

Protophane und Polyaromaten, XXII¹⁾

Nucleophile Alkylierung und Arylierung des 2,2'-Bipyridyls

Thomas Kauffmann*, Johann König und Annegret Woltermann

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 29. März 1976

2,2'-Bipyridyl konnte erstmals nucleophil alkyliert werden. Bei der Umsetzung mit Methyl- und n-Butyllithium entstand je nach den Bedingungen sehr selektiv die 6-Alkyl- oder 6,6'-Dialkyl-Verbindung (41–64%). Die Anwendung relativ tiefer Temperaturen erlaubte in mittlerer Ausbeute auch die Darstellung von 6-Aryl-Verbindungen (Aryl = Phenyl, 2-Pyridyl). Im Konkurrenzversuch zeigte 2,2'-Bipyridyl gegenüber n-Butyllithium deutlich höhere elektrophile Aktivität als Pyridin.

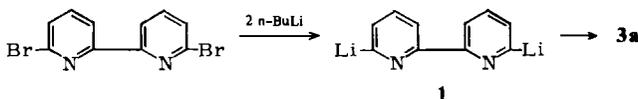
Protophanes and Polyaromatics, XXII¹⁾

Nucleophilic Alkylation and Arylation of 2,2'-Bipyridyl

2,2'-Bipyridyl was alkylated by nucleophilic substitution for the first time. The reaction with methyl- or n-butyllithium yielded very selectively either the 6-alkyl- or the 6,6'-dialkyl compound (41–64%) depending on the conditions. Applying relatively low temperatures it was possible to prepare 6-aryl-2,2'-bipyridyls (aryl = phenyl, 2-pyridyl) in medium yields. In a competition experiment with n-butyllithium 2,2'-bipyridyl was significantly more electrophilic than pyridine.

1. Alkylierung

Ziegler und Zeiser²⁾ fanden vor Jahrzehnten die nucleophile Alkylierung des Pyridins. Der Frage nachgehend, ob 2,2'-Bipyridyl größere oder kleinere³⁾ elektrophile Aktivität aufweist als der Grundkörper Pyridin, stellten wir fest, daß nucleophile Alkylierungen des 2,2'-Bipyridyls anscheinend nicht bekannt sind. Methylgruppen wurden zwar in die 6- und 6'-Position des 2,2'-Bipyridyls eingeführt, jedoch nur auf dem Umweg über das 6,6'-Dilithiobipyridyl (**1**) (ein umgepoltes Bipyridyl) und dessen elektrophile Methylierung mit Dimethylsulfat⁴⁾.



¹⁾ XXI. Mittel.: Th. Kauffmann, B. Muke, R. Otter und D. Tigler, *Angew. Chem.* **87**, 746 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 714 (1975).

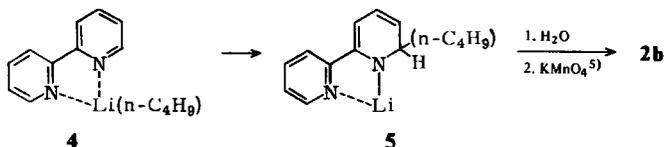
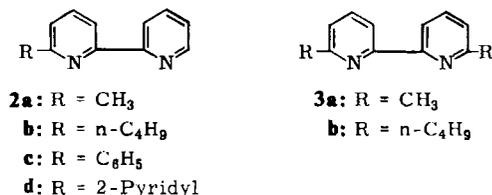
²⁾ K. Ziegler und H. Zeiser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **63**, 1847 (1930).

³⁾ Das Terpyridin **2d** zeigt gegenüber n-Butyllithium geringere elektrophile Aktivität als 2,2'-Bipyridyl: J. König, Dissertation, Univ. Münster, voraussichtlich 1977.

⁴⁾ J. E. Parks, B. E. Wagner und R. H. Holm, *J. Organomet. Chem.* **56**, 53 (1973).

Wir fanden, daß 2,2'-Bipyridyl mit Lithiumalkylen alkyliert werden kann, und zwar je nach den Bedingungen bevorzugt zum Mono- oder Bisalkylierungsprodukt: Die Umsetzung mit *Methylithium* führte fast ausschließlich zur Monomethylverbindung **2a**, auch als Methylithium im Überschuß eingesetzt wurde⁵⁾. Die Dimethylverbindung **3a** konnte nur durch Reaktion der vorher in Substanz isolierten Monomethylverbindung mit überschüssigem Methylithium gewonnen werden (43%, Versuch in der Tab. nicht aufgeführt). — Die Umsetzung mit 1 oder 2 Moläquivalenten *n*-Butyllithium lieferte, wie die Tabelle zeigt, bei -40°C ebenfalls nur das Monosubstitutionsprodukt. Im Gegensatz zur Dimethylverbindung konnte aber die Dibutylverbindung **3b** durch direkte Umsetzung des 2,2'-Bipyridyls bei $20-35^{\circ}\text{C}$ mit 2 Moläquivalenten *n*-Butyllithium erhalten werden.

Die bereits bei -70°C eintretende Reaktion von 2,2'-Bipyridyl mit *n*-Butyllithium ließ auf hohe Elektrophilie des Bipyridyls schließen. Eine Bestätigung brachte ein Konkurrenzversuch, bei dem *n*-Butyllithium im Molverhältnis 1 : 1 : 1 mit Pyridin und 2,2'-Bipyridyl bei 20°C umgesetzt wurde, denn das Molverhältnis der beiden Hauptprodukte 2-Butylpyridin (0,6%) und 6-Butyl-2,2'-bipyridyl (19,4%) betrug 3 : 97.



Tab.: Nucleophile Substitutionsreaktionen an 2,2'-Bipyridyl in Diäthyläther

R-Li	Molverhältnis Bipyridyl : RLi	Reaktions-		Ausb. (%)	
		temp. (°C)	zeit (h)	Monosubstitutions- produkt	Disubstitutions- produkt
CH ₃ Li	1 : 1	10-40	3½	59	1
CH ₃ Li	1 : 2	10-40	3½	57	1
<i>n</i> -BuLi	1 : 1	-40	1	64	—
<i>n</i> -BuLi	1 : 2	-40	1	62	—
<i>n</i> -BuLi	1 : 2	20-35	3½	—	41
C ₆ H ₅ Li	1 : 1	0	2½	54	—
2-Pyridyl-Li	1 : 1	-40 bis +20	1	39	—

⁵⁾ Bei allen hier beschriebenen Substitutionsreaktionen mußte nach der Hydrolyse zur Rearomatisierung des Bipyridylsystems oxidiert werden (KMnO₄ in Aceton).

Die hohe Elektrophilie des Bipyridyls dürfte z. T. darauf zurückgehen, daß am nucleophil angegriffenen Pyridylrest in Form des zweiten Pyridylrestes ein elektronenanziehender Substituent haftet. Die Komplexizität des gesamten, unter Beteiligung des Lithiums ablaufenden Substitutionsvorganges, der mit der Bildung des Komplexes 4 eingeleitet werden dürfte und dessen Additionsphase durch Ausbildung der bei 5 gezeichneten Chelatbindung begünstigt sein sollte, erlaubt aber gegenwärtig keine schlüssige Aussage über die hauptsächliche Ursache.

2. Arylierung

Aufgrund der geschilderten Befunde muß es überraschen, daß die in der Literatur beschriebene Umsetzung mit Phenyllithium nur in 8.9proz. Ausbeute zum 6-Phenyl-2,2'-bipyridyl (2c) führt^{6,7)}. Durch Senkung der Reaktionstemperatur von 35°C auf 0°C und Oxidation der Dihydroverbindung mit Kaliumpermanganat statt mit Nitrobenzol konnten wir die Ausbeute auf 54% erhöhen. Die Anwendung einer noch tieferen Temperatur erwies sich als ungünstig, da sich als farbloser Niederschlag ein schwerlöslicher 2,2'-Bipyridyl-Phenyllithium-Komplex bildet, der beim Erwärmen nur sehr langsam in ein Addukt des Typs 5 übergeht. – Bei der Umsetzung von 2-Lithiopyridin mit 2,2'-Bipyridyl zum 2,2':6',2''-Terpyridin (2d), bei der das Auftreten eines schwerlöslichen Komplexes nicht beobachtet wurde, erwies sich eine Reaktionstemperatur von –40°C als optimal.

Für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit danken wir dem *Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* sowie dem *Fonds der Chemischen Industrie*.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte korrigiert (Mettler FP 51). Alle Arbeiten mit Organolithium-Verbindungen wurden unter N₂ in N₂-gesättigten, absol. Lösungsmitteln durchgeführt. ¹H-NMR: Varian HA 100 (innerer Standard TMS, δ = 0.00 ppm). MS: Varian CH 7 bei 70 eV. Säulenchromatographie an Al₂O₃: Aktivitätsstufe II – III nach Brockmann.

1. Einzelumsetzungen

a) 6-Methyl-2,2'-bipyridyl (2a): Zu 6.25 g (40 mmol) 2,2'-Bipyridyl in 200 ml absol. Diäthyläther ließ man bei 10°C innerhalb 20 min unter Rühren 40 ml einer 1 M äther. Methylithium-Lösung⁸⁾ tropfen, wobei sich die Lösung rot färbte. Nach 3 h Erwärmen unter Rückfluß (40°C) wurde unter Eiskühlung mit 50 ml Wasser hydrolysiert, die wäßrige Phase abgetrennt und dreimal ausgeäthert. Aus den vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten organischen Phasen wurde durch Abrotieren das Lösungsmittel entfernt, der ölige Rückstand in 50 ml Aceton aufgenommen und mit acetonischer Kaliumpermanganat-Lösung bei Raumtemp. portionsweise bis zur eben bleibenden Violett-Färbung versetzt. Nach Abfiltrieren des Mangandioxids wurde das Aceton abrotiert. Durch Säulenchromatographie (Al₂O₃; Petroläther/Äther-Gemisch [3:2]) des öligen Rückstandes wurden neben unverändertem 2,2'-Bipyridyl (tritt zuletzt aus der Säule; 12%) und 6,6'-Dimethyl-

⁶⁾ R. F. Knott und J. G. Breckenridge, *Can. J. Chem.* **32**, 512 (1954).

⁷⁾ Die entsprechende Umsetzung zu 6,6'-Diphenyl-2,2'-bipyridyl (4stdg. Kochen in Benzol) beschrieben T. A. Geissmann, M. J. Schlatter, I. D. Webb und J. D. Roberts, *J. Org. Chem.* **11**, 741 (1946), ohne Ausbeuteangabe.

⁸⁾ Methylithium: K. Ziegler, K. Nagel und M. Patheiger, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **282**, 345 (1955). n-Butyllithium: ca. 2 M Lösung in n-Hexan (Fa. Merck-Schuchardt, Hohenbrunn).

2,2'-bipyridyl (1%) als mittlere Fraktion 3.5 g (59%) 6-Methyl-2,2'-bipyridyl als farbloses Öl mit Sdp. 117–119°C/0.1 Torr erhalten. Monopikrat Schmp. 163–164°C (aus Äthanol) (Lit.⁹⁾: 163–165.5°C).

b) 6,6'-Dimethyl-2,2'-bipyridyl (**3a**): Der Lösung von 1.50 g (8.85 mmol) 6-Methyl-2,2'-bipyridyl (**2a**) in 200 ml absol. Diäthyläther ließ man bei –50°C unter Rühren innerhalb von 30 min 17 ml einer 1.3 M Methyllithium-Lösung⁸⁾ (22.1 mmol) zutropfen. Nachdem sich das grauschwarze Gemisch im Laufe von 2½ h unter Rühren auf Raumtemp. erwärmt hatte (Rotfärbung), wurde einschließlich der Säulentrennung wie bei 1a) verfahren. Neben unverändertem **2a** (17%) erhielt man nach Umkristallisieren aus Benzin (60–90°C) 0.70 g (43%) **3a** mit Schmp. 89–90°C (Lit.¹⁰⁾: 89.5–90.5°C).

c) 6-Butyl-2,2'-bipyridyl (**2b**): Zur Lösung von 3.12 g (20 mmol) 2,2'-Bipyridyl in 200 ml absol. Diäthyläther wurden unter Rühren bei –40°C innerhalb von 15 min 20 mmol n-Butyllithium⁸⁾ in 30 ml Äther/n-Hexan-Gemisch [2:1] gegeben. Nach 1 h Rühren bei –40°C wurde die tiefrote Lösung mit 50 ml Wasser hydrolysiert. Bei der Aufarbeitung analog 1a) wurden neben 2,2'-Bipyridyl (9%) 2.72 g (64%) einer farblosen, gaschromatographisch einheitlichen Substanz mit Sdp. 57–59°C/0.3 Torr (n_D^{20} 1.5727) erhalten, die als **2b** identifiziert wurde. Die Dibutylverbindung war nicht nachweisbar.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.93 ppm (t, CH₃), 1.58 (m, β -CH₂/ γ -CH₂), 2.80 (t, α -CH₂), 6.99 (t, 5-H), 7.04 (t, 5'-H), 7.56 (t, 4-H), 7.63 (t, 4'-H), 8.27 (d, 3-H), 8.49 (d, 3'-H), 8.59 (d, 6'-H). – MS: 212 (M⁺, 3%), 211 (3), 197 (12), 183 (20), 171 (14), 170 (100).

C₁₄H₁₆N₂ (212.3) Ber. C 79.19 H 7.61 N 13.20 Gef. C 79.01 H 7.88 N 13.22

Pikrat: Schmp. 109–110°C (aus Äthanol).

[C₁₄H₁₇N₂]C₆H₂N₃O₇ (441.4) Ber. C 54.42 H 4.34 N 15.87 Gef. C 54.77 H 4.28 N 16.03

d) 6,6'-Dibutyl-2,2'-bipyridyl (**3b**): Zu 35.6 ml (80 mmol) einer 2.25 M n-Butyllithium-Lösung⁸⁾ in n-Hexan ließ man bei Raumtemp. unter Rühren eine Lösung von 6.24 g (40 mmol) 2,2'-Bipyridyl in 200 ml absol. Äther zutropfen, wobei sich die Lösung rot färbte. Anschließend wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach der Hydrolyse unter Eiskühlung mit 60 ml Wasser wurde analog 1a) aufgearbeitet. Man erhielt 12.4 g viskoses, dunkelbraunes Öl, aus dem durch fraktionierte Destillation 4.40 g (41%) **3b** als gelbes Öl vom Sdp. 80–83°C/0.01 Torr (n_D^{20} 1.5485) gewonnen wurden.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.94 ppm (t, CH₃), 1.58 (m, β -CH₂/ γ -CH₂), 2.83 (α -CH₂), 7.08 (d, 5-H/5'-H), 7.64 (t, 4-H/4'-H), 8.29 (d, 3-H/3'-H). – MS: 268 (M⁺, 9%), 267 (5), 253 (13), 239 (19), 227 (18), 226 (100), 197 (24).

C₁₈H₂₄N₂ (268.2) Ber. C 80.55 H 9.01 N 10.44 Gef. C 80.65 H 8.73 N 10.43

Dihydrochlorid: Schmp. 147–148°C (aus äther. Salzsäure)¹¹⁾.

[C₁₈H₂₆N₂]Cl₂ (341.3) Ber. C 63.33 H 7.67 N 8.20 Gef. C 63.32 H 7.69 N 8.09

e) 6-Phenyl-2,2'-bipyridyl (**2c**): Einer Lösung von 1.56 g (10 mmol) 2,2'-Bipyridyl in 60 ml absol. Äther ließ man unter Rühren bei 0°C 12 mmol einer 0.98 M äther. Phenyllithium-Lösung¹²⁾ zutropfen, wobei sich die Lösung sofort rot färbte. Nach 2 h Rühren bei 0°C wurde mit 20 ml Wasser hydrolysiert und analog 1a) aufgearbeitet. Nach Abfiltrieren des Mangandioxids wurde eingeeengt und der kristalline Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Äther/Petroläther [2:1]). Man erhielt nach Umkristallisieren aus Benzin (60–90°C) 1.25 g (54%) **2c** mit Schmp. 83°C (Lit.⁶⁾: 83°C). Monopikrat (Äthanol): Schmp. 174°C (Lit.⁶⁾: 173°C).

⁹⁾ J. Haginiwa, Y. Higuchi, T. Kawashima und T. Goto, Yakugaku Zasshi **95**, 204 (1975).

¹⁰⁾ H. D. T. Willink und J. P. Wibaut, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **54**, 275 (1935).

¹¹⁾ Umkristallisieren, z. B. aus Äthylmethylketon, führte zur Senkung des Schmp. und zu schlechteren Analysenwerten.

¹²⁾ H. Gilman und J. W. Morton jr., Org. React. **8**, 286 (1954).

f) 2,2':6',2''-Terpyridin (**2d**): Eine aus 7.9 g (50 mmol) 2-Brompyridin und 26 ml einer 1.9 M äther. Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan dargestellte, auf -65°C gekühlte Lösung von 2-Lithiopyridin¹³⁾ ließ man so langsam einer auf -40°C gekühlten Lösung von 5.2 g (33 mmol) 2,2'-Bipyridyl in 200 ml absol. Diäthyläther zutropfen, daß die Temp. der Reaktionslösung -40°C nicht überschritt. Es wurde noch 1 h bei -40°C gerührt. Man ließ langsam auf Raumtemp. kommen und arbeitete dann analog 1a) weiter. Die Säulenchromatographie (Al_2O_3 ; Äther/Petroläther [1 : 1]) des öligen Rohprodukts ergab neben Spuren nicht umgesetzten 2,2'-Bipyridyls 2.9 g (39%) **2d** mit Schmp. $89-90^{\circ}\text{C}$ (aus Petroläther) (Lit.¹⁴⁾: $88-89^{\circ}\text{C}$).

2. Konkurrenzversuch

Zu der Lösung von 0.79 g (10 mmol) Pyridin und 1.56 g (10 mmol) 2,2'-Bipyridyl in 50 ml absol. Äther ließ man bei 20°C unter Rühren 4.4 ml einer 2.2 M Lösung (10 mmol) n-Butyllithium tropfen. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde anschließend noch 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das bei der Aufarbeitung analog 1a) (ohne Säulentrennung) erhaltene braune Öl wurde gaschromatographisch (2.5%-Silikongummi SE 52 auf Chromosorb G, 80/100 mesh; $150-230^{\circ}\text{C}$; 30 ml Helium/min) mit Hilfe von Biphenyl als innerem Standard untersucht.

Die Auswertung ergab eine Ausbeute von 19.4% 6-Butyl-2,2'-bipyridyl (**2b**) und 0.6% 2-Butylpyridin (Molverhältnis 97 : 3). Die Dibutylverbindung **3b** war bei diesem Versuch nicht entstanden.

¹³⁾ H. Gilman und S. M. Spatz, J. Org. Chem. **16**, 1485 (1951).

¹⁴⁾ F. H. Burstall, J. Chem. Soc. **1938**, 1662.