian FT 80, TMS als interner Standard. ¹³C-NMR: Gerät Varian XL 200.

3-Brom-2-methoxy-1-(2-propenyl)benzol (10b):

Eine Suspension von **10a**⁷ (35.0 g, 0.164 mol) und geglühtem K₂CO₃ (43 g) in Ethylmethylketon (70 mL) erhitzt man mit Me₂SO₄ (22 mL) 4 h unter Rückfluß, läßt abkühlen, destilliert das Lösungsmittel ab und versetzt den Rückstand mit heißem Wasser (300 mL). Fraktionierung i. Vak. des nach dem Erkalten mit CH₂Cl₂ (2 × 100 mL) extrahierten und getrockneten Produktes ergibt 36.0 g (97%) **10b** als farblose Flüssigkeit mit bp 70°C/0.1 Torr.

C₁₀H₁₁BrO ber. C 52.89 H 4.88 Br 35.18
(227.1) gef. 52.76 4.86 35.29

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.35 (dd, 1 H, ³J_{4,5} = 8 Hz, ⁴J_{4,6} = 2.5 Hz; H-4); 7.05 (dd; 1 H, H-6); 6.85 (dd, 1 H, ³J_{5,6} = ³J_{5,4} = 8 Hz; H-5); 5.90 (ddt, 1 H, ³J_{2,1'} = 6.3 Hz, ³J (trans)_{2',4'} = 16.4 Hz, ³J (cis)_{2',3'} = 10.7 Hz; H-2'); 5.05 (dq, 1 H, ²J_{3',4'} = 1.6 Hz, ³J (cis)_{3',2'} = 10.7 Hz, ⁴J_{3',1'} = 1.6 Hz; H-3'); 5.00 (dq, 1 H, ²J_{4',3'} = 1.6 Hz, ³J (trans)_{4',2'} = 16.4 Hz, ²J_{4',1'} = 1.6 Hz; H-4'); 3.80 (s; 3 H, OCH₃); 3.40 (dt, 2 H, ³J_{1',2'} = 6.3 Hz, ⁴J_{1',3'} = 1.6 Hz; H-1').

(E)-3-Brom-2-methoxy-1-(1-propenyl)benzol (11):

3-Brom-2-methoxy-1-(2-propenyl)benzol (**10b**; 36.0 g, 0.159 mol) erhitzt man in einer Lösung von KOH (60.8 g, 1.09 mol) in H₂O (20 mL) und EtOH (140 mL) 5 h auf 90°C. Anschließend destilliert man EtOH ab, verdünnt den Rückstand mit H₂O (300 mL) und extrahiert mit CH₂Cl₂ (2 × 100 mL). Der Eindampfrückstand ergibt bei Fraktionierung i. Vak. 32.0 g (89%) **11** als farblose Flüssigkeit mit bp 87°C/0.1 Torr.

C₁₀H₁₁BrO ber. C 52.89 H 4.88 Br 35.18
(227.1) gef. 52.95 4.80 35.10

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.30 (m, 2 H, H-4, H-6); 6.83 (m, 1 H, H-5); 6.60 (dq, 1 H, H-1'); 6.17 (dq, 1 H, ³J (trans)_{2',1'} = 16 Hz, ²J_{2',3'} = 6.1 Hz; H-2'); 3.75 (s, 3 H, OCH₃); 1.85 (dd, 3 H, ³J_{3',2'} = 6.1 Hz, ⁴J_{3',1'} = 1.3 Hz; CH=CHCH₃).

3-Brom-2-methoxybenzoesäure (8):

Eine Lösung von (E)-3-Brom-2-methoxy-1-(1-propenyl)benzol (**11**; 26.0 g, 0.115 mol) in Aceton (1.3 L) versetzt man innerhalb von 3 h bei 0°C unter kräftigem Rühren mit gepulvertem KMnO₄ (60 g, 0.134 mol). Anschließend destilliert man das Lösungsmittel ab, versetzt mit H₂O (300 mL) und NaHSO₃ bis zur Auflösung des MnO₂, säuert mit 10% HCl an und filtriert die rohe Carbonsäure ab. Durch Auflösen in verdünnter 2 N NaOH, Ausschütteln mit CH₂Cl₂ (2 × 100 mL) und erneutes Ausfällen mit HCl erhält man 23 g (87%) **8** als weiße feine Nadeln mit mp 121°C (Lit.⁴ mp 134–136°C).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 10.10 (br s, austauschbar mit D₂O; 1 H, COOH); 7.90 (dd, 1 H, ³J_{6,5} = 8 Hz, ⁴J_{6,4} = 1.5 Hz; H-6); 7.70 (dd, 1 H, ³J_{4,5} = 8 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.5 Hz; H-4); 7.05 (t, 1 H, ³J_{5,4} = ³J_{5,6} = 8 Hz; H-5); 4.00 (s; 3 H, OCH₃). Alle Signale sind durch Assoziatbildung stark verbreitert, werden jedoch nach D₂O-Austausch scharf.

Die Umsetzung von Salicylamid **4** mit Bromdampf nach Hirwe und Patil⁴ ergab kein N-[2,2,2-Trichlor-1-hydroxyethyl]-3-brom-2-hydroxybenzamid (**5**), sondern nur 5-Bromsalicylsäureamid (**3**).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 13.00 (s, austauschbar mit D₂O; 1 H, OH); 8.35, 7.95 (2 br s, austauschbar mit D₂O; je 1 H, NH₂); 8.00 (d, 1 H, H-6); 7.45 (dd, 1 H, ³J_{4,3} = 9 Hz, ⁴J_{4,6} = 2.5 Hz; H-4); 6.78 (d, 1 H, H-3).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 20 MHz): δ = 170.7 (C=O); 160.2 (C-2); 136.5 (C-4); 130.5 (C-6); 119.8 (C-3); 116.4 (C-1); 109.5 (C-5).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

Received: 18 November 1988

Dealkylation of Activated Alkyl Aryl Ethers Using Lithium Chloride in Dimethylformamide

Angela M. Bernard, M. Rossella Ghiani, Pier Paolo Piras,* Antonio Rivoldini

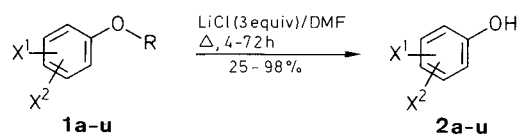
Istituto di Chimica Farmaceutica, Tossicologica ed Applicata, Università di Cagliari, Via Ospedale 72, I-09100 Cagliari, Italy

Alkyl aryl ethers having electron-withdrawing substituents in the *ortho* or *para* positions are easily cleaved with lithium chloride in dimethylformamide.

Studying the stereochemistry of the dealkoxycarbonylation of some dimethyl arylmethylenepropanedioates¹ using chloride ion, we observed ether cleavage² to varying extents when a methoxy group was present in the *ortho* position of the aromatic ring. A literature search revealed that the use of halide ion in ether cleavage has received scant attention³ in spite of the fact that this reaction can be carried out under essentially neutral conditions. Only lithium iodide in collidine or pyridine was used to cleave methyl aryl ethers and ethyl or methyl aryl ethers containing intramolecular hydrogen bonds.^{4,5}

The cleavage of ethers is usually carried out with acids;⁶ however, attention has also been devoted to the use of nucleophilic reagents,^{3,7} in particular sodium^{8–10} and lithium¹¹ alkanethiolate reagents. Ethoxyphenols¹² may be obtained by the selective cleavage of the methoxy group in ethoxymethoxyarenes using lithium diphenylphosphide; thus, for example, 4-ethoxy-3-hydroxybenzaldehyde may be obtained from 4-ethoxy-3-methoxybenzaldehyde.¹³

In the nucleophilic cleavage of alkyl aryl ethers carrying electron-attracting groups, several competing reactions are possible that limit the efficiency of the method: halogen atoms can be removed via nucleophilic aromatic substitution^{8–10} when using thiolates in dimethylformamide, whereas formyl groups can undergo electrophilic addition by the sodium salt of *N*-methylaniline in the presence of hexamethylphosphoric triamide.¹⁴ Further, treatment of alkyl nitroaryl ethers with sodium cyanide in dimethyl sulfoxide failed to give clean ether cleavage¹⁵ because of the occurrence of the von Richter reaction. We now report the use of lithium chloride in dimethylformamide for the cleavage of alkyl aryl ethers carrying formyl, ester, or nitro groups. The reactions were carried out using a 3:1 molecular ratio of lithium chloride/ether in boiling dimethylformamide for reaction times of 4–72 hours (Tables 1 and 2). Ethoxy and even isopropoxy groups were easily cleaved when they were *ortho* to a nitro group. When an aldehydic or an ester carbonyl group were present the cleavage required longer reaction times but the yields were reasonably good. The methoxycarbonyl function does not survive these reaction conditions but undergoes demethylation to the carboxy group. Halogen atoms do not interfere, at least in the examined cases; they undergo nucleophilic substitution only to a very limited extent.



The benzodioxole ring appears to remain unaffected under our experimental conditions, but we cannot exclude a ring opening-closure equilibrium.

- (1) Pudliner, H., Laatsch, H. *Liebigs Ann. Chem.*, in Vorbereitung.
- (2) Imanaka, H., Kousaka, M., Tamura, G., Arima, K. *J. Antibiot.* **1965**, *18*, 205.
- (3) Ajisaka, M., Kariyone, K., Kazujoshi, K., Yazawa, H. *Japanese Pat.* 14916 (1972), Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.; *C.A.* **1972**, *77*, 60049.
- (4) Hirwe, N.W., Patil, B.V. *Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A* **1937**, *5*, 321; *C.A.* **1937**, *31*, 6215.
- (5) Miller, W.v. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 1927.
- (6) Benkeser, R.A., Buting, W.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3011.
- (7) Hurd, C.D., Webb, C.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 941.

Table 1. Cleavage of Alkyl Aryl Ethers **1a–q** with LiCl in DMF

Ether ^a	R	X ¹	X ²	Reaction Time (h)	Yield ^b (%)	Phenol ^c	mp (°C) or bp (°C)/Torr	
							found	reported
1a	Me	2-NO ₂	H	6	98 (92) ¹⁷	2a	44	45 ¹⁸
1b	Me	3-NO ₂	H	6	50	2b	95	96 ¹⁸
1c	Me	4-NO ₂	H	24	98 (92) ¹⁹	2c	115	114 ¹⁸
1d	Et	2-NO ₂	H	22	90	2a	44	45 ¹⁸
1e	<i>i</i> -Pr	2-NO ₂	H	24	35	2a	44	45 ¹⁸
1f	PhCH ₂	2-NO ₂	H	22	98 ^d	2a	44	45 ¹⁸
1g	Et	4-NO ₂	H	24	10	2c	112	114 ¹⁸
1h	Me	2-NO ₂	4-Br	4	95 ^e	2h	90	89 ²³
1i	Me	2-Br	H	72	67 ^f (81) ²⁰	2i	90/14	194–195/760 ¹⁸
1j	Me	2-Cl	H	72	55 (80) ¹⁷	2j	63/14	175–176/760 ¹⁸
1k	Me	2-CHO	H	22	70 (48) ²¹	2k	83/13	196.5/760 ¹⁸
1l	Et	2-CHO	H	22	25	2k	83/13	196.5/760 ¹⁸
1m	<i>i</i> -Pr	2-CHO	H	22	5	2k	83/13	196.5/760 ¹⁸
1n	Me	2-CO ₂ Me	H	22	90 ^g (89) ¹⁴	2n	161	159 ¹⁸
1o	CH ₂ CO ₂ Me	2-Me	H	22	5 ^h	2o	188/760	191.5/760 ¹⁸

^a Except for **1h**¹⁶, ethers **1** were either commercially available (Aldrich Chemie) or easily prepared from the corresponding phenols.

^b Yield of isolated product. In brackets, reported yields.

^c Identified by NMR spectrometry and by comparison of the physical properties with those of authentic samples.

^d Benzyl chloride yield was isolated in almost quantitative from the material insoluble in aqueous sodium hydroxide.

^e Traces of 4-chloro-2-nitro-phenol were detected.

^f 2-Chlorophenol was detected in 6% yield.

^g Salicylic acid was the only isolated product.

^h 2-Methylphenoxyacetic acid was recovered in 90% yield.

Table 2. Cleavage of Di- and Trimethoxybenzenes **1p–r** and of Dimethoxybenzaldehydes **1s–u** with LiCl in DMF

Ether ^a	R	X ¹	X ²	Reaction Time (h)	Yield ^b (%)	Relative Content (%) of Isomer ^c	Phenol	X ¹	X ²	mp (°C) or bp (°C)/Torr	
										found	reported
1p	Me	2-OMe	H	25	8	— (90) ²²	2p	2-OMe	H	92/14	106.5/24 ¹⁸
1q	Me	3-OMe	H	25	7	— (89) ²²	2q	3-OMe	H	124/10	244.3/760 ¹⁸
1r	Me	2-OMe	3-OMe	48	60 (60) ²²	75 ^d (30) ²²	2r	2-OMe	6-OMe	55	55–56 ¹⁸
						12 (30) ²²	2r'	2-OMe	3-OMe	121/12	124–125/17 ¹⁸
1s	Me	2-CHO	6-OMe	22	98	—	2s	2-CHO	6-OMe	43	42–43 ²⁴
1t	Me	2-CHO	5-OMe	22	70	60	2t	2-CHO	5-OMe	40	41–42 ²⁵
						40	2t'	3-OMe	4-OMe	152	153 ²⁶
1u	Me	4-CHO	2-OMe	22	61	44 ^e	2u	2-OMe	4-CHO	80	81–82 ¹⁸
						42	2u'	2-OMe	5-CHO	115	116 ¹⁸

^a All ethers and phenols except for **2t'**²⁶ were purchased from Aldrich-Chemie, Germany.

^b Yield of isolated product or mixture of isomers. In brackets: reported yield.

^c Determined by GLC; in brackets: reported percentages. The products were also separated by column chromatography (silica gel, light petroleum/Et₂O, 3 : 1) and compared with authentic samples.

^d 3-Methoxy-1,2-dihydroxybenzene was present in 13% yield.

^e 3,4-Dihydroxybenzaldehyde was detected in 14% yield.

Practically no reaction was observed with anisol and the methylanisols. Dimethoxybenzenes are cleaved only to a very low degree, whereas 1,2,3-trimethoxybenzene undergoes cleavage at the central methoxy group with high selectivity (75%). One methoxy group of dimethoxybenzaldehydes is easily cleaved, whereas the tendency for bis-demethylations is very limited.

Since some of the drawbacks of the nucleophilic reagents mentioned above are not observed and because of the neutral reaction conditions and the low cost of the reagent, the use of lithium chloride will be particularly attractive for the cleavage of activated alkyl aryl ethers.

2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (**2s**); Typical Procedure:

2,3-Dimethoxybenzaldehyde (**1s**; 1.0 g, 6 mmol) and LiCl (0.76 g, 18 mmol) are heated in boiling DMF (10 mL), the reaction being monitored by GLC (2 m SE-30 packed column). When the starting material has disappeared (22 h), 10% aqueous NaOH (30 mL) is added, the solution is washed with Et₂O (2 × 25 mL), then acidified with 10% aqueous HCl (50 mL), and extracted with Et₂O (2 × 25 mL). The

organic phase is washed with brine (30 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated in a rotavapor; yield: 0.88 g (98%); mp 42°C; mixture mp with a commercial sample (Aldrich): 42°C.

We acknowledge the financial support by the Ministero della Pubblica Istruzione (Roma).

Received: 20 June 1988; revised: 21 December 1988

- Bernard, A. M., Piras, P. P., Serra, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4391.
- Unpublished results from this laboratory.
- For reviews, see:
Tiecco, M. *Synthesis* **1988**, 749.
Bhatt, M. V., Kulkarni, S. U. *Synthesis* **1983**, 249.
- Harrison, I. T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 616.
- Buchanan, D. H., Takemura, N., Sy, N. O. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4291.