

NN 0201

no 509

C

AMINERING VAN
HYDROXYDERIVATEN VAN
HALOGEENAZAHETARENEN

W. A. ROELFSEMA

NN08201.509

BIBLIOTHEEK
DER
LANDBOUWHOGESCHOOL
GEN. FOULKESWEG 1a
WAGENINGEN

**AMINERING VAN HYDROXYDERIVATEN
VAN HALOGEENAZAHETARENEN**

Dit proefschrift met stellingen van

WILLEM ALBERT ROELFSEMA

doctorandus in de Chemie, geboren te Groningen op 19 juni 1939,
is goedgekeurd door de promotor, Dr. H. J. DEN HERTOOG,
hoogleraar in de Organische Chemie.

De Rector Magnificus van de Landbouwhogeschool,
J. M. POLAK

Wageningen, 14 januari 1972

AMINERING VAN HYDROXYDERIVATEN VAN HALOGEENAZAHETARENEN

(with a summary in English)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD
VAN DOCTOR IN DE LANDBOUWWETENSCHAPPEN
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS, MR. J. M. POLAK,
HOOGLERAAR IN DE RECHTS- EN STAATSWETENSCHAPPEN
VAN DE WESTERSE GEBIEDEN,
TE VERDEDIGEN TEGEN DE BEDENKINGEN
VAN EEN COMMISSIE UIT DE SENAAAT
VAN DE LANDBOUWHOGESCHOOL TE WAGENINGEN
OP DINSDAG 14 MAART 1972 TE 16 UUR

DOOR

W. A. ROELFSEMA

**This thesis is also published as Mededelingen Landbouwhogeschool Wageningen 72-5 (1972)
(Communications Agricultural University Wageningen, The Netherlands) .**

STELLINGEN

I

De verklaring, die WAHREN geeft voor het ontstaan van met N¹⁵ gemerkt 3-aminoisochinoline uit 3-chloorisochinoline en met N¹⁵ gemerkte ammoniak is aan bedenkingen onderhevig.

M. WAHREN, *Tetrahedron* **24**, 441, 451 (1968)

J. DE VALK en H. C. VAN DER PLAS, *Rec. trav. chim.* **90**, 1239 (1971).

II

KAMETANI en medew. hebben uit hun experimenten ten onrechte de conclusie getrokken, dat bij de reactie van 3-broomchinoline met alkylcyaniden onder invloed van natriumanide in vloeibare ammoniak geen 3-cyaanalkylchinolinen worden gevormd.

T. KAMETANI, K. KIGASAWA, M. HIIRAGI en O. KUSAMA, *J. Heterocyclic Chem.* **6**, 933 (1969).

H. J. DEN HERTOEG en D. J. BUURMAN, *Rec. trav. chim.* **86**, 187 (1967).

III

Ten aanzien van het enzymatische bederf van levensmiddelen dient grotere betekenis te worden gehecht aan de immobiliteit van het substraat.

L. ACKER en L. HUBER, *Lebensm.-Wiss.u. Technol.* **3**, 33 (1970).

IV

Het mechanisme, waaraan CAUBÈRE en HOCHU de voorkeur geven ter verklaring van de vorming van N-ethylaniline uit fluorbenzeen en diethylamine onder invloed van natriumamide in hexamethylfosfotriamide wordt door hun experimenten onvoldoende gesteund.

P. CAUBÈRE en M.-F. HOCHU, *Bull. Soc. Chim.* **1969**, 2854.

D. Y. CURTIN, R. D. STOLW en W. MAYA, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 3330 (1959).

V

EVENHUIS en DE VRIES hebben niet bewezen, dat tricalciumfosfaat een rol speelt bij de formaldehydetitratie van melk, waaraan oxalaat is toegevoegd.

N. EVENHUIS en T. R. DE VRIES, *Neth. Milk and Dairy J.* **10**, 1 (1956).

C. J. SCHIPPER, *Dissertatie* (Wageningen, 1961).

VI

De bewering van KAUFFMANN en medewerkers, dat bij additie van basen aan hetarynen hoofdzakelijk het vrije amine addeert, wordt door de aangevoerde experimenten niet gestaafd.

T. KAUFFMANN, H. FISCHER, R. NÜRNBERG en R. WIRTHWEIN, *Ann.* 731, 23 (1970).

W. MACK en R. HUISGEN, *Chem. Ber.* 93, 608 (1960).

VII

De proeven van BARFORD en JAMES over de dikte van hemoglobinevliezen zijn te onvolledig om de door de auteurs gegeven verklaring der meetresultaten te rechtvaardigen.

B. D. BARFORD en L. K. JAMES, *J. Colloid Interface Sci.* 33, 328 (1970).

J. LYKLEMA, P. C. SCHOLTEN en K. J. MYSELS, *J. Phys. Chem.* 69, 116 (1965).

VIII

Het is aan twijfel onderhevig of diradicalen tussen gereduceerd pyridine nucleotide en flavine, zoals door MASSEY en medewerkers zijn voorgesteld, als intermediair in sommige flavoproteïnen kunnen optreden.

V. MASSEY, R. G. MATTHEWS, G. P. FOUST, L. G. HOWELL, C. H. WILLIAMS, G. ZANETTI en S. RONCHI, *Proceedings Study Institute, Konstanz, 1969* (Springer Verlag, Berlin (1970)), 393.

V. MASSEY en C. VEEGER, *Biochim. et Biophys. Acta* 48, 33 (1961).

IX

De in hun onderzoek over cycloalkanen verkregen verbinding, die AVRAM en medewerkers in hoofdzaak op grond van PMR-gegevens als 1,3-ditert butylisobenzofuran beschouwen, heeft een andere structuur.

M. AVRAM, D. CONSTANTINESCU, I. G. DINULESCU en C. D. NENITZESCU, *Tetrahedron Letters* 1969, 5215.

R. W. FRANCK en K. YANAGI, *J. Org. Chem.* 33, 811 (1968).

R. N. WARRENER, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 2346 (1971).

X

Uitgaande van het standpunt dat toevoeging van fluoride aan voedsel gewenst is, is de fluoridering van drinkwater in Nederland uit sociaal oogpunt gezien momenteel de beste methode ter vermindering van het vóórkomen van tandcaries.

Advies inzake de Medisch-Toxicologische en Tandheelkundige aspecten van het fluorideren van drinkwater (Staatsuitgeverij, 's-Gravenhage (1970)).

*Aan Ina
Wessel
Steven
Nico*

INHOUD

1. INLEIDING	1
1.1. Reacties van halogeenpyridinen	1
1.2. Reacties van derivaten van halogeenpyridinen	2
1.2.1. Ethoxyderivaten	2
1.2.2. Methylderivaten	3
1.2.3. Aminoderivaten	3
1.3. Hydroxyderivaten van halogeenazahetarenen.	4
2. UITVOERING VAN DE REACTIES VAN HALOGEENHYDROXYDERIVATEN VAN PYRIDINEN EN CHINOLINE MET KALIUMAMIDE EN LITHIUMPIPERIDIDE; ANALYSEMETHODEN	6
2.1. Reacties met kaliumamide	6
2.1.1. Uitvoering	6
2.1.2. Opwerking van de reactiemengsels der amineringen.	6
2.1.2.1. Bepaling van aminohydroxypyridinen.	6
2.1.2.2. Bepaling van reactieproducten, die geen aminogroep naast een hydroxy-groep bevatten	7
2.2. Reacties met lithiumpiperidide	7
2.2.1. Uitvoering	7
2.2.2. Opwerking van de lithiumpiperidide-reactiemengsels	8
2.3. Analyse van de reactiemengsels	8
3. AMINERINGEN VAN BROOMHYDROXYPYRIDINEN VOLGENS EEN ELIMINATIE-ADDITIE MECHANISME	10
3.1. Inleiding	10
3.2. Resultaten	11
3.3. Discussie	12
3.3.1. Inleiding	12
3.3.2. De vorming van de didehydroverbindingen	13
3.3.3. De additie van ammoniak	14
3.4. Conclusies	16
3.5. Experimenteel gedeelte	17
3.5.1. Amineringen	17
3.5.2. Gaschromatografische analyses	17
3.5.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen.	17
3.5.3.1. Bereiding uitgangsstoffen	17
3.5.3.2. Bereiding referentieverbindingen	17
3.5.4. Identificatie van 4-amino-5-hydroxypyridine	17
4. AMINERINGEN VAN 4-HYDROXY-BROOMPYRIDINEN	19
4.1. Inleiding	19
4.2. Resultaten	19
4.3. Discussie	20
4.3.1. De aminering van 3-broom-4-hydroxypyridine.	20
4.3.1.1. Het eliminatie-additie mechanisme	20
4.3.1.2. Tussentijdse broomverhuizing	21
4.3.1.3. Additie aan de $C_2=C_3$ -binding	22
4.3.2. De aminering van 2-broom-4-hydroxypyridine	24
4.4. Experimenteel gedeelte	25
4.4.1. Amineringen	25

4.4.2.	Gaschromatografische analyses	25
4.4.3.	Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen.	26
4.4.3.1.	Bereiding uitgangsstoffen	26
4.4.3.2.	Bereiding referentieverbindingen.. . . .	26
5.	AMINERINGEN VAN 2-HALOGEEEN-3-HYDROXYPYRIDINEN, WAARBIJ RINGCONTRACTIES OPTREDEN	27
5.1.	Inleiding	27
5.2.	Resultaten	27
5.2.1.	Amineringen van 2-broom-3-hydroxypyridine, derivaten van deze stof en 2-chloor-3-hydroxypyridine met kaliumamide	27
5.2.1.1.	Substraten en reactieproducten	27
5.2.1.2.	Identificatie van de in 5.2.1.1. genoemde reactieproducten	28
5.2.2.	Amineringen van 2-halogeen-3-hydroxypyridinen met lithiumpiperidide	30
5.2.2.1.	Substraten en reactieproducten	30
5.2.2.2.	Identificatie van de in 5.2.2.1. genoemde reactieproducten	30
5.3.	Discussie	32
5.3.1.	Inleiding	32
5.3.2.	Mechanistische beschouwingen	32
5.3.2.1.	Een literatuurvoorbeeld	33
5.3.2.2.	De aminering met kaliumamide	33
5.3.2.3.	De aminering met lithiumpiperidide	34
5.3.3.	Slotbeschouwing.	35
5.3.3.1.	Regelmatigheden	35
5.3.3.2.	Conclusies	37
5.4.	Experimenteel gedeelte	39
5.4.1.	Amineringen met kaliumamide	39
5.4.1.1.	Uitvoering	39
5.4.1.2.	Analyse	39
5.4.1.3.	Identificatie der reactieproducten.	40
5.4.1.4.	Omzetting van 5-broompyrrool-2-carbonamide in 5-broom-2-cyaanpyrrool	41
5.4.2.	Amineringen met lithiumpiperidide	41
5.4.2.1.	Uitvoering	41
5.4.2.2.	Kwalitatieve analyse	41
5.4.2.2.1.	Reactie van 2-broom-3-hydroxypyridine	41
5.4.2.2.2.	Reactie van 2-chloor-3-hydroxypyridine	42
5.4.2.3.	Kwantitatieve analyse	42
5.4.3.	Bereiding van uitgangsstoffen en referentieverbindingen.	42
5.4.3.1.	Uitgangsstoffen	42
5.4.3.2.	Referentieverbindingen	42
6.	AMINERINGEN VAN 4-BROOM-3-HYDROXYCHINOLINE	44
6.1.	Inleiding	44
6.1.1.	Keuze van het substraat	44
6.1.2.	Aminering van 2-broom-6-hydroxypyridine met kaliumamide	44
6.2.	Amineringen van 4-broom-3-hydroxychinoline	45
6.2.1.	Aminering van 4-broom-3-hydroxychinoline met kaliumamide	45
6.2.1.1.	Resultaten	45
6.2.1.2.	Discussie	46
6.2.2.	Amineringen van 4-broom-3-hydroxychinoline met lithiumpiperidide en met piperidine.	48
6.2.2.1.	Resultaten	48
6.2.2.2.	Discussie	49
6.3.	Experimenteel gedeelte	50
6.3.1.	Aminering van 4-broom-3-hydroxychinoline met kaliumamide	50

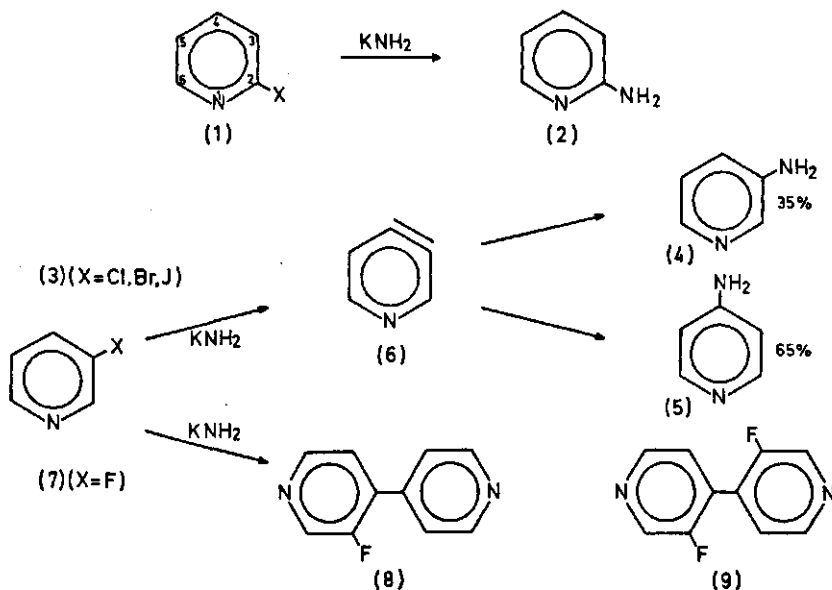
6.3.1.1.	Uitvoering	50
6.3.1.2.	Analyse	50
6.3.2.	Aminering van 4-broom-3-hydroxychinoline met lithiumpiperidide	50
6.3.2.1.	Uitvoering	50
6.3.2.2.	Analyse	50
6.3.3.	Aminering van 4-broom-3-hydroxychinoline met piperidine	51
6.3.4.	Bereiding van uitgangsstof en referentieverbinding	51
6.3.4.1.	Bereiding van 4-broom-3-hydroxychinoline	51
6.3.4.1.1.	Bereiding van 3-hydroxychinoline uit 3-aminochinoline	51
6.3.4.1.2.	Bereiding van 4-broom-3-hydroxychinoline uit 3-hydroxychinoline	51
6.3.4.2.	Bereiding van 3-amino-2-piperidinochinoline	52
7.	SUMMARY	53
8.	LITERATUUR	55

1. INLEIDING

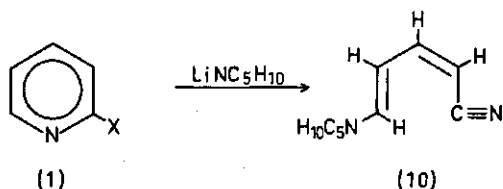
In het laatste decennium zijn uitvoerige onderzoeken uitgevoerd over het gedrag in basisch milieu van halogeenderivaten van aromatische heterocyclische verbindingen in de kern waarvan één of meer stikstofatomen voorkomen met als resultaat, dat een onvermoede diversiteit in de reactiviteit dezer verbindingen kon worden vastgesteld (DEN HERTOOG en VANDER PLAS, 1965, 1969; KAUFFMANN, 1965; KAUFFMANN en WIRTHWEIN, 1971). Zo bleken halogeenderivaten van de eenvoudigste verbinding van dit type, het pyridine, al naar de aard van het halo-geen en het reagens en naar de plaats van het halo-geen in het molecuul normale substituties, cinesubstituties, koppelingsreacties, ringopeningen en ringveranderingen te ondergaan.

1.1. REACTIES VAN HALOGEENPYRIDINEN

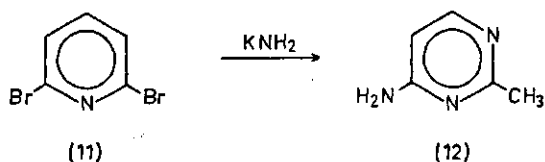
In het laboratorium voor Organische Chemie te Wageningen werd gevonden, dat door inwerking van de base kaliumamide in vloeibare ammoniak uit de 2-halogeenvpyridinen (1) het normale substitutieproduct 2-aminopyridine (2) ontstaat. 3-Chloor-, 3-broom- en 3-joodpyridine (3) worden door dezelfde base in mengsels van 3- en 4-gesubstitueerde producten ((4) en (5)) omgezet (waarbij een didehydroverbinding (6) als tussenproduct optreedt), maar 3-fluorpyridine (7) wordt omgezet in fluorderivaten van 4,4'-bipyridine ((8) en (9)) PIETERSE en DEN HERTOOG, 1961; MARTENS e.a., 1964).



Bij inwerking van lithiumpiperidide op 2-halogeencyridinen (1) wordt de heterocyclische ring geopend onder vorming van een onverzadigde ketenverbinding (10) (VAN DER LANS e.a., 1971).



Ringopening en -sluiting van de daarbij gevormde ketenverbinding tot een nieuw ringsysteem treedt op bij de reactie van 2,6-dibroompyridine (11) met kaliumamide. Daarbij ontstaat 4-amino-2-methylpyrimidine (12) (DEN HERTOOG e.a., 1966).



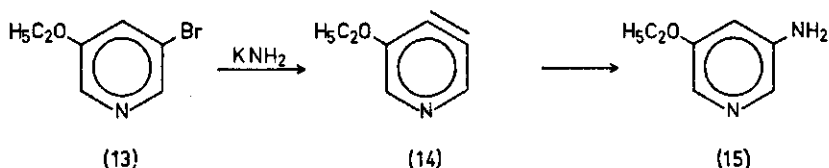
1.2. REACTIES VAN DERIVATEN VAN HALOGEENPYRIDINEN

Een nog grotere verscheidenheid van reactiviteit werd waargenomen bij de inwerking van basen op *derivaten* van halogeencyridinen al naar de aard en plaats van de substituent in het molecuul van het substraat.

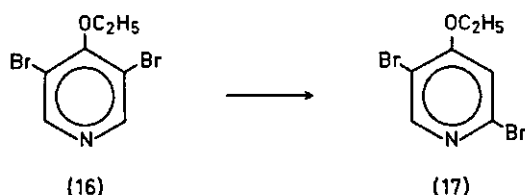
Behalve het effect van de aanwezigheid van een tweede halogeenaatoom (STREEF en DEN HERTOOG, 1966) werd uitvoerig de invloed onderzocht van een alkylgroep, een alkoxygroep en een aminogroep.

1.2.1. Ethoxyderivaten

Zo bleek ethoxyl, welke groep een negatief inductief effect heeft, maar in mindere mate een leaving groep is dan chloor, broom of jood, het additieverloop aan de extrabinding in didehydro-tussenproducten te beïnvloeden en verhuizing van halogeency als positief ion in het molecuul mogelijk te maken. Zo wordt 3-broom-5-ethoxypyridine (13) door kaliumamide uitsluitend in 3-amino-5-ethoxypyridine (15) omgezet (PIETERSE en DEN HERTOOG, 1961), terwijl 3-broompyridine (3) in een mengsel van 3- en 4-aminopyridine ((4) en (5)) overgaat (zie 1.1.).

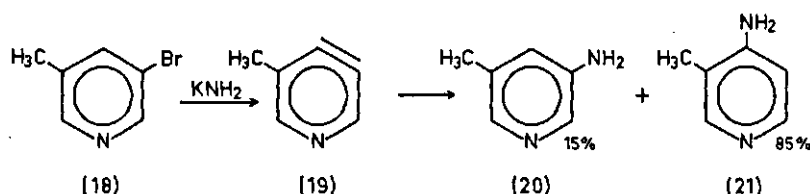


3,5-Dibroom-4-ethoxypyridine (16) isomeriseert onder bepaalde reactieomstandigheden onder invloed van kaliumamide tot 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (17) (VRIJHOF, 1971).



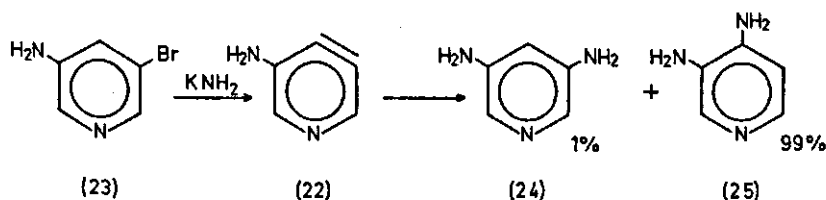
1.2.2. Methylderivaten

De methylgroep met positieve inductieve en mesomere effecten (+ I, + M) bleek op de additie aan de extrabinding in didehydropyridinen een effect te hebben tegenovergesteld aan dat van de ethoxygroep. Zo ontstaat uit 3-broom-5-methylpyridine (18) een mengsel van 3- en 4-aminoverbindingen ((20) en (21)), waarin een veel grotere hoeveelheid van het 4-aminoderivaat (21) voorkomt dan zoals hierboven vermeld in het mengsel gevormd uit 3-broompyridine (3) (VAN DER DOES, 1968).



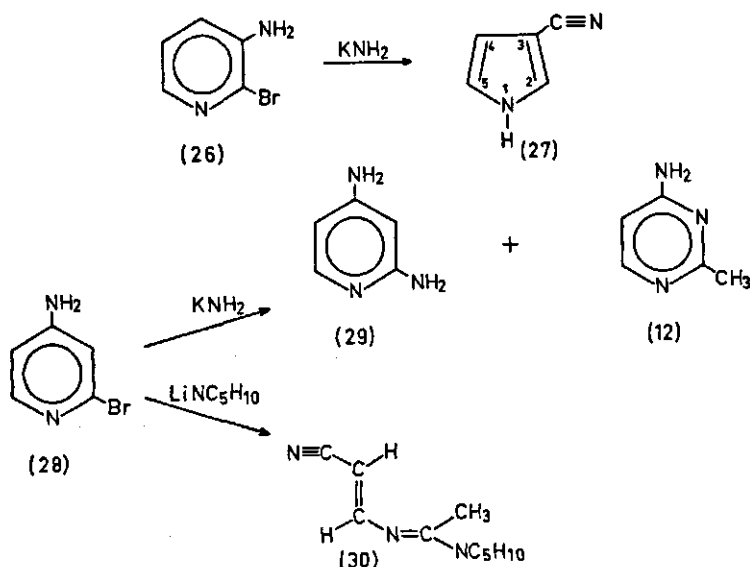
1.2.3. Aminoderivaten

Zeer interessante effecten bleek de aminogroep te hebben. De NH_2 -groep ($-I$, $+M$) kan in basisch milieu in de NH^- -groep ($+I$, $+M$) overgaan. Mede daardoor vertonen de aminohalogenopyridinen een bijzonder grote verscheidenheid van reacties. Sterker dan de methylgroep in 5-methyl-3,4-didehydropyridine (19) richt de NH_2 - (of NH^-) groep de additie aan de extrabinding in 5-amino-3,4-didehydropyridine (22) (gevormd uit 5-amino-3-broompyridine (23)) naar ortho. De verhouding der 3- en 4-verbindingen (24) en (25) bedraagt 1:99 (STREEF en DEN HERTOEG, 1966).



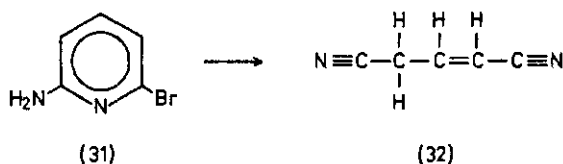
Opmerkelijker echter zijn de ringopeningen en -veranderingen, die aminohalogenopyridinen tengevolge van de mogelijkheid van prototropie kunnen ondergaan. Hier volgen enige typische omzettingen:

3-Amino-2-broompyridine (26) geeft 3-cyaanpyrrool (27) (DEN HERTOOG e.a., 1966).



4-Amino-2-broompyridine (28) wordt door kaliumamide behalve in 2,4-diaminopyridine (29) voor een deel in 4-amino-2-methylpyrimidine (12) omgezet (STREEF en DEN HERTOOG, 1966), terwijl dezelfde verbinding (28) door lithiumpiperidide in de ketenverbinding (30) wordt omgezet (VAN DER LANS e.a., 1971).

2-Amino-6-broompyridine (31) gaat bij behandeling met kaliumamide over in 1,3-dicyaanpropeen (32) (STREEF en DEN HERTOOG, 1968).



1.3. HYDROXYDERIVATEN VAN HALOGEENAZAHETARENEN

De inwerking van basen op hydroxyderivaten van halogeenaazahetarenen zou wel eens een even grote verscheidenheid kunnen laten zien als die op amino-halogeenaazahetarenen. In de reeks CH_3 -, NH_2 -, OH -, gerangschikt volgens toenemende electronegativiteit der aan waterstof gehechte elementen (2,5, 3,0, 3,5 volgens de schaal van Pauling) daalt het inductief effect van $+I$ in methyl tot het sterkst $-I$ in hydroxyl, terwijl het mesomeer effect van matig positief bij

methyl door een maximum gaat bij de aminogroep om daarna te dalen tot een $M > M_{CH_3}$ voor hydroxyl. Verder zullen in basisch milieu de halogeenhydroxypyridinen en -chinolinen meer dan de overeenkomstige amino- en methylverbindingen als anionen voorkomen. Men kan dus verwachten, dat de hydroxyderivaten in hun reactiviteit t.o.v. basen niet onaanzienlijk van de eerder genoemde gesubstitueerde halogeenpyridinen zullen verschillen.

In dit proefschrift wordt een oriënterend onderzoek beschreven naar de inwerking van de basen kaliumamide en lithiumpiperidide op hydroxyverbindingen van broompyridinen en broomchinolinen (chinoline is 1-azanaftaleen). Daarbij zijn achtereenvolgens onderzocht verbindingen waarvan kan worden verwacht, dat zij zouden reageren volgens een reactie:

- a. waarbij een 3,4-didehydroverbinding als tussenproduct optreedt (hfdst. 3.),
- b. waarbij de vorming van een 2,3-didehydroverbinding kan worden overwogen (hfdst. 4.),
- c. waarbij de ring wordt geopend, eventueel gevolgd door vorming van een nieuw ringsysteem (hfdst. 5. en 6.).

In een voorafgaand hoofdstuk (2.) worden de uitvoering der reacties en de toegepaste analysemethoden besproken.

Steeds worden de gepostuleerde mechanismen der amineringen van de halogeenhydroxypyridinen met die van eerder onderzochte derivaten van halogeenpyridinen vergeleken.

2. UITVOERING VAN DE REACTIES VAN HALOGEENHYDROXYDERIVATEN VAN PYRIDINEN EN CHINOLINE MET KALIUMAMIDE EN LITHIUMPIPERIDIDE; ANALYSEMETHODEN

2.1. REACTIES MET KALIUMAMIDE

2.1.1. *Uitvoering*

De reacties werden uitgevoerd in een driehalskolf, die voorzien was van een magnetische roerder, een gasinleidbuis met kraan en een koeler, welke m.b.v. een koolzuur-acetonmengsel beneden -33°C werd gehouden en welke afgesloten was met een buisje, gevuld met kaliumhydroxidekorrels. In de kolf werd de gewenste hoeveelheid, met kaliumhydroxide gedroogde, ammoniak gecondenseerd. Vervolgens werd ijzer(III)nitraat (20 mg/mmol substraat) in de ammoniak gebracht, waarna onder roeren de benodigde hoeveelheid kalium in kleine stukjes werd toegevoegd. In alle experimenten werden op 1 equivalent broomhydroxyverbinding 8 equivalenten kalium gebruikt, terwijl de kaliumamideconcentratie op 0,23 mol/liter werd gehouden. Een half uur nadat het laatste stukje kalium was omgezet, werd het pyridine- of chinolinederivaat in vaste toestand onder voortgezet roeren toegevoegd in hoeveelheden van 30 mg tegelijk, 1 mmol per minuut. Daarna kregen de reactiemengsels gelegenheid bij -33°C te reageren; de reacties werden gestopt door toevoegen van 12 equivalenten ammoniumchloride. Tenslotte werd de ammoniak verdampt.

2.1.2. *Opwerking van de reactiemengsels der amineringen*

2.1.2.1. Bepaling van aminohydroxypyridinen

Voor de analyse en identificatie van deze verbindingen kan de gaschromatograaf niet gebruikt worden, daar zij sterk polair en dus weinig vluchtig zijn en bovendien zeer oxidabel (zie b.v. MOORE en MARESCIA, 1959) zoals dat ook met de aminofenolen het geval is. Daarom worden aminohydroxypyridinen in verband met hun onbestendigheid meestal onmiddellijk na de bereiding in meer stabiele acetyl- of benzoylderivaten omgezet.

2.1.2.1.1. Er rekening mee houdend dat deze derivaten in de gaschromatograaf zouden kunnen ontleden, hebben wij er de voorkeur aan gegeven de aminohydroxypyridinen met de hydroxygroep op de 2-plaats en op de 4-plaats in de overeenkomstige meer vluchtige en bestendige aminochloorpyridinen om te zetten. Deze reactie werd uitgevoerd door het mengsel van aminohydroxypyridinen, verkregen uit de inwerking van kaliumamide op 1 mmol broomhydroxypyridine, met fosforylchloride (3 ml) gedurende 6 uur in een Cariusbuis op 130°C te verhitten (verg. DEN HERTOEG e.a., 1950a), de buisinhoud daarna op ijs (40 g) uit te gieten, met natriumcarbonaat te neutraliseren, met enkele ml 2,5 N natronloog zwak basisch te maken en daarna met ether te perforeren. Na drogen op natriumsulfaat werd het oplosmiddel door een Vigreuxopzet van

40 cm afgedestilleerd en het residu in absolute ethanol opgenomen. Deze oplossing werd voor de gaschromatografische analyse gebruikt.

2.1.2.1.2. Aminohydroxypyridinen, waarin de hydroxygroep aan het koolstofatoom 3 of 5 is gebonden, kunnen niet met fosforylchloride in aminochloorpyridinen worden omgezet. Hier gingen wij als volgt te werk: Het na afdampen van de ammoniak achterblijvende mengsel, afkomstig van 1 mmol substraat, werd in twee gelijke delen gesplitst.

Ter bepaling van de totale hoeveelheid aminohydroxypyridine werd de *ene helft* vier maal opgekookt met 25 ml goed gedroogde methanol; de verkregen oplossing werd in vacuo ingedampt, de achtergebleven massa opgelost in gedestilleerd water en het mengsel der aminohydroxypyridinen met pikrinezuur neergeslagen. Het verkregen neerslag werd afgezogen en gewogen.

Ter bepaling van de aanwezigheid van isomeren werd van de *andere helft* 25 mg behandeld met 0,5 ml van een oplossing van N,O-bis-(trimethylsilyl)-trifluoracetamide (B S T F A; Pierce Chemical Company) en 0,5 ml droge pyridine en met deze reagentia in trimethylsilylether(s) van aminohydroxypyridine(n) omgezet. De aldus verkregen verbinding(en) werd(en) in de gaschromatograaf onderzocht.

2.1.2.2. Bepaling van reactieproducten, die geen aminogroep naast een hydroxygroep bevatten

Het na afdampen van de ammoniak achterblijvende mengsel, afkomstig van 1 mmol substraat, werd opgenomen in 20 ml gedestilleerd water. De oplossing werd met enkele druppels 3 N zoutzuur op pH 6 à 7 gebracht en daarna geperforeerd met ether. Na drogen van het verkregen etherextract werd het oplosmiddel door een Vigreuxopzet van 40 cm afgedestilleerd en het vaste residu 12 uur in vacuum boven calciumchloride en paraffinesnippers bewaard. Voor kwalitatieve analyse (smp., DLC, eventueel gevolgd door IR en PMR) werd het residu bij gedeelten gebruikt; voor kwantitatieve analyse m.b.v. de gaschromatograaf werd het geheel opgelost in ethanol of dimethylformamide.

2.2. REACTIES MET LITHIUMPIPERIDIDE

2.2.1. Uitvoering

De experimenten werden uitgevoerd in een driehalskolf, voorzien van koeler, afgesloten met een buisje met kaliumhydroxide, druppeltrechter met omloop en gasinleidbuis. De kolfinhoud werd magnetisch geroerd en elektrisch verwarmd. De kolf werd in een met water gevuld vat op 45–50°C verwarmd. Nadat uit de apparatuur de lucht was verdreven door droge zuurstofvrije stikstof in te leiden, werd het substraat, opgelost in piperidine en absolute ether, via de druppeltrechter in de kolf gebracht. Nadat de oplossing op temperatuur was gekomen, werd een oplossing van fenyllithium (VOGEL, 1957) in absolute ether uit de druppeltrechter toegevoegd in 20–30 min. Steeds werd de volgende verhouding gebruikt: 1 mmol substraat: 12 mmol piperidine: 8 mmol fenyllithium (totaal 20 ml

absolute ether). Het reactiemengsel werd daarna nog 6–7 uur gekookt. Na afkoelen met ijswater werd de reactie gestopt door voorzichtig 22 ml 3 N zoutzuuroplossing toe te druppelen.

2.2.2. Opwerking van de lithiumpiperidide-reactiemengsels

De waterlaag werd van de etherfractie (fractie A) gescheiden. De waterlaag werd vervolgens driemaal met 25 ml ether geëxtraheerd en de verkregen extracten bij fractie A gevoegd. Daarna werd de waterlaag met kaliumcarbonaat op pH = 6 à 7 gebracht en geperforeerd met ether (fractie B). Tenslotte werd de oplossing met 2,5 N kaliumhydroxideoplossing op pH = 10 gebracht en met vier porties van 25 ml ether geëxtraheerd (fractie C). De ether-extracten, bij verschillende pH verkregen, werden gedroogd op watervrij natriumsulfaat en van oplosmiddel ontdaan door destillatie door een Vigreuxkolom van 40 cm lengte. Ter analyse d.m.v. gaschromatografie en (preparatieve) dunnelaagchromatografie werden de residuën der drie etherfracties opgelost in weinig ethanol of dimethylformamide.

2.3. ANALYSE VAN DE REACTIEMENGSELS

De oplossingen der verkregen reactiemengsels werden in de gaschromatograaf onderzocht. Eerst werd kwalitatief de samenstelling bepaald. Daarbij werden de aanwezige verbindingen preparatief gescheiden en werd m.b.v. mengsmeltpuntsbepaling, IR-, NMR- en soms UV- en massa-spectrometrie de identiteit vastgesteld door vergelijking met authentieke preparaten. Vervolgens werd met GLC de kwantitatieve samenstelling bepaald door gebruik te maken van de marker-methode (KEULEMANS, 1959).

De GLC-analyses zijn uitgevoerd met apparatuur van BECKER (Delft) voorzien van katharometer- of vlamionisatie-detectie. Hierbij is gebruik gemaakt van de volgende (koperen) kolommen:

kolom nummer	lengte (cm)	inw. diam. (mm)	vulling	gewichts- verhoudingen
98	50	4	2,6 g chromosorb met soda en polywachs 2000	100: 6:20
124	100	4	4,5 g chromosorb met NaOH en apiezon L	100:10:20
126	200	4	8,5 g diatoport S (80–100) met polyglycolglutaraat	100:20
130	100	3	2,9 g chromosorb met soda en versamid	100: 8:10
134	90	3	2,2 g chromosorb met soda en apiezon L	100: 5:20
138 ^A	200	4	9,4 g chromosorb met soda en polysfenyl-ether	100: 5:20
216	100	3	4,3 g anakrom SD 70–80 met OV-17	100:20

De opgegeven ongecorrigeerde smeltpunten zijn bepaald met een smeltpunts-microscop. De IR-spectra zijn opgenomen met een Perkin Elmer spectrofoto-

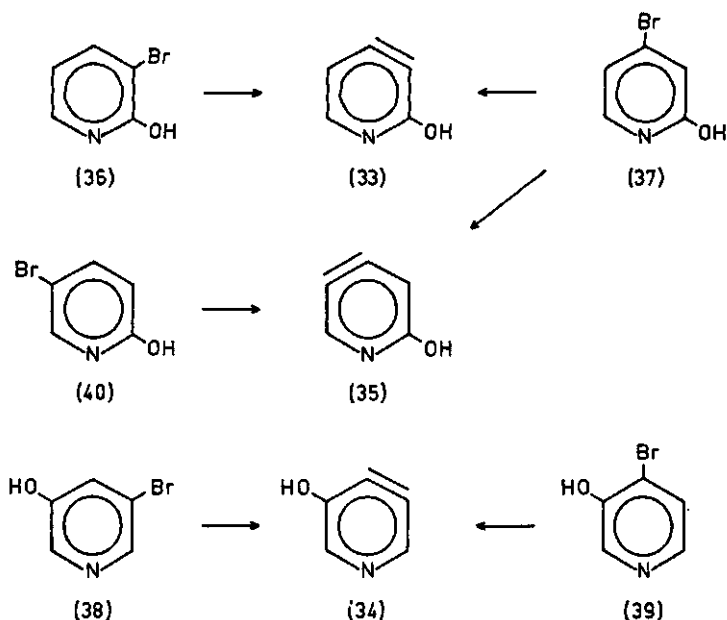
meter model 237 of een Hitachi spectrofotometer model EPI-G3. De NMR-spectra zijn gemaakt met een J.E.O.L.-C-60 NMR-spectrometer, waarbij tetramethylsilaan ($\tau = 10$) als interne standaard werd gebruikt. De UV-spectra zijn opgenomen op een Beckmann-spectrofotometer model DB met gebruikmaking van 96% ethanol als oplosmiddel. Als massaspectrometer stond een AEI-apparaat model MS 902 ter beschikking.

3. AMINERINGEN VAN BROOMHYDROXYPYRIDINEN VOLGENS EEN ELIMINATIE-ADDITIE MECHANISME

3.1. INLEIDING

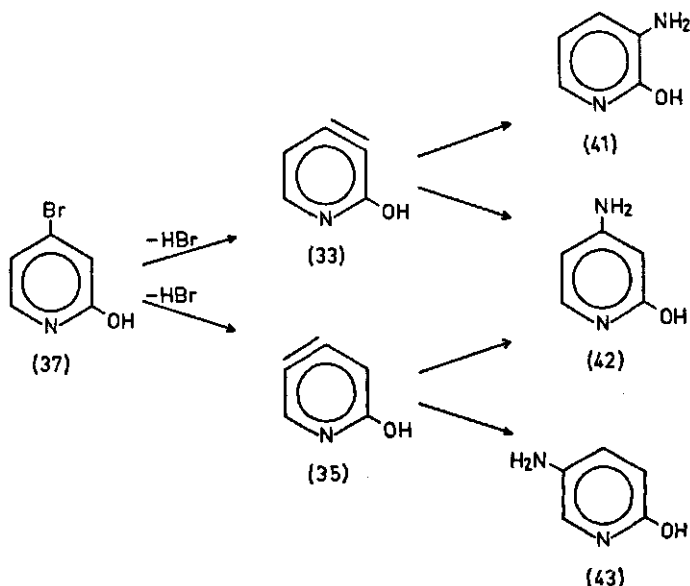
In dit hoofdstuk wordt een onderzoek beschreven over de inwerking van kaliumamide op die broomhydroxypyridinen, waarin het broomatoom door een aminogroep kan worden gesubstitueerd volgens een proces waarbij een 3,4-didehydroverbinding als tussenproduct optreedt. Dat zijn de hydroxyderivaten van 3- en 4-broompyridine, waarin respectievelijk op de 4- en 3-plaats naast het broomatoom een waterstofatoom voorkomt. Immers, zowel aan 3- als aan 4-broompyridine kan door kaliumamide broomwaterstof worden onttrokken onder vorming van 3,4-didehydropyridine (6) waaraan vervolgens ammoniak wordt geaddeerd (zie paragraaf 1.1. van de inleiding). Er zijn drie isomere hydroxyderivaten van 3,4-didehydropyridine mogelijk, waarin de hydroxygroep aan koolstofatoom 2, 5 of 6 is gebonden ((33), (34) en (35)).

De didehydroverbinding (33) zou gevormd kunnen worden bij de aminering van zowel 3-broom- als 4-broom-2-hydroxypyridine ((36) en (37)); (34) kan ontstaan uit 3-broom- en uit 4-broom-5-hydroxypyridine ((38) en (39)), (35) uit 4-broom-2-hydroxypyridine (37) en uit 5-broom-2-hydroxypyridine (40).



Als eindproduct van de amineringen zal één of zullen twee of drie aminohydroxypyridinen kunnen ontstaan. Eén, indien bij de reactie slechts één didehydroverbinding als tussenproduct wordt gevormd en de daarop aansluitende

additie van ammoniak aan $C \equiv C$ onder invloed van de hydroxygroep eenzijdig verloopt (zie wat betreft de richteffecten van een substituent op de additiereactie paragraaf 1.2.1., 1.2.2. en 1.2.3.). Drie isomere aminohydroxypyridinen ((41), (42) en (43)) kunnen worden verkregen uit 4-broom-2-hydroxypyridine (37), indien daaruit naast elkaar de didehydroverbindingen (33) en (35) ontstaan en de additie van ammoniak aan deze stoffen niet eenzijdig verloopt:



3.2. RESULTATEN

Van 3-broom-, 4-broom- en 5-broom-2-hydroxypyridine ((36), (37) en (40)) en 3-broom-5-hydroxypyridine (38) werd de aminering onderzocht. De reacties werden uitgevoerd zoals in paragraaf 2.1.1. werd beschreven. Van elk der stoffen werd 5 mmol in 5 minuten toegevoegd aan 175 ml van een oplossing van kaliumamide in ammoniak, welke 40 mmol van het reagens bevatte en welke op $-33^{\circ}C$ werd gehouden. Na 3 uur werd de reactie beëindigd door toevoeging van ammoniumchloride.

De aminohydroxypyridinen verkregen uit (36), (37) en (40) werden om ze in de gaschromatograaf kwantitatief te bepalen in de aminochloorpyridinen omgezet (zie 2.1.2.1.1.). Het rendement van deze omzettingen kan op 70–80% worden gesteld, waarmee bij de berekening van de hoeveelheden der gevormde aminohydroxypyridinen rekening werd gehouden.

Het reactieproduct gevormd uit (38) werd voor de kwalitatieve bepaling omgezet in de trimethylsilylderivaten en voor de kwantitatieve bepaling neergeslagen met pikrinezuur (zie 2.1.2.1.2.). De resultaten van de analyses zijn samengevat in tabel 1.

TABEL 1. Aminering van broomhydroxypyridinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij -33°C . Reactietijd 3 uur.

Substraat	Reactiemengsels	
	Componenten	Hoeveelheden*
3-broom-2-hydroxypyridine (36)	3-amino-2-hydroxypyridine (41)	30
	4-amino-2-hydroxypyridine (42)	5
4-broom-2-hydroxypyridine (37)	3-amino-2-hydroxypyridine (41)	20
	4-amino-2-hydroxypyridine (42)	6-7
5-broom-2-hydroxypyridine (40)**	4-amino-2-hydroxypyridine (42)	98
	5-amino-2-hydroxypyridine (43)	2
3-broom-5-hydroxypyridine (38)	4-amino-5-hydroxypyridine (44)	35-40

* In procenten berekend op de hoeveelheid substraat.

** Bij een reactietijd van 10 min had slechts 15-20 procent (40) gereageerd.

Het valt op, dat alleen de stofbalans van de aminering van 5-broom-2-hydroxypyridine (40), waarbij 4-amino-2-hydroxypyridine (42) als hoofdproduct wordt gevormd, bevredigend is. Het lijkt niet onwaarschijnlijk dat het tekort van de balans bij de overige reacties vnl. het gevolg is van ontleding van het onbestendige 3-amino-2-hydroxypyridine (41), waarin de twee substituenten *ortho* t.o.v. elkaar staan¹. De verhouding van de hoeveelheden (41) en (42), welke uit (36) en (37) worden gevormd, zal ongetwijfeld hoger zijn dan de quotiënten van de in de tabel vermelde percentages.

3.3. DISCUSSIE

3.3.1. Inleiding

Uit drie van de vier onderzochte broomhydroxypyridinen (36), (37) en (40) wordt een mengsel van twee aminohydroxypyridinen gevormd, terwijl (38) één en wel het cine-substitutieproduct oplevert. Deze resultaten kunnen verklaard worden door aan te nemen, dat de amineringen volgens een eliminatie-additie (EA)-mechanisme verlopen, waarbij een didehydrohydroxypyridine als intermediair wordt gevormd. Volkomen overtuigende aanwijzingen, dat enkele broomhydroxypyridinen niet alleen volgens het EA-mechanisme zouden reageren, hebben wij niet. De verkregen uitkomsten passen echter goed in het kader van wat over amineringen van andere derivaten van 3- en 4-broompyridinen en van overeenkomstige derivaten van benzenen bekend is.

Wanneer we nu aannemen, dat de door ons onderzochte reacties *via* 3,4-didehydroverbindingen verlopen, dan is het in het kader van wat over de aminering

¹ In dit verband kan gewezen worden op het feit, dat *ortho*-aminophenol veel minder stabiel is dan *meta*-aminophenol.

van derivaten van broompyridinen, waarin andere substituenten voorkomen, van belang onze aandacht te geven aan de volgende aspecten:

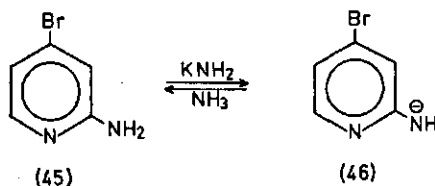
1. de vorming van de didehydroverbindingen uit het substraat (3.3.2.)
2. de additie van ammoniak aan de drievoudige binding van de didehydroverbinding (3.3.3.).

3.3.2. De vorming van de didehydroverbindingen

In het algemeen begint de vorming van de didehydroverbinding met de onttrekking van een proton. Bekend is, dat de uitwisselingssnelheid van de protonen afneemt volgens $C_4 > C_3 \gg C_2$. In 4-broompyridine kan het waterstofion van C_3 dus gemakkelijk geabstraheerd worden, waarna het intermediair zich vormt onder afsplitsing van het bromide-ion. Van 3-broompyridine kan het kaliumamide uitsluitend broomwaterstof onttrekken, waarbij een proton van C_4 wordt losgemaakt, zodat alleen 3,4-didehydro- en niet 2,3-dehydropyridine ontstaat (PIETERSE en DEN HERTOOG, 1961; ZOLTEWICZ en SMITH, 1966).

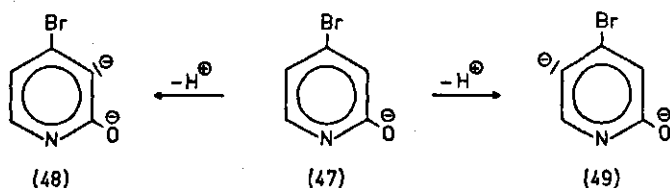
Ook uit derivaten van 3-broompyridine, waarin de substituent één der plaatsen 2, 5 of 6 inneemt kan slechts één (= de 3,4-) didehydroverbinding ontstaan. Wat gebeurt indien aan C_4 i.p.v. waterstof een substituent is gebonden, zal in hoofdstuk 4 ter sprake komen.

Uit derivaten van 4-broompyridine gesubstitueerd op 2 kunnen in principe twee didehydropyridinen ontstaan, waarvan de vorming wordt ingeleid door protonabstractie van C_3 en C_5 . Het ligt voor de hand, dat wanneer de substituent een $-I$ effect heeft, slechts de 3,4- en niet de 4,5-didehydroverbinding wordt gevormd. Dit werd bijv. gevonden bij de aminering van 2,4-dibroom- en 4-broom-2-ethoxypyridine (STREEF en DEN HERTOOG, 1966; DEN HERTOOG e.a., 1963). Indien de 2-plaats door een substituent met een $+I$ effect wordt ingenomen, heeft de waterstofabstractie van C_3 niet meer de voorkeur. Dit bleek duidelijk bij de aminering van 4-broom-2-methylpyridine, waarbij de 3-, 4- en 5-aminoverbindingen werden gevormd, hetgeen niet anders dan door initiële waterstofabstractie van C_3 en C_5 en vorming van de 2-methyl-3,4- en 2-methyl-4,5-didehydroverbinding kan worden verklaard (VAN DER DOES, 1968). Minder eenvoudig was de situatie bij de aminering van 2-amino-4-broompyridine (45), uit het reactiemengsel waarvan slechts 2,3-diaminopyridine kan worden geïsoleerd. Hier kan alleen de 2-amino-3,4-didehydroverbinding of een anion van deze stof tussenproduct geweest zijn. Uit 2-amino-4,5-didehydropyridine zou 2,4-diaminopyridine zijn ontstaan. Nu heeft de aminogroep als zodanig een $-I$ effect en dat zou de vorming van de éne didehydroverbinding verklaren. Komt in de basische oplossing echter niet het anion (46) voor, waarin de $-NH^-$ -groep juist een $+I$ effect heeft? Men

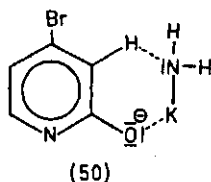


zou ter verklaring kunnen aannemen, dat er in het evenwicht van (45) en (46) nog zoveel aminobroompyridine (45) aanwezig is, dat protonabstractie van C₃ – leidend tot 2-amino-3,4-didehydropyridine – kan plaatsvinden (vgl. HOFFMANN, 1967).

Bij de aminering van onze broomhydroxyverbindingen lijkt het echter waarschijnlijk, dat de oplossingen nagenoeg uitsluitend de anionen van de substraten zullen bevatten. Wat de abstractie van protonen aan 3-broom-2-hydroxy-, 3-broom-5-hydroxy- en 5-broom-2-hydroxypyridine (36), (38) en (40) betreft levert dit geen problemen. Wat gebeurt echter met het anion (47) van 4-broom-2-hydroxypyridine (37)? Het lijkt niet onwaarschijnlijk, dat hier naast elkaar de ionen (48) en (49) zullen worden gevormd:



Uit (49) zal de 4,5-didehydroverbinding (35) en daaruit 4- en 5-amino-2-hydroxypyridine ((42) en (43)) ontstaan en nu blijkt dat de 3-aminoverbinding hoofddproduct is! Dat bij voorkeur dus de 3,4-didehydroverbinding (33) ontstaat, zou verklaard kunnen worden doordat de reactiesnelheid van de bromide-afsplitsing van (48) groter is dan die van (49). Een andere verklaring zou kunnen worden gezocht in de manier, waarop het proton wordt geabstraheerd. Deze abstractie kan worden voorafgegaan door de vorming van een complex (50) tussen het anion (47) en het reagens (vgl. ROBERTS en CURTIN, 1946):



Een dergelijk complex kan niet gevormd worden met medewerking van het waterstofatoom aan C₅ en bevordert dus de afsplitsing van het proton van C₃.

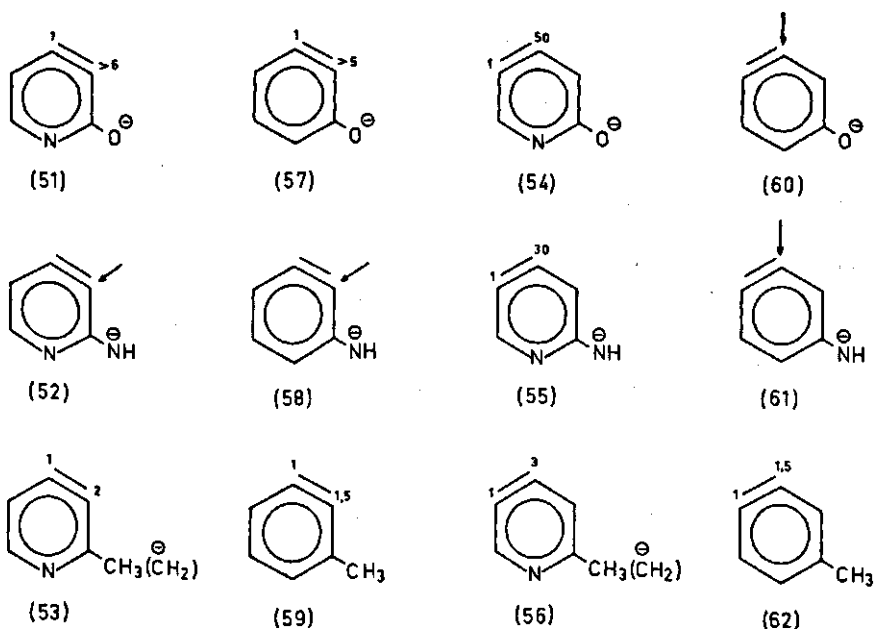
3.3.3. De additie van ammoniak

De additie van ammoniak aan de drievoudige binding wordt bepaald door het heteroatoom en de aard en plaats van de substituent. De richtende werking van substituenten op de additie aan didydrobenzeen (= benzyn) in een oplossing van kaliumamide in vloeibare ammoniak is uitvoerig onderzocht, doch nog niet geheel opgehelderd (ROBERTS e.a., 1956; DE GRAAFF e.a., 1965). In de eerste plaats speelt het inductief effect van de substituent een rol: voornamelijk *meta*- en *para*-richtend bij *ortho* resp. *meta* met -I-groepen (-Cl, -Br, -J, -OC₂H₅) gesubstitueerde didydroverbindingen, voornamelijk *ortho*- en

meta-richtend bij *ortho* resp. *meta* met +I-groepen ($-\text{CH}_3$, $-\text{NH}^-$, $-\text{O}^-$) gesubstitueerde didehydroverbindingen. In de tweede plaats is er de invloed van het mesomeer effect (bijv. in N-dimethylaminobenzynen). Gecompliceerd is de samenwerking van twee of meer substituenten in één didehydrobenzeenmolecuul.

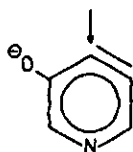
In 3,4-didehydropyridine richt de stikstof naar de 4-plaats, terwijl daarnaast de substituenten een werking hebben overeenkomend met die in de benzynkern. Kwalitatief lieten zich de tot dusverre verkregen resultaten verklaren door de effecten van heteroatoom en substituent(en) te sommeren. Daarbij moest wel rekening worden gehouden met een verandering van richteffect van een substituent, wanneer deze in mesomere wisselwerking was getreden met het heteroatoom (VAN DER DOES, 1968). Het verloop van de additiereactie aan de extrabinding in 2-hydroxy-3,4-didehydropyridine laat zich niet uit de analyseresultaten afleiden (zie tabel 1). Rekening houdend met de grotere bestendigheid van 4-amino-2-hydroxypyridine (verg. het resultaat van de aminering van 5-broom-2-hydroxypyridine (40)!) kan uit de samenstelling van het amineringsproduct van (36) geconcludeerd worden, dat de verhouding van de additiesnelheden aan C_3 en C_4 groter dan 30:5 zal moeten zijn. Uit het resultaat van de analyse van het mengsel gevormd uit 4-broom-2-hydroxypyridine kan nog minder tot een additie-verhouding besloten worden, daar niet uitgesloten is dat een gedeelte van de kleine hoeveelheid 4-amino-2-hydroxypyridine uit de 4,5-didehydroverbinding is ontstaan.

Op analoge moeilijkheden stuit men bij pogingen de additieverhouding aan hydroxybenzynen uit de resultaten van de aminering van broomfenolen te bepalen. Volgens recente nog niet gepubliceerde waarnemingen (DE GRAAFF e.a.) werd uit 1 mmol *ortho*-broomfenol 0.06 mmol *meta*-aminofenol en 0.26 mmol

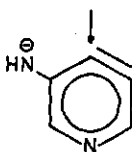


ortho-aminofenol verkregen; uit 1 mmol *meta*-broomfenol 0.12 mmol *meta*-aminofenol en 0.60 mmol *ortho*-aminofenol en uit 1 mmol *para*-broomfenol bijna 0.7 mmol *meta*- en geen *para*-aminofenol. Hieruit kan wederom slechts besloten worden, dat de $-O^-$ bij de additie de intredende NH_2 -groep richt naar dat koolstofatoom van de extra koolstof-koolstofbinding, dat het dichtst bij de substituent gelegen is. Op de vorige pagina wordt een overzicht gegeven van de additie van ammoniak aan de 3,4-didehydropyridinen met een $-O^-$ resp. $-NH^-$ en $-CH_3(-CH_2^-)$ substituent op C_2 ((51), (52) en (53)) en de 4,5-didehydropyridinen met dezelfde substituenten op C_2 ((54), (55) en (56)). Ter vergelijking zijn ook de overeenkomstige *ortho*-gesubstitueerde ((57), (58) en (59)) en *meta*-gesubstitueerde didydrobenzenen ((60), (61) en (62)) opgenomen.

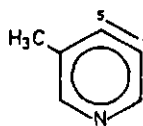
In aanmerking genomen, dat bij de onderzochte verbindingen de stofbalansen sterk uiteenlopen, kennen wij aan de gevonden additieverhoudingen slechts een semikwantitatieve waarde toe. Dit is ook het geval bij de additie aan de extra-binding in ionen of moleculen van de didehydropyridinen, waarin de substituent de 5-plaats inneemt ((63), (64) en (65)). Hier worden uitsluitend of in belangrijke mate de 4-aminoverbindingen gevormd:



(63)



(64)



(65)

3.4. CONCLUSIES

Vergelijking van de door ons verkregen resultaten met die van de reacties met de overeenkomstige amino- en methylderivaten van pyridine en benzeen leidt ons nu tot de volgende conclusies:

1. Het lijkt waarschijnlijk dat uit elk der verbindingen 3-broom-2-hydroxy-, 3-broom-5-hydroxy- en 5-broom-2-hydroxypyridine bij de amineringen één didehydroverbinding als tussenproduct ontstaat.

Het is niet uit te sluiten, dat 4-broom-2-hydroxypyridine evenals 4-broom-2-methylpyridine, maar in tegenstelling tot 2-amino-4-broompyridine in de 4,5-didehydroverbinding naast het 3,4-didehydroderivaat overgaat.

2. De $-O^-$ -groep richt evenals de $-NH^-$ -groep in didehydroverbindingen van benzeen en pyridine de additie naar het koolstofatoom van de extra-binding, dat het dichtst bij deze groep ligt. Of het effect van de $-O^-$ -groep sterker of zwakker is dan dat van de $-NH^-$ -groep valt niet uit te maken.

3. De zojuist genoemde groepen hebben een veel meer uitgesproken richtend effect dan de $-CH_3$ -groep. Zij 'bepalen' de additie, daarbij het richteffect van het heteroatoom overschaduwend. Dat is bij de methylgroep niet het geval.

4. Het valt op dat de methylgroep als substituent in pyridine een sterker richt-

effect te zien geeft dan in benzeen, hetgeen het gevolg kan zijn van de overgang van deze groep in $-\text{CH}_2^-$.

3.5. EXPERIMENTEEL GEDEELTE

3.5.1. Amineringen

De aminering der drie broomhydroxypyridinen (36), (37) en (40) werden uitgevoerd volgens 2.1.1. en 2.1.2.1.; de aminering van (38) volgens 2.1.1. en 2.1.2.1.2.

3.5.2. Gaschromatografische analyses

3.5.2.1. De analyse van de in 3.5.1. uit de reacties van (36), (37) en (40) verkregen ethanolische oplossingen werd uitgevoerd met kolom 98 bij 190°C met stikstof als draaggas (vlamionisatiedetectie). Gassnelheid 100 ml/min. De relatieve retentietijden zijn voor 3-amino-2-chloor-, 5-amino-2-chloor- en 4-amino-2-chloorpyridine resp. 0,36, 1,00 en 6,0. Wanneer gebleken was, dat één van deze drie componenten niet voorkwam in het desbetreffende reactiemengsel, werd deze als referentiestof gebruikt bij de kwantitatieve opbrengstbepaling. De uitkomsten hiervan staan vermeld in tabel 1 (3.2.). De identificatie der pieken vond plaats zoals omschreven in 2.3.

3.5.2.2. Voor de bepaling der uit amino-3-hydroxypyridinen gevormde trimethylsilylether(s) werd kolom nr. 216 gebruikt bij 180°C met als draaggas stikstof (snelheid 90 ml/min; vlamionisatiedetectie).

Retentietijd van de trimethylsilylether van 4-amino-5-hydroxypyridine: 4,3 min.

3.5.3. Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen

3.5.3.1. Bereiding uitgangsstoffen

3-Broom-2-hydroxypyridine (36) werd bereid uit 2-amino-3-broompyridine volgens STREEF en DEN HERTOEG (1966), 5-broom-2-hydroxypyridine (40) uit 2-amino-5-broompyridine volgens BRADLOW en VANDERWERF (1951), terwijl het voorschrift van DEN HERTOEG e.a. (1950b) werd toegepast voor de synthese van 3-broom-5-hydroxypyridine (38) uit 3-broom-5-ethoxypyridine.

4-Broom-2-hydroxypyridine (37) werd als volgt bereid. Aan 1 g 4-broom-2-ethoxypyridine (DEN HERTOEG e.a., 1963) werd 16 ml 48% waterige broomwaterstofzuuroplossing toegevoegd, waarna het mengsel 4 uur op 135°C in een toegesmolten glazen buis werd verhit. De buisinhoud werd verdund met 20 ml water waarna de oplossing met natriumcarbonaat op pH 5 werd gebracht. Het ontstane neerslag werd afgezogen en de waterlaag driemaal geëxtraheerd met 25 ml ether. Neerslag en etherresidu werden uit water geherkristalliseerd, smp. $199-201^\circ$. Opbrengst 0,50 g (65%).

Microanalyse : C 34,2 ; H 2,2

Berekend voor $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrNO}$ (174,01) : C 34,51 ; H 2,32

Het mengsmeltpunt met een monster verkregen door diazotering van 2-amino-4-broompyridine vertoonde geen depressie.

3.5.3.2. Bereiding referentieverbindingen

3-Amino-2-chloorpyridine werd bereid volgens Von SCHICKH e.a. (1936) uit 3-aminopyridine, 4-amino-2-chloorpyridine uit 2,4-dichloorpyridine volgens KOLDER en DEN HERTOEG (1953) en 5-amino-2-chloorpyridine door reductie van 2-chloor-5-nitropyridine (BINZ en Von SCHICKH, 1935).

3.5.4. Identificatie van 4-amino-5-hydroxypyridine (44)

Het in 3.5.1. uit de aminering van 3-broom-5-hydroxypyridine (38) verkregen pikraat, smp. $229-231^\circ$ gaf bij microanalyse C 39,1, H 2,8, N 20,4, overeenstemmend met de voor het pikraat

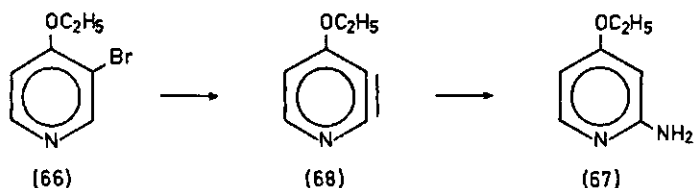
van een aminohydroxypyridine berekende waarden ($C_{11}H_9N_3O_8$) (339,22): C 38,94, H 2,67, N 20,65). Mengsmeltpunt met het pikraat (smp. 257–259°) van volgens MARCINKOW en PLAZEK (1936) bereid 3-amino-5-hydroxypyridine 215–225°. De ongelijkheid der beide pikraten bleek ook uit de verschillen in de overigens vrij gelijkvormige IR-spectra in het gebied van 900–1500 cm^{-1} . Massaspectrum voor de enige component in het reactiemengsel, met preparatieve GLC (zie 3.5.2.2.) als trimethylsilylether geïsoleerde verbinding: m/e 182 (M) en 93 (M – OSi(CH₃)₃). De structuur werd bevestigd aan de hand van het PMR-spectrum (in DMSO) van het pikraat: een dublet bij τ 3,2 (J 6 cps) voor H₃, een brede singulet bij τ 2,5 voor NH₂, een singulet bij τ 2,35 voor H₆ en een dublet bij τ 2,15 (J 6 cps) voor H₂. De OH-groep is zichtbaar als een breed uitgesmeerde absorptie bij τ –1 tot –2. De protonen van het pikrinezuur absorberen bij τ 1,4 (singulet). De koppelingsconstante van 6 cps is kenmerkend voor J_{2,3} in pyridine. De plaats der absorpties en het opsplitsingspatroon samen wijzen op een 3,4-di-gesubstitueerd pyridinederivaat.

4. AMINERINGEN VAN 4-HYDROXY-BROOMPYRIDINEN

4.1. INLEIDING

Uit 3-halogeenpyridinen waarin aan koolstofatoom 4 een substituent is gehecht, die niet zelf een goede 'leaving group' is, kunnen door inwerking van een sterke base uiteraard geen 3,4-didehydropyridinen ontstaan. Wel zou door deze blokkering uit het op deze wijze gesubstitueerde halogeenpyridine door eliminatie van halogeenwaterstof een 4-gesubstitueerd 2,3-didehydropyridine kunnen worden gevormd.

De aminering van 3-broom-4-ethoxypyridine (66) met kaliumamide, waarbij als hoofdproduct 2-amino-4-ethoxypyridine (67) wordt verkregen, werd indertijd door een EA-mechanisme met 4-ethoxy-2,3-didehydropyridine (68) als tussenproduct verklaard (PIETERSE en DEN HERTOEG, 1962).

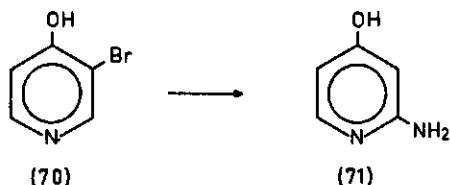


Inmiddels zijn amineringen van verscheidene andere op 4 gesubstitueerde 3-broompyridinen onderzocht met resultaten afwijkende van die van de genoemde 4-ethoxyverbinding (66). Zo ontstaat uit 3-broom-4-piperidinopyridine wel de 2-aminoverbinding maar daarnaast evenveel gedebromeerd product en de dubbele hoeveelheid 3-amino-4-piperidinopyridine. In een zeer trage reactie ontstaat in 8 uur uit 3-broom-4-methylpyridine een minieme hoeveelheid 2-amino-4-methylpyridine, maar uit 4-amino-3-broompyridine in de drievoudige reactietijd in het geheel geen cine-substitutie product (MARTENS, 1966; MARTENS en DEN HERTOEG, 1967). In dit verband was het interessant het effect van de verwante hydroxylgroep na te gaan. Wij laten nu de uitkomsten van de aminering van 3-broom-4-hydroxy- en bovendien van 2-broom-4-hydroxypyridine volgen.

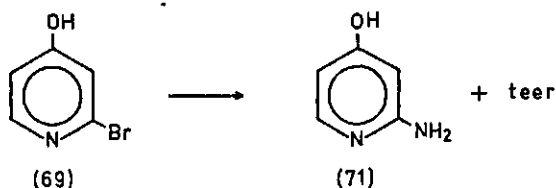
4.2. RESULTATEN

De aminering, opwerking en analyse van 2-broom- en 3-broom-4-hydroxypyridine (69) en (70) zijn op dezelfde wijze uitgevoerd als die van de broomderivaten van 2-hydroxypyridine (zie 3.2.).

Toen 3-broom-4-hydroxypyridine (70) gedurende 8 uur aan de inwerking van kaliumamide werd blootgesteld, bleef ook in deze aminering een grote hoeveelheid substraat onveranderd (30–40%), maar daarnaast werd voor 40–50% 2-amino-4-hydroxypyridine (71) gevormd.



2-Broom-4-hydroxypyridine (69) reageert sneller dan (70). Na 6 uur was geen substraat meer over. 2-Amino-4-hydroxypyridine (71) was het reactieproduct, dat geïsoleerd kon worden in 30–40% opbrengst, maar daarnaast was een grote hoeveelheid teer aanwezig.



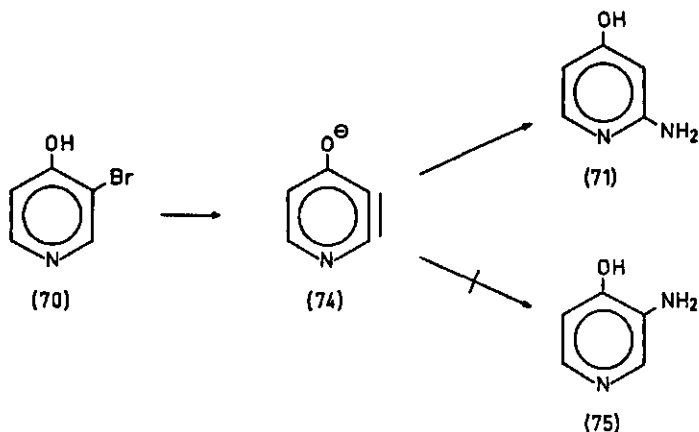
4.3. DISCUSSIE

4.3.1. De aminering van 3-broom-4-hydroxypyridine.

Bij vergelijking van de uitkomsten van de aminering van 3-broom-4-hydroxypyridine (70) met die van 4-amino-3-broompyridine (72) en 3-broom-4-methylpyridine (73), verbindingen waarin aan de hydroxylgroep verwante substituenten voorkomen, dan valt op dat de hydroxyverbinding in tegenstelling tot de andere derivaten van 3-broompyridine -zij het langzaam -reageert en wel volgens een cine-substitutie.

4.3.1.1. Het eliminatie-additie mechanisme

De vraag dringt zich op of deze substitutie volgens een EA-mechanisme verloopt en zo ja, waarom dat dan bij de aminering van (72) en (73) niet gebeurt.



Immers, broomwaterstof kan uit laatstgenoemde stoffen zeker zo goed afgesplitst worden als uit 3-broom-4-hydroxypyridine (70). Bovendien zou, wanneer 4-hydroxy-2,3-didehydropyridine (74) als tussenproduct gevormd werd, naast (71), een hoeveelheid 3-amino-4-hydroxypyridine (75) moeten ontstaan.

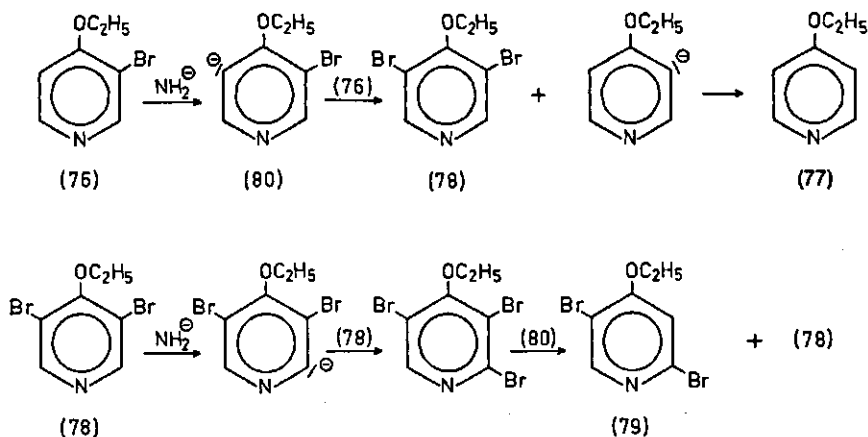
Op grond van bovenstaande argumenten moet het EA-mechanisme worden uitgesloten. In plaats daarvan kan nu overwogen worden:

een mechanisme, waarbij een broomverhuizing een rol speelt (4.3.1.2.) of:

een mechanisme, waarbij een additie aan de dubbele binding tussen koolstofatomen 2 en 3 optreedt (4.3.1.3.).

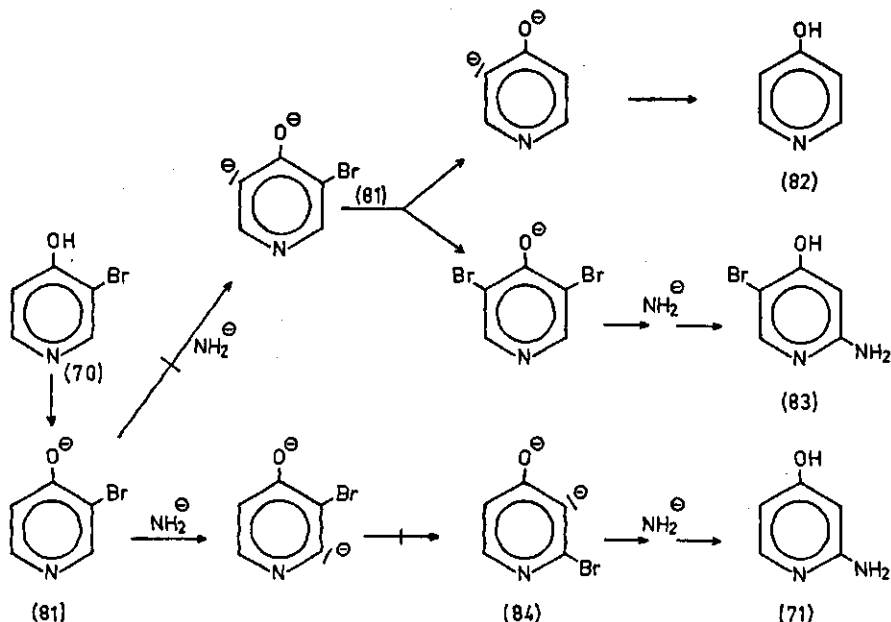
4.3.1.2. Tussentijdse broomverhuizing

Aanwijzingen voor broomverhuizing in op 4 gesubstitueerde 3-broompyridine is reeds gevonden bij de aminering van 3-broom-4-ethoxypyridine (76). Naast het hoofdproduct 2-amino-4-ethoxypyridine werd de aanwezigheid van kleinere hoeveelheden 4-ethoxypyridine (77), 2-amino-5-broom-4-ethoxypyridine en bovendien van enig 3,5-dibroom-4-ethoxypyridine (78) vastgesteld (PIETERSE en DEN HERTOOG, 1961, 1962), terwijl onlangs werd gevonden, dat bij -75° door inwerking van kaliumamide op 3,5-dibroom-4-ethoxypyridine (78) 2,5-dibroom-4-ethoxypyridine (79) ontstaat. Of echter voor de vorming van 2-amino-4-ethoxypyridine aan een weg langs 2-broom-4-ethoxypyridine als tussenproduct gedacht kan worden is nog niet uitgemaakt (recente resultaten van VRIJHOF, 1971). De broomverhuizingen worden ingeleid door abstractie van de meest zure waterstof in 3-broom-4-ethoxypyridine (76), d.w.z. het aan C_5 gebonden proton. Het aldus gevormde anion (80) kan daarna een positief broomion onttrekken aan een tweede molecuul (76), waarbij 3,5-dibroom-4-ethoxypyridine (78) en 4-ethoxypyridine (77) ontstaat. De vorming van de isomere dibroomverbinding (79) wordt mogelijk gemaakt, doordat aan (78) de minder zure waterstof van C_2 wordt geabstraheerd.



Protonabstractie aan koolstofatoom 5 in 3-broom-4-hydroxypyridine (70) lijkt minder waarschijnlijk als initiërend proces. (70) zal eerder in het anion (81)

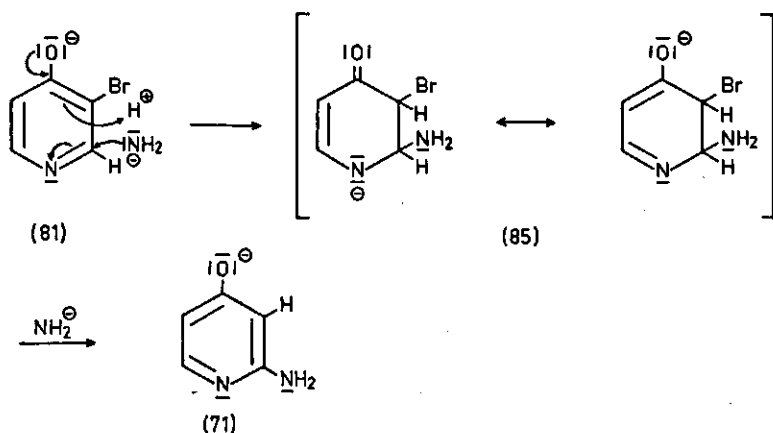
overgaan, waaruit minder gemakkelijk een tweede proton zal worden afgesplitst. Dat dit inderdaad niet gebeurt, blijkt uit het feit dat in het reactieproduct van de aminering van 3-broom-4-hydroxypyridine (70) naast 2-amino-4-hydroxypyridine (71) geen 4-hydroxypyridine (82) en 2-amino-5-broom-4-hydroxypyridine (83) voorkomen. Immers, als door broomverhuizing 3,5-dibroom-4-hydroxypyridine zou zijn ontstaan, dan zou, zoals in ons laboratorium werd aangetoond, deze stof in (83) zijn omgezet. Natuurlijk zou men in dit geval nog kunnen denken aan abstractie van een proton van C₂, gevolgd door een intra- (of inter-)moleculaire broomverhuizing, onder vorming van het anion (84), waaruit daarna 2-amino-4-hydroxypyridine (71) zou ontstaan. Energetisch lijkt dit echter weinig aannemelijk (zie het volgende schema).



4.3.1.3. Additie aan de C₂ = C₃-binding

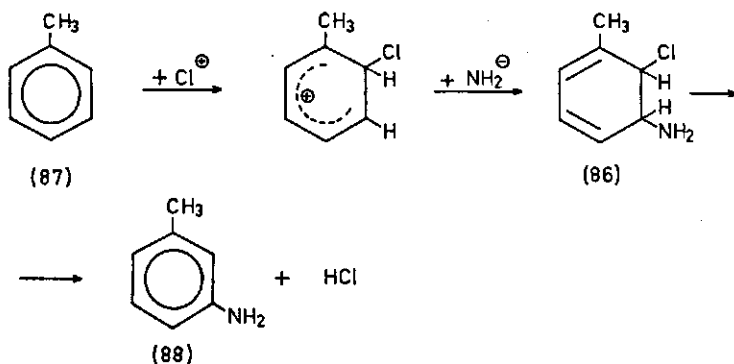
Wij geven de voorkeur aan een mechanisme ingeleid door de additie van een amide-ion aan koolstofatoom 2. Reeds lang is bekend, dat addities van sterke nucleofielen aan de koolstof-stikstofbinding in azahetarenen gemakkelijk kunnen plaatsvinden. Zo'n additie treedt op bij de Chichibabin-reactie (CHICHIBABIN en SEIDE, 1914), waarbij door verwarming van een substraat dat geen halogeen bevat met een alkali-amide in een alkylbenzeen als oplosmiddel een hydride-ion door het amide-ion wordt gesubstitueerd. Zelfs kan een dergelijke reactie optreden, wanneer in de ring van het azahetareen een halogeenatoom aanwezig is: er wordt dan een aminohalogeenderivaat gevormd. Zo is aangetoond, dat in de aminering van 4-broomisochinoline met kaliumamide in vloeibare ammoniak 1-amino-4-broomisochinoline ontstaat (mej. G. M. SANDERS en M. VAN DIJK, ongepubliceerd resultaat).

Wij zouden ons nu kunnen voorstellen, dat de aanhechting van het negatieve amide-ion aan C_2 van het anion van 3-broom-4-hydroxypyridine als inleidende reactie van de aminering zou kunnen plaatsvinden al dan niet synchroon met de additie van een proton aan C_3 . Een dergelijk mechanisme komt neer op de additie van ammoniak aan $C_2 = C_3$ en deze zou kunnen worden bevorderd door de polarisatie van dit molecuulfragment als gevolg van de elektronenstuwende werking van de $C-O^-$ groep en de elektronenaantrekking door het heteroatoom. Broomwaterstofafplitsing leidt daarna tot de vorming van 2-amino-4-hydroxypyridine (71).



Bovenstaande verklaring van de aminering van 3-broom-4-hydroxypyridine is in overeenstemming met het feit dat 4-amino-3-broompyridine niet en 4-methyl-3-broompyridine nauwelijks reageert onder overeenkomstige reactieomstandigheden. Immers, in deze verbindingen zal de $C_2 = C_3$ binding in mindere mate gepolariseerd zijn.

Of een adduct als (85) een werkelijk tussenproduct is bij een nucleofiele substitutie in aromaten laat zich niet gemakkelijk uitmaken. Dergelijke instabiele verbindingen zijn slechts zelden geïsoleerd. Een voorbeeld is 2-broom-3-piperidino-2,3-dihydrothianafteen-1,1-dioxide bij de omzetting van 2-broomthianafteen-1,1-dioxide in 3-piperidinothianafteen-1,1-dioxide (BORDWELL e.a., 1949), in welke stof de additie aan een dubbele koolstof-koolstofbinding in een 5-ring plaatsvindt. Structuren als (86), waarin een $-CHX-CHNH_2$ -fragment als onderdeel van een intermediair wordt gegeven, zijn gepostuleerd ter verklaring van de aminering van bijv. toluen (87) met trichlooramine onder invloed van aluminiumchloride als katalysator. Hierbij zou eerst het positief halogeen-ion zich o.i.v. de naar *para*- en *ortho*-richtende methylgroep aan het *ortho* (of *para*) koolstofatoom hechten, waarna het amide-ion aan het aangrenzende gepositieerde koolstofatoom wordt gebonden. Uit het adduct (86) zou het *meta*-aminotolueen (88) daarna door afsplitsing van chloorwaterstof worden gevormd (KOVACIC en LEVISKY, 1966).



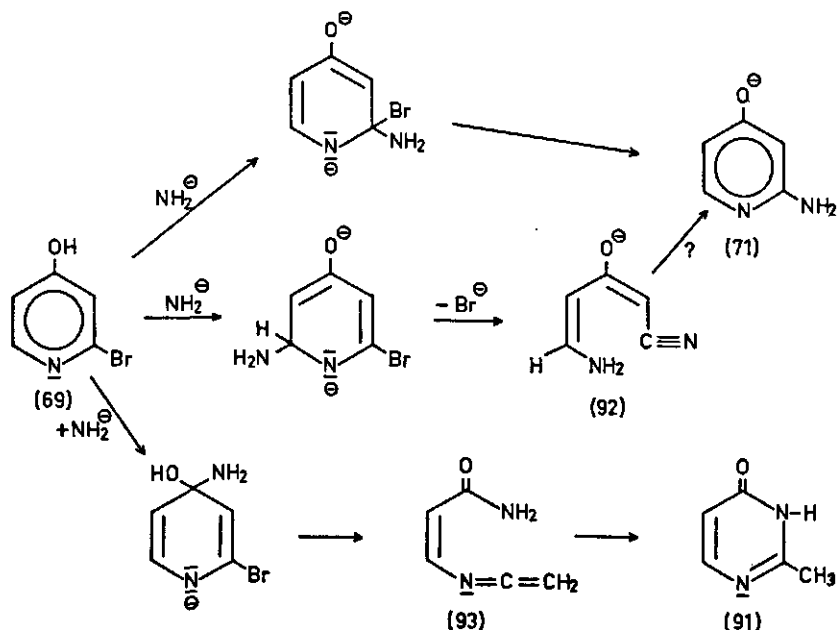
Van een analoog type is het mechanisme, onlangs voorgesteld voor de cine-substitutie bij de aminering van 3-amino-4-broomchinoline met kaliumamide in vloeibare ammoniak, die tot de vorming van 2,3-diaminochinoline leidt. Ook deze reactie wordt ingeleid door additie van het amide-ion aan koolstofatoom 2 *ortho* t.o.v. het heterostikstofatoom (DEN HERTOOG en BUURMAN, 1972).

4.3.2. De aminering van 2-broom-4-hydroxypyridine

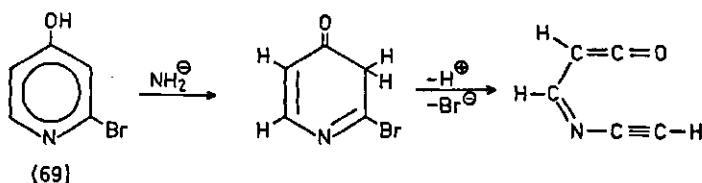
Over het mechanisme van de aminering van 2-broom-4-hydroxypyridine (69) kan het volgende worden geconcludeerd:

Het is geen EA-mechanisme. Hiervoor gelden dezelfde argumenten, die in 4.3.1. tegen dit mechanisme voor de reactie van 3-broom-4-hydroxypyridine (70) zijn aangevoerd. Wij kunnen nu eerst denken aan een reactie, welke wordt ingeleid door additie van een amide-ion. Voor de hand ligt aan te nemen, dat het amide-ion zich aan koolstofatoom 2 zal hechten en dat het proces *via* het AE-mechanisme zal verlopen. Vergelijken wij de aminering van (69) met die van 2-broom-4-methylpyridine (89) en van 4-amino-2-broompyridine (90) dan zien wij dat die van (89) het langzaamst verloopt en die van (90) sneller dan die van 2-broom-4-hydroxypyridine (69) (MARTENS en DEN HERTOOG, 1967; STREEF en DEN HERTOOG, 1966). Steeds is de 2-aminoverbinding het hoofdproduct dat kon worden geïsoleerd. Het verschil in de snelheid van de aminering van deze drie derivaten van 2-broompyridine kan in verband gebracht worden met het I-effect der verschillende substituenten. Uit 4-amino-2-broompyridine werd daarnaast een kleine hoeveelheid 4-amino-2-methylpyrimidine verkregen als gevolg van een ringopeningsreactie, waarschijnlijk ingeleid door additie van NH_2^- aan koolstofatoom 4. Wij kunnen ons nu afvragen of bij de aminering van 2-broom-4-hydroxypyridine de NH_2^- -groep niet ook aan C_4 of C_6 addeert bijv. als in het eerstvolgende schema.

2-Methylpyrimidon-4 (91), dat volgens een reactie analoog aan de omzetting van 4-amino-2-broompyridine in 4-amino-2-methylpyrimidine zou ontstaan, werd echter niet geïsoleerd. Door ringsluiting zou (92) kunnen bijdragen tot de vorming van 2-amino-4-hydroxypyridine (71). Wellicht gaan de tussenproducten (92) en (93) echter in de hoogmoleculaire stoffen over.



Uiteraard kan men nog aan andere ringopeningen denken, volgens welke de waargenomen polymerisaties zouden kunnen verlopen, bijv.:



Men zou een indruk van het verloop van de nevenreacties kunnen krijgen door derivaten van 2-broom-4-hydroxypyridine te onderzoeken, waarvan de tussenproducten door de aanwezige substituent zouden zijn gestabiliseerd.

4.4. EXPERIMENTEEL GEDEELTE

4.4.1. Amineringen

De amineringen van 2-broom-4-hydroxypyridine (69) en 3-broom-4-hydroxypyridine (70) werden uitgevoerd volgens 2.1.1. en 2.1.2.1.1.

4.4.2. Gaschromatografische analyses

De analyses van de volgens 4.4.1. uit de reactiemengsels verkregen producten werden uitgevoerd met kolom nr 138^A bij 195 °C met stikstof als draaggas (vlamionisatiedetectie, gassnelheid 74 ml/min). De relatieve retentietijden van 2-amino-4-chloorpyridine, 3-amino-4-chloorpyridine, 2-broom-4-chloorpyridine en 3-broom-4-chloorpyridine bedroegen respectievelijk 0,82,

1,00, 0,34 en 0,52. Nadat gebleken was, dat 3-amino-4-chloorpyridine in geen van beide reactiemengsels aanwezig was, werd deze stof als referentiestof gebruikt.

Pieken, afkomstig van de uit (82), (83) en (91) door de omzetting met fosforylchloride verkregen overeenkomstige chloorverbindingen, konden niet worden aangetoond. Voor 4-chloor-2-methylpyrimidine (retentietijd: 1,6 min) werd daartoe kolom nr. 130 gebruikt bij 110°C met vlamionisatie-detectie. Draaggas: stikstof (snelheid 100 ml/min).

De identificatie der pieken vond plaats volgens 2.3.

Bij het vaststellen van de rendementen der amineringsproducten werd er evenals bij de analyses vermeld in 3.2. rekening mee gehouden dat de opbrengst van de omzetting der amino-hydroxypyridinen in aminochloorpyridinen niet hoger is dan 70–80%.

4.4.3. *Synthese van uitgangs- en referentieverbindingen*

4.4.3.1. *Bereiding uitgangsstoffen*

2-Broom-4-hydroxypyridine (69) werd uit 2-broom-4-ethoxypyridine bereid op dezelfde wijze als dat reeds voor 4-broom-2-hydroxypyridine (37) werd beschreven (zie 3.5.3.). Opbrengst 75%; smp. 173–174° (uit water).

Microanalyse: gevonden C 34,2, H 2,3

Berekend voor C_5H_4BrNO (174,01): C 34,51, H 2,32.

TALIK (1962b) geeft als smp. 173° op. De verkregen stof vertoont geen depressie in een mengsmeltpuntsbepaling met een preparaat, verkregen uit de diazotering van 4-amino-2-broompyridine.

3-Broom-4-hydroxypyridine (70) werd bereid volgens het voorschrift van TALIK uit 4-amino-3-broompyridine (1962a), smp. 223–225° (uit water, vervolgens gesublimeerd). TALIK vermeldt een smp. van 228°. Opbrengst 45%.

4.4.3.2. *Bereiding referentieverbindingen*

2-Amino-4-chloorpyridine (smp. 130–131°) werd uit 2,4-dichloorpyridine bereid volgens de methode van KOLDER en DEN HERTOEG (1953). Voor de synthese van 3-amino-4-chloorpyridine werd de methode van BINZ en VON SCHICKH (1935) voor de bereiding van 5-amino-2-chloorpyridine uit 2-chloor-5-nitropyridine toegepast op 4-chloor-3-nitropyridine (KOENIGS en FRÄTER, 1924). Opbrengst 60%, smp. 62–64°.

3-Broom-4-chloorpyridine (smp. 121–122°) werd verkregen uit 3-broompyridine-1-oxide volgens de bereidingswijze van DEN HERTOEG en BOELRIJK (1951).

5. AMINERINGEN VAN 2-HALOGEEN-3-HYDROXYPYRIDINEN, WAARBIJ RINGCONTRACTIES OPTREDEN

5.1. INLEIDING

Van ringveranderingen, waarbij halogeenazahetero-aromaten onder invloed van nucleofiele reagentia overgaan in aromatische ringverbindingen, waarin een koolstofatoom in de ring door een stikstofatoom is vervangen, zijn verscheidene voorbeelden bekend.

Zo levert de reactie van 2,6-dibroompyridine met kaliumamide in vloeibare ammoniak 4-amino-2-methylpyrimidine op (zie 1.1.) en wordt uit 4-chloor-2-fenylpyrimidine onder dezelfde omstandigheden 2-fenyl-4-methyl-1,3,5-triazine verkregen (VAN MEETEREN en VAN DER PLAS, 1967). Bij deze reacties treedt het koolstofatoom, gelegen naast dat, waaraan het halogeenatoom is gebonden, uit de ring, terwijl zijn plaats wordt ingenomen door een stikstofatoom, afkomstig van het amide-ion, zodat opnieuw een zesring ontstaat. Een dergelijke reactie werd reeds in 4.3.2. genoemd als nevenproces van de aminering van 4-amino-2-broompyridine, leidende tot de vorming van 4-amino-2-methylpyrimidine. Daarnaast zijn reacties gevonden, waarbij ringcontracties optreden, doordat het koolstofatoom, gelegen naast dat waaraan het halogeenatoom is gebonden, buiten de ring terecht komt, terwijl niet een ander atoom in de ring treedt. Zo wordt uit 3-amino-2-broompyridine 3-cyaanpyrrool gevormd bij reactie met kaliumamide in vloeibare ammoniak of lithiumpiperidide/piperidine in kokende ether (DEN HERTOEG e.a., 1966; VAN DER LANS e.a., 1971). Bij de inwerking van eerstgenoemd reagens op 5-amino-4-chloor-2-fenylpyrimidine vonden VAN MEETEREN en VAN DER PLAS (1968) 4-cyaan-2-fenylimidazool als reactieproduct, terwijl uit 4-chloor-2-fenyl-5-methylpyrimidine 4-ethynyl-2-fenylimidazool werd verkregen. Voorwaarde voor het optreden van deze ringcontracties is, dat in het substraat op de orthoplaats t.o.v. de koolstof, waaraan halogeen is gebonden, een substituent aanwezig is, waaruit een proton kan worden afgesplitst. Afgaande op deze reacties, was er alle aanleiding 2-halogeen-3-hydroxypyridinen en derivaten van deze stoffen aan reacties met sterke basen te onderwerpen. De resultaten van dit onderzoek worden in de volgende paragraaf behandeld.¹

5.2. RESULTATEN

5.2.1. *Amineringen van 2-broom-3-hydroxypyridine, derivaten van deze stof en 2-chloor-3-hydroxypyridine met kaliumamide*

5.2.1.1. Substraten en reactieproducten

De aminering van 2-broom-3-hydroxypyridine (94), drie derivaten van deze

¹ Een gedeelte van deze resultaten is reeds als voorlopige mededeling verschenen (ROELFSEMA en DEN HERTOEG, 1967).

stof, nl. 2,6-dibroom-3-hydroxypyridine (95), 2-broom-5-ethoxy-3-hydroxypyridine (96), 2,6-dibroom-5-ethoxy-3-hydroxypyridine (97) en 2-chloor-3-hydroxypyridine (98) met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij -33° werd bestudeerd. Uit elke broomverbinding ontstond in hoog rendement slechts één product en wel een pyrroolderivaat; de reactie van de chloorverbinding had een analoog verloop, maar de reactiesnelheid was in dit geval lager. De resultaten der amineringen zijn samengevat in tabel 2. In de volgende paragraaf wordt de identificatie beschreven van de gevonden verbindingen, waarvan drie nog niet eerder in de literatuur werden vermeld.

TABEL 2. Aminering van 2-halogeen-3-hydroxypyridinen en enkele derivaten met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij -33°C

Substraat	Reactietijd (uren)	Reactiemengsel	
		Component(en)	Rendement (%)
2-Broom-3-hydroxypyridine (94)	2	pyrrool-2-carbonamide (99)	85
2,6-Dibroom-3-hydroxypyridine (95)	2	5-broompyrrool-2-carbonamide (100)	80
2-Broom-5-ethoxy-3-hydroxypyridine (96)	5	4-ethoxypyrrrool-2-carbonamide (101)	75-80
2,6-Dibroom-5-ethoxy-3-hydroxypyridine (97)	3.5	5-broom-4-ethoxy-pyrrool-2-carbonamide (102)	85-90
2-Chloor-3-hydroxypyridine (98)	5	pyrrool-2-carbonamide (99) onveranderd (98)	25-30 55-60

5.2.1.2. Identificatie van de in 5.2.1.1. genoemde reactieproducten

Van alle vier verbindingen werden microanalyses uitgevoerd en van (99) werd ook het massaspectrum opgenomen. De verkregen cijfers bleken met de verwachte samenstelling der reactieproducten overeen te komen (zie exp. gedeelte 5.4.1.3.).

Het uit 2-broom-3-hydroxypyridine (94) verkregen carbonamide had een smeltpunt, dat overeenkwam met de voor pyrrool-2-carbonamide (99) opgegeven waarde: $172.5-174^{\circ}\text{C}$ (FISCHER en VAN SLYKE (1911): 176.5°C). Ter identificatie werd (99) gesynthetiseerd uitgaande van pyrrool-2-carbonzuur, volgens voorschrift van de zojuist genoemde onderzoekers. Het verkregen preparaat bleek bij $173-175^{\circ}\text{C}$ te smelten en identiek te zijn met de uit de aminering verkregen verbinding (mengsmeltpunt, gelijke IR-, PMR-, UV- en massa-spectra).

Het uit 2,6-dibroom-3-hydroxypyridine verkregen carbonamide (100) (smp. $136-138^{\circ}\text{C}$) werd door verhitting met fosforpentoxide omgezet in een broomcyaanpyrrool (smp. $123-124.5^{\circ}\text{C}$), dat identiek bleek te zijn met een authentiek

preparaat van 5-broom-2-cyaanpyrrool (smp. 124–125°C) (DEN HERTOEG e.a., 1966).

Vervolgens werden ter karakterisering van de twee bovengenoemde pyrrool-carbonamiden en ter bepaling van de structuur van de beide andere producten ((101) en (102)) de IR-, UV- en PMR-spectra opgenomen. De IR-spectra geven aan, dat ook (101) en (102) pyrroolderivaten zijn (zie exp. gedeelte 5.4.1.3.). Door vergelijking van de gemeten absorpties van de PMR- en UV-spectra kon worden vastgesteld, dat ook in (101) en (102) de carbonamidegroep de 2-plaats inneemt.

De resultaten van de spectrometrie zijn opgenomen in tabel 3, waarin bovendien de uitkomsten van de metingen van 2- en 3-cyaanpyrrool zijn vermeld.

Wat de UV absorptie door pyrroolderivaten betreft, kan hier opgemerkt worden dat in het algemeen 2-gesubstitueerde derivaten bij een golflengte absorberen die 15–20 nm hoger ligt dan die van het op 3 gesubstitueerde isomeer (verg. JAFFÉ en ORCHIN, 1962). Verder, dat 2,4-di-, 3,4-di- en 2,4,5-tri-gesubstitueerde derivaten 2 maxima laten zien in het gebied van 220–290 nm. Wanneer wij bovendien rekening houden met een verschuiving naar langere golflengte wanneer een C = O-bevattende groep aan C₂ gehecht is en daarbij een grotere ϵ heeft dan wanneer een carbonylgroep aan C₃ gehecht is, dan lijken de UV-spectra erop te wijzen dat in de uit 2-broom-5-ethoxy-3-hydroxypyridine (96) en 2,6-dibroom-5-ethoxy-3-hydroxypyridine (97) verkregen amineringsproducten de carbonamidegroep aan koolstofatoom 2 van de pyrroolring is gehecht (verg. betreffende (101) de meting van KUHN en OSSWALD (1956), die als maxima voor 4-ethoxypyrrrool-2-carbonzuur 285 en 234 nm opgaven).

De PMR-spectra van pyrroolderivaten geven beperkte informatie over hun structuur, daar men alleen conclusies kan trekken uit de chemische verschuiving en niet uit de koppelingsconstanten J der aan de pyrroolkern gehechte waterstofatomen. Immers, deze J-waarden liggen alle in dezelfde orde van grootte: 1,5–3,5 cps (WHITE, 1963a).

Uit de spectra van (99) en (100), van welke stoffen de structuur vaststaat, blijkt, dat naast de absorptie door de protonen van de NH- en NH₂-groepen ($\tau = -1,3$ – $-2,2$ resp. $2,6$ – $2,7$), de τ -waarden voor H₃ en H₄ ongeveer 3,1 en 3,8 zijn, terwijl H₅ in (99) absorbeert bij τ 3,1. Over de plaats van de carbonamidegroep in de ring van (101) en (102) kan nu op grond van de PMR-spectra het volgende worden opgemerkt.

Betreffende (101): Als de carbonamide-groep aan C₃ zou zitten i.p.v. aan C₂, dan zou in het molecuul op de 2-plaats een proton aanwezig zijn met een duidelijk lagere absorptie dan 3,3 en zou het τ -verschil tussen H₂ en H₃ door de aanwezigheid van -CONH₂ op C₃ en van -OC₂H₅ op C₄ zeker groter zijn dan nu het geval is met de twee aromaat-absorpties. Dit blijkt duidelijk uit de τ -waarden in de PMR-spectra van 2-cyaanpyrrool. Nu verschuift H₃ naar lagere τ -waarde, zodat deze in de buurt van de τ -waarde van H₅ komt.

Betreffende (102): Ook hier ontbreekt een absorptie met een bij H₂ passende lage τ -waarde.

TABEL 3. Absorptiespectra van pyrroolcarbonamiden en cyaanpyrrolen

Verbinding	PMR						oplos- middel	UV	
	τ (ppm)							max	(log ϵ)
	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	NH	NH ₂		in 96 %	ethanol
pyrrool-2-carbonamide (99)	–	3,0	3,85	3,0	–	–	aceton/H ₂ O	213(s)	(4,0)
	–	3,1	3,89	3,1	–1,3	2,7	DMSO	262	(4,5)
5-broompyrrool-2-carbonamide (100)	–	3,15	3,75	–	–2,2	2,6	DMSO	223(s)	(3,6)
	–							268	(4,2)
4-ethoxypyrrool-2-carbonamide (101)	–	3,5	–	3,5	–1,1	3,2	aceton-D ₆	209	(3,8)
		(CH ₃ :8,74, CH ₂ :6,15)						232	(3,9)
								280	(4,0)
5-broom-4-ethoxy-pyrrool-2-carbonamide (102)	–	3,32	–	–	2,5	2,9	aceton-D ₆	207	(3,8)
		(CH ₃ :8,70, CH ₂ :6,05)						232	(3,8)
								285	(4,0)
3-cyaanpyrrool	2,68	–	3,55	3,20	0,4	–	CDCl ₃	215	(3,9)
								220	(3,8)
								230	(3,7)
2-cyaanpyrrool	–	3,1	3,8	3,1	0	–	CDCl ₃	225	(3,8)
								248	(4,1)

5.2.2. Amineringen van 2-halogeën-3-hydroxypyridinen met lithiumpiperidide

5.2.2.1. Substraten en reactieproducten

De aminering van 2-broom-3-hydroxypyridine (94) werd uitgevoerd door deze stof met lithiumpiperidide en piperidine (mol. verhouding 1:8:4) in ether 6 uur op kooktemperatuur te houden. Het reactiemengsel bevatte als voornaamste bestanddelen 3-hydroxy-2-piperidinopyridine (103) en pyrrool-3-carbopiperidide (104). De rendementen bedroegen respectievelijk 35–40% en 35%.

Ook van 2-chloor-3-hydroxypyridine (98) werd de reactie met lithiumpiperidide onderzocht. Bij deze aminering werden wederom producten gevormd, die ook uit 2-broom-3-hydroxypyridine (94) waren verkregen. In dit geval lagen de rendementen echter geheel anders. Nu was de piperidinoverbinding (103) hoofdproduct, terwijl het pyrroolderivaat (104) slechts in geringe hoeveelheid was ontstaan. Rendementen respectievelijk 70–75% en 3%.

5.2.2.2. Identificatie van de in 5.2.2.1. genoemde reactieproducten

3-Hydroxy-2-piperidinopyridine (103), smt. 127–129°C.

Uit de cijfers van de microanalyse en uit het massaspectrum kon geconcludeerd worden dat het molecuul een piperidino groep en geen broom bevatte. Het IR-spectrum vertoonde behalve van de piperidino groep afkomstige alifatische C-H absorpties bij 2950 en 2860 cm⁻¹ een brede, zware -OH-absorptie bij 3500–3000 cm⁻¹. Op grond van het bovenstaande kwam voor de stof een hydroxypiperidinopyridine structuur in aanmerking. Om de juistheid van deze veronderstelling te toetsen werd 3-hydroxy-2-piperidinopyridine gesynthetiseerd door 2-broom-3-hydroxypyridine met piperidine op 190° te verhitten. De aldus verkregen verbinding bleek hetzelfde smeltpunt (128–130°C) te hebben en geen

depressie van het smeltpunt te vertonen bij vermenging met de uit de aminering verkregen stof. Ook de spectroscopische eigenschappen van beide stoffen waren identiek. De PMR-spectra wezen er op, dat bij de amineringen geen hergroepering was opgetreden. Gevonden werd: twee multipletten ($\tau = 8,45$ en $7,1$) van de β - en γ -resp. α -protonen van de piperidinogroep, een vrij breed singulet ($\tau = 3,75$) van de -OH-groep en aromaatsorpties ($\tau = 2,2$ resp. $3,2$ en $2,95$) voor de protonen op de plaatsen 6 resp. 5 en 4 van de pyridinekern met de daarvoor kenmerkende koppelingsconstanten $J_{6,5} = 4,5$ cps, $J_{6,4} = 1,5$ cps en $J_{5,4} = 7,5$ cps (WHITE, 1963b).

Pyrrool-3-carbopiperidide (104), smp. 137–138°C

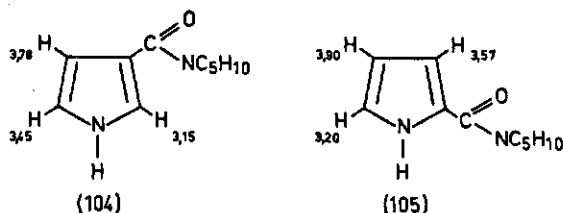
Uit de microanalyse en uit de IR- en massaspectrumbepalingen bleek, dat wij hier met een pyrroolderivaat te maken hebben, isomeer met het naast deze stof gevormde 3-hydroxy-2-piperidinopyridine (103) (zie exp. gedeelte 5.4.2.2.1.).

Daar op grond van de resultaten van de aminering van 2-broom-3-hydroxypyridine met kaliumamide als structuur pyrrool-2-carbopiperidide (105) zich opdroog werd deze stof uit pyrrool-2-carbonzuur bereid. Hij bleek hetzelfde smeltpunt als het amineringsproduct te hebben: 137–139°C. Mengsmeltpuntsbepaling gaf echter een depressie te zien: smelttraject 108–128°C. Het verschil in structuur bleek verder uit chromatografische gegevens (GLC en DLC, zie exp. gedeelte 5.4.2.2.1.) en spectroscopische eigenschappen. Het IR-spectrum vertoont duidelijke afwijkingen in het gebied van $900\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$, hetgeen op een ander substitutiepatroon wijst. Voor de hand lag nu te onderstellen, dat wij met carbopiperidide te maken hebben, waarin de substituent in pyrrool de 3-plaats inneemt. Deze onderstelling werd door vergelijking van de PMR- en UV-spectra met die van pyrrool-2-carbopiperidide en die van 2- en 3-cyaanpyrrool bevestigd. De gemeten absorpties zijn vermeld in tabel 4.

TABEL 4. Absorptiespectra van pyrroolcarbopiperididen en cyaanpyrrolen

Structuur	PMR							UV	
	τ (ppm) in CDCl_3							max in 96%	(log ϵ) ethanol
	H_2	H_3	H_4	H_5	NH	piperidino αH	$(\beta + \gamma)\text{H}$		
Pyrrool-2-carbo- piperidide (105)	–	3,57	3,90	3,20	–0,5	6,30	8,35	223 268	(3,7) (4,0)
Pyrrool-3-carbo- piperidide (104)	3,15	–	3,78	3,45	–1	6,38	8,35	222 232(s) 255(s)	(3,9) (3,8) (3,7)
2-Cyaanpyrrool	–	3,1	3,8	3,1	0	–	–	225 248	(3,8) (4,1)
3-Cyaanpyrrool	2,68	–	3,55	3,20	0,4	–	–	215 220(s) 230(s)	(3,9) (3,8) (3,7)

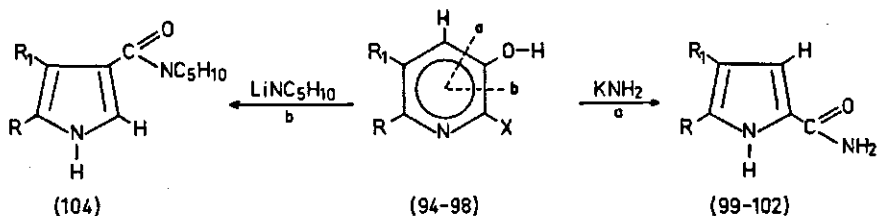
In overeenstemming met de verwachting absorbeert (104) in het ultraviolet bij een lagere golflengte dan het 2-carbopiperidide (105) (verg. JAFFÉ en ORCHIN, 1962). Wij zien, dat in het PMR-spectrum van (104) de absorpties van de piperidinoprotomen en die van de iminogroep van het pyrrool aanwezig zijn. Verder, dat tengevolge van het t.o.v. de cyaangroep zwakker elektronenzuigend effect van de carbopiperididegroep de PMR-absorpties, die aan H_2 en H_4 moeten worden toegeschreven, dienovereenkomstig bij minder laag veld liggen.



5.3. DISCUSSIE

5.3.1. Inleiding

Bij de inwerking van sterke basen op (gesubstitueerde) 2-halogeën-3-hydroxypyridinen ondergaan deze stoffen, zoals in 5.2. is beschreven, al dan niet naast een substitutiereactie, een ringcontractie, waarbij een pyrroolcarbonamide resp. een pyrroolcarbopiperidide ontstaat. Bij deze omzettingen moet dus een C-C-binding van de pyridinering worden verbroken en een nieuwe binding tot stand komen tussen koolstofatomen, die in de pyridinekern niet naast elkaar gelegen zijn. Tevens blijkt uit de aanwezigheid van de zuuramide-groepen in beide reactieproducten, dat tijdens het verloop van de reacties een binding tot stand komt tussen het stikstofatoom van de reagentia en het koolstofatoom 3 in de pyridinekern, waaraan juist het zuurstofatoom gebonden is. Dit is een sterke aanwijzing, dat het zuurstofatoom van de hydroxylgroep het koolstofatoom 3, merkt'. In de reactie met kaliumamide, waarin de carbonamidegroep aan C_2 van de pyrroolkern terechtkomt, wordt dan in de pyridinekern de C_3 - C_4 -binding verbroken (a); bij de reactie met lithiumpiperidide de C_2 - C_3 -binding (b).



5.3.2. Mechanistische beschouwingen

Ringcontracties van aromatische zesringen met één of meer stikstofatomen waren reeds eerder gevonden bij de inwerking van basen op halogeënpyridinen

en pyrimidinen, waarin een amino- of een methylgroep *ortho* t.o.v. het halogeene voorkomt (zie 1.2.3. en ook 5.1.).

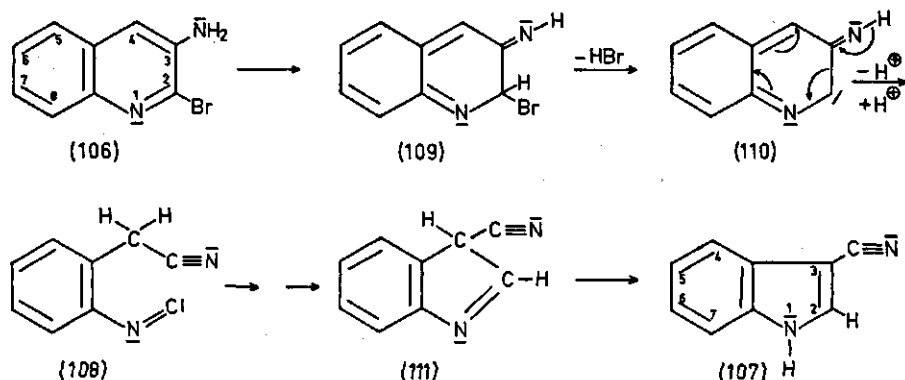
Dus naast halogeene niet een hydroxylgroep, maar andere groepen, die in dit basisch milieu zeer gemakkelijk een proton kunnen afsplitsen. Nuttige informatie met het oog op het mechanisme gaf het volgende onderzoek.

5.3.2.1. Een literatuurvoorbeeld

Aminering van 3-amino-2-broomchinoline (106) met kaliumamide in vloeibare ammoniak (DEN HERTOOG en BUURMAN, 1967).

Deze reactie verliep volkomen analoog aan de eerder gevonden omzetting van 3-amino-2-broompyridine in 3-cyaanpyrrool (DEN HERTOOG e.a., 1966). Het eindproduct is hier 3-cyaanindool (107), maar in dit geval gelukte het een tussenproduct, *ortho*-cyanomethylfenylisocyanide (108) te isoleren.

Men kan het volgende mechanisme aannemen:

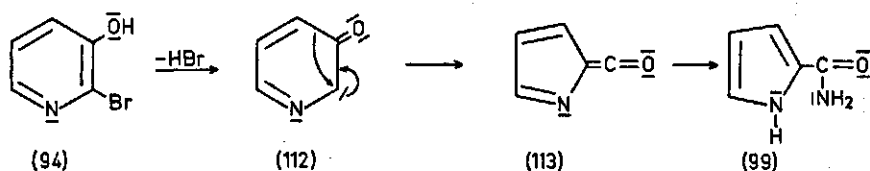


Het proces begint met prototropie ((106) $\rightarrow$ (109)), waarna broomwaterstof wordt afgesplitst. Wellicht via de carbeenstructuur (110) ontstaat daarna het geïsoleerde tussenproduct (108). Na afsplitsing van een proton van C₄ zal het daar vrijkomende elektronenpaar de binding tot stand brengen met de isocyaangroep onder vorming van (111). Laatstgenoemd tussenproduct gaat in een tautomere omzetting over in 3-cyaanindool (107).

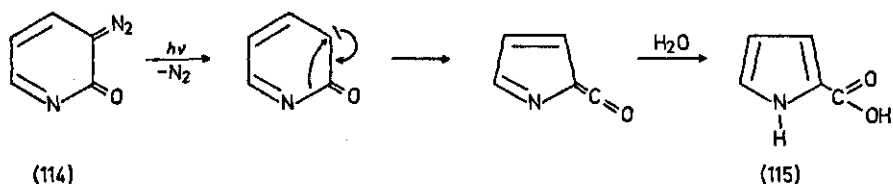
5.3.2.2. De aminering met kaliumamide

Het mechanisme van de aminering van 2-broom-3-hydroxypyridine (94) zal in belangrijke mate moeten afwijken van dat, wat zo juist werd ontwikkeld. In het gevormde pyrroolderivaat neemt de substituent de 2-plaats in, terwijl uit 3-amino-2-broompyridine een pyrroolderivaat ontstaat, waarin de cyaan groep aan koolstofatoom 3 is gehecht. In 2-broom-3-hydroxypyridine wordt dus niet de C₂-C₃, maar de C₃-C₄-binding verbroken. Gedacht kan in dit geval worden aan een mechanisme, waaruit om te beginnen weer een intermediair met een carbeenstructuur (112) ontstaat. Een ringopening zal in (112) evenwel niet plaatsvinden analoog aan die welke in de verbinding (110) (zie 5.3.2.1.) verloopt

onder vorming van een drievoudige binding tussen stikstof en C₃, gezien de plaats van de carbonamide-groep in het reactieproduct. Waarschijnlijk is dat (112) een Wolff-hergroepering ondergaat, waarbij de verbinding met een keteenstructuur (113) ontstaat, waaruit door additie van ammoniak het carbonamide wordt gevormd.



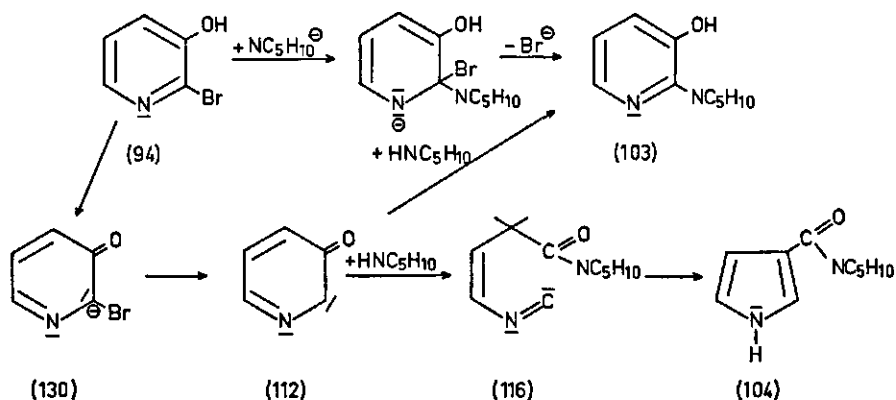
Een overeenkomstig mechanisme werd gepostuleerd voor de vorming van pyrrool-2-carbonzuur (115) langs fotochemische weg uit 3-diazo-pyridinon-2 (114) (SÜS en MÖLLER, 1955; zie ook andere daar geciteerde literatuur).



De aminering van de broom-, ethoxy- en broomethoxyderivaten van 2-broom-3-hydroxypyridine ((95), (96) en (97)) kan met eenzelfde mechanisme verklaard worden. Ook de omzetting van het 2-chloorderivaat (98) van 3-hydroxypyridine met kaliumamide welke reactie, in tegenstelling tot de aminering van 3-amino-2-chloorpyridine, wel, zij het langzaam, verloopt.

5.3.2.3. De aminering met lithiumpiperidide

Een verklaring voor de inwerking van lithiumpiperidide op 2-broom-3-hydroxypyridine (94), die tot de vorming van een 2-piperidino-3-hydroxypyridine (103) en een op 3 gesubstitueerd pyrrool (104) leidt, kan gegeven worden wanneer we rekening houden met de uitgesproken nucleofiele eigenschappen van deze base. Wij kunnen aannemen, dat deze aminering gedeeltelijk volgens een AE-mechanisme verloopt voor zover het de vorming van de piperidinoverbinding betreft en daarnaast begint met de omzetting van het broomhydroxypyridine tot (112), waarin een carbeengroep voorkomt. Door additie van het piperidide-ion aan koolstofatoom 2 van genoemd tussenproduct kan het 3-hydroxy-2-piperidinopyridine (103) ontstaan, terwijl additie aan C₃ de ring zou kunnen doen openbreken. Het daarbij gevormde deeltje (116) reageert vervolgens als het tussenproduct *ortho*-cyanomethylfenyl isocyanide (108) (zie 5.3.2.1.) bij de omzetting van 2-broom-3-aminochinoline (106) in 3-cyaanindool (107).



5.3.3. Slotbeschouwing

Ter vergelijking van de resultaten van de amineringen van de 3-hydroxyderivaten van 2-halogeopyridinen met die van de 3-amino-2-halogeopyridinen, hebben wij onze uitkomsten met die van ander onderzoek in tabel 5 opgenomen. De reacties met kaliumamide als reagens werden bij -33° in vloeibare ammoniak uitgevoerd, die met lithiumpiperidide in een kokend mengsel met piperidine en ether. Daar de verhouding der hoeveelheden substraat en reagens, de concentraties en de reactietijden varieerden, hebben wij geen rendementen vermeld, maar alleen wat hoofdproduct of nevenproduct was en welke verbinding slechts in minimale hoeveelheid was gevormd.

5.3.3.1. Regelmatigheden

De volgende regelmatigheden kunnen nu worden geconstateerd.

- Op de 3-plaats gesubstitueerde pyrroolderivaten ontstaan:
uit alle 3-amino-2-halogeopyridinen ((117) en (119)–(121)) met *beide basen*, behalve uit de aminering van 3-amino-2-chloorpyridine (118) met kaliumamide van welk experiment het reactiemengsel nagenoeg uitsluitend onveranderd uitgangsubstant bevat;
uit 2-broom- en 2-chloor-3-hydroxypyridine (94) en (98), maar alleen door inwerking van *lithiumpiperidide*.
- Op de 2-plaats gesubstitueerde pyrroolderivaten ontstaan:
uit de 2,6-dibroom-, 2-broom-6-chloor- en 2-broom-6-ethoxyderivaten van 3-aminopyridine ((119)–(121)) bij behandeling met *kaliumamide* naast de op 3-ge-substitueerde pyrroolen¹;
uit 2-broom- en 2-chloor-3-hydroxypyridine en de 3 onderzochte derivaten van 2-broom-3-hydroxypyridine ((94)–(98)), maar alleen bij aminering met *kaliumamide*.
- Op de 2-plaats door de piperidino-groep gesubstitueerde pyridinederivaten ontstaan:

¹ Amineringen met lithiumpiperidide van deze stoffen werden niet onderzocht!

TABEL 5. Amineringen van 3-hydroxy-2-halogen- en 3-amino-2-halogenpyridinen

Substraat	Reactieproducten		Literatuur
3-Amino-2-broompyridine (117)	KNH_2	3-cyaanpyrrool (27)	Den Hertog e.a., 1966 Van der Lans e.a., 1971
3-Amino-2-broompyridine (117)	$\text{LiNC}_5\text{H}_{10}$	3-cyaanpyrrool (27) (3-amino-2-piperidinopyridine) (122)	
3-Amino-2-chloorpyridine (118)	KNH_2	(3-cyaanpyrrool) (27)	Den Hertog e.a., 1966 Van der Lans e.a. ongepubliceerd
3-Amino-2-chloorpyridine (118)	$\text{LiNC}_5\text{H}_{10}$	3-cyaanpyrrool (27) (3-amino-2-piperidinopyridine) (122)	
3-Hydroxy-2-broompyridine (94)	KNH_2	pyrrool-2-carbonamide (99) pyrrool-3-carbopiperidide (104) 3-hydroxy-2-piperidinopyridine (103)	Roelfsema en Den Hertog, 1967 Dit proefschrift
3-Hydroxy-2-broompyridine (94)	$\text{LiNC}_5\text{H}_{10}$		
3-Hydroxy-2-broompyridine (94)	KNH_2		
3-Hydroxy-2-chloorpyridine (98)	KNH_2	pyrrool-2-carbonamide (99)	Dit proefschrift
3-Hydroxy-2-chloorpyridine (98)	$\text{LiNC}_5\text{H}_{10}$	(pyrrool-3-carbopiperidide) (104) 3-hydroxy-2-piperidinopyridine (103)	
2,6-Dibroom-3-aminopyridine (119)	KNH_2	5-broom-3-cyaanpyrrool (123) 5-broom-2-cyaanpyrrool (114)	Den Hertog e.a., 1966, ongepubliceerde resultaten van Bos e.a.
2-Broom-6-chloor-3-aminopyridine (120)	KNH_2	5-chloor-3-cyaanpyrrool (125) 5-chloor-2-cyaanpyrrool (126)	
2-Broom-6-ethoxy-3-aminopyridine (121)	KNH_2	5-ethoxy-3-cyaanpyrrool (127) 5-ethoxy-2-cyaanpyrrool (128)	ongepubliceerde resultaten van Bos e.a.
2,6-Dibroom-3-hydroxypyridine (95)	KNH_2	5-broom-2-pyrroolcarbonamide (100)	
2-Broom-5-ethoxy-3-hydroxypyridine (96)	KNH_2	4-ethoxypyrrrool-2-carbonamide (101)	Roelfsema en Den Hertog, 1967, Dit proefschrift
2,6-Dibroom-5-ethoxy-3-hydroxypyridine (97)	KNH_2	5-broom-4-ethoxypyrrrool-2-carbonamide (102)	Dit proefschrift

Als hoofdproduct gevormde reactieproducten zijn cursief gedrukt, in minimale hoeveelheid gevormde verbindingen tussen haakjes vermeld.

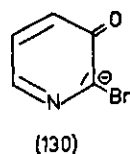
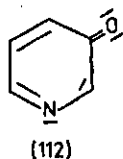
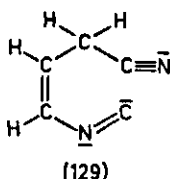
naast het pyrrool-3-carbopiperidide (104) bij de amineringen met lithium-piperidide;

uit 2-chloor-3-hydroxypyridine (98) (als hoofdproduct), uit 2-broom-3-hydroxypyridine (94) in evengrote hoeveelheid als het op 3-gesubstitueerde pyrroolderivaat en uit de 2-broom- en 2-chloor-derivaten van 3-aminopyridine ((117 en (118)) slechts in minieme hoeveelheid.

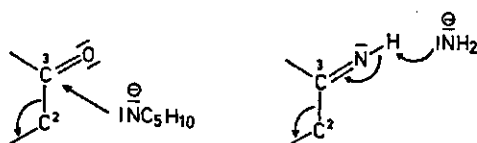
5.3.3.2. Conclusies

Hoewel verklaring van de regelmatigheden, zoals wij deze hierboven hebben samengevat, op verscheidene punten om voortgezet onderzoek vraagt, menen we nu wel het volgende te kunnen concluderen.

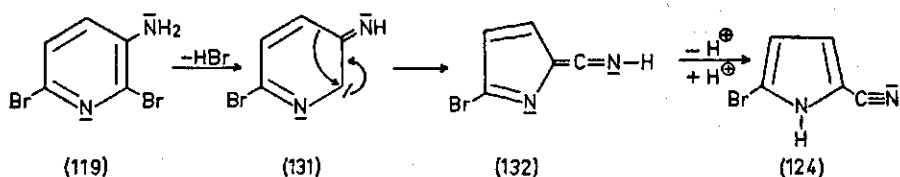
5.3.3.2.1. De ringtransformaties, welke tot 3-gesubstitueerde pyrroolderivaten leiden welke wellicht via het isocyanide tussenproduct (129) verlopen en waarbij in ieder geval de C₂-C₃-binding moet worden verbroken, vragen bij de hydroxy-verbindingen om een aanval van het piperidide-ion als krachtig nucleofiel deeltje op C₃ in een eerder gevormd tussenproduct. Daarbij kan gedacht worden aan een product met de carbeenstructuur (112), maar allerminst mogen wij een 'concerted mechanism' uitsluiten, waarbij het piperidide-ion addeert aan het ion (130), terwijl tegelijkertijd het bromide-ion wordt afgesplitst onder vorming van (116) (zie het schema in 5.3.2.3.).



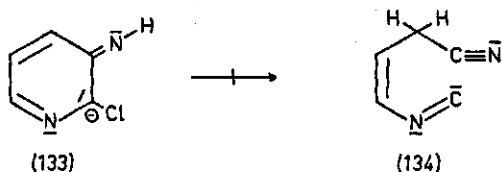
Bij de omzetting van de aminoverbinding (zie het schema voor de analoge reactie van 3-amino-2-broomchinoline (5.3.2.1.)) is een aanval van een nucleofiel deeltje niet een schakel in de reeks volgreacties, daar de aminogroep als zodanig voor de voor de verbreking van de C₂-C₃-binding noodzakelijke elektronenstuwung kan zorgen. Dus de verbreking van de bedoelde binding vindt in de 3-hydroxy- en de 3-aminobroompyridinen als volgt plaats:



5.3.3.2.2. De 2-gesubstitueerde derivaten zouden volgens de Wolff-omlegging kunnen ontstaan van een eerder gevormd tussenproduct met carbeenstructuur, wanneer dit niet door een krachtig nucleofiel op C₃ wordt aangegrepen (zie het eerste schema in 5.3.2.2.). Een aan de Wolff-omlegging analoog proces met de C₃-C₄- breuk lijkt ook bij de aminobroompyridinen te gaan concurreren met de reactie waarbij de ring onder het verbreken van de C₂-C₃-binding opengaat, wanneer aan C₆ electronenaantrekkende substituenten zijn gebonden. Dus:



5.3.3.2.3. Dat de chloorderivaten zich anders gedragen dan de broomverbindingen zou daaraan kunnen worden toegeschreven, dat chloor in een 'alifatisch' molecuulfragment als voorkomend in (133) een minder goede 'leaving group' is dan broom.



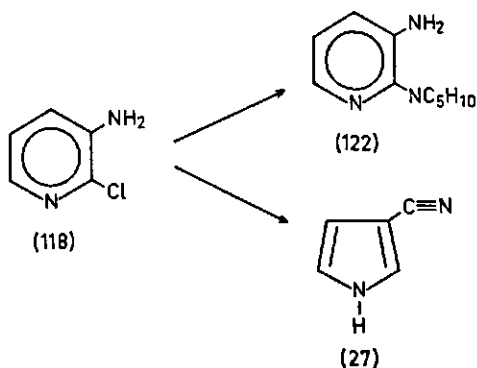
Daardoor zou 3-amino-2-chloorpyridine (118) zeer traag of in het geheel niet reageren met kaliumamide onder vorming van 3-cyaanpyrrool en 3-hydroxy-2-chloorpyridine slechts langzaam met ditzelfde reagens tot het pyrrool-3-carbopiperidide (104).

Met lithiumpiperidide reageert 2-chloor-3-hydroxypyridine (98) waarschijnlijk voor het grootste gedeelte volgens het AE-proces, maar daarnaast misschien door additie van het piperidide-ion aan C₂ in het carbeenintermediair (112) (verg. 5.3.2.3.).

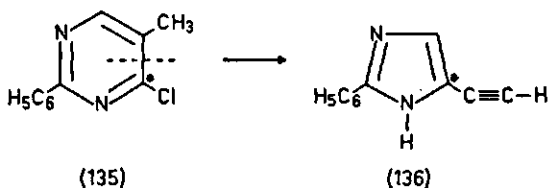
Opmerkelijk is dat 3-amino-2-chloorpyridine (118) met lithiumpiperidide een redelijke hoeveelheid 3-cyaanpyrrool (27) oplevert, terwijl slechts een kleine hoeveelheid van het 3-amino-2-piperidinopyridine (122) wordt gevormd (verg. het eerste schema op pag. 39).

Wat betreft de tegenstelling van dit resultaat in vergelijking met het gedrag van 2-chloor-3-hydroxypyridine (98) t.o.v. hetzelfde reagens, waaruit juist veel 3-hydroxy-2-piperidinopyridine (113) en weinig pyrrool-3-carbopiperidide (104) ontstaan valt op te merken, dat het hier gaat om toch te zeer van elkaar verschillende processen, dan dat een vergelijking van het kwantitatieve verloop dezer processen zin zou hebben.

De weinig bekende gegevens over de amineringen van 3-methyl-2-broompyridinen wijzen erop, dat hier in hoofdzaak AE-substitutie plaats heeft, zowel bij inwerking van kaliumamide als van lithiumpiperidide. Ringtransformaties, in-



geleid door een protonabstractie van de methylgroep blijken niet op te treden (DEN HERTOEG e.a., 1966; door VAN DER LANS en VAN VELDHUIZEN in ons laboratorium verkregen resultaten). Bij de aminering van 4-chloor-2-fenyl-5-methylpyrimidine (135) met kaliumamide (VAN MEETEREN e.a., 1969) kan echter wel protonabstractie van de methylgroep plaatsvinden. Uit op C_4 met C^{14} gemerkt (135) kon de vorming van 5-ethynyl-2-fenylimidazool (136) worden vastgesteld.



Deze reactie heeft dus een verloop, dat aan de omzetting van 2-broom-3-hydroxypyridine met kaliumamide of de gesubstitueerde 3-amino-2-broompyridinen met kaliumamide doet denken.

5.4. EXPERIMENTEEL GEDEELTE

5.4.1. Amineringen met kaliumamide

5.4.1.1. Uitvoering

De reacties van de 2-halogeën-3-hydroxypyridinen en derivaten (94)–(98) met kaliumamide in vloeibare ammoniak werden uitgevoerd volgens 2.1.1. en 2.1.2.2. De hoeveelheid uitgangsstof bedroeg 2 mmol. De reactietijd varieerde van twee tot vijf uur, zoals aangegeven is in tabel 2 (zie 5.2.1.1.). Tijdens en na afloop van de reactie was de ammoniakoplossing bruinwit van kleur, in tegenstelling tot die van de substituties beschreven in de hoofdstukken 3. en 4., die steeds donkerbruin waren.

5.4.1.2. Analyse

De uit de opwerking der reactiemengsels verkregen residuën (zie 2.1.2.2.) werden in eerste instantie m.b.v. dunnelaagchromatografie onderzocht op het aantal bestanddelen. Hierbij werd gebruik gemaakt van fluorescerende silicagel (Merck (Darmstadt), GF 254) als vaste fase en ethylacetaat en daarnaast een mengsel van benzeen en ethanol (4:1) als loopvloeistoffen. De toepassing in dit stadium van DLC heeft boven GLC het voordeel, dat ook eventueel ontstane

aminohydroxypyridinen (of derivaten), welke voor GLC niet vluchtig genoeg zijn, zouden kunnen worden ontdekt. In de reactiemengsels der broomhydroxyverbindingen was steeds slechts één reactieproduct aanwezig. Deze werden daarop gekristalliseerd uit een mengsel van water en ethanol (3:1).

Het reactiemengsel van 2-chloor-3-hydroxypyridine (98) bevatte nog een aanzienlijke hoeveelheid uitgangsmateriaal. De samenstelling hiervan werd gaschromatografisch bepaald met kolom nr. 216 bij 193 °C (vlamionisatiedetectie) met stikstof als draaggas (gassnelheid 100 ml/min); methylstearaat werd als inwendige standaard gebruikt.

Relatieve retentietijden: (98) 0,03, (99) 0,07 en methylstearaat 1,0 (absolute retentietijd 15,8 min).

De opbrengsten zijn vermeld in tabel 2 (zie 5.2.1.1.).

5.4.1.3. Identificatie der reactieproducten

De identificatie der reactieproducten is beschreven in 5.2.1.2. Op deze plaats volgen de daarvoor benodigde gegevens behalve de PMR- en UV-spectra, welke reeds in 5.2.1.2. in tabel 3 zijn vermeld.

Pyrrool-2-carbonamide (99)

Voor het uit 2-broom-3-hydroxypyridine (94) verkregen product met smp. 172,5–174 ° werd bij elementair analyse gevonden:

C 54,7 ; H 5,6 ; N 25,7

Berekend voor $C_5H_5N_2O$ (110,11): C 54,53; H 5,49; N 25,44

IR-spectrum: absorpties bij 3420, 3190 cm^{-1} (NH), 3345, 1600 cm^{-1} (NH₂) en 1640 cm^{-1} (C = O).

Massaspectrum: karakteristieke pieken bij m/e = 110 (M), 94 (M-NH₂) en 66 (M-CONH₂).

5-Broompyrrool-3-carbonamide (100)

Analyse van het uit 2,6-dibroom-3-hydroxypyridine (95) verkregen product met smp. 136–138 °:

Gevonden : C 32,0 ; H 2,7 ; N 14,9

Berekend voor $C_5H_3BrN_2O$ (189,02): C 31,77; H 2,63; N 14,82

IR-spectrum: (nagenoeg identiek aan dat van pyrrool-2-carbonamide (99)) absorpties bij 3420, 3200 cm^{-1} (N-H), 3300, 1610 cm^{-1} (NH₂) en 1650 cm^{-1} (C = O).

4-Ethoxypyrrool-2-carbonamide (101)

Analyse van het uit 2-broom-5-ethoxy-3-hydroxypyridine (96) verkregen product met smp. 156–158 °:

Gevonden : C 54,4 ; H 6,4 ; N 18,3

Berekend voor $C_7H_{10}N_2O_2$ (154,17): C 54,53; H 6,54; N 18,17

IR-spectrum: duidelijke absorpties voor NH bij 3400 en 3250 cm^{-1} , voor NH₂ bij 3375 en 1610 cm^{-1} , voor C = O bij 1660 cm^{-1} en voor de ethoxygroep bij 1305 cm^{-1} .

5-Broom-4-ethoxypyrrool-2-carbonamide (102)

Analyse van het uit 2,6-dibroom-5-ethoxy-3-hydroxypyridine (97) verkregen product met smp. 124–125 °:

Gevonden : C 36,3 ; H 3,9

Berekend voor $C_7H_9BrN_2O_2$ (233,07): C 36,07; H 4,11

IR-spectrum: absorpties bij 3500 en 3200 cm^{-1} (NH), 3380 en 1600 cm^{-1} (NH₂), 1650 cm^{-1} (C = O) en 1280 cm^{-1} (ethoxygroep).

Amineringsproduct van 2-chloor-3-hydroxypyridine (98)

De m.b.v. preparatieve GLC geïsoleerde componenten (uitgangsmateriaal (98) en pyrrool-2-carbonamide (99)) uit het reactiemengsel van (98) werden door bepaling van smeltpunt,

mengsmeltpunt met (98) respectievelijk (99), IR-spectrum en bij pyrrool-2-carbonamide ook met een massaspectrum als zodanig geïdentificeerd.

5.4.1.4. Omzetting van 5-broompyrrool-2-carbonamide (102) in 5-broom-2-cyaanpyrrool (124)

Ter nadere identificatie werd (100), verkregen uit de aminering met kaliumamide van 2,6-dibroom-3-hydroxypyridine (95) op de volgende manier omgezet in (124):

300 mg (1,6 mmol) (100) werd, goed gemengd met 250 mg difosforpentoxide, in een kleine destillatie-apparaatuur zonder koeler in vacuo op 200° verhit zolang er vloeistof destilleerde. Het destillaat, dat snel kristallen vormde, werd geherkristalliseerd uit water. Smp. 123–124,5°C. Opbrengst: 60%. Smeltpunt, IR- en PMR-spectra waren identiek met die van een authentiek preparaat verkregen volgens DEN HERTOG e.a. (1966). Mengsmeltpunt: geen depressie.

5.4.2. Amineringen met lithiumpiperidide

5.4.2.1. Uitvoering

De reacties van 2-broom-3-hydroxypyridine (94) en 2-chloor-3-hydroxypyridine (98) met lithiumpiperidide/piperidine in ether werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.2.1. en 2.2.2.

De hoeveelheid uitgangsstof bedroeg 2 mmol. Reactietijd en opbrengsten zijn vermeld in 5.2.2.1.

5.4.2.2. Kwalitatieve analyse

5.4.2.2.1. Reactie van 2-broom-3-hydroxypyridine (94)

De residuen der etherfracties A, B en C werden eerst kwalitatief onderzocht met de gaschromatograaf (kolom nr. 134 bij 215°C, met vlamionisatiedetectie, stikstof als draaggas (gassnelheid 97 ml/min)).

Fractie A (930 mg) bleek alle (neutrale) componenten te bevatten, die als nevenproducten bij de fenyllithiumbereiding zijn gevormd en waarvan vooral difenyl deel uitmaakt.

Fractie B (350 mg) bestond – naast een kleine hoeveelheid piperidine – uit twee componenten met relatieve retentietijden van 0,42 en 3,4 t.o.v. die van pyrrool-2-carbopiperidide.

Fractie C (20 mg), een vloeistof die sterk naar piperidine rook, gaf een chromatogram met naast de piperidinepiek dezelfde pieken als in dat van fractie B voorkomen.

De bestanddelen van fractie B werden preparatief gescheiden op kolom nr. 124 bij 229°C met katharometerdetectie (draaggas waterstof; gassnelheid 97 ml/min). Daarop werd een gedeelte van het reactiemengsel met preparatieve DLC op Kieselgel (Merck (Darmstadt) PF 254) als vaste fase en ethylacetaat als loopvloeistof gescheiden. De R_f -waarden 0,91 en 0,45 van de componenten waren dezelfde als die, afkomstig van de met GLC geïsoleerde verbindingen met relatieve retentietijd 0,42 respectievelijk 3,4.

3-Hydroxy-2-piperidinopyridine (103)

De stof (103) met R_f -waarde 0,91 had na herkristallisatie uit een mengsel van water en ethanol (2:1) een smeltpunt van 127–129°.

Elementaire analyse:

Gevonden : C 67,2 ; H 8,0

Berekend voor $C_{10}H_{14}N_2O$ (178,23): C 67,38; H 7,92.

Massaspectrum: m/e 178 (M), 95 (M- (NC_5H_{10}) + H) en 84 (NC_5H_{10}); de pieken m/e 163, 161, 149, 135 en 122 zijn karakteristiek voor het afbraakpatroon van de piperidino-groep.

Het smeltpunt van deze stof en zijn spectroscopische eigenschappen, vermeld in 5.2.2.2., kwamen volkomen overeen met die van een preparaat van 3-hydroxy-2-piperidinopyridine (103), bereid als beschreven in 5.4.3.2.

Mengsmeltpunt: geen depressie.

Pyrrool-3-carbopiperidide (104)

De stof (104) met R_f -waarde 0,45 had na herkristallisatie uit een mengsel van water en ethanol (2:1), een smeltpunt van 137–138°C.

Elementaire analyse:

Gevonden : C 67,2 ; H 7,8

Berekend voor $C_{10}H_{14}N_2O$ (178,23): C 67,38; H 7,92.

Deze stof is dus isomeer met 3-hydroxy-2-piperidinopyridine (103). Mengsmeltpunt met een preparaat van pyrrool-2-carbopiperidide (105), bereid als beschreven in 5.4.3.2: 108–128°C.

Massaspectrum: m/e 178 (M), 94 (M – NC_5H_{10}) en 84 (NC_5H_{10}). Verder de voor de afbraak van de piperidinogroep karakteristieke pieken, welke evenwel relatief kleiner zijn dan de overeenkomstige in het massaspectrum van (105). De piek bij m/e 134 is in het massaspectrum van (105) duidelijk lager van intensiteit, terwijl daar juist m/e 135 veel sterker is.

IR-spectrum vertoont absorpties bij 3495 en 3240 cm^{-1} , kenmerkend voor een pyrrool-NH, bij 2950 en 2860 cm^{-1} (alifatische CH van de piperidinogroep) en bij 1600 cm^{-1} een zware absorptie van carbonyl. Verder waren er kleine verschillen met het IR-spectrum van (103) in het gebied van 900–1500 cm^{-1} , hetgeen wijst op een verschil in substitutiepatroon. Op grond van de PMR- en UV-gegevens hebben wij aangetoond te maken te hebben met pyrrool-3-carbopiperidide (104) (zie 5.2.2.2.).

5.4.2.2. Reactie van 2-chloor-3-hydroxypyridine (98)

De gewichten der residuën van de etherfracties A, B en C, verkregen uit de aminering van 2 mmol (98) bedroegen 875 mg, 368 mg en 25 mg. De kwalitatieve analyse werd uitgevoerd als die van het mengsel, gevormd bij de aminering van 2-broom-3-hydroxypyridine (94), beschreven in 5.4.2.1 en gaf hetzelfde resultaat. Ook hier waren 3-hydroxy-2-piperidinopyridine (103) en pyrrool-3-carbopiperidide (104) de reactieproducten.

5.4.2.3. Kwantitatieve analyse

De kwantitatieve analyse der reactiemengsels, verkregen bij de amineringen van 2-broom- en 2-chloor-3-hydroxypyridine met lithiumpiperidide (zie 5.4.2.2.) werd uitgevoerd op kolom nr. 216 bij 190°C met vlamionisatiedetectie en stikstof als draaggas (gassnelheid 97 ml/min). Relatieve retentietijden t.o.v. de ijkstof methylpalmitaat (absolute retentietijd 11,0 min) van 3-hydroxy-2-piperidinopyridine (103) 0,32, van pyrrool-3-carbopiperidide (104) 3,73.

5.4.3. Bereiding van uitgangsstoffen en referentieverbindingen

5.4.3.1. Uitgangsstoffen

2-Broom-3-hydroxypyridine (94, smp. 185–186°C) werd bereid uit 3-hydroxypyridine volgens de methode van LEWICKA en PLAZEK (1966).

2-Chloor-3-hydroxypyridine (98, smp. 163–165°C) werd uit 3-hydroxypyridine bereid volgens het voorschrift van VON SCHICKH e.a. (1936).

2,6-Dibroom-3-hydroxypyridine (95, smp. 164–165°C) werd bereid uit 3-hydroxypyridine volgens DEN HERTOEG en medewerkers (1950).

2-Broom-5-ethoxy-3-hydroxypyridine (96, smp. 137–138°C) en

2,6-dibroom-5-ethoxy-3-hydroxypyridine (97, smp. 197–199°C) werden naast elkaar verkregen bij de bromering van 5-ethoxy-3-hydroxypyridine met broom in pyridine. De producten werden gescheiden door (96) uit het reactiemengsel te extraheren met water. (DEN HERTOEG, VAN VELDHIJZEN en HUIJWEGEN, ongepubliceerd resultaat).

5.4.3.2. Referentieverbindingen

Pyrrool-2-carbonamide (99, smp. 173–175°C) werd verkregen uit pyrrool-2-carbonzuur via pyrrool-2-carbochloride volgens FISCHER en VAN SLYKE (1911).

Pyrrool-2-carbopiperidide (105, smp. 137–139°C, na herkristallisatie uit een mengsel van water en ethanol (2:1) werd op overeenkomstige wijze gesynthetiseerd door pyrrool-2-carbochloride met piperidine in plaats van met ammoniak te laten reageren. Elementaire analyse:

Gevonden : C 67,1 ; H 7,6

Berekend voor $C_{10}H_{14}N_2O$ (178,23): C 67,38; H 7,92

IR-spectrum: absorpties bij 3460 en 3270 cm^{-1} (NH), 2950 en 2870 cm^{-1} (alifatische C-H) en 1595 cm^{-1} (C = O).

Massaspectrum: m/e 178 (M), 94 (M - NC_5H_{10}) en 84 (NC_5H_{10}). Verder de voor de afbraak van de piperidinogroep kenmerkende pieken, waarvan m/e 135 uitspringt. Voor de PMR- en UV-spectra zie 5.2.2.2. (tabel 4).

3-Hydroxy-2-piperidinopyridine (103, smp. $128-130^\circ$) werd bereid door 2-broom-3-hydroxypyridine (94) gedurende 6 uur op 190°C in een toegesmolten buis te verhitten met piperidine en pyridine (verhouding 1:5:5 mol). De buisinhoud werd uitgegoten in water, waarna de oplossing met 5N natriumhydroxideoplossing sterk basisch werd gemaakt. De oplossing werd geëxtraheerd met ether ter verwijdering van de piperidine en pyridine. Vervolgens werd de waterige laag op pH 6,5 gebracht met 3N zoutzuur, en opnieuw met ether geëxtraheerd. Het laatste etherextract werd gedroogd en van ether ontdaan door afdestilleren van dit oplosmiddel. Een olieachtig residu bleef achter, dat langzaam vast werd. Het werd gezuiverd door kristallisatie uit een mengsel van water en ethanol (2:1). Elementair analyse:

Gevonden : C 67,1 ; H 7,8

Berekend voor $C_{10}H_{14}N_2O$ (178,23): C 67,38; H 7,92.

De van dit preparaat van (103) bepaalde IR-, PMR- en massa-spectra kwamen volkomen overeen met die in 5.2.2.2. resp. 5.4.2.2. beschreven voor de uit de aminering van (94) en (98) verkregen stof.

6. AMINERINGEN VAN 4-BROOM-3-HYDROXYCHINOLINE

6.1. INLEIDING

6.1.1. *Keuze van het substraat*

Van zeven van de tien isomere broomhydroxypyridinen werd in de voorafgaande hoofdstukken de reactiviteit t.o.v. sterke basen besproken.

Uit vroeger onderzoek was al bekend, hoe 2-broom-6-hydroxypyridine (137) zich gedroeg bij behandeling met kaliumamide. Op het resultaat daarvan komen wij in de volgende paragraaf (6.1.2.) terug.

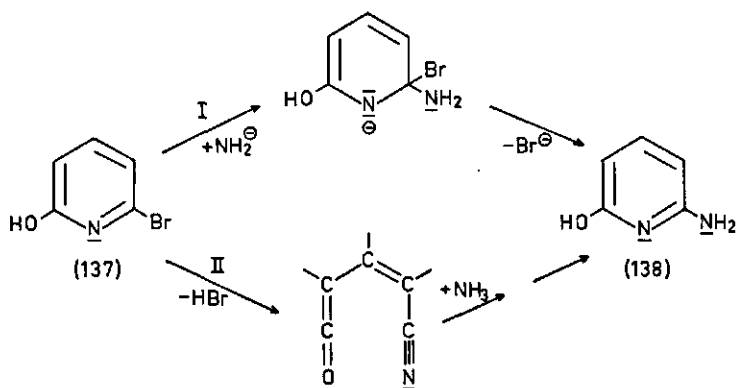
Niet onderzocht werden omzettingen van 2-broom-5-hydroxy- en 4-broom-3-hydroxypyridine: van de eerste stof niet, omdat gezien de resultaten der aminering van 5-amino-2-broompyridine en 2-broom-5-methylpyridine (STREEF en DEN HERTOEG, 1966; VAN DER DOES, 1968) deze reactie niet interessant leek, van 4-broom-3-hydroxypyridine niet, omdat verwacht werd, dat hier evenals uit 3-broom-5-hydroxypyridine (38) bij inwerking van kaliumamide volgens een EA-mechanisme uitsluitend 4-amino-3(= 5)-hydroxypyridine (44) zou ontstaan.

Na de vondst van de ringcontracties, optredende bij de aminering van 2-halogeën-3-hydroxypyridine leek het aantrekkelijk na te gaan of ringveranderingen zouden optreden bij de aminering van een pyridinederivaat, waarin naast hydroxyl op de 3-plaats, broom aan het positieve koolstofatoom 4 is gebonden, maar waarin op 5 geen waterstof voorkomt, daar anders een reactie volgens het EA-mechanisme met een 3,4-didehydroverbinding als tussenproduct eerder dan een ringopening zou verlopen. Voor dit onderzoek hebben wij 4-broom-3-hydroxychinoline als substraat gekozen.¹

6.1.2. *Aminering van 2-broom-6-hydroxypyridine (137) met kaliumamide*

De aminering van (137) met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij -33°C leidt tot de vorming van 2-amino-6-hydroxypyridine (138) in een rendement van 80–90% (ongepubliceerd resultaat van STREEF in het kader van onderzoek over 6-gesubstitueerde 2-broompyridinen). Deze reactie verschilt sterk van de aminering van 2-amino-6-broompyridine, waaruit door ringopening 1,3-dicyaanpropeen(en) en polymerisatieproducten van deze ketenverbinding(en) ontstaan. Onderzocht moet nog worden of de reactie van 2-broom-6-hydroxypyridine een gewone substitutie (I) is dan wel een proces (II), waarbij de ring geopend en vervolgens weer gesloten wordt.

¹ Van een deel van dit onderzoek is reeds melding gemaakt (zie DEN HERTOEG e.a., 1969).



6.2. AMINERINGEN VAN 4-BROOM-3-HYDROXYCHINOLINE (139)

4-Broom-3-hydroxychinoline werd aan de inwerking van kaliumamide en lithiumpiperidide onder de gebruikelijke condities onderworpen en bovendien met piperidine onder druk verhit.

6.2.1. Aminering van 4-broom-3-hydroxychinoline met kaliumamide

6.2.1.1. Resultaten

De aminering werd uitgevoerd als in 2.1. en 2.1.2.2. De reactietijd bedroeg 6 uur. Na afdestilleren van de als extractiemiddel gebruikte ether bleef een residu achter, dat na kristallisatie uit water een smeltpunt $124\text{--}127^\circ\text{C}$ had.

Microanalyse: C 71,8; H 5,2; N 10,9

Deze cijfers stemmen goed overeen met de molecuulformule $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}$ (133,15).

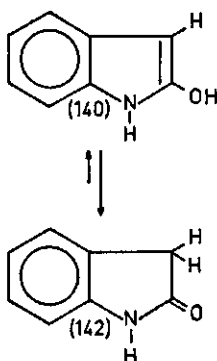
Berekend: C 72,08; H 5,30; N 10,52. De Beilstein-test was dan ook negatief.

Spectrale gegevens:

IR-spectrum: 3460 , 3220 , 1630 cm^{-1} , 1725 cm^{-1} en 2950 cm^{-1} , absorpties die wijzen op een N-H-groep in een heterocyclische vijftring, een C=O-groep en op alifatische C-H-bindingen.

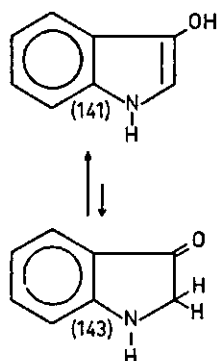
PMR-spectrum: een singulet bij τ 6,50, een multiplet met als centrum τ 2,87 en een lage brede singulet bij τ 0,07 (verhouding der piekoppervlakken 2:4:1).

UV-spectrum: een maximum bij 244 nm ($\log \epsilon = 4,03$). Mede rekening houdende met de structuur van de uitgangsverbinding gaan de gedachten omtrent de bouw van het product uit naar een bicyclisch systeem, waarin de benzeenkern aanwezig is, gecondenseerd aan een heterocyclische vijftring, d.i. het indoolskelet. Het ene zuurstofatoom zal dan in de vijftring in een C=O-groep voorkomen. In overeenstemming met de gegevens verkregen door analyse en absorptiemetingen zijn de tautomere vormen van 2-hydroxyindool (140) en 3-hydroxyindool (= indoxyl) (141): (142), oxindool en (143), pseudo-indoxyl. Het smeltpunt van ons preparaat ($124\text{--}127^\circ\text{C}$) wees er op, dat wij met oxindool te maken hadden.



smp. 127–129°

UV maximum 248 nm (log ϵ 3,9)
(JULIAN en PRINTY, 1953)



smp. 174–176°

UV maximum 320 nm (log ϵ 3,7)
en 245 nm (log ϵ 4,0)

Ter bevestiging van onze conclusie werd een preparaat van oxindool bereid volgens HELLER (1916) uit *ortho*-nitrofenylazijnzuur. Het mengsmeltpunt met een monster hiervan vertoonde geen depressie, terwijl ook de IR- en PMR-spectra identiek waren.

Uit een dunnelaag-chromatogram bleek, dat nog slechts een spoor uitgangsmateriaal aanwezig was en geen nevenproducten. De opbrengst bedroeg 75–80%. In de waterlaag, waaruit het reactieproduct oxindool met ether was geëxtraheerd kon de aanwezigheid van cyanide-ionen worden aangetoond. De kwantitatieve bepaling hiervan volgens VOGEL (1964) wees op een hoeveelheid cyanide van 95 % t.o.v. de hoeveelheid uitgangsmateriaal.

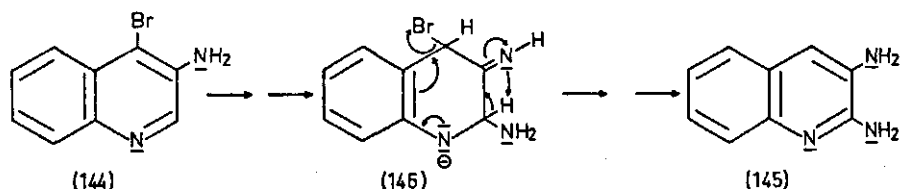
6.2.1.2. Discussie

Gezien de positie van het broomatoom in 4-broom-3-hydroxychinoline (139) – tussen de hydroxylgroep en de gecondenseerde benzeenring in – zou men een additie-eliminatie (AE)reactie van deze stof met een sterke base als kaliumamide kunnen verwachten. Verliest men echter de analogie met de structuur van 2-broom-3-hydroxypyridine (94) niet uit het oog, dan verrast ons het optreden van een ringtransformatie niet.

Het eerste wat ons echter bij de aminering van 4-broom-3-hydroxychinoline (139) opvalt, is het verdwijnen van een koolstofatoom. Door vergelijking van de structuren van begin- en eindproduct blijkt welk koolstofatoom is afgesplitst. Immers, het koolstofatoom 3, waaraan zuurstof is gebonden in (139) is in (142) aan het heterostikstofatoom gehecht. Daaruit volgt, dat het koolstofatoom 2 in (139) niet meer in het reactieproduct voorkomt. Getuige de vorming van cyanide-ionen bij de reactie is dat koolstofatoom als deel van een koolstof-stikstof-fragment uit het molecuul verwijderd. Voor het mechanisme van de reactie heeft dit als konsekwentie dat de reactie begint met de additie van het amide-ion aan C₂. Dergelijke addities aan C₂-H naast een stikstofatoom op plaats 1, terwijl

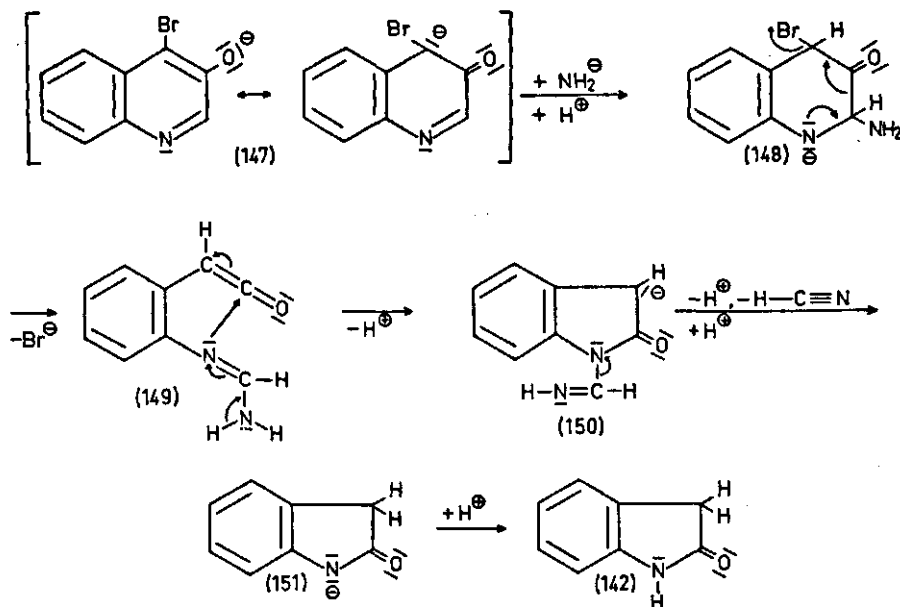
aan een ander positief koolstofatoom (op plaats 4) halogeen is gebonden, zijn niet ongewoon.

Ook tijdens de aminering met kaliumamide van 3-amino-4-broom-chinoline (144), met een structuur analoog aan die van (139), hecht zich het amide-ion aan koolstofatoom 2. Bij de omzetting van de aminoverbinding blijft het ringsysteem echter onveranderd: 2,3-diaminochinoline is eindproduct. Volgens een recent onderzoek zou deze reactie, waarbij een *meta*hergroepering plaatsvindt, volgens het hieronder gegeven mechanisme kunnen verlopen (DEN HERTOEG en BUURMAN, 1972, zie ook 4.3.1.3.).



Het lijkt waarschijnlijk dat 4-broom-3-hydroxychinoline (139) in het sterk basische milieu via het ion (147) in het intermediair (148), dat overeenkomt met (146), zal overgaan. Daarna zal dit ion niet door afsplitsing van een bromide-ion in 2-amino-3-hydroxychinoline of het anion van deze stof overgaan, maar in een ringopeningsproduct, bijv. (149). Ringsluiting door overgang van (149) in (150) ligt daarna voor de hand evenals afsplitsing van het aan het heterostikstofatoom gebonden fragment en de tegelijkertijd optredende prototropie.

Een alternatief mechanisme, waarbij het zuurstofatoom in het af te splitsen brokstuk als formamide uit het molecuul (139) zou verdwijnen tijdens ring-



sluiting tot 2-amino-indool, waaruit daarna oxindool zou ontstaan door hydrolyse tijdens de opwerking, kan op grond van de volgende feiten worden uitgeschakeld:

1. formamide kon noch m.b.v. GLC¹, noch m.b.v. het xanthhydrolderivaat (VOGEL, 1957a) worden aangetoond.
2. 2-amino-indool blijft onder de omstandigheden van reactie en opwerking onveranderd. (Volgens RINDERKNECHT e.a. (1953) wordt het zoutzure zout van 2-amino-indool pas bij verhitting met water op 160° gedurende 5 uur in oxindool omgezet).
3. oxindool wordt ook geïsoleerd, als het vaste residu, dat na het afdampen van de ammoniak achterblijft, zonder in water opgenomen te zijn geweest in een Soxhlet-apparaat met absolute ether wordt geëxtraheerd onder uitsluiting van vocht.

6.2.2. *Amineringen van 4-broom-3-hydroxychinoline (139) met lithiumpiperidide en met piperidine*

6.2.2.1. Resultaten

Bij inwerking van lithiumpiperidide en piperidine in ether als beschreven in 2.2. op 4-broom-3-hydroxychinoline werd een reactieproduct verkregen, waarin geen oxindool kon worden aangetoond, doch slecht 3-hydroxy-4-piperidinochinoline ((152), smp. 215–217°C). Rendement: 60%.

Werd 4-broom-3-hydroxychinoline (139) 6 uur met piperidine op 190°C verhit dan werd in een rendement van 40–50% uit het reactiemengsel 3-hydroxy-2-piperidinochinoline ((153), smp. 177–180°) geïsoleerd. De structuur van de bij de twee verschillende amineringen verkregen niet-identieke verbindingen werd spectrometrisch bepaald (IR, PMR, M). Beide stoffen lieten in het IR-spectrum pieken zien bij 3200–3300 cm⁻¹ voor de hydroxylgroep en bij 2950 en 2860 cm⁻¹ voor de alifatische C-H absorpties van de piperidinogroep.

De PMR-spectra gaven de volgende uiteenlopende resultaten:

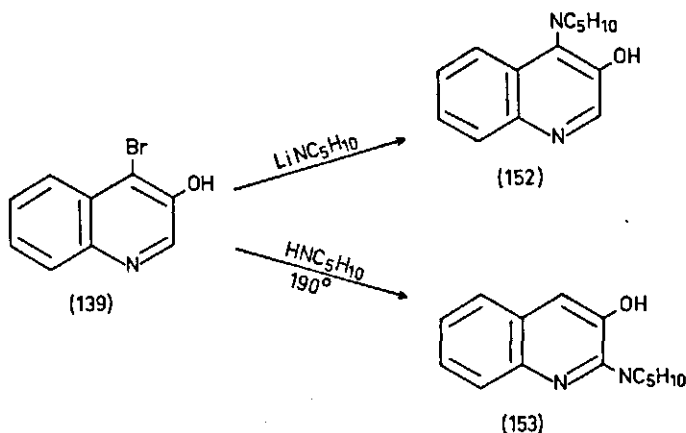
(152), opgelost in hexadeuteroaceton, laat pieken zien bij τ 8,25 en 6,75 voor de piperidinoprotonen, bij τ 2,5 en 2,0 multipletabsorpties voor de benzeen-aromaatprotonen en bij τ 1,3 een singulet van een heterocyclisch proton (verhouding der piekoppervlakken 6:4:2:2:1).

(153), opgelost in hexadeuteroaceton, geeft naast de protonen van de piperidinogroep bij τ 8,3 (6 protonen) en τ 6,7 (4 protonen), aromaatabsorpties te zien in een breed multiplet (5 protonen bij τ 2,6–3,1), waarin duidelijk een singulet bij τ 2,9 te onderscheiden is. Uit de aanwezigheid van de singulet absorpties bij τ 1,3 respectievelijk τ 2,9 kan worden geconcludeerd, dat (152) 3-hydroxy-4-piperidinochinoline is, met een proton aan C₂ bij laag veld en dat (153) 3-hydroxy-2-piperidinochinoline is. Dit wordt bevestigd, door de aanwezigheid van een singuletabsorptie bij τ 2,90 in het PMR-spectrum van 3-amino-2-piperidinochinoline (154) (zie 6.3.4.2.) (verg. ook WHITE, 1963c).

¹ Retentietijd formamide op kolom nr.126 bij 132°C met vlamionisatiedetectie en stikstof als draaggas (gassnelheid 100 ml/min): 16,7 min.

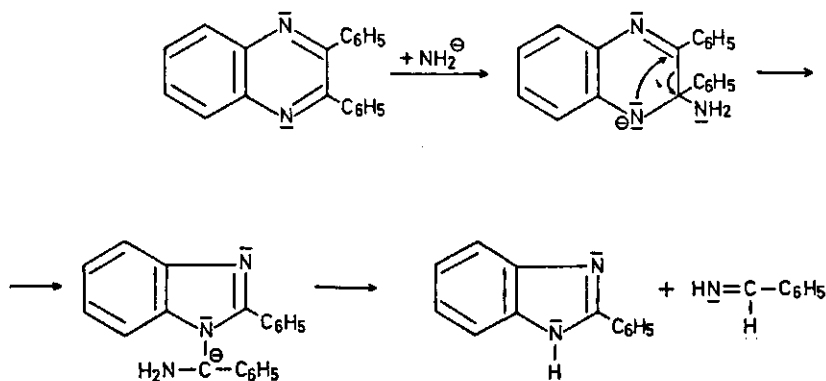
6.2.2.2. Discussie

Lithiumpiperidide reageert met 4-broom-3-hydroxychinoline (139) vermoedelijk hoofdzakelijk volgens een AE-reactie. Gezien het verloop van de amineringen van 2-broom-3-hydroxypyridine (94) kan in dit stadium van het onderzoek niet verklaard worden, waarom hier geen aanwijzingen voor ringopening als nevenreactie zijn verkregen.



Wat bij de verwarming van 4-broom-3-hydroxychinoline (139) met piperidine gebeurt, doet sterk denken aan het verloop van de aminering met kaliumamide van de 3-amino-,3-ethoxy- en 3-methylderivaten van 4-broomchinoline: een cinesubstitutie op de metaplaats (DEN HERTOOG en BURMAN, 1972 en nog niet gepubliceerde resultaten).

In dit verband citeren wij een aminering van 2,3-difenyloxaline (155), een verbinding, waarin géén halogeenaatoom voorkomt en die bij verhitting met kaliumamide in ammoniak op 140°C overgaat in 2-fenylbenzimidazool (156). Wij hebben hier een ander voorbeeld van een ringcontractie onder uittreding van een koolstofatoom uit het heterocyclische fragment van het molecuul, volgens een overigens niet volkomen aanloog mechanisme (TAYLOR en MCKILLOP, 1965).



6.4. EXPERIMENTEEL GEDEELTE

6.3.1. Aminering van 4-broom-3-hydroxychinoline (139) met kaliumamide

6.3.1.1. Uitvoering

De aminering van (139) werd uitgevoerd volgens 2.1.1. en 2.1.2.2. uitgaande van 3,3 mmol substraat. De reactietijd bedroeg 6 uur.

6.3.1.2. Analyse

Kwalitatieve analyse. Deze werd reeds besproken in 6.2.

Kwantitatieve analyse.

Bepaling hoeveelheid oxindool. Deze werd gaschromatografisch uitgevoerd. Daarbij werd kolom nr. 124 gebruikt bij 210°C met vlamionisatiedetectie (draaggas: stikstof (gassnelheid van 61 ml/min)). IJkstof was 3-aminochinoline. Relatieve retentietijd van oxindool (142): 0,67 t.o.v. 3-aminochinoline (absolute retentietijd 7,0 min). Vastgesteld werd, dat oxindool in een opbrengst van 75–80% was gevormd.

Bepaling hoeveelheid cyanide. Na afdampen van de ammoniak van het amineringsmengsel was het residu vermengd met water. Nadat hieruit het oxindool door extractie met ether was verwijderd, werd de waterige oplossing in een maatkolf gebracht en aangevuld tot 100 ml. Hiermee werd een cyanide-titratie volgens VOGEL (1964) uitgevoerd. Verbruikt werd 3,2 ml 0,0975 N zoutzuur voor 10,0 ml oplossing, hetgeen overeenkomt met 95% van de theoretisch mogelijke hoeveelheid.

6.3.2. Aminering van 4-broom-3-hydroxychinoline (139) met lithiumpiperidide

6.3.2.1. Uitvoering

De aminering van (139) met lithiumpiperidide/piperidine in ether werd uitgevoerd volgens 2.2. Reactietijd: 6 uur.

Uit 2,1 mmol (139) werden 1480 mg, 320 mg en 30 mg residu van de fracties A, B en C verkregen.

6.3.2.2. Analyse

De gaschromatografische analyse van de residuën der fracties A, B en C werd uitgevoerd met kolom nr. 216 bij 215°C met vlamionisatiedetectie (draaggas: stikstof; gassnelheid 92 ml/min).

Fractie A bevatte wederom alleen de componenten, die als nevenproducten bij de bereiding van fenyllithium worden verkregen (verg. 5.4.2.2.1.).

Fractie B bevatte naast een restje difenyl slechts 3-hydroxy-4-piperidinochinoline (152). Het gaschromatogram liet een piek zien met een retentietijd van 12,9 min. De daarbij behorende stof kwam in eigenschappen in alle opzichten overeen met die welke werd verkregen door fractie B uit een mengsel van water en ethanol (1:1) aan kristallisatie te onderwerpen. (152) had een smeltpunt van 215–217°; de Beilsteintest was negatief.

Fractie C bestond voor het overgrote deel uit piperidine, waarnaast volgens het gaschromatogram nog een minieme hoeveelheid (152) aanwezig was.

Identificatie 3-hydroxy-4-piperidinochinoline (152), smp. 215–217° Elementair analyse:

Gevonden : C 73,4 ; H 7,0

Berekend voor $C_{14}H_{16}N_2O$ (228,29): C 73,65; H 7,07.

Het IR-spectrum in chloroform vertoont absorpties bij 3300 cm^{-1} voor de hydroxylgroep en bij 2950 en 2860 cm^{-1} voor de piperidinogroep.

Het PMR-spectrum (opgenomen in deuteriochloroform) laat pieken zien bij τ 8,25 en 6,70 voor de piperidinoprotomen, bij $\tau \approx 3,6$ voor het hydroxylproton, bij τ 2,55 en 2,0 multipletabsorpties voor de benzeenaromaatprotomen en bij τ 1,25 een singulet voor een proton in de pyridinekern (verhouding piekoppervlakken 6:4:1:2:2:1). (Het PMR-spectrum in hexadeutoeroaceton is vermeld in 6.2.2.1.).

Het massaspectrum geeft m/e 228 (M), de voor de afbraak van de piperidinogroep kenmerkende waarden 199, 185, 171 en 160, m/e 144 (M – NC_5H_{10}) en 84 (NC_5H_{10}). De pieken

m/e 160, 144 en 84 zijn zwakker van intensiteit dan in het massaspectrum van 3-hydroxy-2-piperidinochinoline (153).

Mengsmeltpunt met het isomere 3-hydroxy-2-piperidinochinoline (153), (smp. 177–180°, zie 6.4.3.): 152–160°.

Opbrengst aan gekristalliseerd (152): 298 mg, d.i. 60%.

6.3.3. *Aminering van 4-broom-3-hydroxychinoline (139) met piperidine*

Deze reactie werd uitgevoerd volgens de methode, beschreven in 5.4.3.2. voor de bereiding van 3-hydroxy-2-piperidinopyridine (103) uit (94). In een toegesmolten glazen buis werd 250 mg 4-broom-3-hydroxychinoline (139) gedurende 6 uur op 190°C verhit met 1.5 ml piperidine en evenveel pyridine. Na afkoelen werd de inhoud van de buis in water opgenomen. De waterige laag werd met ether geëxtraheerd achtereenvolgens bij pH 1, pH 6,5 en pH 10–11. Het eerste en het laatste extract bevatten slechts 10 en 15 mg vloeibaar product, dat niet verder werd onderzocht. Het residu (130 mg) achtergebleven na afdestilleren van de ether van het extract bij pH 6,5 gaf na kristallisatie uit een mengsel van water en ethanol (2:1) 118 mg 3-hydroxy-2-piperidinochinoline (153) met smp. 177–180°.

Identificatie 3-hydroxy-2-piperidinochinoline (153)

Elementair analyse:

Gevonden : C 73,9 ; H 7,2

Berekend voor $C_{14}H_{16}N_2O$ (228,29): C 73,65; H 7,07.

Het IR-spectrum vertoont een brede absorptie bij 3200–3300 cm^{-1} voor de hydroxylgroep en de van de piperidinogroep afkomstige absorpties bij 2940 en 2860 cm^{-1} .

Het PMR-spectrum, opgenomen in hexadeutoeroaceton is reeds besproken in 6.2.2.1.

Het massaspectrum geeft m/e 228 (M), de voor de afbraak van de piperidinogroep kenmerkende waarden 199, 185, 172, en 160, m/e 144 (M – NC_5H_{10}) en 84 (NC_5H_{10}).

6.3.4. *Bereiding van uitgangsstof en referentieverbindingen*

6.3.4.1. *Bereiding 4-broom-3-hydroxychinoline (139)*

6.3.4.1.1. *Bereiding van 3-hydroxychinoline uit 3-aminochinoline*

De synthese van 3-hydroxychinoline uit 3-aminochinoline, welke reeds in 1910 door MILLS en WATSON werd beschreven, gaf minder goede resultaten. Wij voerden de diazotering niet in verdund, maar in geconc. zwavelzuur uit en gingen als volgt te werk:

3,00 g (21 mmol) korte tijd voor de synthese door kristallisatie gezuiverd 3-aminochinoline werd opgelost in 21 ml geconcentreerd zwavelzuur. Deze oplossing werd gekoeld tot ong. –5°C, waarna in een periode van 3 uur portiegewijs 1,60 g zeer fijn gepoederd natriumnitriet onder voortdurend roeren werd toegevoegd, terwijl dezelfde temperatuur werd aangehouden, ook nog gedurende 6 uur nadat alle natriumnitriet was toegevoegd. Tijdens de nacht bleef het reactiemengsel bij kamertemperatuur staan en werd vervolgens uitgegoten op ijs. De verkregen waterige oplossing werd langzaam tot 50° verwarmd en een uur op die temperatuur gehouden. Na afkoelen werd de pH met natriumhydrogeencarbonaat op 4 gebracht en het ontstane neerslag afgefiltreerd. De zuivering geschiedde door het product op te lossen in een ruime hoeveelheid ethanol en deze oplossing een kwartier met absorptiekool te roeren. Na filtreren en afdestilleren van het oplosmiddel in vacuo werd het residu gesublimeerd bij 180° en 12–15 mm kwikdruk. Smeltpunt 198–200° (MILLS en WATSON vermelden 198°). Opbrengst 80–85%.

6.3.4.1.2. *Bereiding 4-broom-3-hydroxychinoline (139) uit 3-hydroxychinoline*

Een mengsel van 2,62 g (18 mmol) 3-hydroxychinoline, 3,24 g N-broomsuccinimide (VOGEL, 1957b) en 16 mg benzoylperoxide werd met 100 ml gedestilleerde tetrachloorkoolstof gedurende 48 uur verhit op kooktemperatuur. Na afkoelen werd de in het mengsel aanwezige vaste stof, onzuiver (139), afgefiltreerd, gewassen met gedestilleerd water en gekristalliseerd uit een mengsel van water en ethanol (1:1) en gedroogd.

Identificatie 4-broom-3-hydroxychinoline (139), smp. 184–185°

Elementair analyse:

Gevonden : C 48,2 ; H 2,6 ; N 6,2

Berekend voor C_9H_6BrNO (224,06): C 48,25 ; H 2,70; N 6,18.

Het PMR-spectrum (in D_2O + natriumhydroxide) vertoont twee complexe aromaatabsorpties van in totaal vier protonen bij τ 2,36 en 2,6 en bij τ 1,60 een singulet voor één proton. De τ -waarde voor het ene proton bij τ 1,60 wijst er op dat in (139) dit proton aan C_2 is gebonden en het broom dus de 4-plaats inneemt. Vergelijking van het PMR-spectrum met dat van 3-amino-2-broomchinoline en van 3-amino-4-broomchinoline (144) (DEN HERTOEG en BUURMAN, 1972), waarin het ene proton uit de hetero-aromatische ring bij τ 2,6 resp. τ 1,55 absorbeert, bevestigt onze conclusie (verg. ook WHITE, 1963c).

6.3.4.2. Bereiding van 3-amino-2-piperidinochinoline (154)

De synthese van 3-amino-2-piperidinochinoline werd als volgt uitgevoerd:

446 mg (2 mmol) 3-amino-2-broomchinoline werd met 3 ml piperidine en 75 mg $CuSO_4 \cdot 10 H_2O$ gedurende 16 uur in een toegesmolten glazen buis verhit op $160^\circ C$. De katalysator werd afgefiltreerd, het filtraat in water opgenomen en deze oplossing met 25 ml ether driemaal geëxtraheerd. Na drogen van de oplossing op natriumsulfaat werd het oplosmiddel afgedestilleerd. Het residu had na tweemaal herkristalliseren uit een mengsel van benzeen en petroleum-ether (fractie met kookpunt $60-80^\circ C$) smp. $119-121^\circ$. Opbrengst 45%.

Elementair analyse:

Gevonden : C 74,3 ; H 7,7 ; N 18,2

Berekend voor $C_{14}H_{17}N_3$ (227,31): C 73,97; H 7,54; N 18,49.

Het PMR-spectrum (in $CDCl_3$) vertoont absorptiefrequenties bij τ 8,27 en τ 6,75 voor de piperidinoprotonen, bij τ 2,90 (singulet) voor het proton in de pyridinekern, bij τ 2,6 en 2,3 (multipletten) voor de benzeenprotonen van het chinolineskelet, terwijl de aminogroep een lage brede absorptie geeft bij $\tau \approx 6$.

Het IR-spectrum geeft de volgende belangrijke pieken te zien: 3460 , 3370 , en 1620 cm^{-1} voor de aminogroep, 2945 en 2860 cm^{-1} voor de alfaatfrequenties van de piperidino-groep.

7. SUMMARY

In this thesis an introductory investigation is described on the reactivity of hydroxy derivatives of halogenopyridines and a bromohydroxyquinoline towards strong bases.

It is a sequel to earlier work on the effect of substituents present in the nucleus of halogenopyridines on the course of aminations of these substances (chapter 1).

Halogenohydroxy compounds were reacted with potassium amide or lithium piperidide, whereupon products were isolated, identified and determined quantitatively. Mechanisms were suggested interpreting the results obtained. Details about amination procedures and analyses of reaction mixtures are given in chapter 2.

When various halogenohydroxypyridines are reacted with potassium amide in liquid ammonia at -33°C , substitutions, cine-substitutions and ring contractions occur.

It was shown that part of the bromohydroxypyridines are aminated according to the elimination-addition (EA) mechanism via hydroxy-3,4-didehydropyridines as intermediates. The addition of ammonia to the triple bond in the intermediate is directed by the hydroxy group. Depending on this effect one or two aminohydroxy compounds are formed. Thus, cine-substitution takes place exclusively in the transformation of 3-bromo-5-hydroxypyridine via 5-hydroxy-3,4-didehydropyridine into 4-amino-5-hydroxypyridine. The amination of 4-bromo-2-hydroxypyridine follows a more complicated pattern, presumably involving two isomeric hydroxydidehydropyridines. It leads to the formation of a mixture of 3- and 4-amino-2-hydroxypyridine (chapter 3).

From both 2- and 3-bromo-4-hydroxypyridine, 2-amino-4-hydroxypyridine is formed. These reactions can be explained, assuming divergent AE-processes (chapter 4).

The amination of 2-bromo-6-hydroxypyridine takes place without rearrangement. Continued investigation is required to establish whether this process follows the AE pathway.

Remarkable results were met when studying the amination of 2-chloro-3-hydroxypyridine, 2-bromo-3-hydroxypyridine and three derivatives of the latter. These substances change into pyrrole derivatives. In contrast to the reaction of 3-amino-2-bromopyridine with potassium amide yielding 3-cyanopyrrole, the halogeno-hydroxypyridines are converted into pyrrole carbonamides, in which the substituent occupies the 2-position. A 3-substituted pyrrole derivative was obtained from our substrates however, when lithium piperidide was used as a reagent. Together with this product (i.e. pyrrole-3-carbopiperidide), 3-hydroxy-2-piperidinopyridine is obtained. The mechanism of the reactions of 2-halogeno-3-hydroxypyridines and those of the corresponding amino and methyl compounds are discussed (chapter 5).

Ring contraction takes place too in the amination with potassium amide, of 4-bromo-3-hydroxyquinoline i.e. a derivative of 4-bromo-3-hydroxypyridine from which no hydrogen bromide can be abstracted leading to the formation of a 4,5-didehydro compound. In this reaction oxindole is the product. Thus, along with the ring-fission a fragment of the chain is split off containing one carbon atom, yielding cyanide.

By the action of lithium piperidide or of piperidine at elevated temperature on 3-bromo-4-hydroxyquinoline the ring system remains unaltered. In the former case 3-hydroxy-4-piperidinoquinoline is formed as a substitution product, in the latter a cine-substitution results in the formation of 3-hydroxy-2-piperidinoquinoline.

Mechanisms were proposed for the reactions of 4-bromo-3-hydroxyquinoline; they were compared again with those, suggested for the aminations of the corresponding amino compound (chapter 6).

8. LITERATUUR

- BINZ, A. en SCHICKH, O. VON (1935). Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 315.
- BORDWELL, F. G., LAMPERT, B. B., en MCKELLIN, W. H. (1949). J. Am. Chem. Soc. 71, 1702.
- BOS, L. B., HERTOOG, H. J. DEN, BON, J., DARWINKEL-RISSEEUW, MEVROUW P. S., VEN, T. VAN DER en ROELFSEMA, W. A., ongepubliceerde resultaten.
- BRADLOW, H. L. en VANDERWERF, C. A. (1951). J. Org. Chem. 16, 73.
- CHICHIBABIN, A. E. en SEIDE, O. (1914). J. Russ. Phys. Chem. Soc. 46, 1216 (Chem. Zentr. 1915 II, 1064).
- DOES, L. VAN DER (1968). Proefschrift, Leiden.
- FISCHER, E. en VAN SLYKE, D. D. (1911). Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 3166.
- GRAAFF, G. B. R. DE, HERTOOG, H. J. DEN en MELGER, W. CH. (1965). Tetrahedron Letters, 963.
- GRAAFF, G. B. R. DE, MELGER, W. CH., ZOEST-HOUWING, MEVROUW W. A. VAN en BARNEVELD, J. VAN, ongepubliceerde resultaten van dit laboratorium.
- HELLER, G. (1916). Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 2775.
- HERTOOG, H. J. DEN en BOELRIJK, N. A. I. M. (1951). Rec. Trav. Chim. 70, 578.
- HERTOOG, H. J. DEN en BUURMAN, D. J. (1967). Tetrahedron Letters, 3657.
- HERTOOG, H. J. DEN en BUURMAN, D. J. (1972). Rec. Trav. Chim. 91, ter perse.
- HERTOOG, H. J. DEN, BUURMAN, D. J. en ROELFSEMA, W. A. (1969). Abstracts of the Second Intern. Congress on Heterocyclic Chemistry, 168.
- HERTOOG, H. J. DEN, MARTENS, R. J., PLAS, H. C. VAN DER en BON, J. (1966). Tetrahedron Letters, 4325.
- HERTOOG, H. J. DEN, PIETERSE, M. J. en BUURMAN, D. J. (1963). Rec. Trav. Chim. 82, 1173.
- HERTOOG, H. J. DEN en PLAS H. C. VAN DER (1965), in A. R. KATRITZKY: 'Advances in Heterocyclic Chemistry' (New York) 4, 121.
- HERTOOG, H. J. DEN en PLAS, H. C. VAN DER (1969), in H. G. VIEHE: 'Chemistry of Acetylenes' (New York), 1149.
- HERTOOG, H. J. DEN, SCHOGT, J. C. M., BRUYN, J. DE en KLERK, mej. A. DE (1950a). Rec. Trav. Chim. 69, 673.
- HERTOOG, H. J. DEN, SCHEPMAN, F. R., BRUYN, J. DE en THUSSE, G. J. E. (1950b). Rec. Trav. Chim. 69, 1281.
- HOFFMANN, R. W. (1967). 'Dehydrobenzene and Cycloalkynes' (Weinheim/Bergstr.), 22.
- JAFFÉ, H. H. en ORCHIN, M. (1962). 'Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy' (New York), 351.
- JULIAN, P. L. en PRINTY, H. C. (1953). J. Am. Chem. Soc. 75, 5303.
- KAUFFMANN, T. (1965). Angew. Chem. internat. Edit. 4, 543.
- KAUFFMANN, T. en WIRTHWEIN, R. (1971). Angew. Chem. internat. Edit. 10, 20.
- KEULEMANS, A. I. M. (1959). 'Gas Chromatography' (2nd ed., New York), 34.
- KOENIGS, E. en FRÄTER, K. (1924). Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 1187.
- KOLDER, C. R. en HERTOOG, H. J. DEN (1953). Rec. Trav. Chim. 72, 285.
- KOVACIC, P. en LEVISKY, J. A. (1966). J. Am. Chem. Soc. 88, 1000.
- KUHN, R. en OSSWALD, G. (1956). Chem. Ber. 89, 1423.
- LANS, H. N. M. VAN DER, HERTOOG, H. J. DEN en VELDHIJZEN, A. VAN (1971). Tetrahedron Letters, 1875.
- LEWICKA, K. en PLAZEK, E. (1966). Roczniki Chem. 40, 405.
- MARCINKOW, A. en PLAZEK, E. (1936). Roczniki Chem. 16, 136.
- MARTENS, R. J. (1966). Proefschrift, Leiden.
- MARTENS, R. J., HERTOOG, H. J. DEN en AMMERS, M. VAN (1964). Tetrahedron Letters, 3207.
- MARTENS, R. J. en HERTOOG, H. J. DEN (1967). Rec. Trav. Chim. 86, 655.
- MEETEREN, H. W. VAN en PLAS, H. C. VAN DER (1967). Rec. Trav. Chim. 86, 15.
- MEETEREN, H. W. VAN en PLAS, H. C. VAN DER (1968). Rec. Trav. Chim. 87, 1089.
- MEETEREN, H. W. VAN, PLAS, H. C. VAN DER en BIE, D. A. DE (1969). Rec. Trav. Chim. 88, 728.

- MILLS, W. H. en WATSON, W. H. (1910). *J. Chem. Soc.* **97**, 741.
- MOORE, J. A. en MARASCIA, F. J. (1959). *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6049.
- PIETERSE, M. J. en HERTOOG, H. J. DEN (1961). *Rec. Trav. Chim.* **80**, 1376.
- PIETERSE, M. J. en HERTOOG, H. J. DEN (1962). *Rec. Trav. Chim.* **81**, 855.
- RINDERKNECHT, H., KOECHLIN, H. en NIEMANN, C. (1953). *J. Org. Chem.* **18**, 971.
- ROBERTS, J. D. en CURTIN, D. Y. (1946). *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1658.
- ROBERTS, J. D., SEMENOW, D. A., SIMMONS, H. E. en CARLSMITH, L. A. (1956). *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 601.
- ROELFSEMA, W. A. en HERTOOG, H. J. DEN (1967). *Tetrahedron Letters*, 5089.
- SCHICKH, O. VON, BINZ, A. en SCHULZ, A. (1936). *Ber. dtsch. chem. Ges.* **69**, 2593.
- STREEF, J. W. en HERTOOG, H. J. DEN (1966). *Rec. Trav. Chim.* **85**, 803.
- STREEF, J. W. en HERTOOG, H. J. DEN (1968). *Tetrahedron Letters*, 5945.
- SÜS, O. en MÖLLER, K. (1955). *Ann.* **593**, 91.
- TALIK, T. (1962a). *Roczniki Chem.* **36**, 1049.
- TALIK, Z. (1962b). *Roczniki Chem.* **36**, 1313.
- TAYLOR, E. C. en MCKILLOP, A. (1965). *J. Org. Chem.* **30**, 2858.
- VOGEL, A. I. (1957). 'A Textbook of Practical Organic Chemistry' (3rd ed., London), a: 405; b: 926; c: 931.
- VOGEL, A. I. (1964). 'A Textbook of Quantitative Inorganic Analysis' (3rd ed., London), 69.
- VRIJHOF, P. (1971). Ongepubliceerde resultaten.
- WHITE, R. F. M. (1963), in A. R. KATRITZKY: 'Physical Methods in Heterocyclic Chemistry', deel II (New York), a: 131; b: 142; c: 143.
- ZOLTEWICZ, J. A. en SMITH, C. L. (1966). *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 4766.

Op verzoek van de Faculteit der Landbouwwetenschappen volgt hier een kort overzicht van mijn academische studie.

Na het behalen van het diploma gymnasium- β aan het Dr. Aletta Jacobslyceum te Hoogezand-Sappemeer in juni 1957, begon ik in datzelfde jaar de scheikunde-studie aan de Rijksuniversiteit te Groningen. Het kandidaatsexamen (letter f) werd in januari 1961 afgelegd. De studie werd vervolgd met als hoofdvak Organische Scheikunde (Prof. Dr. H. Wijnberg) en als bijvak Anorganische Scheikunde (Prof. Dr. F. Jellinek). In januari 1965 werd het doctoraal examen afgelegd. Tijdens de laatste studieperiode was ik van februari 1962 tot februari 1965 als assistent verbonden aan het Laboratorium voor Anorganische Scheikunde te Groningen.

Sinds maart 1965 was ik als wetenschappelijk medewerker werkzaam bij de Landbouwhogeschool te Wageningen, waar in het Laboratorium voor Organische Chemie onder leiding van Prof. Dr. H. J. den Hertog het onderzoek voor dit proefschrift werd verricht. Voorafgaande aan en gedeeltelijk ook tijdens het leiding geven, sedert mei 1969, aan het Propedeutisch Practicum Organische Chemie werd assistentie verleend op practica in andere studiefasen.

In januari van dit jaar trad ik in dienst van de Koninklijke Scholten-Honig N.V. te Koog aan de Zaan.

Gaarne wil ik op deze plaats allen, die hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift, danken.

In de eerste plaats gaat mijn dank daarbij uit naar Prof. Dr. H. J. den Hertog voor diens stimulerende invloed en kritiek bij de bewerking van dit proefschrift.

De leden van de staf ben ik zeer erkentelijk voor de vruchtbare discussies, die ik met hen had. Het personeel ben ik veel dank verschuldigd voor de prettige manier, waarop zij de onder hen ressorterende werkzaamheden ook voor mij verrichtten.

De hulp van mejuffrouw J. R. Deen en de heren Drs. H. N. M. van der Lans, A. van Veldhuizen en B. Zee bij de uitvoering van enkele proeven zij in dank gecomemoreerd.

Bij het vervaardigen van het manuscript was de snelle, accurate medewerking van mevrouw M. Snell, die de tekst typte, en van de heer A. Schuchhard, die de tekeningen vervaardigde, onontbeerlijk.

De IR-spectra werden opgenomen door de heren E. Vleeming en A. van Veldhuizen; de PMR-spectra door laatstgenoemde en Dr. P. Smit, die ook zijn inbreng leverde bij de interpretatie ervan. Adviezen voor de GLC-analyses waren afkomstig van de heer W. Ch. Melger en Drs. C. A. Landheer, die tevens de massaspectra opnam. De microanalyses werden uitgevoerd door de heren W. P. Combé en A. Koudijs.