

Notiz

4,4'-Donor-substituierte und 6,6'-difunktionalisierte 2,2'-Bipyridine

Uwe Neumann und Fritz Vögtle*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn

Eingegangen am 25. Juli 1988

Keyword: 2,2'-Bipyridines, building blocks for complex ligands

4,4'-Donor-Substituted and 6,6'-Difunctionalized 2,2'-Bipyridines

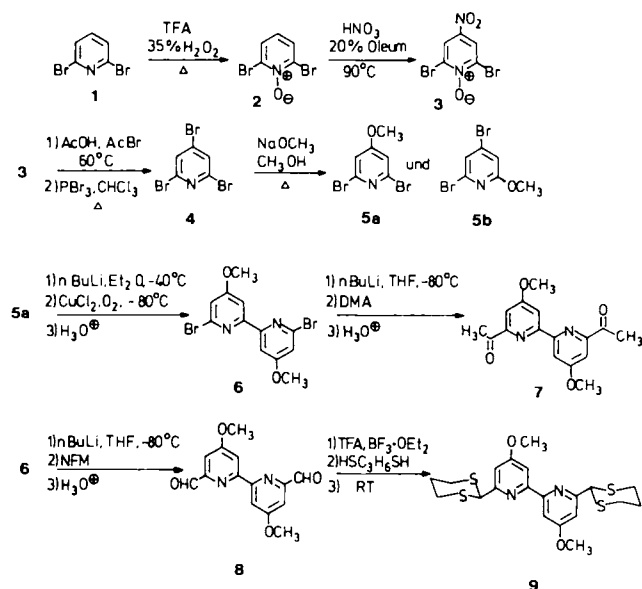
The previously unknown 4,4'-dimethoxy-substituted 6,6'-diacyl-2,2'-bipyridines **7**, **8** (acyl = acetyl, formyl) are prepared. Some old procedures in the synthetic sequence were optimized.

Die komplexbildenden Eigenschaften des 2,2'-Bipyridins sind als Bestandteile offenkettiger Liganden und neuerdings vermehrt in Macrocyclen ausgenutzt worden¹⁾. Entsprechende donorverstärkte Bipyridine²⁾, insbesondere in 4,4'-Stellung, wurden bislang noch nicht in offenkettige Oligo-, Poly- und Macrocyclen eingebaut. Von solchen Oligopyridinen sind verstärkte Ligandeneigenschaften (Komplexstabilität, -selektivität) zu erwarten, in Analogie zu der bei 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) im Vergleich zu Pyridin beobachteten Basizitäts- und Nucleophilie-Zunahme³⁾. Wir berichten hier über die effiziente Darstellung von in dieser Hinsicht nützlichen 2,2'-Bipyridin-Bausteinen mit Acylgruppen in 6,6'-Stellung.

Die Darstellung der substituierten Bipyridine geht von 2,4,6-Tribrompyridin (**4**) aus, in dem durch sukzessiven Ersatz der Bromatome drei verschiedene funktionelle Gruppen in den Pyridinring eingebracht werden. Das Tribromid **4** ist bislang nur aus 4-Brompyridin durch Gasphasenbromierung bei 500 °C mit 10% Ausbeute erhalten worden⁴⁾. Wir stellten es ausgehend von käuflichem 2,6-Dibrompyridin (**1**) in drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von mehr als 40% dar. Unser Weg führt über die beschriebene Oxidation und Nitrierung⁵⁾ von **1** zur Nitroverbindung **3**. Die anschließende nucleophile Substitution der Nitrogruppe gegen Brom war noch nicht bekannt. Das Verfahren der Oxidation zum Pyridin-*N*-oxid **2** konnte hinsichtlich der Aufarbeitung entschieden verbessert werden; die bekannte Methode ist aufwendig und liefert kaum die angegebene Ausbeute. Unser Verfahren vermeidet das gefährliche Einengen der Persäure-haltigen Reaktionslösung, indem das Lösungsmittel azeotrop durch *n*-Butanol entfernt wird. Dieses Verfahren läßt sich auch auf andere Pyridin-*N*-oxide anwenden, wie wir in diesem Zusammenhang zeigen konnten. Die *N*-Oxide fallen dabei quantitativ aus der Lösung aus. In einigen Fällen ist es notwendig, *n*-Butanol azeotrop durch *n*-Heptan zu entfernen.

Die beschriebene Veretherung des Tribrompyridins **4**⁶⁾ führt nicht nur, wie berichtet, zu 2,6-Dibrom-4-methoxy-pyridin (**5a**), sondern es fällt auch das Isomer **5b** an, das leicht ¹H-NMR-spektroskopisch nachzuweisen ist. Die Isomere lassen sich säulenchromatographisch oder durch (verlustreiches) Umkristallisieren trennen. Am 2,6-Dibrompyridin läßt sich nach Gilman und Spatz⁷⁾ ein einzelner Metall-Halogen-Austausch erzwingen. Die anschließende Überführung in die Kupfer-organische Verbindung liefert nach Parks, Wagner und Holm⁸⁾ 6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin. Völlig analog entsteht aus dem Methylether **5a** das Bipyridin **6**. Die Einfüh-

rung der Formyl- bzw. Acetylfunktion gelingt durch anschließende nucleophile Acylierung über einen weiteren Metall-Halogen-Austausch. Bemerkenswerterweise führt die Formylierung weder mit DMF noch mit *N*-Formylpiperidin zum Ziel, sondern nur mit „polaren“ Formamiden wie *N*-Formylmorpholin oder *N*-Formylbis(2-methoxyethyl)amin. Mit dem Dialdehyd **8**, der Diacetylverbindung **7** und dem nach Corey-Seebach⁹⁾ umgepolten Dialdehyd **9** stehen drei günstige Bausteine zum vielfältigen Aufbau makrocyclischer Liganden und neuer offenkettiger Podanden zur Verfügung.

NFM = *N*-Formylbis(2-methoxyethyl)amin

Wir danken der *Chemischen Fabrik Weyl GmbH*, Mannheim, für 2,6-Dibrompyridin (Hochschullieferung).

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Mikroskopheiztisch (Reichert, Wien). – MS: MS 30 (A.E.I., Manchester). – ¹H-NMR: EM 390 (90 MHz) (Varian Associates, Palo Alto); WH-90 (90 MHz), WH-200 (200 MHz) (Bruker Physik AG, Karlsruhe). – IR: Unicam SP 1100-IR-Spektrometer (Pye Unicam, Cambridge). – CHN-Analysen: Mikroanalytisches Laboratorium des Instituts für Organische Chemie und Biochemie, Universität Bonn.

2,6-Dibrompyridin-1-oxid (**2**)⁵⁾: Eine Lösung von 6.40 g (27.0 mmol) 2,6-Dibrompyridin (**1**) in 81 ml Trifluoressigsäure wird im Wasserbad auf 80 °C erwärmt. Man gibt tropfenweise 6 ml einer

35proz. Wasserstoffperoxidlösung hinzu; nach 1.5 h werden weitere 4 ml zugefügt. Nach insgesamt 3 h läßt man abkühlen, gibt die Reaktionsmischung auf 650 ml dest. Wasser und kühlt auf 0–3°C ab; dabei fällt nichtumgesetztes **1** aus. Das Filtrat wird bei 45°C Badtemp./15 Torr eingengt. Nach jeweils 200 ml Destillat gibt man 200 ml *n*-Butanol hinzu und wiederholt diesen Vorgang so oft, bis das Destillat kein Wasser mehr enthält. (Bei Anwesenheit von Wasser bildet das Destillat zwei Phasen.) Die Lösung ist nun peroxidfrei; sie wird auf 100 ml eingengt. Nach Zugabe von 50 ml *n*-Heptan fällt das Produkt beim Abkühlen aus. Kleine, farblose Nadeln aus Methanol, 5.00 g (73%) (Lit.⁵⁾ 70–75%, Zers.-P. 187°C (Lit.⁵⁾ 186.5–188.5°C).

2,6-Dibrom-4-nitropyridin-1-oxid (3): Auf dem Wasserbad werden bei 40°C 26 g (103 mmol) **2** in 91 ml 20proz. Oleum gelöst. Bei dieser Temp. wird die Lösung tropfenweise mit Nitriersäure, bestehend aus 91 ml 20proz. Oleum und 44 ml rauchender Salpetersäure (Dichte 1.56 g/ml), versetzt. Die erhaltene Nitrierlösung wird 2 h bei 90°C Badtemp. erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Säuremischung vorsichtig auf 800 g Eis gegossen. Bei 0–3°C wird abfiltriert und mit destilliertem Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Der gelbe Feststoff wird über P₄O₁₀ i. Vak. getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert: 26 g (85%) (Lit.⁵⁾ 80%) gelbe, perlmuttartig schimmernde Blättchen mit Schmp. 222°C (Lit.⁵⁾ 222–224°C).

2,4,6-Tribrompyridin (4): 50.0 g (168 mmol) **3** werden in 800 ml Eisessig suspendiert. Bei 60°C Innentemp. werden 25 ml (336 mmol) Acetylbromid so zugegeben, daß die Temp. nicht höher als 65°C steigt. Zur Vertreibung der entstehenden Stickoxide wird ein kontinuierlicher Strom von Stickstoff über die Lösung geblasen. Nach der Zugabe wird 2 h auf 80°C erhitzt, dabei verändert sich die Suspension von gelb nach milchig weiß. Das Reaktionsgemisch wird auf 20°C abgekühlt, filtriert und der Rückstand mit wenig Eisessig gewaschen. Der Feststoff wird zweimal in je 100 ml kaltem Ether suspendiert und abfiltriert. Nach Trocknen i. Vak. über KOH wird er in 600 ml trockenem Chloroform suspendiert. Bei Raumtemp. wird das Gemisch mit 20 ml Phosphortribromid versetzt, 1 h gerührt und dann 2 d unter Rückfluß erhitzt. Im Verlauf der Reaktion bildet sich eine klare Lösung. Diese wird auf 500 g Eis gegeben und mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit zweimal 100 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 200 ml einer 5proz. Natriumthiosulfat-Lösung, dann mit 200 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Verdampfen des Chloroforms verbleibt ein blaßgelber Rückstand. Nach Kristallisation aus Ethanol erhält man 37 g (70%) an farblosen, prächtigen Nadeln mit pfefferminzartigem Geruch und Schmp. 106°C (Lit.^{4b)} 105–106°C). — *R*_f = 0.87 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester 2:1 v/v). — ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ = 7.81 (s). — ¹³C-NMR (50.32 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ = 129.8; 134.7; 141.0.

2,6-Dibrom-4-methoxypyridin (5a) und 2,4-Dibrom-6-methoxypyridin (5b): In eine siedende Lösung aus 31.6 g (100 mmol) **4** in 800 ml trockenem Methanol tropft man eine methanolische Natriummethanolat-Lösung aus 2.76 g (120 mmol) Natrium und 200 ml Methanol. Nach beendeter Zugabe wird 2.5 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. verdampft und der Rückstand in 400 ml Chloroform suspendiert. Das entstandene Natriumbromid wird abfiltriert und mit 200 ml Chloroform gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden verdampft und der Rückstand entweder (verlustreich) umkristallisiert (Methylcyclohexan oder Ethanol/Wasser 3:2 v/v) oder chromatographisch getrennt (Kieselgel, Eluent Chloroform).

5a: 17.7 g (66%) dünne, farblose, verflizende Nadeln mit Schmp. 136°C (Lit.⁶⁾ 136–137°C), *R*_f = 0.53 (Kieselgel, Chloroform). — ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ = 3.82 (s, 3H); 6.98 (s, 2H). — ¹³C-NMR (22.63 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ = 56.2; 113.5; 141.1; 167.7.

5b: 7.68 g (29%) farblose Kristalle mit Schmp. 92°C, *R*_f = 0.71 (Kieselgel, Chloroform). — ¹H-NMR (200 MHz, CD₂Cl₂, TMS_{int}): δ = 3.91 (s, 3H); 6.90 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 7.26 (d, 1H, *J* = 2 Hz). — ¹³C-NMR (22.36 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ = 54.5; 112.8; 123.1; 134.6; 139.1; 164.0.

6,6'-Dibrom-4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridin (6): In einer ausgeheizten Apparatur werden unter Argon 14.9 g (50.0 mmol) feingepulvertes **5a** in 90 ml absol. Diethylether bei –70°C suspendiert. Dazu gibt man 2 mg Kalium-*tert*-butylat (frisch sublimiert) und tropft anschließend bei dieser Temp. 31.3 ml (50.0 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M Lösung in Hexan) hinzu. Es wird so lange gerührt, bis die Lösung gelblich klar wird. Danach kühlt man auf –90°C, gibt rasch 3.36 g (25.0 mmol) feingepulvertes, trockenes Kupfer(II)-chlorid hinzu und läßt anschließend die Temp. auf –50°C steigen. Bei –70 bis –60°C wird dann trockene Luft durchgeleitet (45 min), wobei sich ein ockerfarbener Niederschlag bildet. Mit 150 ml 6 N HCl wird bei 0°C hydrolysiert, wobei die Farbe nach grasgrün umschlägt. Die Reaktionslösung wird 15 min auf 50°C erwärmt, und der Ether verdampft. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser bis zur Neutralität gewaschen und über P₄O₁₀ getrocknet. Man erhält 4.0 g (43%) feine, farblose Kristalle aus Acetonitril/Ethanol (1:1 v/v) mit Schmp. 207–208°C, *R*_f = 0.55 (Kieselgel, Chloroform). — ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ = 3.95 (s, 6H); 7.05 (d, 2H, *J* = 2 Hz); 7.93 (d, 2H, *J* = 2 Hz). — ¹³C-NMR (22.63 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ = 56.0; 107.1; 114.4; 142.2; 156.5; 167.9. — MS (70 eV): *m/z* = 373.9118 (M⁺, ⁷⁹Br⁸¹Br), ber. 373.9089.

C₁₂H₁₀Br₂N₂O₂ (374.0) Ber. C 38.53 H 2.69 N 7.49
Gef. C 38.76 H 2.77 N 7.85

4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin-6,6'-dicarbaldehyd (8): In eine ausgeheizte Apparatur werden unter Argon 95 ml absol. Tetrahydrofuran destilliert. Man fügt 2 mg Kalium-*tert*-butylat (frisch sublimiert) hinzu und kühlt auf –80°C. Danach werden 10.3 ml (16.5 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M Lösung in Hexan) zugegeben. Das Septum wird durch einen Tropftrichter ersetzt. In diesen gibt man eine zuvor unter striktem Feuchtigkeitsausschluß bereitete, warme Lösung von 3.0 g (8.0 mmol) **6** in 100 ml absol. Tetrahydrofuran. Bei einer Innentemp. von –80°C bis –75°C wird innerhalb von 15 min die warme Lösung (gelegentlich mit dem Fön erwärmen) langsam zugetropft; die Reaktionslösung färbt sich sofort gelbrot. Es wird 1 h gerührt und dann bei –75°C innerhalb 2 min unter kräftigem Rühren eine Lösung aus 5 ml *N*-Formylbis(2-methoxyethyl)amin (NFM) in 25 ml Tetrahydrofuran zugegeben (exotherme Reaktion). Nach 45 min. Rühren bei –75°C läßt man die dunkelrote Lösung auf –40°C erwärmen. Die Reaktionsmischung wird unter starkem Rühren auf 90 ml eiskalte 2 N HCl gegeben. Der ausgefallene Feststoff wird sofort abgesaugt, mit Wasser gewaschen, über P₄O₁₀ i. Vak. getrocknet und aus Dimethylformamid umkristallisiert: 420 mg (19%) farblose, feinpulvrige Kristalle mit Zers.-P. 250–252°C. — ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃, TMS_{int}): δ = 4.04 (s, 6H); 7.79 (d, 2H, *J* = 2.6 Hz); 8.34 (d, 2H, *J* = 2.6 Hz); 10.16 (s, 2H). — ¹³C-NMR (22.63 MHz, 20% DCl/D₂O, TMS_{ext}): δ = 59.7; 86.5; 112.2; 116.3; 143.0; 157.9; 173.9 (**8** liegt als Hydrat vor). — MS (70 eV): *m/z* = 272.0802 (M⁺), ber. 272.0797. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3120 cm⁻¹ (w), 3860 (m), 1720 (s), 1595 (s), 1470 (s), 1440 (s), 1360 (m), 950 (m), 890 (m), 790 (m).

6,6'-Diacetyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridin (7): Wie bei **8** beschrieben, stellt man eine Lösung des Dilithiobipyridins her. Dann wird

4,4'-Donor-substituierte und 6,6'-difunktionalisierte 2,2'-Bipyridine

eine Lösung aus 5 ml *N,N*-Dimethylacetamid (DMA) in 25 ml absol. Tetrahydrofuran bei -80°C innerhalb 2 min zugetropft. Man rührt 2 h nach, läßt die Innentemp. auf -30°C steigen und gibt die Lösung auf 100 ml eiskalte 6 N HCl. Das organische Lösungsmittel wird i. Vak. verdampft, der wäßrige Rückstand mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Chloroform (dreimal 80 ml) extrahiert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert: 1.12 g (46%) farblose, schuppige Kristalle mit Schmp. 227°C und $R_f = 0.52$ (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester 2:1 v/v). — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta = 2.76$ (s, 6H); 3.94 (s, 6H); 7.59 (d, 2H, $J = 2.6$ Hz); 8.19 (d, 2H, $J = 2.6$ Hz). — $^{13}\text{C-NMR}$ (22.63 MHz, 20% $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$, TMS_{ext}): $\delta = 27.1$; 60.1; 116.6; 145.3; 147.0; 174.9; 193.7. — MS (70 eV): $m/z = 300.1131$ (M^+), ber. 300.1110. — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3140$ (w), 3020 (w), 2980 (w), 1705 (s), 1590 (s), 1430 (s), 1310 (s), 1050 (s), 880 (s).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (300.30) Ber. C 63.99 H 5.37 N 9.33

Gef. C 63.73 H 5.31 N 9.23

6,6'-Bis(1,3-dithian-2-yl)-4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridin (9): Man löst 1.0 g (3.67 mmol) 6,6'-Diformyl-4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridin bei Raumtemp. in 10 ml Trifluoressigsäure auf. Nacheinander gibt man 1.20 ml (12.0 mmol) Propan-1,3-dithiol und 10 ml $\text{Et}_2\text{O} - \text{BF}_3$ hinzu. Nach 24stdg. Rühren gibt man auf 200 g Eis und neutralisiert mit Natriumhydrogencarbonat. Der Ether wird verdampft, und der wäßrige Rückstand mit jeweils dreimal 100 ml Chloroform extrahiert. Nach Verdampfen des Chloroforms wird der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Diethylether, $R_f = 0.57$). Kristallisation aus wenig Benzol liefert 480 mg (29%) farblose Kristalle mit Schmp.

268°C . — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3 , TMS_{int}): $\delta = 2.16$ (m, 4H); 3.06 (m, 8H); 3.93 (s, 6H); 5.38 (s, 2H); 7.02 (d, 2H, $J = 2.6$ Hz); 7.97 (d, 2H, $J = 2.6$ Hz). — MS (70 eV): $m/z = 452.0707$ (M^+), ber. 452.0720. — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2940$ (w), 2980 (w), 1580 (s), 1440 (s), 1280 (m), 820 (m).

CAS-Registry-Nummern

1: 626-05-1 / 2: 25373-69-7 / 3: 98027-81-7 / 4: 2408-70-0 / 5a: 117873-72-0 / 5b: 117873-73-1 / 6: 117873-74-2 / 7: 117873-75-3 / 8: 117873-76-4 / 9: 117873-77-5 / NFM: 89855-74-3 / DMA: 127-19-5 / HSC₃H₆SH: 109-80-8

¹⁾ Übersicht: G. R. Newkome, V. K. Gupta, J. D. Sauer, *Macrocyclic Pyridines in Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Bd. 14, Teil 5 (G. R. Newkome, Ed.), S. 447ff., Wiley, New York 1984.

²⁾ Vgl. hierzu auch Donor-verstärkte 8-Hydroxychinoline und ihre Komplexierung: F. Vögtle, A. Siebert, *Chem. Ber.* **118** (1985) 1556.

³⁾ G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **90** (1978) 602; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17** (1978) 569.

⁴⁾ ^{4a)} H. J. den Hertog, jr., J. P. Wibaut, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **51** (1932) 381. — ^{4b)} H. J. den Hertog, W. P. Combé, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **70** (1951) 581.

⁵⁾ R. F. Evans, M. van Ammers, H. J. den Hertog, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **78** (1959) 408.

⁶⁾ H. J. den Hertog, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **67** (1948) 381.

⁷⁾ H. Gilman, S. M. Spatz, *J. Org. Chem.* **16** (1951) 1485.

⁸⁾ J. E. Parks, B. E. Wagner, R. H. Holm, *J. Organomet. Chem.* **56** (1973) 53.

⁹⁾ Übersicht: D. Seebach, *Synthesis* **1969**, 17.

[212/88]