

## Eine einfache Synthese von 3-Methoxypyridin und seinen Analogen durch Alkylierungsreaktionen

Christel Finkentey, Elke Langhals und Heinz Langhals\*

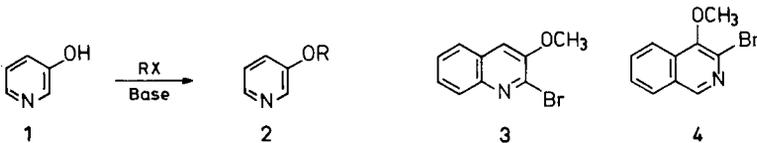
Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg,  
Albertstr. 21, D-7800 Freiburg i. Br.

Eingegangen am 30. November 1982

### A Simple Synthesis of 3-Methoxypyridine and of Analogues by Alkylation Reactions

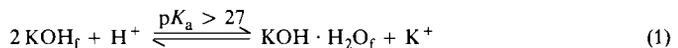
Solid potassiumhydroxide in dimethylsulfoxide has high basicity but only low nucleophilicity and is used as a base for the methylation of 3-hydroxypyridine (**1**) and of analogues with methyl-iodide. The reaction is not interfered by the addition of small amounts of water and gives yields of 40 percent for the reaction of **1** and up to 100 percent for analogues. The described reagent therefore may be an alternative to lithium diisopropylamide.

3-Methoxypyridin (**2**) läßt sich durch Umsetzung von 3-Brompyridin mit Natriummethylat in Methanol darstellen<sup>1)</sup>. Als Störreaktion tritt dabei ein nucleophiler Angriff des Methylats an der Methoxy-Gruppe von **2** auf, so daß die maximal erreichbare Ausbeute an **2** nur 36% beträgt<sup>2)</sup>. Die schlechte Reproduzierbarkeit der Ausbeute führte schließlich zur Entwicklung eines anderen Synthesekonzepts<sup>3,4)</sup>, der Alkylierung von 3-Hydroxypyridin (**1**), da sogar die für Phenole unkriftische Reaktion mit Diazomethan<sup>5)</sup> im Falle von **1** nur bei genauer Kontrolle der Reaktionsbedingungen um 70% Ausbeute an **2** ergibt<sup>4)</sup>.



Die Alkylierung von **1** in Methanol/Natriummethylat-Lösung lieferte allerdings ebenfalls schwankende Ausbeuten<sup>6,7)</sup>, wahrscheinlich erfolgt unter den Reaktionsbedingungen wie oben erwähnt Zersetzung von **2**. Ein Zusatz von DMSO (Dimethylsulfoxid) zum Gemisch Methanol/Natriummethylat brachte schließlich einen wesentlichen Fortschritt<sup>3)</sup>. Die Stammverbindung **2** ist jedoch auf diesem Wege nicht dargestellt worden. Eine einfache Synthese von **2**, bei der weder teure noch wasserfreie Reagenzien benötigt werden, steht z. Zt. aus.

In anderem Zusammenhang wurde gefunden<sup>8,9)</sup>, daß festes Kaliumhydroxid in DMSO sehr stark basische Eigenschaften besitzt (vgl. auch Lit.<sup>10,11)</sup>). Die im Vergleich zu festem Natriumhydroxid<sup>8)</sup> sehr viel größere Basizität des Kaliumhydroxids läßt sich im wesentlichen auf die große Beständigkeit des Kaliumhydroxid-Monohydrats zurückführen<sup>12)</sup> (Gl. (1)).



Da es sich nach Gl. (1) um eine Feststoff-Feststoff-Reaktion handelt, beeinflussen kleine Mengen an Wasser die Basizität des Systems nicht, solange genügend festes Kaliumhydroxid vorhanden ist. Wasserfreie Reagenzien sind folglich trotz der großen Basizität nicht erforderlich. Von weiterem Vorteil ist der geringe Gehalt der Mischung an gelöstem Alkali<sup>9)</sup>, so daß mögliche nucleophile Reaktionen der Base höchstens an der Oberfläche des festen Kaliumhydroxids stattfinden. Die geringe Nucleophilie bei gleichzeitig hoher Basizität macht dieses System für Alkylierungen von Alkoholen besonders geeignet, und es kann daher in einigen Fällen sogar Lithium-diisopropylamid ersetzen.

Die Umsetzung von **1** mit Methyljodid in KOH/DMSO liefert **2** in Ausbeuten um 40% als Reinsubstanz. Erfolgt die Aufarbeitung durch Hydrolyse und Ausschütteln, so lassen sich aus der wäßrigen Phase außer **2** keine weiteren Substanzen extrahieren. Die Ausbeute an **2** ist nur wenig abhängig von der Reaktionstemperatur (15 bis 55 °C), der Reaktionszeit (Zugabe von Methyljodid während 10 min bis 1.5 h) oder der Menge an zugesetztem Methyljodid (1.0 bis 1.25 mol pro mol **1**).

Bei der Methylierung des zu **1** analogen 2-Brom-3-hydroxypyridins, das als Synthesebaustein für die Darstellung von Fluoreszenzfarbstoffen Verwendung findet<sup>13,14)</sup>, läßt sich jedoch die Ausbeute an Alkylierungsprodukt durch Erhöhung der Reaktionstemperatur steigern und findet ihr Optimum bei 55 °C mit 78%. Mit der hier beschriebenen Methode ließen sich 2-Brom-3-methoxychinolin (**3**) und 3-Brom-4-methoxyisochinolin (**4**) mit 63 bzw. 50% Ausbeute erstmals darstellen.

Die Alkylierungsmethode eignet sich nicht nur für die Darstellung von Arylethern, sondern kann auch zur Synthese von aliphatischen Ethern eingesetzt werden. Als Beispiel sei die Synthese von (3,4-Dimethoxybenzyl)-ethyl-ether aufgeführt, der aus dem entsprechenden Alkohol und Ethyljodid in quantitativer Ausbeute erhalten wird.

Alkylierungen lassen sich analog in Hexamethylphosphorsäuretriamid (Vorsicht, stark toxisch!) mit festem KOH ausführen. Dimethylformamid wird jedoch unter den Reaktionsbedingungen zersetzt. Es entsteht gasförmiges Dimethylamin.

Dem *Bundesministerium für Forschung und Technologie* (Projekt ET 4428 A) wird für die Förderung der Arbeit gedankt, Herrn Prof. Dr. C. Rüchardt und Herrn Prof. Dr. M. Julia für Anregungen.

## Experimenteller Teil

NMR-Spektren: WM 250 der Firma Bruker; IR-Spektren: PE 457 der Firma Perkin-Elmer.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Alkylierung von Alkoholen:* Unter Stickstoff-Schutzatmosphäre (vgl. auch Lit.<sup>8,9)</sup>) und unter Rühren werden zu 100 ml technischem DMSO 22.4 g (0.34 mol) 85proz. pulverisiertes Kaliumhydroxid und anschließend 100 mmol des zu alkylierenden Alkohols gegeben. Nach 20 min Rühren wird während 15 min mit 1.25 mmol des Alkylierungsmittels versetzt (Methyljodid wird bei höheren Reaktionstemperaturen mit DMSO verdünnt) und auf 200 ml Eis/Wasser gegossen. Feste Reaktionsprodukte werden abgesaugt und umkristallisiert, flüssige mit Ether oder Petrolether extrahiert und destilliert. Zur Darstellung des leichter wasserlöslichen 3-Methoxypyridins wird statt mit Wasser mit 300 ml eiskalter 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hydrolysiert, i. Vak. auf ca. 200 ml eingeengt und dann dreimal mit je 60 ml Chloroform extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt, mit Ether extrahiert und wie üblich aufgearbeitet.

Ausbeuten und Analysen siehe Tab. 1, spektroskopische Daten Tab. 2.

Tab. 1. Ausbeuten und analytische Daten der dargestellten Ether

Ether	Ausb. %	Schmp. °C	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse			Ref.
				C	H	N	
3-Methoxypyridin	39	68/10 <sup>a)</sup> 1.5165 <sup>b)</sup>	—	—	—	—	1-5)
2-Brom-3-methoxy- oxy-pyridin	78 <sup>c)</sup>	44.5 <sup>d)</sup>	—	—	—	—	3)
2-Brom-3-methoxy- ochinolin <sup>e, f)</sup>	63 <sup>g)</sup>	85-86 <sup>h)</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> BrNO (238.1)	Ber. 50.45 Gef. 50.39	3.39 3.17	5.88 5.80	—
3-Brom-4-methoxy- isochinolin <sup>e)</sup>	50 <sup>g)</sup>	45.5-46.5 <sup>h)</sup>	—	Gef. 50.31	3.19	5.87	—
(3,4-Dimethoxy- benzyl)-ethyl- ether <sup>i)</sup>	100 <sup>j)</sup>	94/0.05 <sup>a)</sup> 1.5158 <sup>k)</sup>	—	—	—	—	16)

<sup>a)</sup> Sdp./Druck in Torr. — <sup>b)</sup>  $n_D^{21}$ , Lit.<sup>4)</sup>: 1.5202. — <sup>c)</sup> Bei 55 °C. — <sup>d)</sup> Aus Ether/Petrolether (4:1). — <sup>e)</sup> Darstellung des Alkohols nach Lit.<sup>15,17,18)</sup>. — <sup>f)</sup> 2-Brom-3-hydroxyisochinolin: Schmp. 189-190 °C (Umwandlung, 2. Schmp. 294-299 °C); C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>BrNO (224.1) Ber. C 48.25 H 2.70 N 6.25 Gef. C 48.13 H 2.43 N 6.11; <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 7.73 (mc, 6-H, 7-H), 8.06 (mc, 5-H, 8H), 8.74 (s, 4-H), 11.23 (s, -OH). — <sup>g)</sup> Bei 50 °C. — <sup>h)</sup> Aus Petrolether. — <sup>i)</sup> Umsetzung von 3,4-Dimethoxybenzylalkohol mit Ethyliodid. — <sup>j)</sup> Rohprodukt, blaßgelbe Flüssigkeit, Reinheit > 99.5% nach GC; Ausb. 93% nach Destillation, farblose Flüssigkeit. — <sup>k)</sup>  $n_D^{23.5}$ , Lit.<sup>16)</sup>: 1.519.

Tab. 2. Spektroskopische Daten der dargestellten Ether

Ether	IR (KBr bzw. Film) <sup>a)</sup> [cm <sup>-1</sup> ]	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) <sup>b)</sup>
		$\delta$ -Werte
3-Methoxypyridin	2920 w, 2820 w (C-H); 1580 m, 1565 s (aromat. C-C)	2.95 (s, OCH <sub>3</sub> ), 6.20 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.33 (m, 1H) <sup>c)</sup> [55.28 (OCH <sub>3</sub> ), 120.24, 123.62, 137.58, 141.98, 155.66] <sup>d)</sup>
2-Brom-3-methoxy- oxy-pyridin	3060, 2980, 2940, 1570, 1560, 1465, 1470, 1440, 1415, 1300, 1280, 1215, 1190, 1120, 1075, 1050, 1005, 790, 725, 670, 570	3.85 (s, OCH <sub>3</sub> ), 6.93-7.23 (m, 4-H, 5-H), 7.83-7.95 (m, 6-H)
2-Brom-3-methoxy- ochinolin	3100-2800; 1590, 1552, 1492, (aromat. C-C); 1450, 1430, 1355, 1340, 1287, 1240, 1180, 1145, 900, 812, 745, 635	4.14 (s, OCH <sub>3</sub> ), 7.55-7.67 (m, 6-H, 7-H), 8.02-8.18 (m, 5-H, 8-H), 8.72 (s, 4-H)
3-Brom-4-methoxy- isochinolin	3600-3140, 1710, 1615, 1550, 1490, 1450, 1398, 1370, 1360, 1305, 1255, 1220, 1195, 1160, 1130, 1070, 970, 925, 840, 702, 615	4.04 (s, OCH <sub>3</sub> ), 7.62 (dddd, 7-H, $J_{7,8}$ = 8.2, $J_{6,7}$ = 7.0, $J_{5,7}$ = 1.2 Hz), 7.74 (dddd, 6-H, $J_{5,6}$ = 8.3, $J_{6,8}$ = 1.3 Hz), 8.12 (mc, 8-H), 8.85 (dd, 1-H)
(3,4-Dimethoxy- benzyl)-ethyl- ether	2960 s, 2920 s (C-H); 1600 m, 1590 m (aromat. C-C)	1.12 (t, $J$ = 7 Hz, CH <sub>3</sub> ), 3.32 (q, $J$ = 7 Hz, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.65 (2 s, OCH <sub>3</sub> ), 4.20 (s, CH <sub>2</sub> O), 6.45-6.63 (m, 3H)

<sup>a)</sup> Charakteristische Banden. — <sup>b)</sup> Interpretation nach 1. Ordnung. — <sup>c)</sup> in CCl<sub>4</sub>. — <sup>d)</sup> <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>/CCl<sub>4</sub>).

- <sup>1)</sup> *E. Koenigs, H. C. Gerdes und A. Sirot, Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **61**, 1022 (1928).
- <sup>2)</sup> *J. A. Zoltewicz und A. A. Sale, J. Org. Chem.* **35**, 3462 (1970).
- <sup>3)</sup> *P. Nedenskov, N. Clauson-Kaas, J. Lei, H. Heide, G. Olsen und G. Jansen, Acta Chem. Scand.* **23**, 1791 (1969).
- <sup>4)</sup> *D. A. Prins, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **76**, 58 (1957).
- <sup>5)</sup> *H. Meyer, Monatsh. Chem.* **26**, 1311 (1905).
- <sup>6)</sup> *H. Fürst und H. J. Dietz, J. Prakt. Chem.* **4**, 197 (1956).
- <sup>7)</sup> *S. L. Shapiro, K. Weinberg und L. Freeman, J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5140 (1959).
- <sup>8)</sup> *H. Langhals, M. Julia und D. Mansuy, Tetrahedron Lett.* **1976**, 3519.
- <sup>9)</sup> *H. Langhals, M. Julia und D. Uguen, Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 2216.
- <sup>10)</sup> *R. A. W. Johnstone und M. E. Rose, Tetrahedron* **1979**, 2169.
- <sup>11)</sup> *G. L. Isele und A. Lüttringhaus, Synthesis* **1971**, 266.
- <sup>12)</sup> *W. L. Jolly, J. Chem. Educ.* **44**, 304 (1967).
- <sup>13)</sup> *C. Otto, Diplomarbeit, Univ. Freiburg* 1981.
- <sup>14)</sup> *H. Langhals, Nachr. Chem. Tech. Lab.* **28**, 716 (1980).
- <sup>15)</sup> *K. Lewicka und E. Plazêk, Roczn. Chem.* **40**, 405 (1966).
- <sup>16)</sup> *B. O. Lindgren, Acta Chem. Scand.* **4**, 1365 (1950).
- <sup>17)</sup> *G. M. Sanders, M. van Dijk und H. J. den Hertog, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **95**, 31 (1976).
- <sup>18)</sup> *N. A. Andronova, L. D. Smirnov, V. P. Lezina, B. E. Zaitsev und K. M. Dyumaev, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Chim.* **1971**, 453 [Chem. Abstr. **75**, 20156g (1971)].

[359/82]