

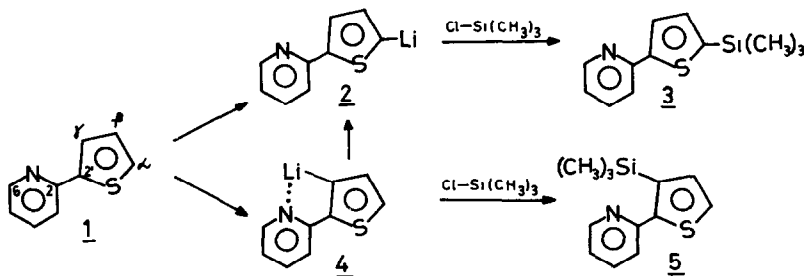
SELEKTIVE γ -LITHIIERUNG DES 2-(2'-THIENYL)-PYRIDINS UND ANALOGER
VERBINDUNGEN (1)

Thomas Kauffmann^{*} und Alfred Mitschker

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
44 Münster, Orléans-Ring 23 (Western Germany)

(Received in Germany 20 August 1973; received in UK for publication 5 September 1973)

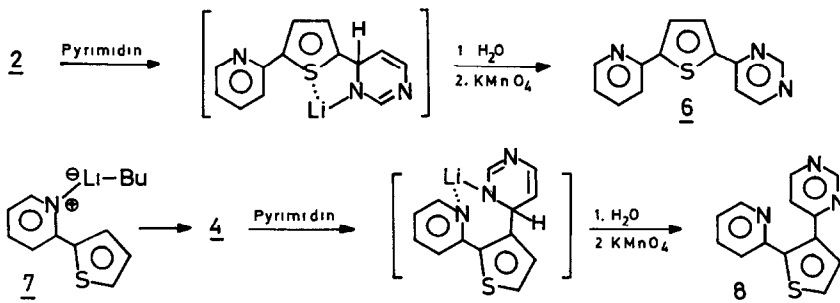
Verbindungen, bei denen wie in 1 ein nucleophiler aromatischer Kern mit einem elektrophilen verknüpft ist, sind durch nucleophile aromatische Substitution gut zugänglich (2,3). Im Hinblick auf die Verwendung solcher Dihetarene zur Synthese höherer Oligohetarene interessiert ihre Lithiierung. Wir haben nun am 2-(2'-Thienyl)-pyridin und analogen Verbindungen gefunden, daß außer in der α -Stellung (2) des nucleophilen Kerns (" α -Lithiierung") durch geeignete Wahl der Versuchsbedingungen auch regioselektiv in der γ -Stellung dieses Kernes (Indizierung gemäß 1 (4)) Lithium durch Wasserstoff-Metall-Austausch eingeführt werden kann (" γ -Lithiierung") (5).



Bei Anwendung von n-Butyllithium begünstigt, wie durch Umsetzung der erhaltenen Lithiumorganyle mit Trimethylchlorosilan und gaschromatographische Bestimmung der Silylverbindungen 3 (Öl, Sdp._{0.02} 116-117°C) und 5 (Öl, Sdp._{0.02} 94-95°C) hervorgeht (Tabelle), das Lösungsmittel THF (6) die α -Lithiierung, das Lösungsmittel Diäthyläther (6) und relativ kurze Reaktionszeit dagegen die γ -Lithiierung. - Die γ -Lithiierung ist kinetisch kontrolliert, denn unter den Bildungsbedingungen (0°C, Äther) wandelt sich 4 langsam in das Isomer 2 um. Diese Ummetallierung (17 % nach 40 Min.) wird durch Zusatz von THF stark be-

schleunigt. Offenbar ist die Stabilisierung, die 4 durch eine intramolekulare koordinative Bindung erfährt, in Gegenwart des besseren Elektronendonator-Lösungsmittels THF weniger bedeutsam. Für die angenommene koordinative Bindung des Lithiumatoms von 4 zum γ -ständigen N-Atom gibt es zahlreiche Analogien (4).

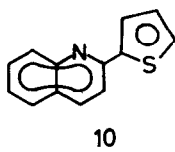
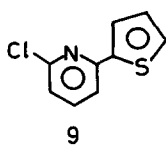
Die kinetisch kontrollierte Bildung von 4 erlaubt den Schluß, daß sich das n-Butyllithium zunächst an das N-Atom von 1, d. h. an die am stärksten basische Stelle, anheftet und von dort am räumlich nahen γ -C-Atom des Thiophenkerns einen intramolekularen Wasserstoff-Lithium-Austausch vollzieht (7).



Die durch das Lösungsmittel steuerbare unterschiedliche Lithiierung gestattete die Synthese der isomeren Trihetarene 6 (blaußgelb, Fp. 153-154°C, Ausb. 45 %) und 8 (farblos, Fp. 124-125°C, Ausb. 41 %). Die Lösungen der Lithiumverbindungen wurden dazu bei 0°C mit 1 mol Pyrimidin umgesetzt. Nach Hydrolyse mit Wasser wurden die gebildeten Dihydropyrimidin-Derivate - im Falle der Umsetzung von 4 fiel die Dihydroverbindung kristallin an (blaußgelb, Fp. 162-164°C, Ausb. 87 %) - bei 20°C in Aceton mit Kaliumpermanganat oxidiert.

Wie die Tabelle zeigt, konnten auch das Chlorderivat 9 (2) sowie 2-(2'-Thienyl)-chinolin 10 (3) in THF (6) bzw. Diäthyläther (6) regioselektiv in der α - bzw. γ -Stellung des Thiophenkerns (Bezeichnung analog 1) lithiiert werden. Der Nachweis wurde wieder durch Umsetzung der Lithiumderivate mit Trimethylchlorsilan und gaschromatographische Bestimmung der entsprechenden Trimethylsilylverbindungen (2-Chlor-6-(5'-trimethylsilyl-2'-thienyl)- bzw. 2-Chlor-6-(3'-trimethylsilyl-2'-thienyl)-pyridin Fp. 43-45°C bzw. 69-71°C; 2-(5'-Trimethylsilyl-2'-thienyl)- bzw. 2-(3'-Trimethylsilyl-2'-thienyl)-chinolin Fp. 68-69°C bzw. 85-87°C) geführt. Die im Vergleich zu 1 geringere γ -Lithiierung von 9 unter gleichen Bedingungen durfte darauf zurückgehen, daß wegen geringerer Elektronendichte (induktiver Effekt des Chlorsubstituenten) am Pyridin-Stickstoff von 9 ein zu 7 analoger Komplex sich weniger leicht bildet und daß das γ -Lithiierungsprodukt weniger stabil ist. In dem unterschiedlichen Grad der γ -Lithiierung bei 1 und 9 äußert sich ein weiterer Substituenteneffekt am 2-(2'-Thienyl)-pyridin-System (8).

Anders als n-Butyllithium bewirkt Lithiumdiisopropylamid auch in Diäthyläther praktisch ausschließlich α -Lithiierung (Tabelle). -



Die erwähnten Silylverbindungen (alle farblos) und Trihetarene sind anscheinend noch nicht beschrieben. Ihre Struktur steht in guter Übereinstimmung mit den Analysenwerten sowie den Spektren (MS, $^1\text{H-NMR}$, IR) (5).

TABELLE

Di-hetaren	Lithierungs-Reagenz	Lösungs-mittel ^{a)}	Lithierungs-Temp. ^{b)} (°C)	Ausbeute (%)	
				α -Silyl-verb.	γ -Silyl-verb.
<u>1</u>	n-BuLi	A	0	93	4.4
	n-BuLi	B	0	13	62
	$\text{LiN}(\text{i-C}_3\text{H}_7)_2$	B	0	74	1.3
<u>2</u>	n-BuLi	A	0	91	0.4
	n-BuLi	B	38 [0]	24 [43]	40[36](9)
	$\text{LiN}(\text{i-C}_3\text{H}_7)_2$	B	0	92	0.2
<u>10</u>	n-BuLi	A	0	85	0.0
	n-BuLi	B	0 [20]	8 [15]	45 [64]
	$\text{LiN}(\text{i-C}_3\text{H}_7)_2$	B	0	85	0.4

a) Lösungsmittel A = THF (6); Lösungsmittel B = Diäthyläther (6)

b) Nach Zutropfen des Lithierungsreagenz (1 mol) in n-Hexan zur THF- bzw. Äther-Lösung des Dihetarens wurde die Reaktionsmischung 30 Min. bei der angegebenen Temperatur unter Stickstoff gerührt, dann wurde Trimethylchlorsilan (1 mol) zugetropft, 1 Stde. bei der Lithierungstemperatur gerührt und schließlich durch Zutropfen von Wasser hydrolysiert.

DANK

Wir danken dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen sowie dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung dieser Untersuchungen.

LITERATUR UND ANMERKUNGEN

- (1) Protophane und Polyarene, 14. Mitteilung. - 13. Mitteilung: Th. Kauffmann, Angew. Chem., zur Veröffentlichung angenommen.

- (2) Th. Kauffmann, E. Wienhöfer und A. Woltermann, Angew. Chem. 83, 796 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 741 (1971).
- (3) Th. Kauffmann, Chimia 26, 511 (1972).
- (4) Es handelt sich auch in bezug auf das Pyridin-N-Atom um eine γ -Lithiierung. Beispiele für die Begünstigung des Wasserstoff-Lithium-Austausches in der γ -Stellung zu einem Amin-N-Atom gibt es zahlreiche. Vgl. z. B. R. L. Vaulx, W. H. Puterbaugh und C. R. Hauser, J. Org. Chem. 29, 3514 (1964).
- (5) A. Mitschker, Dissertation Universität Münster, voraussichtlich 1974.
- (6) Die Lösungsmittel enthielten 10-30 % n-Hexan, das mit dem n-Butyllithium eingeschleppt wurde. Wie Kontrollversuche zeigten, hat das n-Hexan in dem angegebenen Konzentrationsbereich nur unwesentlichen Einfluß auf die relative Geschwindigkeit der Lithiierung von 1 in der α - und γ -Stellung.
- (7) Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (60 MHz) des 2-(2'-Thienyl)-pyridins (gelöst in CDCl_3) ist das Signal des γ -ständigen H-Atoms des Thiophenkerns im Vergleich zu unsubstituiertem Thiophen besonders stark paramagnetisch (0.53 ppm) verschoben. Dies deutet auf vorwiegende transoide Konformation von 1 hin.
- (8) Effekt von Chlor am Pyridinkern von 1 bei Acylierungen: Th. Kauffmann, A. Mitschker und H.-J. Streitberger, Angew. Chem. 84, 829 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 847 (1972).
- (9) Weshalb in diesem Fall anders als sonst die γ -Lithiierung durch Temperatursteigerung gefordert wird, ist noch unklar.