Inwerking van stikstofhoudende nucleofielen op enige

^{15}N-gemerkte pyrimidine- en chinazolinederivaten

CENTRALE LANDBOUWCATALOGUS
0000 0092 0922

Dit proefschrift met stellingen van Abraham Pieter Kroon, doctorandus in de chemie, geboren te Steenwijk op 27 januari 1945, is goedgekeurd door de promotor, Dr.H.C.van der Plas, hoogleraar in de Organische Chemie.

De Rector Magnificus van de
Landbouwhogeschool
J.P.H.van der Want

Wageningen, 11 maart 1975.

NN08201, 623

A.P.Kroon

Inwerking van stikstofhoudende nucleofielen op enige ^{15}N-gemerkte pyrimidine- en chinazolinederivaten

Proefschrift
ter verkrijging van de graad van
doctor in de Landbouwwetenschappen,
op gezag van de Rector Magnificus, Dr.Ir.J.P.H.van der Want,
hoogleraar in de Virologie,
in het openbaar te verdedigen
op donderdag 15 mei 1975
des namiddags te vier uur
in de Aula van de Landbouwhogeschool te Wageningen

ISN = 104346-03

BIBLIOTHEEK
DER
LANDBOUWHOGESCHOOL
WAGENINGEN

INHOUD

		blz.
Hoofdstuk I	Inleiding	9
Hoofdstuk II	De reactie van 4-fenyl-2-halogeenpyrimidinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak	21
Hoofdstuk III	Het S_N(ANRORS)-mechanisme in de reactie van 2-gesubstitueerde 4-fenylpyrimidinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak	31
Hoofdstuk IV	De aminering van 4,6-difenyl-2-halogeenpyrimidinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak	42
Hoofdstuk V	De aminering van 2- en 4-halogeenchinazolinen	50
Hoofdstuk VI	De amino-deoxogenering van 4-chinazolinon	59
Samenvatting		63
Summary		66

Aan mijn ouders

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift, is met het experimentele gedeelte reeds behandeld in de volgende publikaties:

1. A.P.Kroon and H.C.van der Plas, "On the occurrence of the S_N(ANRORC)-mechanism in the reaction of 2-bromo-4-phenylpyrimidine with potassium amide in liquid ammonia", Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 92, 1020 (1973).

2. A.P.Kroon and H.C.van der Plas, "Reaction of 2-halogeno-4-phenylpyrimidines with potassium amide in liquid ammonia. On the possible occurrence of two S_N(ANRORC)-mechanisms", Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 111 (1974).

3. A.P.Kroon and H.C.van der Plas, "On the occurrence of the S_N(ANRORC)-mechanism in the amination of 2-halogeno-4,6-diphenylpyrimidines and 2-chloro- and 4-chloro-quinazolines", Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 227 (1974).

4. A.P.Kroon and H.C.van der Plas, "ANRORC-mechanism in the amino-deoxogenation of oxoheterocycles with phenyl phosphorodiamidate", Tetrahedron Letters (1974), 3201.

5. A.P.Kroon, H.C.van der Plas and G.van Garderen, "On the occurrence of an S_N(ANRORC)-mechanism in the amination of 2-substituted 4-phenylpyrimidines with potassium amide in liquid ammonia", Recl.Trav. Chim. (Pays-Bas) 93, 325 (1974).

Kroon

NNK201, 623

STELLINGEN

I

Dat het optreden van een sterisch effect als verklaring kan dienen voor de lagere reactiviteit van 3-amino- en 3-hydroxybenzo[f]chinazoline t.o.v. 1-amino- en 1-hydroxybenzo[f]chinazoline in de Chichibabin-amineringsreactie voor de vorming van de overeenkomstige 1-amino- resp. 3-aminoverbindingen is in tegenspraak met de experimenten.

A.Rosowsky, N.Papathanasopoulos en E.J.Modest,
J.Heterocyclic Chem. 9, 1449 (1972).

II

De door Song et al. toegepaste formulering voor de afhankelijkheid van de donor-fluorescentiepolarisatie van de acceptorconcentratie in een viskeuze oplossing is aan bedenkingen onderhevig.

P.S.Song, Th.A.Moore en W.E.Kurtin,
Zeitschrift für Naturforschung 27(b), 1011 (1972).

III

Dat de omzetting van orthochloor- en orthobroom-α-fenylkaneelzuur in het 9-fenanthreencarbonzuur o.i.v. kaliumamide in vloeibare ammoniak niet via een mechanisme kan verlopen waarbij additie van het amide-ion aan de ethyleenband als eerste stap optreedt, wordt door Kessar et al. onvoldoende aangetoond.

S.V.Kessar, S.Narula, S.S.Gandhi en U.K.Nadir,
Tetrahedron Letters (1974), 2905.

IV

Shwartsberg en Vasilevskii hebben de structuur van 5-aminomethyl-4-ethynyl-1,3-dimethylpyrazool onvoldoende bewezen.

M.S.Shwartsberg en S.F.Vasilevskii,
Bull.Acad.Sci.USSR, Div.Chem.Sci. (1973), 2125.

V

Abramovitch en Takaya hebben onvolledig aangetoond dat het bij de bestraling van N-fenylsulfonylpyrimidiniumylide gevormde fenylsulfonamide ontstaat via een triplet intermediair en het gevormde N-fenylsulfonyl-1,2-diazepine via een aangeslagen singulet grondtoestand.

R.A.Abramovitch en T.Takaya,
J.Org.Chem. 38, 3311 (1973).

VI

De gelijkstelling door Abramzon van de oppervlaktespanning γ aan de intermoleculaire vrije energie van interactie in een oppervlaktelaag met een dikte van 5 à 6 Å is aan bedenkingen onderhevig.

A.A.Abramzon,
Russ.J.Phys.Chem. 47, 536 (1973).

VII

Het mechanisme van de isomerisatie van 3[2'-carboxyfenyl]-keteenimine in homoftaalimide o.i.v. base zoals voorgesteld door Karnik en Usgaonkar is onvoldoende gefundeerd.

S.Karnik en R.N.Usgaonkar, Current Science 43(2), 43 (1974);
F.M.Menger, T.E.Thanos en J.L.Lynn, J.Org.Chem. 39, 1771 (1974).

VIII

De door Walser et al. voorgestelde O-acylering van 4-(2'-fluorfenyl)-chinazoline-3-oxide als activerende stap in het cyclisatiemechanisme voor de vorming van 12b-acetoxy-12bH-[1,2]benzisoxazool[2,3c]-chinazoline is aanvechtbaar.

A.Walser, T.Flynn en R.I.Fryer,
J.Heterocyclic Chem. 11, 885 (1974).

IX

Het inpolderen van de Markerwaard kan tot gevolg hebben dat een niet gering aantal arbeidskrachten nodig zal zijn om de schade in Noord-Holland, veroorzaakt door het inklinken van de grond, teniet te doen.

Proefschrift van A.P.Kroon
Wageningen, 15 mei 1975

HOOFDSTUK I

I.1. Inleiding

Gedurende een reeks van jaren wordt in het Laboratorium voor Organische Chemie te Wageningen onderzoek verricht naar het gedrag van azahetero-arylhaliden bij inwerking van sterke basen. Met name is het gedrag van derivaten van pyridine en pyrimidine t.o.v. vloeibare ammoniak, kaliumamide[1], lithiumpiperidide[2] en kalium-t-butoxide[3] uitvoerig bestudeerd. Deze twee ringsystemen komen wijdverbreid in de natuur voor en spelen in verschillende fysiologische processen een grote rol; een vermeerdering van fundamentele kennis kan ons inzicht in deze processen - vaak van nucleofiele aard - vergroten.

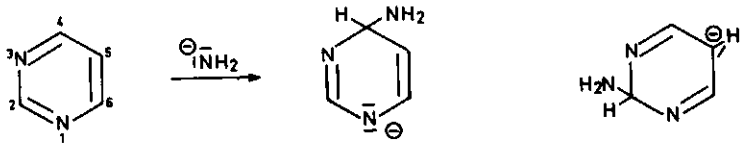
De resultaten van het onderzoek in Wageningen tonen duidelijk aan dat halogeenpyridinen in reacties met sterke basen vooral nucleofiele substituties ondergaan. De halogeenpyrimidinen daarentegen blijken veelal geneigd tot een reactie waarbij de ring wordt geopend; er wordt dan een open-ketenprodukt gevormd, dat ofwel stabiel is en dus als een eindprodukt van de reactie kan worden geïsoleerd[4], of verder reageert in het reactiemilieu. Hierbij kan in principe een nieuw ringsysteem [5,6,23] dan wel het oorspronkelijke ringsysteem [7,8] worden gevormd.

Daar het in dit proefschrift beschreven onderzoek vooral gericht is op de bestudering van het gedrag van 2-halogeenpyrimidinen en in dit onderzoek ringopeningsreacties ingeleid door een additie van het nucleofiel aan de pyrimidinekern centraal staan, is in het hierna volgende overzicht in het bijzonder aandacht geschonken aan hetgeen in de literatuur over addities van stikstofhoudende nucleofielen aan pyrimidine en halogeendiazahetero-aromaten bekend is.

I.2. Additiereacties aan pyrimidine en pyrimidiniumzouten

Het belangrijke structuurkenmerk van pyrimidine (1.1), nl. de aanwezigheid van twee stikstofatomen die metastandig zijn t.o.v. elkaar, is er de oorzaak van dat dit molecule vrij reactief is bij inwerking van

nucleofiele reagentia. De koolstofatomen C_2 en $C_{4(6)}$ gelegen naast een stikstofatoom zijn reactiever dan C_5, daar de azomethinebindingen in pyrimidine door de verlaging van de delokalisatiegraad der π-elektronen duidelijk het karakter van een dubbele band vertonen. Dat de reactiviteit van het C_4-atoom groter is dan die van het C_2-atoom blijkt uit de zeer selectieve vorming van het $\sigma(C_4\text{-}NH_2)$-complex (1.2) met KNH_2. Het ^{1}H-NMR spectrum van een oplossing van pyrimidine in KNH_2/NH_3 toont aan dat zich in deze oplossing uitsluitend het anion (1.2) bevindt[9]. Dit is vooral gebaseerd op het feit dat de H-atomen van de ring, met name H_4, bij een aanzienlijk hoger veld liggen dan bij het pyrimidine zelf en dat bovendien het H_4-atoom als een tripletsignaal in het spectrum aanwezig is.



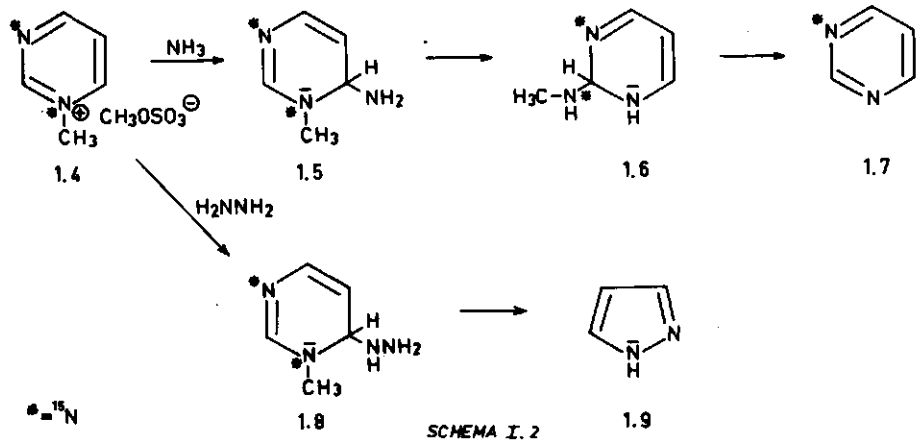
1.1 1.2 1.3

SCHEMA I.1

De grote reactiviteit van de C_4-positie t.o.v. de C_2-positie[10] kan verklaard worden doordat de parachinoïde grensstructuur (1.2) van het C_4-adduct een grotere bijdrage levert tot de stabiliteit dan de overeenkomstige grensstructuur (1.3) van het C_2-NH_2 adduct[11]. In het laatste geval ontstaat er nl. een elektronenoverschot op een koolstofatoom. Dat de neiging tot adductvorming te danken is aan de extra activerende werking van het tweede stikstofatoom blijkt wel uit het feit dat pyridine onder dezelfde omstandigheden geen adduct geeft[9]. Interessant is echter dat chinoline en isochinoline, verbindingen waarin de heterocyclische kern vergeleken met pyridine een aanzienlijk hogere reactiviteit t.o.v nucleofielen bezit door de aanwezigheid van de naastliggende benzeenkern, wél adducten met kaliumamide vormen[12].

Gevonden is dat pyrimidine in vloeibare ammoniak geen adduct vormt,

pyrimidiniumzouten daarentegen wel. Het C_6-NH_2 adduct (1.5), verkregen in de reactie van N-methylpyrimidinium methylsulfaat (1.4) met vloeibare ammoniak, is m.b.v. ^{1}H-NMR spectroscopie aangetoond[13]. In tegen-



SCHEMA I.2

stelling tot (1.2) is (1.5) minder stabiel daar na enige tijd uit het reactiemengsel pyrimidine kan worden geïsoleerd. Gaat men uit van met ^{15}N dubbelgemerkt substraat, dan blijkt het gevormde pyrimidine nog slechts één ^{15}N-isotoop te bevattten. Dit wijst er op dat (1.5) een ringopening ondergaat, waarna door ringsluiting tot (1.6) en verlies van methylamine het pyrimidine (1.7) wordt gevormd (zie schema I.2.). Een zelfde demethyleringsreactie werd gevonden bij inwerking van vloeibare ammoniak op 1,2-dimethyl-, 1,4,6-trimethyl-, en 1,2,4,6-tetramethylpyrimidiniumjodide.

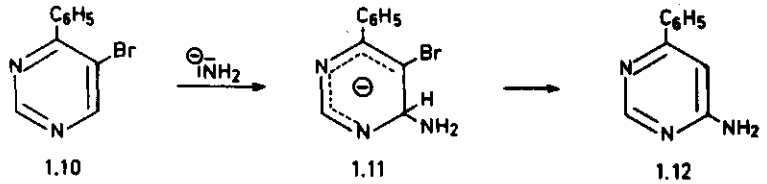
De toename van de reactiviteit t.o.v. nucleofiele reagentia door quaternisering van een stikstofatoom komt ook duidelijk naar voren in de volledige omzetting van chinolinium- en isochinoliniumzouten in een covalent σ-adduct bij inwerking van vloeibare ammoniak[14]. Deze adducten zijn echter stabiel.

Onlangs kon m.b.v. ^{1}H-NMR spectroscopie worden aangetoond dat hydrazine met het pyrimidiniumzout (1.4) bij lage temperatuur (-20°C) gemakkelijk het C_6-additiecomplex (1.8) kan vormen[15]. Dit additiecomplex is echter minder stabiel zoals blijkt uit het feit dat reeds bij

ca. 45°C vorming van pyrazool (1.9) optreedt[16]. Het is duidelijk dat ook hier een proces van ringopening en ringsluiting een rol speelt.

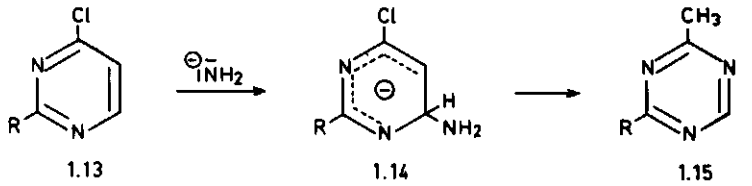
I.3. Additiecomplexen aan halogeendiaza-aromaten

In verschillende gevallen is het mogelijk gebleken om in oplossingen van halogeendiaza-aromaten in KNH_2/NH_3 additiecomplexen van amide-ionen met halogeenpyrimidinen aan te tonen m.b.v. ^{1}H-NMR en ^{13}C-NMR spectroscopie. Een belangrijke voorwaarde voor een goede meting is echter wel dat de levensduur van het complex lang genoeg is en deze dus niet snel verder reageert. Zo kon het C_6-NH_2 adduct (1.11) van 5-broom-4-fenylpyrimidine (1.10), een verbinding welke met kaliumamide in vloeibare ammoniak langzaam 6-amino-4-fenylpyrimidine (1.12) vormt[17], aangetoond worden[18]. Deze adductvorming op C_6 is ook gevonden bij andere 4-gesubstitueerde 5-broompyrimidinen. Interessant is daarbij dat wanneer zich op C_4 een substituent bevindt die een "zuur" waterstofatoom bevat,



SCHEMA I.3

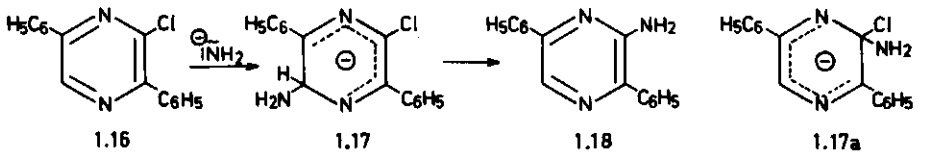
zoals bv. de methylaminogroep, er geen additie van het amide-ion optreedt, maar deprotonering van de C_4-substituent. De negatieve lading in het gevormde anion zal zich nl. door mesomerie gedeeltelijk over de pyrimidinekern verspreiden, hetgeen de adductvorming met het amide-ion bemoeilijkt. Een overeenkomstig gedrag werd waargenomen bij 2-gesubstitueerde 4-chloorpyrimidinen (1.13). Van deze verbindingen is reeds lange tijd bekend dat bij reactie met kaliumamide in vloeibare ammoniak naast de overeenkomstige 4-aminoverbinding het 2-gesubstitueerde 4-methyl-s-triazine (1.15) wordt gevormd[19]. Teneinde de vorming van de laatste verbinding te verklaren, werd een C_6-NH_2 adduct (1.14) voor-



SCHEMA I.4

gesteld, waaruit door ringopening en ringsluiting de s-triazineverbinding kan ontstaan[20]. Het gepostuleerde C_6-NH_2 adduct kon onlangs m.b.v. ^{1}H-NMR en ^{13}C-NMR spectroscopie worden aangetoond[21].

Dat de vorming van σ-additiecomplexen zich niet beperkt tot het systeem van de pyrimidinering is zeer onlangs gevonden bij de bestudering van de aminering van 2-chloor-3,6-difenylpyrazine (1.16) m.b.v.

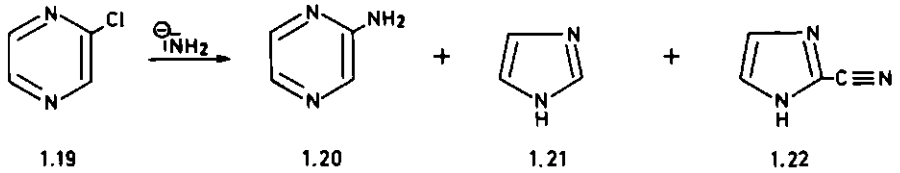


SCHEMA I.5

kaliumamide. ^{1}H-NMR metingen, verricht in het reactiemengsel, lieten zien dat hierin uitsluitend het C_5-NH_2 adduct (1.17) aanwezig is[22]. Hoe uit dit σ-adduct het eindprodukt, nl. 2-amino-3,6-difenylpyrazine (1.18) wordt gevormd is nog niet geheel duidelijk. Verondersteld wordt dat (1.17) in een kinetisch bepaalde reactiestap ontstaat en dat de vorming van het adduct (1.17a), vereist voor de vorming van (1.18), een thermodynamisch proces is.

Bovenstaande voorbeelden illustreren de grote betekenis van de NMR-spectroscopie voor de meting van intermediaire σ-complexen. Hierdoor is het mogelijk geworden een duidelijker inzicht te verkrijgen in het verloop van bovengenoemde reacties. Vaak echter moet ter verklaring van een bepaald reactiemechanisme een adduct worden aangeno-

men waarvan het niet mogelijk is dit op directe wijze aan te tonen, aangezien het adduct zeer instabiel is en snel verder reageert. Zo moet in de reactie van 2-chloorpyrazine (1.19) met kaliumamide in vloeibare ammoniak, waarin naast 2-aminopyrazine (1.20) twee ringcontractiepro-



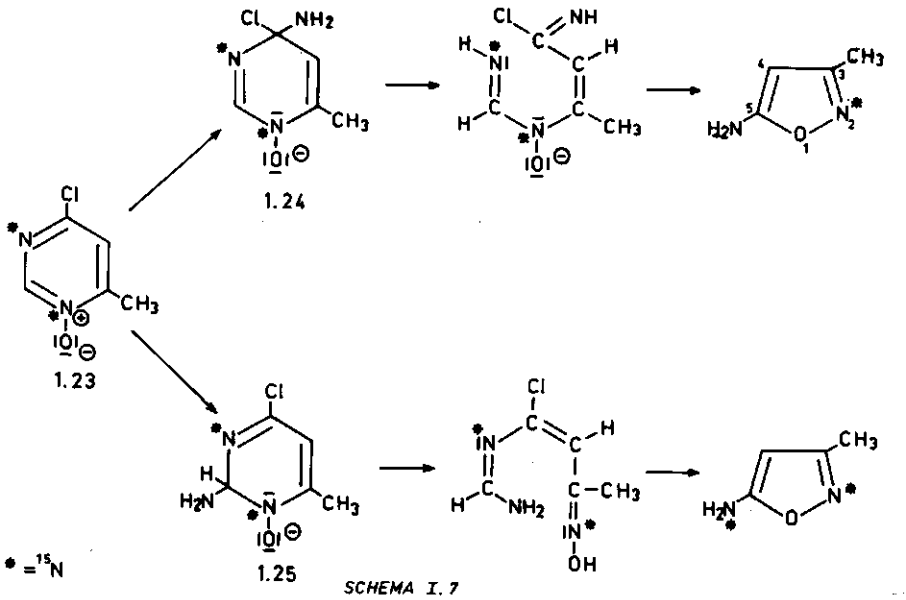
SCHEMA I. 6

dukten ontstaan, te weten imidazool (1.21) en 2-cyaanimidazool (1.22), op grond van resultaten verkregen bij de reactie van ^{15}N- en ^{14}C-gemerkte chloorpyrazinen worden aangenomen dat de ringcontractieprodukten worden gevormd via een adduct, dat ontstaat door additie van het amide-ion aan C_3[23]. Dit adduct blijkt echter niet stabiel genoeg te zijn om meting m.b.v. ^1H-NMR spectroscopie mogelijk te maken. Eveneens zijn in de reactie van 2-chloorchinoxaline met kaliumamide, waarbij o.a. benzimidazool ontstaat[24], geen spectroscopische bewijzen voor een σ-adduct verkregen, hoewel ter verklaring van het produkt een initiële vorming van het C_3-NH_2 adduct moet worden aangenomen.

Ook met ^1H-NMR onderzoek van de reactie van 4-chloor-6-methylpyrimidine-N-oxide waarbij naast het normale amino-dehalogeneringsprodukt het 5-amino-3-methylisoxazool ontstaat, heeft men nooit de vorming van σ-adducten kunnen aantonen, hoewel op grond van een uitgebreid onderzoek met ^{15}N-verrijkt 4-chloor-6-methyl-[1(3)-^{15}N]-pyrimidine-N-oxide (1.23) kon worden vastgesteld dat de isoxazoolvorming enerzijds moet verlopen volgens een mechanisme waarin primair een C_4-NH_2 adduct (1.24) wordt gevormd, en anderzijds volgens een mechanisme waarin allereerst een C_2-NH_2 adduct (1.25) ontstaat[25] (zie schema (I.7.).

Hoewel bovengenoemde adducten (1.24) en (1.25) op goede gronden gepostuleerd kunnen worden als intermediairen, zijn ze echter niet

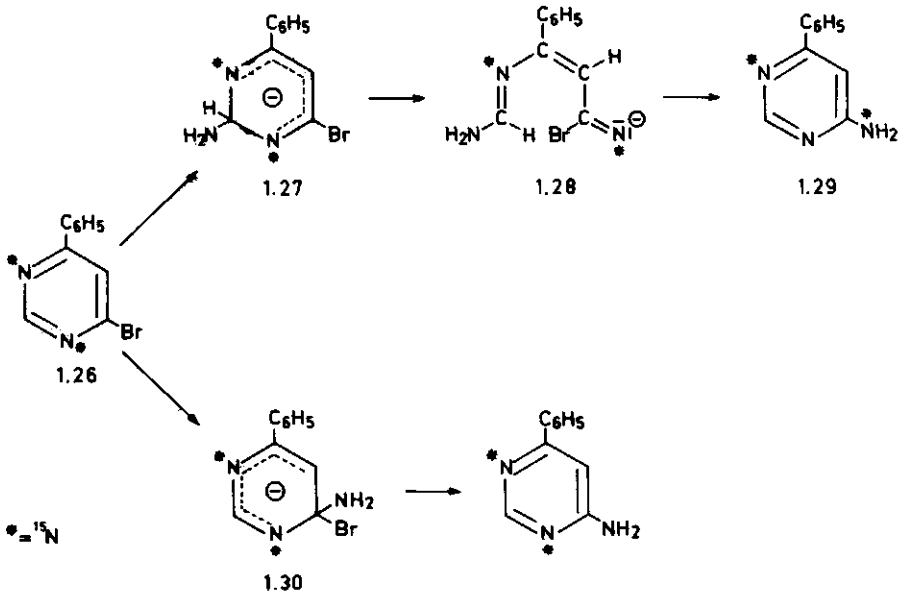
stabiel genoeg om spectroscopisch te kunnen worden aangetoond.



SCHEMA I.7

I.4. Het S_N(ANRORS)-mechanisme

Een zeer karakteristieke nucleofiele substitutiereactie die enige jaren geleden in dit laboratorium is ontdekt bij reacties van 4-halogeenpyrimidinen is die, waarbij de vervanging van een substituent door een aminogroep o.i.v. kaliumamide in vloeibare ammoniak plaatsvindt op een wijze waarbij het stikstofatoom van de aminogroep niet afkomstig is van het amide-ion maar van de ringstikstof uit de kern. Het mechanisme dat deze substituties verklaart, werd voor het eerst aangetoond bij de aminering van 4-broom-6-fenyl-[1(3)-^{15}N]-pyrimidine (1.26) met KNH_2/NH_3[26]. In korte tijd is in deze reactie alle substraat omgezet in 4-amino-6-fenylpyrimidine waarbij een deel van de ^{15}N uit de kern wordt aangetroffen in de aminogroep. In het mechanisme dat voor deze amino-dehalogenering werd opgesteld, wordt vorming van een C_2-NH_2 adduct (1.27) beschouwd als de eerste stap van de reactie.



SCHEMA I. 8

Na ringopening ontstaat het open-ketenintermediair (1.28) dat ringsluiting kan geven tot (1.29) door aanval van het vrije elektronenpaar van de aminogroep op de imidoylgroep. Dit mechanisme wordt kortweg aangeduid met S_N(ANRORS)-mechanisme waarbij de letters A, N, R, O, R en S staan voor de afkortingen: Additie, Nucleofiel, Ring-Opening, Ring-Sluiting. De amino-dehalogeneringen verlopen bij de 4-X-6-fenylpyrimidinen (X=F, Cl, Br) voor een hoog percentage (> 70%) volgens dit S_N(ANRORS)-mechanisme[27]. Het resterende gedeelte wordt via het klassieke S_N(AE)-mechanisme gevormd. In dit laatste mechanisme heeft adductvorming plaats op hetzelfde C-atoom als dat waaraan het halogeenatoom bevestigd is (zie 1.30), waarna afsplitsing van het halogeenion optreedt.

Het S_N(ANRORS)-mechanisme blijkt vrij algemeen op te treden bij amineringen van gesubstitueerde diazahetero-aromaten. De omzetting van 2-chloorpyrazine (1.19) met kaliumamide in vloeibare ammoniak in 2-aminopyrazine (1.20) vindt voor 100% plaats volgens dit mechanisme[28].

Dit blijkt niet het geval bij 2-broompyridine; deze verbinding reageert in 't geheel niet volgens een S_N(ANRORS)-proces[29]. Het pyridinemolecule is kennelijk niet in staat een adduct te vormen met het amide-ion aan een ongesubstitueerd C-atoom. Dit is in overeenstemming met de waarneming dat pyridine in vloeibare ammoniak met kaliumamide geen meetbaar adduct oplevert. 3-Broomisochinoline echter reageert met kaliumamide op een wijze, waarbij het stikstofatoom uit de kern voor een deel in de gevormde 3-aminogroep terechtkomt. Ook hier zal dus een S_N(ANRORS)-mechanisme op moeten treden[30].

I.5. Doel en opzet van het onderzoek

Toen aangetoond was dat het S_N(ANRORS)-mechanisme een belangrijke rol kan spelen in de aminering van halogeenazahetero-aromaten, werden we geïnteresseerd in de mogelijkheid of dit mechanisme zou kunnen optreden in de aminering van een aantal 2-halogeenpyrimidinen, met name 4-fenyl- en 4,6-difenyl-2-halogeenpyrimidinen en 2-halogeen-4-fenylchinazolinen.

Het onderzoek dat hieruit voort kwam werd in een later stadium uitgebreid met de bestudering van reacties van substraten met andere substituenten dan halogeenatomen, met het doel een antwoord te krijgen op de vraag wat de invloed is van de substituent op het voorkomen van dit S_N(ANRORS)-mechanisme.

Teneinde het optreden van σ-adducten te kunnen signaleren werden ^{1}H-NMR metingen uitgevoerd met enige 2-gesubstitueerde 4-fenylpyrimidinen. Verder werden pogingen in het werk gesteld eventuele openketenintermediairen te isoleren.

In hoofdstuk II zal de aminering worden besproken van de 2-halogeen-4-fenylpyrimidinen. In hoofdstuk III komt de invloed van de verschillende substituenten op de 2-positie op het verloop van de aminering aan de orde. Als 2-substituenten werden gekozen groepen met een zeer uiteenlopend karakter (X=SCH_3, SO_2CH_3, SC_6H_5, $SO_2C_6H_5$, CN, SCN en $^{\oplus}N(CH_3)_3$). In hoofdstuk IV wordt de invloed van sterische belemmering behandeld op het verloop van de amineringsreactie in 2-halogeen-4,6-difenylpyrimidinen, terwijl in hoofdstuk V aandacht wordt besteed aan de

aminering van gesubstitueerde chinazolinen, zowel met KNH_2/NH_3 als met ethanol/NH_3. In hoofdstuk VI worden de resultaten besproken van het onderzoek naar het optreden van het S_N(ANRORS)-mechanisme in amineringsreacties die verlopen met behulp van het fenylfosforodiamidaat. Als voorbeeld is gekozen de amino-deoxogenering van 4-chinazolinon.

Literatuur

1. H.Boer en H.J.den Hertog, Tetrahedron Letters (1969), 1943.
2. H.N.M.van der Lans en H.J.den Hertog, Tetrahedron Letters (1973), 1887.
3. W.J.van Zoest en H.J.den Hertog, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 166 (1974).
4. H.C.van der Plas en A.Koudijs, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 89, 129 (1970).
5. a. H.C.van der Plas en H.Jongejan, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 89, 680 (1970).
   b. H.C.van der Plas, H.Jongejan, G.Geurtsen en M.C.Vollering, Recl. Trav.Chim. (Pays-Bas) 90, 1246 (1971).
   c. H.C.van der Plas en H.Jongejan, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 91, 336 (1972).
6. a. H.W.van Meeteren, H.C.van der Plas en D.A.de Bie, Recl.Trav. Chim. (Pays-Bas) 88, 728 (1969).
   b. H.W.van Meeteren en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 87, 1089 (1968).
7. J.Goerdeler en W.Roth, Ber. 96, 534 (1963).
8. H.C.van der Plas en A.Koudijs, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 92, 711 (1973).
9. J.A.Zoltewicz en L.S.Helmick, J.Amer.Chem.Soc. 94, 682 (1972).
10. N.B.Chapman en C.W.Rees, J.Chem.Soc. (1954), 1190.
11. R.G.Shepherd en J.L.Fedrick, Advances in Heterocyclic Chemistry, deel 4, blz. 180 (1965).
12. J.A.Zoltewicz, L.S.Helmick, T.M.Oestreich, R.W.King en P.E.Kandetzki, J.Org.Chem. 38, 1947 (1973).
13. E.A.Oostveen, H.C.van der Plas en H.Jongejan, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 114 (1974).

14. J.A.Zoltewicz, T.M.Oestreich, J.K.O'Halloran en L.S.Helmick, J. Org.Chem. 38, 1951 (1973).

15. M.Brouwer en H.C.van der Plas: ongepubliceerde resultaten.

16. H.C.van der Plas en H.Jongejan, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 87, 1065 (1968).

17. a. H.C.van der Plas en G.Geurtsen, Tetrahedron Letters (1964), 2093.

    b. H.C.van der Plas, P.Smit en A.Koudijs, Tetrahedron Letters (1968), 9.

18. J.P.Geerts, C.A.H.Rasmussen, H.C.van der Plas en A.van Veldhuizen, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 231 (1974).

19. H.C.van der Plas, B.Haase, B.Zuurdeeg en M.C.Vollering, Recl.Trav. Chim. (Pays-Bas) 85, 1101 (1966).

20. H.W.van Meeteren en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 86, 15 (1967).

21. a. J.P.Geerts, H.C.van der Plas en A.van Veldhuizen, Recl.Trav. Chim. (Pays-Bas) 92, 1232 (1973).

    b. J.P.Geerts, H.C.van der Plas en A.van Veldhuizen, Recl.Trav. Chim. (Pays-Bas) 94, (1975).

22. P.J.Lont, H.C.van der Plas en A.van Veldhuizen, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 92, 708 (1973).

23. a. P.J.Lont, H.C.van der Plas en E.Bosma, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 91, 1352 (1972).

    b. P.J.Lont en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 92, 311 (1973).

24. P.J.Lont en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 91, 850 (1972).

25. a. R.Peereboom, H.C.van der Plas en A.Koudijs, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 58 (1974).

    b. R.Peereboom en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93 277 (1974).

26. J.de Valk en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 90 1239 (1971).

27. J.de Valk en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 91, 1414 (1972).

28. P.J.Lont, H.C.van der Plas en A.J.Verbeek, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 91, 949 (1972).

29. H.J.den Hertog, H.Boer, J.W.Streef, F.C.A.Vekemans en W.J.van Zoest, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 195 (1974).
30. G.M.Sanders, M.van Dijk en H.J.den Hertog, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 198 (1974).

HOOFDSTUK II

De reactie van 4-fenyl-2-halogeenpyrimidinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak

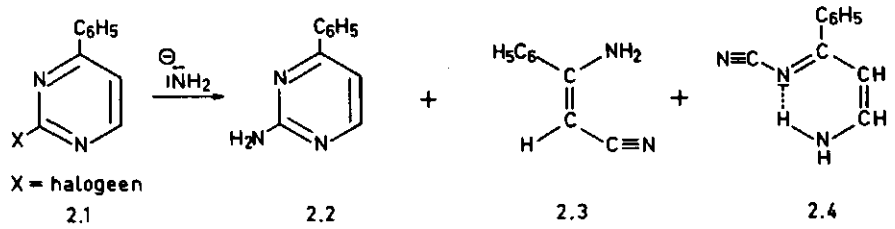
II.1. Inleiding

Zoals in het literatuuroverzicht reeds vermeld, is sinds kort bekend dat bij de aminering van 6-fenyl-4-X-pyrimidinen (X=F, Cl, Br) met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij -75°C[1,2] het grootste deel van het gevormde 4-amino-6-fenylpyrimidine ontstaat volgens een mechanisme waarin als essentiële stappen achtereenvolgens een additiereactie van het nucleofiel, ringopening en ringsluiting optreden [S_N(ANRORS)-mechanisme]. In tegenstelling tot het S_N(AE)-mechanisme waarin de initiële aanval van het amide-ion plaatsvindt op het koolstofatoom waaraan het halogeenatoom gehecht is, wordt in het bovenvermelde S_N(ANRORS)-mechanisme de substitutie ingeleid door een aanval van het amide-ion op het C_2-atoom. Verbreking van de N_3 - C_2 band leidt tot de vorming van een open-ketenprodukt dat door een additie van de aminogroep aan de drievoudige koolstof-stikstofband uiteindelijk het 4-amino-6-fenylpyrimidine levert (zie schema I.8). Bewijs voor dit mechanisme is op fraaie wijze geleverd door de reactie met 6-fenyl-4-halogeen-[1(3)-^{15}N]-pyrimidine te onderzoeken, waarbij werd vastgesteld dat in de gevormde aminoverbinding de aminogroep met ^{15}N was gemerkt.

Dit resultaat gaf ons aanleiding om na te gaan of het S_N(ANRORS)-mechanisme ook in nucleofiele substituties van op andere plaatsen gesubstitueerde halogeenpyrimidinen kan optreden. Onze keuze viel op de 4-fenyl-2-halogeenpyrimidinen[3,4] daar deze verbindingen het voordeel hebben boven de 6-fenyl-4-halogeenpyrimidinen dat de competitieve vorming van een 6-fenyl-4,5-didehydropyrimidine nu niet meer kan plaatsvinden, waardoor de interpretatie van de verkregen gegevens eenvoudiger wordt.

Alle 4-fenyl-2-halogeenpyrimidinen (2.1, X=F, Cl, Br, I) blijken in een redelijke opbrengst bij -75°C in het 2-amino-4-fenylpyrimidine (2.2) te kunnen worden omgezet bij een reactietijd van 30 min. Tevens kan in

alle gevallen een kleine hoeveelheid (6-10%) 3-amino-3-fenylacrylonitril (2.3) worden geïsoleerd. Bij een zeer korte reactietijd (enige minuten) wordt het tamelijk instabiele (3-amino-1-fenylallylideen)cyaanamide (2.4) geïsoleerd.



SCHEMA II.1

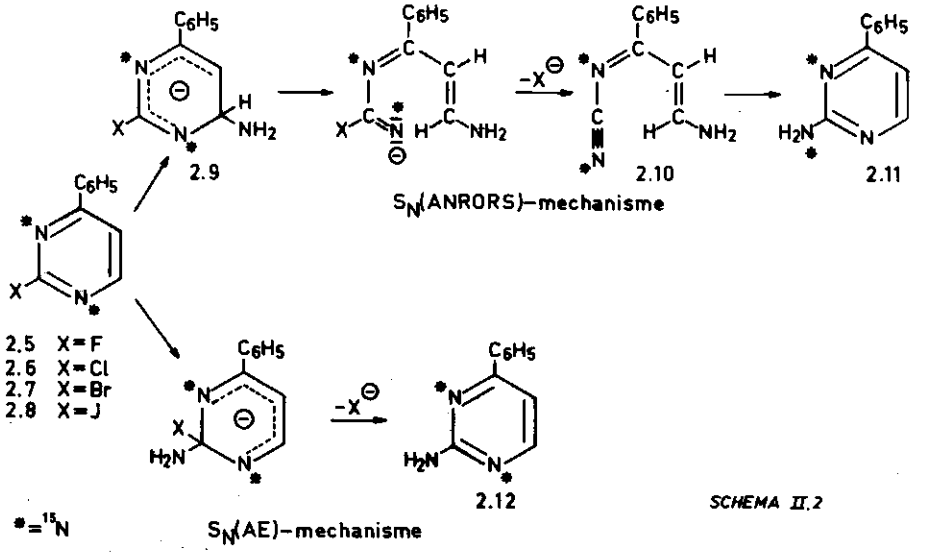
Allereerst zal in II.2. het mechanisme van de vorming van 2-amino-4-fenylpyrimidine worden besproken, vervolgens in II.3. de vorming van het 3-amino-3-fenylacrylonitril. Tenslotte zal in II.4. de synthese van de uitgangsstoffen behandeld worden.

II.2. Mechanisme van de vorming van 2-amino-4-fenylpyrimidine

Zoals reeds eerder opgemerkt, kunnen in eerste instantie voor de vorming van de aminoverbinding uit (2.1, X=halogeen) twee mechanismen worden gedacht, nl. het S_N(AE)- en het S_N(ANRORS)-mechanisme. Om te kunnen bepalen welk van deze twee mechanismen optreedt, of indien beide optreden de verhouding waarin, werden de amineringen uitgevoerd met ^{15}N-gemerkte verbindingen, en wel met de 4-fenyl-2-halogeen-$\left[1,3-^{15}N\right]$-pyrimidinen (2.5-2.8), verbindingen dus waarin beide N-atomen van de ring gemerkt zijn.

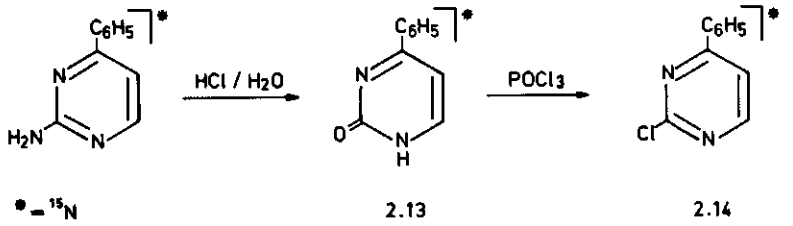
In geval dat het S_N(ANRORS)-mechanisme optreedt, zal als eerste van de onderscheiden reactiestappen vorming van het C_6-NH_2 adduct (2.9) plaatsvinden. De ring in dit adduct kan vervolgens openen, hetgeen leidt tot de vorming van een imidoylhalogenide waaruit de cyaanaminoverbinding (2.10) wordt gevormd; deze verbinding kan door additie van de aminogroep aan de drievoudige C≡N-band sluiten tot (2.11). Het is duidelijk dat de volgens dit mechanisme gevormde aminoverbinding slechts één ^{15}N-isotoop

in de kern heeft. Indien de amino-dehalogenering echter verloopt via het S_N(AE)-mechanisme zullen in het aminoprodukt beide stikstofatomen in de kern nog gemerkt zijn met ^{15}N, zoals weergegeven in (2.12.)



SCHEMA II.2

Teneinde vast te stellen of de pyrimidinekern in de gevormde aminoverbinding een hoeveelheid ^{15}N heeft verloren, werd de geïsoleerde aminoverbinding gehydrolyseerd met gec. HCl tot het 2-pyrimidinon (2.13), en werd deze verbinding vervolgens omgezet in de 2-chloorverbinding (2.14) m.b.v. fosforylchloride.



SCHEMA II.3

Door meting van de intensiteiten van de M en M+2 pieken in de massaspectrometer van de uitgangsstoffen (2.5-2.8) en van de chloorverbinding (2.14) kan de afname van het ^{15}N-gehalte in de kern bepaald worden en

daarmede berekend worden hoeveel procent van het substraat tijdens de reactie via ringopening heeft gereageerd.

Tabel II.1.[a]

Resultaten van de ^{15}N-metingen van (2.5-2.8) en van (2.14)

Substraat 2-X-4-C_6H_5-[1,3-^{15}N]-pyrimidine	Reactie-temp. °C	%-^{15}N-verrijking in substraat	%-^{15}N-verrijking in (2.14)	%-S_N(ANRORS)-mechanisme
(2.5) X=F	-75	6.0	1.1	82[b]
(2.6) X=Cl	-75	6.0	0.7	88[b]
(2.6) X=Cl	-33	6.0	0.6	90
(2.7) X=Br	-75	6.0	0.7	88[b]
(2.8) X=I	-75	6.0	1.6	73

[a]Alle ^{15}N-bepalingen werden verricht door meting van M+2/M.
[b]Dit experiment werd in duplo uitgevoerd.

Uit de gevonden waarden (tabel II.1.) blijkt dat de fluor- en joodverbinding iets gemakkelijker via het additie-eliminatiemechanisme reageren dan de broom- en chloorverbinding. Voor de fluorverbinding hoeft dit geen verwondering te wekken aangezien bekend is dat juist in geactiveerde halogeenaromaten zoals b.v. 2,4-dinitro-1-halogeenbenzenen, het fluoratoom aanzienlijk sneller volgens een S_N(AE)-proces wordt gesubstitueerd door nucleofielen (waarvan het basisatoom behoort tot de eerste reeks van het periodiek systeem) dan de andere halogenen[5]. De reden, waarom de joodverbinding meer dan de andere halogeenverbindingen geneigd is tot een S_N(AE)-proces is niet geheel duidelijk. De moeilijkheid is dat niet kan worden uitgesloten dat de joodverbinding voor een deel volgens een radicaalmechanisme reageert, hetgeen betekent dat het percentage van de joodverbinding dat volgens een S_N(ANRORS)-mechanisme wordt geamineerd, kan worden beïnvloed[6].

De resultaten van de amineringsreactie van de 4-fenyl-2-halogeenpyrimidinen zijn in overeenstemming met die verkregen bij de 6-fenyl-4-halogeenpyrimidinen (F, Cl, Br, resp. 73%, 93%, 83% opensplitsing).

Alleen de 2-joodverbinding laat echter een duidelijk hoger percentage voor het optreden van het S_N(ANRORS)-mechanisme zien dan de overeenkomstige 4-joodverbinding (6-fenyl-4-joodpyrimidine: 13%). Het kon waarschijnlijk worden gemaakt m.b.v. deuteriumexperimenten[2], dat de 4-joodverbinding voor een groot deel via een intermediair 4,5-didehydropyrimidine reageert. Dit proces kan echter zoals reeds eerder opgemerkt, bij het 4-fenyl-2-joodpyrimidine niet optreden.

Het hoge percentage volgens welk het S_N(ANRORS)-proces voor de aminodehalogenering verloopt bij alle 4-fenyl-2-halogeenpyrimidinen, is een aanwijzing dat adductvorming aan het C_6-atoom bijzonder gunstig is vergeleken met de additie op het C_2-atoom. De verhoogde reactiviteit op het C_6-atoom t.o.v. die op het C_2-atoom is in overeenstemming met hetgeen in de literatuur bekend is[7] en wordt door de experimentele resultaten[8] van NMR-metingen over de vorming van adducten van amide-ionen aan pyrimidinen bevestigd.

Verhoging van de temperatuur van de amineringsreactie van (2.1.) (X=Cl) van -75°C naar -33°C blijkt geen invloed te hebben op de verhouding van de beide competitieve amineringsprocessen. De open-ketenverbindingen (2.3) en (2.4) kunnen nu echter niet meer worden geïsoleerd.

De mogelijkheid dat de verbindingen (2.5-2.8) reeds door vloeibare ammoniak in de 2-aminoverbinding worden omgezet, is nader onderzocht. Gevonden werd echter dat de meest reactieve verbinding in deze serie, n.l. 4-fenyl-2-fluorpyrimidine, met vloeibare ammoniak bij -75°C gedurende 30 min. vrijwel geen reactie geeft. Tevens werd nagegaan of de aanwezigheid van het ^{15}N-isotoop in de aminogroep van het amineringsprodukt zou kunnen worden verklaard door het optreden van een ringopenings- en ringsluitingsreactie in primair gevormd 2-amino-4-fenyl-[1,3-^{15}N]-pyrimidine. Behandeling van deze verbinding - verkregen door de reactie van 2-chloor-4-fenyl-[1,3-^{15}N]-pyrimidine met ammoniak in ethanol - met kaliumamide in vloeibare ammoniak gaf echter in kwantitatieve opbrengst het 2-amino-4-fenyl-[1,3-^{15}N]-pyrimidine terug. Geen enkele aanwijzing kon worden gevonden voor de aanwezigheid van ^{15}N in de amino-

groep.

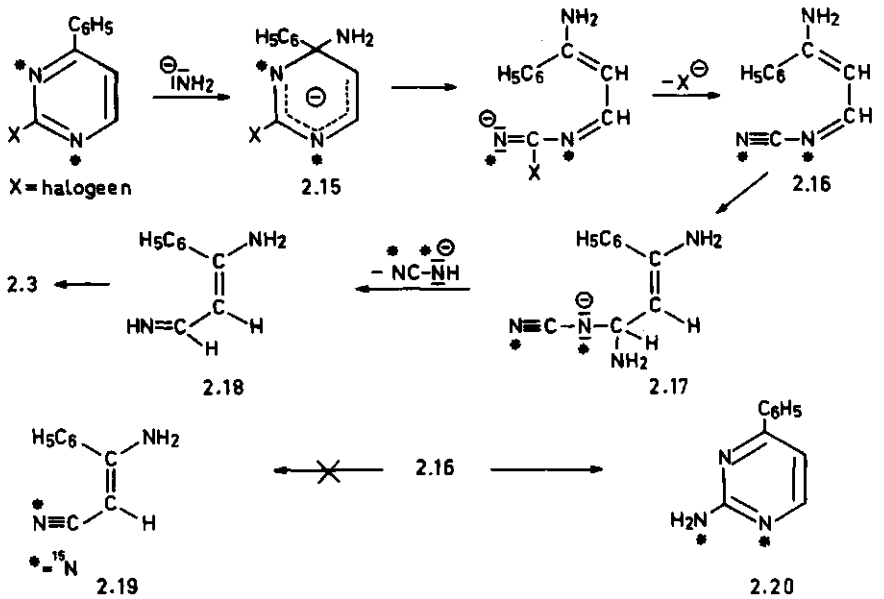
Een duidelijke bevestiging van het optreden van het beschreven S_N(ANRORS)-mechanisme is het feit dat wij in staat zijn geweest het gepostuleerde intermediair (3-amino-1-fenylallylideen)cyaanamide (2.4) inderdaad te isoleren. Bij zeer korte reactietijden (1 à 2 min) kon deze verbinding zelfs geïsoleerd worden in een opbrengst van ca. 50%. Het intermediair (2.4) is een vrij instabiele verbinding. Bij kamertemperatuur vindt reeds langzaam een omzetting plaats in de aminoverbinding (2.2). Ook reactie van (2.4) met kaliumamide in vloeibare ammoniak of met natronloog geeft de vorming van (2.2) te zien. Het massaspectrum is identiek aan dat van 2-amino-4-fenylpyrimidine; klaarblijkelijk treedt bij de temperatuur, benodigd voor de meting, direct ringsluiting op. Het IR-spectrum van (2.4) valt op door het bijzondere karakter van de aminogroep; niet de karakteristieke symmetrische en antisymmetrische rekvibratie van de aminogroep werden waargenomen doch slechts één absorptie, nl. bij 3520 cm^{-1}. Dit kan verklaard worden door de aanname van een waterstofbrug tussen het azomethine-stikstofatoom en één der waterstofatomen van de aminogroep. Een overeenkomstig gedrag van de aminogroep vinden we o.a. bij de geconjugeerde β-aminoketonen[9,10] en bij de carbamoylamidinen[11].

II.3. Mechanisme van de vorming van 3-amino-3-fenylacrylonitril

De structuur van 3-amino-3-fenylacrylonitril (2.3) waarin dus een aminogroep en een fenylgroep aan hetzelfde koolstofatoom zijn gehecht, doet vermoeden dat de vorming van deze verbinding veroorzaakt wordt door een aanval van het amide-ion op het sterisch gehinderde C_4-atoom van de pyrimidinering van het substraat. Indien dit het geval is, zal uitgaande van de met ^{15}N-gemerkte substraten (2.5-2.8) allereerst het adduct (2.15) gevormd worden waaruit door ringopening het intermediair (2.16) ontstaat. Door additie van het amide-ion aan het geactiveerde azomethinekoolstofatoom van (2.16), en afsplitsing van carbodi-imide uit het gevormde (2.17) zal de iminoverbinding (2.18) worden verkregen. Deze verbinding zal mogelijk volgens een Cannizzarro-type oxidatie-reductie-

proces omgezet kunnen worden in (2.3). Het bovenstaande betekent dat uit $[1,3-^{15}N]$-gemerkt substraat een produkt zonder ^{15}N-isotoop moet worden gevormd. Dit blijkt het geval te zijn: (2.3) bevat inderdaad geen ^{15}N-isotoop.

Oxidatie-reductiereacties van aminen o.i.v. sterke basen zijn nauwelijks onderzocht; wel is reeds eerder voorgesteld dat een dergelijk proces een rol speelt bij de omzetting van 2-iminomethylimidazool in



SCHEMA II.4

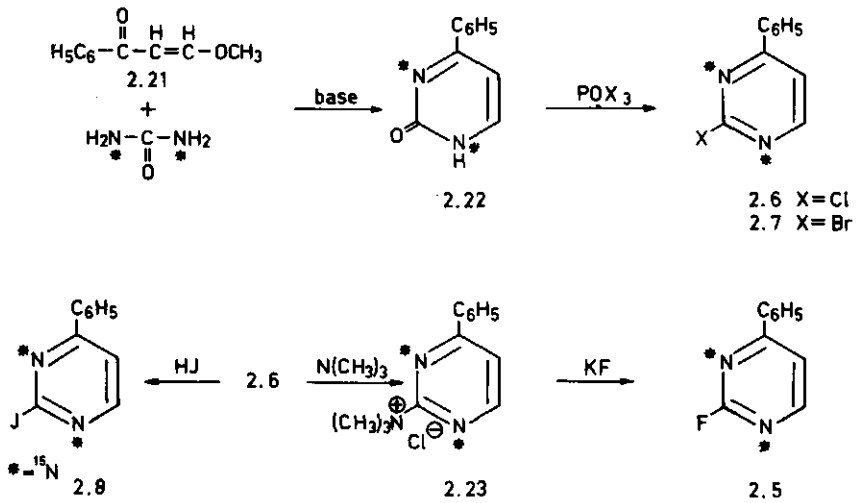
2-cyaanimidazool door inwerking van kaliumamide[12] hoewel duidelijke aanwijzingen voor een dergelijk mechanisme ontbreken daar het reductieprodukt, nl. 2-aminomethylimidazool nooit is geïsoleerd.

Dat het verlies van ^{15}N bij de vorming van (2.3) zou kunnen worden verklaard door een ^{15}N-uitwisseling in de nitrilgroep in het door cyaanwaterstofafsplitsing uit (2.16) verkregen (2.19) kan uitgesloten worden. Zelf gesynthetiseerd 3-amino-3-fenylacrylo-^{15}N-nitril, verkregen op dezelfde wijze als beschreven voor de ongemerkte verbinding[13] door gebruikmaking van methyl-^{15}N-cyanide, dat onderworpen werd aan de standaardreactiecondities kon onveranderd, met volledig behoud van het ^{15}N-

isotoop, vrijwel kwantitatief worden teruggevonden.

Een belangrijke zeer interessante consequentie van het resultaat, dat (2.3) hoogst waarschijnlijk uit het instabiele (2.16) wordt gevormd, is dat een deel van het uit de aminering verkregen aminoprodukt ontstaan kan zijn door ringsluiting van (2.16). De analysemethode m.b.v. massaspectrometrie maakt het echter onmogelijk dat de op deze wijze verkregen verbinding, d.i. (2.20), onderscheiden kan worden van (2.11). Dit betekent dat het niet uitgesloten mag worden geacht dat de gevonden percentages voor het S_N(ANRORS)-mechanisme, zoals vermeld in tabel II.1., zijn samengesteld uit een bijdrage van een proces dat ingeleid wordt door aanval van het amide-ion op C_6 [$S_N(AN)_6$RORS-mechanisme], en een bijdrage van een proces dat ingeleid wordt door additie op C_4 [$S_N(AN)_4$RORS-mechanisme]. De bijdrage van het $S_N(AN)_6$RORS-mechanisme zal echter sterk overheersen; immers de sterische belemmering maakt aanval op het C_4-atoom minder gunstig. Ook het isoleren van intermediair (2.4) - bij korte reactietijden in een opbrengst van zelfs 50% - wijst op een voorkeur voor een nucleofiele aanval op C_6.

II.4. Synthese van de verbindingen (2.5-2.8)



SCHEMA II.5

De uitgangsstof voor de bereiding van de 4-fenyl-2-halogeen-[1,3-^{13}N]-pyrimidinium is 4-fenyl-[1,3-^{15}N]-2-pyrimidinon (2.22). Deze verbinding werd verkregen door condensatie van methoxymethyleen acetofenon[14] (2.21) met dubbel gemerkt ureum in basisch milieu. Verwarmen van (2.22) met $POCl_3$ leverde 2-chloor-4-fenyl-[1,3-^{15}N]-pyrimidine (2.6) terwijl (2.7) werd verkregen door behandeling van (2.22) met $POBr_3$. Een zeer goede bereiding van 4-fenyl-2-fluor-[1,3-^{15}N]-pyrimidine (2.5) werd gevonden door allereerst (2.6) in trimethyl(4-fenyl-[1,3-^{15}N]-2-pyrimidinyl)ammoniumchloride (2.23) om te zetten en vervolgens deze verbinding met kaliumfluoride in dimethylsulfoxide te verwarmen. 4-Fenyl-2-jood-[1,3-^{15}N]-pyrimidine (2.8) werd verkregen door reactie van (2.6) met 47%-ig joodwaterstofzuur.

Literatuur

1. J.de Valk en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 90, 1239 (1971).
2. J.de Valk en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 91 1414 (1972).
3. A.P.Kroon en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 92 1020 (1973).
4. A.P.Kroon en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 111 (1974).
5. J.Miller, Aromatic Nucleophilic Substitution, Ed. C.Eaborn en N.B.Chapman, Elsevier Publ.Comp. Amsterdam 1968.
6. P.J.Lont en H.C.van der Plas, ongepubliceerde resultaten: oriënterende proeven betreffende de aminering van joodpyrazine met kaliumamide hebben duidelijk aangetoond dat het percentage van de joodverbinding dat volgens een S_N(ANRORS)-proces reageert toeneemt in aanwezigheid van de radicaalvanger tetrafenylhydrazine.
7. N.B.Chapman en C.W.Rees, J.Chem.Soc. (1954), 1190.
8. J.A.Zoltewicz en L.S.Helmick, J.Amer.Chem.Soc. 94, 682 (1972).
9. J.Dabrowski, Spectr.Acta 19, 475 (1963).
10. J.Dabrowski en Z.Swistun, J.Chem.Soc. (B) (1971), 818.
11. R.Kolb en G.Schwanker, Ber. 106, 105 (1973).

12. P.J.Lont en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 92, 311 (1973).
13. R.Holtzwart, J.Prakt.Chemie 39, 230 (1889).
14. E.E.Royals en K.C.Brannock, J.Amer.Chem.Soc. 75, 2050 (1953).

HOOFDSTUK III

Het S_N(ANRORS)-mechanisme in de reactie van 2-gesubstitueerde 4-fenylpyrimidinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak

III.1. Inleiding

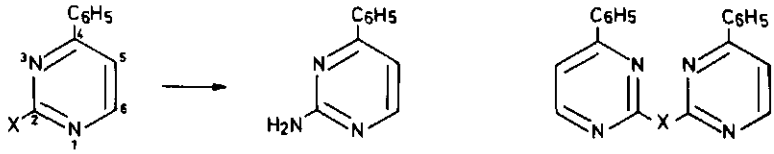
Uit het onderzoek beschreven in hoofdstuk II is gebleken dat de mate waarin het S_N(ANRORS)-mechanisme optreedt bij de aminering van 4-fenyl-2-halogeenpyrimidinen, over het algemeen weinig afhangt van de aard van het halogeenatoom; het onderlinge verschil bedraagt hoogstens 20%. Om meer inzicht te krijgen in de competitie tussen het S_N(AE)-proces en het S_N(ANRORS)-mechanisme in de aminering van pyrimidinen werd een aantal 2-X-4-fenylpyrimidinen onderzocht[1] [(3.1-3.7), resp. X=SCH_3, SC_6H_5, SO_2CH_3, $SO_2C_6H_5$, SCN, CN en $N^{\oplus}(CH_3)_3$]. De substituenten op de 2-positie verschillen aanzienlijk in de grootte van hun inductieve en mesomere eigenschappen en beïnvloeden dus in sterke mate de elektronendeficiëntie op C_2. Hierdoor valt te verwachten dat de verhouding waarin het S_N(AE)-proces en het S_N(ANRORS)-mechanisme bijdragen in de aminering van pyrimidinen sterk zal variëren met deze groepen.

In III.2. zullen allereerst de resultaten van de amineringsreacties worden beschreven, in III.3. de uitkomsten van de reacties met ^{15}N-gemerkte verbindingen, in III.4. de ^1H-NMR spectroscopie van enige σ-adducten en in III.5. de synthese van de uitgangsstoffen (3.1.-3.7).

III.2. Resultaten van de amineringsreacties

Uit het reactiemengsel, verkregen uit de amineringsreactie bij -75°C van 2-methylthio- en 2-fenylthio-4-fenylpyrimidine, (3.1) resp. (3.2), kon naast uitgangsstof en het 2-amino-4-fenylpyrimidine (3.8) een kleine hoeveelheid 3-amino-3-fenylacrylonitril geïsoleerd worden. Bij verhoging van de reactietemperatuur van -75°C naar -33°C werd uit (3.1) en (3.2) uitsluitend (3.8) gevormd. Dit is geheel in overeenstemming met het gedrag van 2-chloor-4-fenylpyrimidine[2]; uit deze verbinding

werd bij -33°C ook uitsluitend (3.8) gevormd; 3-amino-3-fenylacrylo-



3.1 X=SCH3
3.2 X=SC6H5
3.3 X=SO2CH3
3.4 X=SO2C6H5
3.5 X=SCN
3.6 X=CN
3.7 X=⊕N(CH3)3
3.8
3.9 X=S–S
3.10 X=NH

SCHEMA III.1

nitril kon niet worden aangetoond.

Bijzonder interessant is het grote verschil in reactiesnelheid bij aminering van de 2-methylsulfonyl- en de 2-fenylsulfonylverbinding (3.3) resp. (3.4). Wordt de 2-fenylsulfonylverbinding bij -75°C binnen 60 minuten voor 75% omgezet in de aminoverbinding (3.8), de 2-methylsulfonylgroep reageert onder deze omstandigheden slechts voor 33%. Daar bekend is dat het vertrekkende karakter van deze beide groepen, indien gebonden aan pyrimidinen, weinig verschilt in nucleofiele reacties[3], komt de vraag naar voren of het grote verschil in reactiviteit in de reactie met kaliumamide verklaard zou kunnen worden door een snelle deprotonering van de methylsulfonylgroep op C_2 in het sterk basische milieu (pK_a-SO_2CH_3 ∿27)[4]. Dit zal namelijk de additie van het amide-ion aan C_2 aanzienlijk bemoeilijken.

Bij de aminering van de thiocyanatoverbinding (3.5) ontstaat naast (3.8) een grote hoeveelheid (4-fenyl-2-pyrimidinyl)disulfide (3.9). De vorming van deze laatstgenoemde verbinding is niet onverwacht gezien het basische milieu waarin de reactie plaatsvindt[5].

De aminering van het 2-cyaan-4-fenylpyrimidine (3.6) levert uitsluitend (3.8). Er kunnen geen andere produkten geïsoleerd worden.

De trimethylammonioverbinding (3.7) geeft in de amineringsreactie behalve de aminoverbinding (3.8) nog een kleine hoeveelheid bis(4-fenyl-2-pyrimidinyl)amine (3.10) (zie tabel III.1.). De structuur

Tabel III.1.

Reactie-omstandigheden bij de aminering van 2-X-4-C_6H_5-pyrimidine en opbrengsten van de produkten

Substraat 2-X-4-C_6H_5-pyrimidine	Reactie-temp. °C	Reactie-tijd min.	Opbrengsten		
			2-NH_2-4-C_6H_5-pyrimidine (3.8)	uitgangs-stof	andere produkten
(3.1) X=SCH_3	-33	30	72%	6%	--
(3.1) X=SCH_3	-75	30	18%	45%	3% 3-amino-3-fenylacrylonitril
(3.2) X=SC_6H_5	-33	30	88%	2%	--
(3.2) X=SC_6H_5	-75	30	14%	43%	4% 3-amino-3-fenylacrylonitril
(3.3) X=SO_2CH_3	-33	30	68%	13%	--
(3.3) X=SO_2CH_3	-75	60	33%	59%	--
(3.4) X=$SO_2C_6H_5$	-33	30	87%	-	--
(3.4) X=$SO_2C_6H_5$	-75	60	75%	-	--
(3.5) X=SCN	-33	60	32%	3%	46% (4-fenyl-2-pyrimidinyl) disulfide (3.9)
(3.5) X=SCN	-75	240	13%	21%	18% (4-fenyl-2-pyrimidinyl) disulfide (3.9)[a]
(3.6) X=CN	-75	30	56%	2%	--
(3.7) X=$^{\oplus}N(CH_3)_3$	-75	30	62%	-	5% bis(4-fenyl-2-pyrimidinyl) amine (3.10)

[a]Er werd 10% van andere niet verder geanalyseerde polymere produkten gevormd.

van (3.10) is o.a. opgehelderd door vergelijking met een authentiek preparaat, dat werd verkregen (in lage opbrengst) door verhitten van 2-chloor-4-fenylpyrimidine met (3.8) in ethanol in een Cariusbuis. In de KNH_2/NH_3-reactie kunnen we ons de vorming van deze verbinding voorstellen door reactie van het anion van het gevormde (3.8) met (3.7).

III.3. Resultaten van de ^{15}N-metingen

Ten einde vast te stellen welk percentage van de 2-X-4-fenylpyrimidinen volgens het S_N(ANRORS)-mechanisme wordt omgezet in de aminoverbinding werden allereerst de verbindingen (3.1) en (3.3-3.7), verrijkt op de beide stikstofatomen met ^{15}N, gesynthetiseerd.

De bepaling van het percentage ^{15}N in deze dubbelgemerkte pyrimidinekernen werd uitgevoerd op dezelfde wijze als beschreven in hoofdstuk II, dus door een massaspectrometrische bepaling van de verhouding van de intensiteiten van de M+2 en M pieken. Volgens de eveneens in het vorige hoofdstuk vermelde methode werd in de bij de aminering verkregen ^{15}N-gemerkte aminoverbinding en de daaruit via het pyrimidinon (2.13) verkregen 2-chloorverbinding (2.14) (zie schema II.3.), de ^{15}N-verrijking bepaald door meting van de verhouding M+2/M. Uit de op deze wijze verkregen waarden kan gemakkelijk het percentage waarmee de verbinding volgens het S_N(ANRORS)-mechanisme reageert, worden berekend.

De resultaten, samengevat in tabel III.2. laten zien dat de methylthio- en de thiocyanatogroep slechts voor ca. 10% volgens een S_N(AE)-proces reageren; het grootste deel van de reactie gaat dus via een proces waarbij opensplitsing van de ring optreedt. Het is opvallend dat de substituenten die gekenmerkt zijn door een uitgesproken positief centrum aan het C_2-atoom $[SO_2C_6H_5, N^{\oplus}(CH_3)_3]$, daarentegen voornamelijk reageren volgens het S_N(AE)-mechanisme; de trimethylammoniogroep wordt op deze manier voor 90% en de fenylsulfonylgroep voor 66% vervangen door de aminogroep. Te verwachten valt dat de fenylsulfonylgroep de vorming van het σ-adduct dat in het additie-eliminatiemechanisme een belangrijke rol speelt nog zal bevorderen door waterstofbrugvorming tusse

Tabel III.2.[a,b]

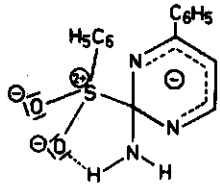
Resultaten van de ^{15}N-metingen van de 2-X-4-C_6H_5-$[1,3-^{15}N]$-pyrimidinen, en van de daaruit verkregen amino- en chloorverbinding

Substraat 2-X-4-C_6H_5-$[1,3-^{15}N]$-pyrimidine	Reactie-temp. °C	Reactie-tijd min.	%-^{15}N-verrijking in substraat	%-^{15}N-verrijking in 2-NH_2-4-C_6H_5-$[x,3-^{15}N]$ pyrimidine	%-^{15}N-verrijking in 2-Cl-4-C_6H_5-$[x,3-^{15}N]$-pyrimidine (2.14)	%-S_N(ANRORS)-mechanisme
(3.1) X=SCH_3	-33	30	6.0	5.9	0.5	91
(3.3) X=SO_2CH_3	-33	30	6.0	6.1	1.6	73
(3.4) X=$SO_2C_6H_5$	-33	30	8.7	8.3	5.7	34
(3.5) X=SCN	-33	60	6.0	5.8	0.6	90
(3.6) X=CN	-75	30	6.0	5.9	5.7	5
(3.7) X=$\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3$	-75	30	6.0	6.1	5.4	10

[a]Alle experimenten werden in duplo uitgevoerd

[b]De ^{15}N-bepalingen werden verricht door meting van M+2/M

de intredende aminogroep en het zuurstofatoom van de sulfonylgroep[6] (zie 3.11).



3.11

Bezien we de resultaten in tabel III.2. verder, dan blijkt dat de volgorde van afnemende reactiviteit volgens het additie-eliminatie-mechanisme bij de trimethylammonio-, fenylsulfonyl- en methylthiogroep als volgt is: $N^{\oplus}(CH_3)_3 > S^{2+}O_2^{2-}C_6H_5 > SCH_3$. Deze rangorde is in overeenstemming met een vermindering van de elektronendeficiëntie op C_2, als gevolg van een afnemend elektronenzuigend effect van de substituenten op het C_2-atoom en klopt dus uitstekend met hetgeen we op grond van vele onderzoekingen weten over nucleofiele substitutie in aromaten[7].

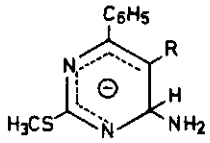
In dit verband is het gedrag van 4-fenyl-2-methylsulfonylpyrimidine (3.3) bijzonder interessant. In tegenstelling tot de fenylsulfonylgroep blijkt de methylsulfonylgroep voor een zeer hoog percentage (nl. 73%) te reageren volgens een S_N(ANRORS)-mechanisme. Teneinde de mogelijkheid te onderzoeken of deze "anomalie" zou kunnen samenhangen met een in dit sterk basisch milieu optredende deprotonering van de SO_2CH_3-groep werd het ^{1}H-NMR spectrum van een oplossing van (3.3) in kaliumamide/vloeibare ammoniak onderzocht. Het verkregen spectrum laat zien dat de methylgroep inderdaad zeer waarschijnlijk gedeprotoneerd is (zie ook III.4. over adductmeting). Het gevormde ylide met zijn extra negatieve lading bemoeilijkt de additie op C_2 aanzienlijk, waardoor de concurrerende additie van het amide op het C_6-atoom en de daaruit volgende ringopening meer kans krijgt.

III.4. Meting van $\sigma(C_6\text{-}NH_2)$-additiecomplexen

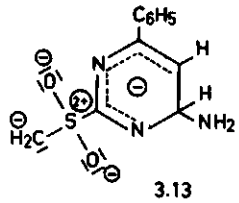
De in ons laboratorium ontwikkelde techniek om in vloeibare ammo-

niak waarin al of niet kaliumamide aanwezig is, ^{1}H-NMR spectra[8,9] en ^{13}C-NMR spectra[10] van substraten te meten geeft ons een methode bij uitstek om de in III.2. genoemde reacties nader te onderzoeken. In geval nl. dat een S_N(ANRORS)-mechanisme optreedt, zal de vorming van het σ (C_6-NH_2)-additiecomplex (2.9) (zie schema II.2.) gemakkelijk kunnen worden aangetoond doordat het H-atoom aan het sp^3-gehybridiseerde koolstofatoom op positie 6 een aanzienlijke "upfield" verschuiving (∿ 3.0-3.5 ppm) ondergaat en dus bij een aanzienlijk hoger veld zal komen te liggen dan het H-atoom in de oorspronkelijke verbinding. Een belangrijke voorwaarde voor het verkrijgen van zinvolle metingen is dat het σ-adduct snel wordt gevormd en een redelijke levensduur heeft. Aan die voorwaarde kan worden voldaan indien de volgreacties langzaam zijn. Onze keuze is gevallen op de bestudering van de substraten (3.1) en (3.3) daar deze beide substraten voor een zeer hoog percentage volgens het S_N(ANRORS)-mechanisme reageren en de "overall"-reactiesnelheid van beide verbindingen niet te hoog is.

Het ^{1}H-NMR spectrum van (3.1) in $CDCl_3$ laat behalve het S-CH_3 singulet bij 2.62 ppm, twee doubletten zien van H_6 en H_5 bij respectievelijk 8.50 ppm ($J_{6,5}$=5 cps) en 7.30 ppm ($J_{5,6}$=5 cps). Het ^{1}H-NMR spectrum van (3.1) in KNH_2/NH_3 toont een geheel ander beeld; de oorspronkelijke doubletten bij 7.30 en 8.50 ppm zijn geheel verdwenen, terwijl er twee nieuwe doubletten bij veel hoger veld verschijnen en wel bij 4.71 ppm (J=4 cps) en 4.84 ppm (J=4 cps); de S-CH_3 groep verandert bijna niet van plaats. Wordt het ^{1}H-NMR spectrum opgenomen van (3.1) dat voor 86% op het C_5-atoom is gedeutereerd - ook weer in KNH_2/NH_3 - dan blijkt er tussen 4 en 5 ppm slechts één absorptie, nl. een singulet bij 4.74 ppm, aanwezig te zijn. Deze gegevens zijn in goede overeenstemming met de vorming van het anionisch adduct (3.12, R=D) waarin het singulet bij 4.74 ppm afkomstig is van het H_6 atoom. Het doublet in het ongedeutereerde anion (3.12, R=H) bij 4.71 ppm kan dus toegeschreven worden aan H_6 en het doublet bij 4.84 ppm aan H_5. De verschuiving naar hoger veld van H_6 en H_5 vergeleken met het $CDCl_3$-spectrum (Δ H_6=3.79 ppm, Δ H_5=2.46 ppm) is in zeer goede overeenstemming met de waarden onlangs



3.12



3.13

gevonden voor de amide-adducten van 2-gesubstitueerde 4-chloorpyrimidinen[11]. Zoals reeds aangegeven, wordt de grote verschuiving van H_6 naar hoger veld dus voor een belangrijk deel veroorzaakt door de verandering in hybridisatie van het C_6-atoom ($sp^2 \rightarrow sp^3$) terwijl de iets kleinere verschuiving voor H_5 kan worden toegeschreven aan de toename van de electronendichtheid in de kern.

Meting van het ^{1}H-NMR spectrum van de methylsulfonylverbinding (3.3) in $CDCl_3$ toont eveneens twee doubletten, nl. bij 7.87 ppm ($J_{5,6}$=6 cps) en bij 8.90 ppm ($J_{6,5}$=6 cps). De methylgroep wordt gevonden bij 3.42 ppm. In KNH_2/NH_3 vertoont het spectrum van (3.3) een bijzonder interessant verschil met dat opgenomen in $CDCl_3$; de beide doubletten zijn namelijk geheel verdwenen terwijl bij 4.8 ppm een brede piek is verschenen (piekoppervlak: 2H). Deze wordt toegeschreven aan H_5+H_6 in het adduct (3.13). Het belangrijke verschil met de methylthioverbinding (3.1) in KNH_2/NH_3 is echter, dat de methylgroep niet meer wordt teruggevonden in het ^{1}H-NMR spectrum. Hiervoor zijn in principe twee mogelijkheden ter verklaring:

a. als gevolg van een oplosmiddeleffect is de methylgroep "verdwenen" onder de piek van het oplosmiddel NH_3 ($\delta \simeq 0.5-2$ ppm). Wij menen echter dat deze verschuiving van minstens 1.5 ppm te groot is om door een invloed van het oplosmiddel te kunnen worden verklaard;
b. deprotonering van de methylgroep in de methylsulfonylgroep[4,12] (pK_a-CH_3SO_2 $\sim$27) o.i.v. KNH_2/NH_3. Het ylide dat op deze wijze ontstaat wordt inductief en mogelijk door d_π-p_π overlap van de orbitalen van het koolstofatoom met die van het zwavelatoom gesta-

biliseerd. Hoewel de mate van verschuiving naar hoger veld bij deprotonering van een methylgroep erg afhankelijk blijkt te zijn van de structuur van het anion, zijn in de literatuur[13] verschillende voorbeelden te vinden die erop wijzen dat bij deprotonering een verschuiving van ca. 1.5 ppm naar hoger veld verwacht kan worden.

Het gedrag van de methylsulfonylgroep in KNH_2/NH_3 werd ook nog verder onderzocht m.b.v. de modelstof fenylsulfonylmethaan[14]. Ook hier blijkt de methylgroep o.i.v. het KNH_2 zodanig te verschuiven dat deze niet meer zichtbaar is en waarschijnlijk onder de piek van het oplosmiddel terecht komt. Na opwerken van het reactiemengsel werd de sulfonylverbinding onveranderd teruggewonnen.

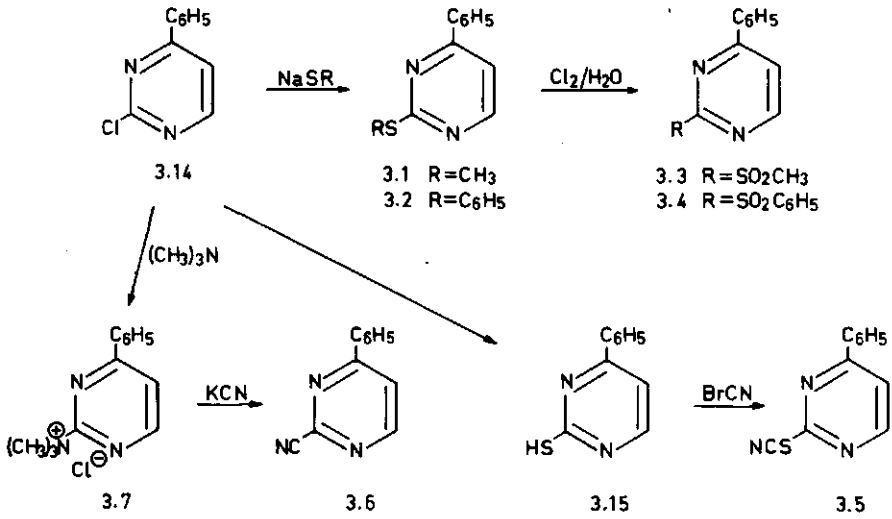
III.5. Synthese van de verbindingen (3.1-3.7)

De uitgangsstof voor de synthese van de verbindingen (3.1-3.7) is 2-chloor-4-fenylpyrimidine (3.14) waarvan de synthese reeds in het vorige hoofdstuk werd beschreven.

Verhitting in een buis volgens Carius van (3.14) met het natriumzout van methylmercaptaan in tolueen leidt tot de vorming van de 2-methylthioverbinding (3.1) waaruit door oxidatie met chloorgas in water de overeenkomstige 2-methylsulfonylverbinding (3.3) wordt gevormd. De fenylthioverbinding (3.2) kan worden verkregen uit (3.14) door verwarmen met het natriumzout van thiofenol. De fenylsulfonylverbinding (3.4) wordt op dezelfde wijze gesynthetiseerd als beschreven voor de bereiding van (3.3).

2-Cyaan-4-fenylpyrimidine (3.6) kan verkregen worden door omzetting van (3.14) in de trimethylammonioverbinding (3.7), welke verbinding door behandeling met kaliumcyanide in DMSO wordt omgezet in (3.6).

4-Fenyl-2-thiocyanatopyrimidine (3.5) is bereid door allereerst (3.14) om te zetten in 4-fenylpyrimidine-2-thiol (3.15) m.b.v. thioureum, waarna een reactie van (3.15) met broomcyaan (3.5) levert naast een grote hoeveelheid van het disulfide (3.9).



SCHEMA III.2

De ^{15}N-gemerkte verbindingen werden verkregen door uit te gaan van de gemerkte chloorverbinding (3.14) (zie II.4.).

Literatuur

1. A.P.Kroon, H.C.van der Plas en G.van Garderen, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 325 (1974).
2. A.P.Kroon en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 111 (1974).
3. D.J.Brown en P.W.Ford, J.Chem.Soc. (C) (1967) 568.
4. F.G.Bordwell, R.H.Imes en E.C.Steiner, J.Amer.Chem.Soc. 89 3905 (1967).
5. K.Brand en H.W.Leyerzapf, Ber. 70, 284 (1937).
6. R.G.Shepherd, W.E.Taft en H.M.Krazinski, J.Org.Chem. 26, 2764 (1961).
7. J.Miller, Aromatic Nucleophilic Substitution, Ed. C.Eaborn en N.B.Chapman, Elsevier Publ. Comp. Amsterdam 1968.
8. J.P.Geerts, C.A.H.Rasmussen, H.C.van der Plas en A.van Veldhuizen, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 231 (1974).
9. P.J.Lont, H.C.van der Plas en A.van Veldhuizen, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 92, 708 (1973).

10. J.P.Geerts, H.C.van der Plas en A.van Veldhuizen, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 94, (1975).
11. J.P.Geerts, H.C.van der Plas en A.van Veldhuizen, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 92, 1232 (1973).
12. R.T.Amel en P.J.Marek, J.Org.Chem. 38, 3513 (1973).
13. L.M.Jackman en S.Sternhell, "Applications of NMR spectroscopy in Organic Chemistry", 2e ed. p.262 Pergamon Press.
14. D.Barnard, J.M.Fabian en H.P.Koch, J.Chem.Soc. (1949), 2442.

HOOFDSTUK IV

De aminering van 4,6-difenyl-2-halogeenpyrimidinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak

IV.1. Inleiding

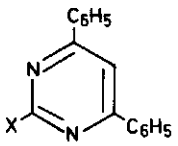
Als uitbreiding van het onderzoek beschreven in de hoofdstukken II en III, is onderzocht volgens welk(e) mechanisme(n) de aminering van 4,6-difenyl-2-halogeenpyrimidinen verloopt bij inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak bij -75°C en -33°C[1]. In deze verbindingen is positie 4 (6) van de pyrimidinering door de aanwezigheid van de fenylgroep sterk afgeschermd voor een additie van het amide-ion, hetgeen kan betekenen dat de concurrerende additie van het amide-ion op het C_2-atoom meer betekenis kan gaan krijgen in het amino-dehalogeneringsproces. De invloed van de fenylgroep op het optreden van een S_N(ANRORS)-mechanisme is onderzocht bij de 2,6-difenyl-4-halogeenpyrimidinen[2,3]. Hieruit is gebleken dat in de reactie met kaliumamide in vloeibare ammoniak de 4-chloorverbinding nog slechts voor ca. 50% via het S_N(ANRORS)-mechanisme reageert; de andere halogeenverbindingen reageren in het geheel niet meer via ringopening. Vergelijken wij het bovenvermelde percentage met wat gevonden is voor het 4-fluor-, 4-chloor- en 4-broom-6-fenylpyrimidine[4] (allen reageren voor meer dan ca. 75% via een open-ketenintermediair), dan is duidelijk dat de fenylgroep op C_2 een grote invloed heeft op het mechanisme van de amino-dehalogenering.

In IV.2. zal de aminering van de 4,6-difenyl-2-halogeenpyrimidinen besproken worden, in IV.3. de resultaten van de ^{15}N-experimenten en in IV.4. de synthese van de met ^{15}N-gemerkte uitgangsstoffen (4.5-4.7).

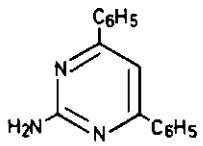
IV.2. Aminering van 4,6-difenyl-2-halogeenpyrimidinen

Reactie van (4.1, X=F, Cl, Br) met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij -75°C gedurende 60 min., leverde in goede opbrengst 2-amino-

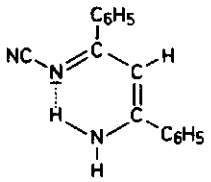
4,6-difenylpyrimidine (4.2). Uit de broomverbinding (4.1, X=Br) werd tevens een kleine hoeveelheid 4,6-difenylpyrimidine gevormd (Tabel IV.1.). Bij kortere reactietijd werd zowel uit de chloor- als broomverbinding naast (4.2) een verbinding verkregen die door verwarming overgaat in (4.2). Bij kamertemperatuur is deze verbinding redelijk



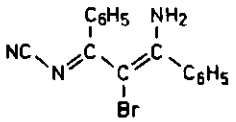
X=halogeen
4.1



4.2



4.3



4.4

Tabel IV.1

Reactie-omstandigheden en opbrengsten van de amineringsreactie van (4.1; X=F, Cl, Br)

Substraat (4.1)	reactie-temp. °C	reactie-tijd,min.	opbrengst (4.2)	opbrengst (4.3)	opbrengst 4,6-difenyl-pyrimidine
X=F	-75	60	82%	-	-
X=Cl	-75	60	90%	spoor	-
X=Cl	-75	2	69%	3%	-
X=Cl	-33	30	87%	-	-
X=Br	-75	60	86%	spoor	11%
X=Br	-33	30	79%	-	-
X=Br	-75	2	50%	27%	11%

stabiel. Reactie van deze verbinding met kaliumamide in vloeibare ammoniak of met natronloog geeft (4.2). Het massaspectrum blijkt identiek te zijn aan (4.2), hetgeen er op wijst dat onder de toegepaste meetomstandigheden ringsluiting tot (4.2) optreedt. Op grond van het IR-spectrum [een intensieve adsorptie bij 2170 cm^{-1} (hetgeen wijst op een geconjugeerde N-CN groep) en één bij 3500 cm^{-1}

(die kan worden toegeschreven aan een NH_2-groep)] is aan deze verbinding de structuur van (3-amino-1,3-difenylallylideen)cyaanamide (4.3) toegekend. Uit het infraroodspectrum blijkt opnieuw het bijzondere karakter van de aminogroep in dit aminocyaan-1-azabutadieen systeem. Evenals voor de overeenkomstige monofenylverbinding (zie hoofdstuk II) is ook hier zeer waarschijnlijk sprake van waterstofbrugvorming van één der waterstofatomen van de aminogroep met het azomethinestikstofatoom, waardoor slechts één karakteristieke absorptie van de aminogroep in het gebied van 3400-3550 cm^{-1} zichtbaar is. De gegevens verkregen uit de ^1H-NMR spectroscopie bevestigen de structuur (4.3) (een vrij scherpe fenyl-absorptie bij 7.5 ppm en een singulet bij 5.54 ppm).

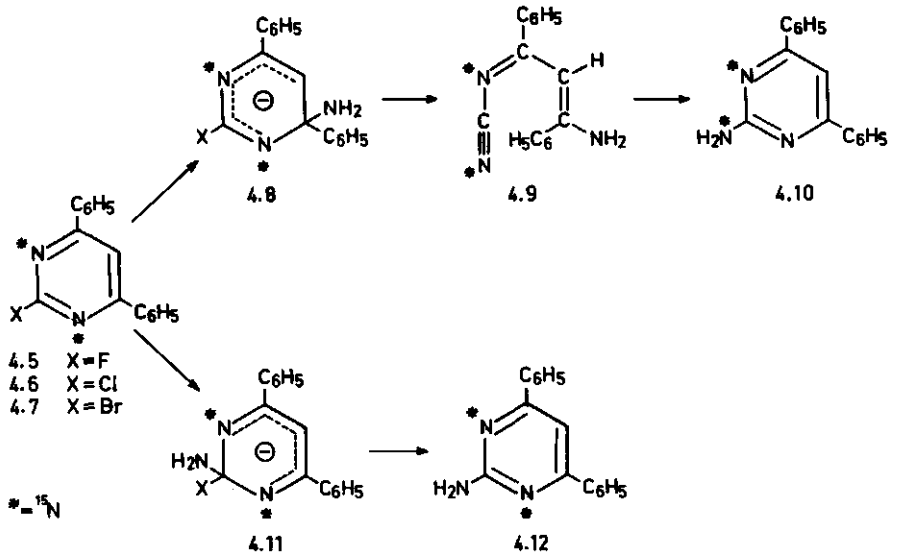
Bijzonder interessant in dit verband is dat de uit de reactie van 2,5-dibroom-4-fenylpyrimidine met KNH_2/NH_3 geïsoleerde open-ketenverbinding, n.l. (3-amino-2-broom-1-fenylallylideen)cyaanamide (4.4) een IR-spectrum heeft dat de normale absorptie van de symmetrische en asymmetrische rekvibratie van de aminogroep in het gebied van 3400-3550 cm^{-1} te zien geeft[5]. De oorzaak van het ontbreken van een waterstofbrug in dit geval moet worden toegeschreven aan het feit dat in de meest gunstige conformatie van (4.4) het broomatoom en de fenylgroep zo zijn gelegen dat de uiteinden van de open-keten ver van elkaar af liggen waardoor waterstofbrugvorming tussen de amino- en azomethinegroep niet meer kan optreden. In overeenstemming hiermee is de grotere stabiliteit van (4.4) t.o.v. (4.3). Ringsluiting van (4.4) is klaarblijkelijk moeilijker geworden door de veranderde ruimtelijke oriëntatie.

IV.3. ^{15}N-bepalingen

Het feit dat (4.3) wordt gevormd in de amineringsreactie van (4.1, X=Cl, Br) is een goede aanwijzing voor het optreden van een reactiemechanisme, waarin een initiële additie van het amide-ion op C_6, gevolgd door ringopening plaatsvindt.

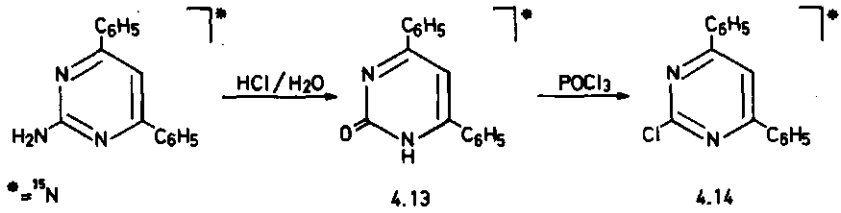
Teneinde het percentage te bepalen waarmee de verbindingen (4.1, X=F, Cl, Br) reageren volgens het S_N(ANRORS)-mechanisme werden amineringsreacties uitgevoerd met ^{15}N-verrijkte 4,6-difenyl-[1,3-^{15}N]-2-

halogeenpyrimidinen [(4.5), (4.6) en (4.7)]. Zoals in het voorgaande hoofdstuk uiteengezet zal volgens het normale additie-eliminatieproces via het C_2-NH_2 adduct (4.11) de aminoverbinding (4.12) worden gevormd, hetgeen dus betekent dat alle gemerkte stikstof nog in de kern



SCHEMA IV 1

aanwezig is. Aminering waarbij het C_6-NH_2 adduct (4.8) als voorloper optreedt van het intermediair (4.9) zal de aminoverbinding (4.10) opleveren waarin het oorspronkelijke 1-^{15}N-atoom van de kern dus aanwezig is in de exocyclische aminogroep. Ten einde vast te stellen hoe de verdeling is van de ^{15}N over de stikstofatomen van de ring en de aminogroep werd het uit de behandeling van de verbindingen (4.5), (4.6) en (4.7) verkregen aminoprodukt (A) gehydrolyseerd met gec.zoutzuur tot het 2-pyrimidinon (4.13) en dit werd, indien een voldoende hoeveelheid hiervan aanwezig was, verder omgezet in de chloorverbinding (4.14). Door meting van de verhouding van de M+2 en M pieken m.b.v. massaspectrometrie, zowel van de substraten (4.5-4.7) als van (4.13) of (4.14), kan op dezelfde wijze als beschreven in het vorige hoofdstuk, bepaald worden hoeveel procent van het in de aminering gevormde aminoprodukt



SCHEMA IV 2

(A) uit (4.10) bestaat.

De uit de verschillende metingen gevonden ^{15}N-gehalten zijn samengevat in tabel IV.2.. Allereerst valt op te merken dat de mate waarin het S_N(ANRORS)-mechanisme optreedt niet beïnvloed wordt door de temperatuur. Zowel bij -33°C als bij -75°C worden dezelfde percentages gevonden. Vergelijken wij het S_N(ANRORS)-percentage van (4.5) met dat van

Tabel IV.2.[a,b]

Resultaten van de ^{15}N-metingen van (4.13) of (4.14) verkregen uit het aminoprodukt van de amineringsreactie met (4.5-4.7)

Substraat 2-X-4,6-di-C_6H_5-[1,3-^{15}N]-pyrimidine	Reactie-temp. °C	Reactie-tijd, min.	%-^{15}N-verrijking in (4.13) of (4.14)	%-S_N(ANRORS)-mechanisme
(4.5) X=F	-75	60	(4.13) 6,7	0[c]
(4.6) X=Cl	-75	60	(4.14) 1,8	72[c]
(4.6) X=Cl	-33	30	(4.13) 1,8	72
(4.7) X=Br	-75	60	(4.13) 1,9	70[c]
(4.7) X=Br	-33	30	(4.13) 1,8	72

[a]De ^{15}N-verrijking van de substraten is 6,4%

[b]De ^{15}N-bepalingen werden verricht door meting van M+2/M

[c]Dit experiment werd in duplo uitgevoerd

(4.6) en (4.7) dan blijkt dat de fluorverbinding (4.5) uitsluitend reageert volgens het S_N(AE)-mechanisme en dat de chloor- en broomverbinding, (4.6) resp. (4.7), nog voor ca. 70% volgens het S_N(ANRORS)-mechanisme worden geamineerd.

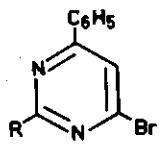
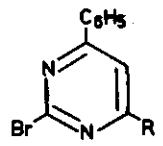
Na vergelijking van de in tabel IV.2. gegeven percentages met die van 2-chloor-4-fenyl- en 2-broom-4-fenylpyrimidine (zie tabel II.1.) is het duidelijk dat de betekenis van het S_N(ANRORS)-proces voor de amino-dehalogenering door invoering van een tweede fenylgroep op C_6 inderdaad minder is.

Verder is het interessant om op te merken dat in het 2-chloor- en 2-broom-4,6-difenylpyrimidine de verhouding tussen de processen, die ingeleid worden door een aanval op de C_2-, C_4- en C_6-positie ongeveer gelijk is nl. 30 : $\frac{70}{2}$: $\frac{70}{2}$.

Wanneer wij de resultaten verkregen met 2-broom-4,6-difenylpyrimidine samenbrengen met die verkregen bij de aminering van 4-broom-2,6-difenylpyrimidine[2] (zie tabel IV.3.), dan valt onmiddellijk op dat de invoering van de fenylsubstituent op positie 2 in 4-broom-6-fenylpyrimidine een veel grotere invloed heeft dan de invoering van een fenylsubstituent op C_6 in het 2-broom-4-fenylpyrimidine.

Tabel IV.3.

Percentages van het S_N(ANRORS)-mechanisme bij de aminering van gesubstitueerde 2-broom- en 4-broompyrimidinen

 R = H 83% R = C_6H_5 0%	 R = H 88% R = C_6H_5 70%

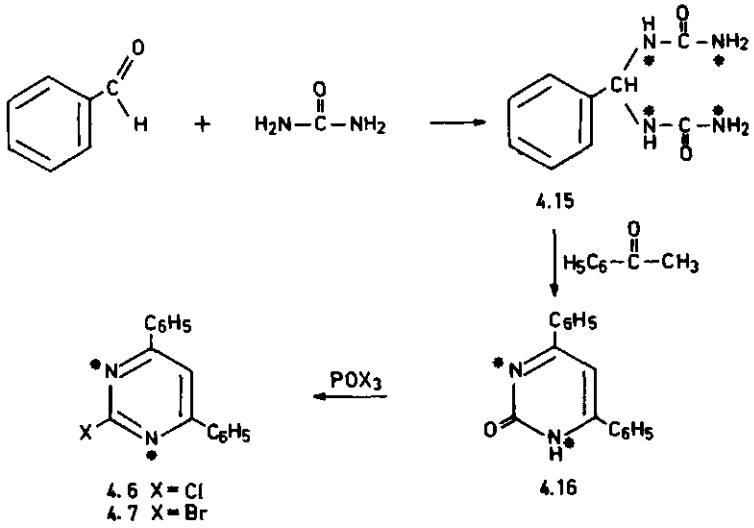
Dit resultaat laat zich verklaren door aan te nemen dat de additie op positie C_4 of C_6 een energetisch aanzienlijk gunstiger proces is dan additie op C_2, waardoor een aanval op C_4 of C_6 aanzienlijk minder van

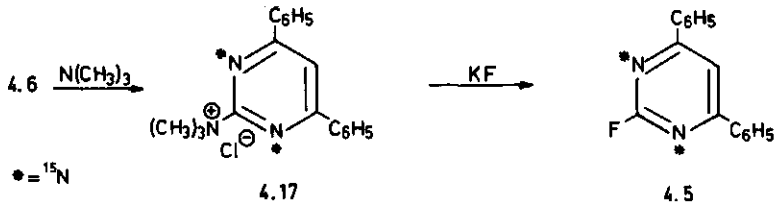
ruimtelijke invloeden afhankelijk zal zijn. Recente NMR-metingen betreffende de vorming van adducten tussen pyrimidine en amide-ionen, laten deze specificiteit van complexvorming op het C_4-atoom duidelijk zien[6] (zie hoofdstuk I).

Opmerkelijk is dat de amino-dehalogenering van 2-fluor-4,6-difenylpyrimidine uitsluitend verloopt via een S_N(AE)-proces. De daling van de bijdrage van het S_N(ANRORS)-mechanisme is dus veel groter dan bij de overeenkomstige chloor- en broomverbinding. Ten einde er zeker van te zijn dat de 2-fluorverbinding (4.5) niet reeds met de vloeibare ammoniak i.p.v. met het kaliumamide volgens een S_N(AE)-proces heeft gereageerd[7], werd de reactiviteit van deze verbinding onderzocht met vloeibare ammoniak bij -33°C gedurende 30 minuten. Het bleek dat (4.5) onder deze omstandigheden slechts voor een bijzonder klein gedeelte in de 2-aminoverbinding (4.2) wordt omgezet.

IV.4. Synthese van de verbindingen (4.5-4.7)

De uitgangsstof voor de synthese van de verbindingen (4.5-4.7) is 4,6-difenyl-[1,3-^{15}N]-2-pyrimidinon (4.16). Deze verbinding werd verkregen door condensatie van benzaldehydedi-ureïde (4.15) met acetofenon[8]. Het





SCHEMA IV.3

di-ureïde (4.15)[9] werd bereid uit benzaldehyde en dubbelgemerkt ureum.

Het 2-chloor- en 2-broom-4,6-difenylpyrimidine, (4.6) resp. (4.7), werd verkregen door behandeling van (4.16) met $POCl_3$ resp. $POBr_3$.

De 2-fluorverbinding (4.5) werd gesynthetiseerd door behandeling van trimethyl(4,6-difenyl-[1,3-^{15}N]-2-pyrimidinyl)ammoniumchloride[10] (4.17) met kaliumfluoride in DMSO.

Literatuur

1. A.P.Kroon en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 227 (1974).
2. J.de Valk en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 92, 145 (1973).
3. J.de Valk, H.C.van der Plas en J.W.A.de Bode, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 92, 442 (1973).
4. J.de Valk en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 91, 1414 (1972).
5. Mej.L.E.van Engers: ongepubliceerde resultaten.
6. J.A.Zoltewicz en L.S.Helmick, J.Amer.Chem.Soc. 94, 682 (1972).
7. S.M.Shein, O.A.Zagulyaeva, A.I.Shvets en V.P.Mamaev, Reakts. Sposobnost Org.Soedin, 9 (3), 890 (1972) (Russ.); Chem.Abstr. 78, 147001v (1973).
8. V.P.Mamaev, Biol.Aktivn.Soedin., Akad.Nauk. SSSR 1965, 38; Chem. Abstr. 63, 18081g (1965).
9. H.Schiff, Ann.Chem. und Pharm. 151, 186 (1869).
10. V.P.Mamaev en V.P.Krivopalov, Khim.Geterotsikl.Soedin., Akad. Nauk.Latv. SSR 1966(1), 145; Chem.Abstr. 65, 710f (1966).

HOOFDSTUK V

De aminering van 2- en 4-halogeenchinazolinen

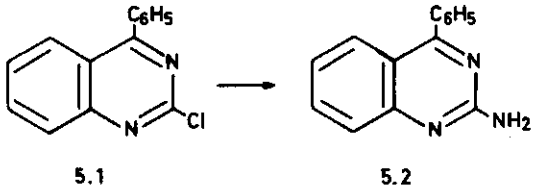
V.1. Inleiding

Het vormen van intermediairen met een open-ketenstructuur bij de aminering van 2-halogeen-4-fenylpyrimidinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak[1] doet vermoeden dat in het algemeen de vorming van dergelijke intermediairen kan optreden in de aminering van halogeen-1,3-diazaheterо-aromaten. Daarom werd als uitbreiding van ons onderzoek de aminering van halogeenchinazolinen bestudeerd[2], in het bijzonder die van 2-chloor-4-fenylchinazoline (5.1). De keuze van het heterocyclische ringsysteem is vooral bepaald door het feit dat aan de 3,4-azomethinebinding in chinazoline zeer gemakkelijk addities kunnen optreden met nucleofielen - zoals water en ammoniak - waardoor verwacht mag worden dat ondanks de totale afscherming van de 6-plaats in de pyrimidinering van het chinazolinemolecule door de benzogroep en de sterische hindering van de 4-plaats door de aanwezigheid van de fenylgroep, het S_N(ANRORS)-mechanisme toch nog van betekenis zal zijn in het proces van de aminodehalogenering. Uit V.2. zal blijken dat de aminering met kaliumamide inderdaad nog voor 70% via een open-keten verloopt. De blijkbaar grote reactiviteit van de 3,4-band in (5.1) voor additie van het amide-ion, maakte het tevens interessant na te gaan of ook bij de aminering van (5.1) met het zwakkere nucleofiel ammoniak sprake is van een aminodehalogering volgens het S_N(ANRORS)-mechanisme. De resultaten hiervan zijn vermeld in V.3.. In V.4. zal de aminering worden besproken van 2-chloor- en 4-chloorchinazoline met ammoniak. De synthese der uitgangsstoffen komt dan aan de orde in V.5..

V.2. Aminering van 2-chloor-4-fenylchinazoline met KNH_2/NH_3

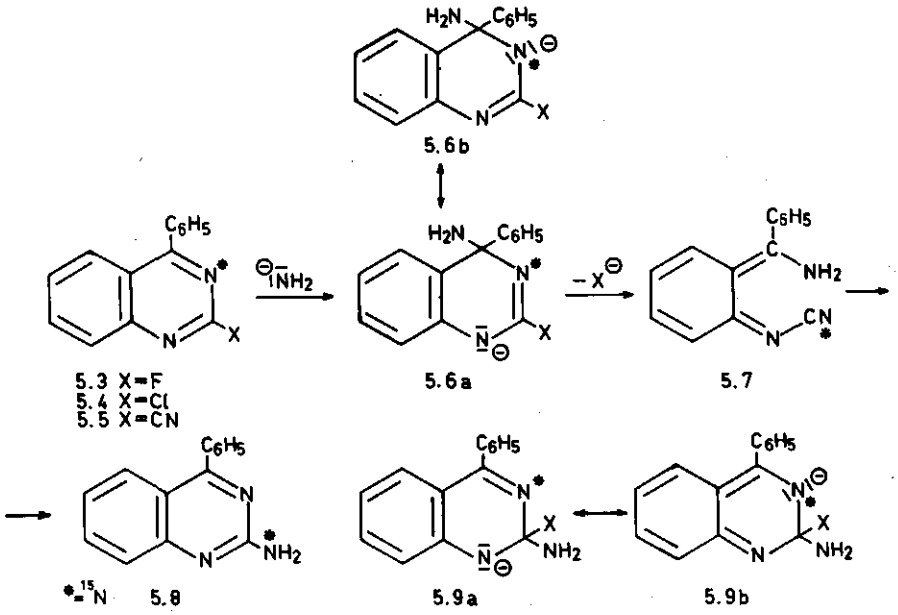
De aminering van 2-chloor-4-fenylchinazoline (5.1) werd uitgevoerd volgens de gebruikelijke procedure (4 mmol KNH_2, 1 mmol substraat, 25 ml NH_3, 30 min). De temperatuur waarbij de reactie werd uitgevoerd was

-33°C; bij deze temperatuur kon binnen redelijke tijd een goede omzetting (81%) in 2-amino-4-fenylchinazoline (5.2) worden verkregen. Om te



SCHEMA V.1

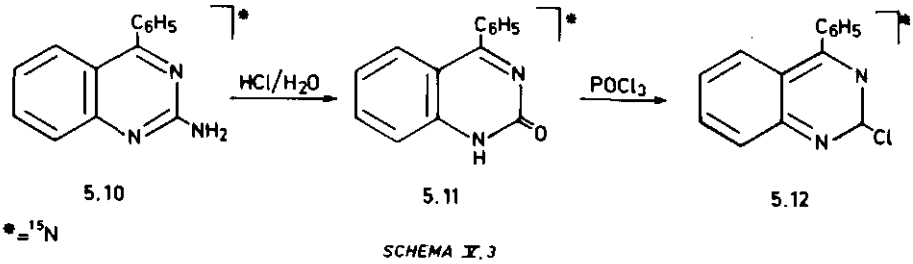
kunnen aantonen of de aminering via een open-ketenverbinding verloopt, werd de reactie uitgevoerd met 2-chloor-4-fenyl-[3-^{15}N]-chinazoline (5.4). Immers, indien de open-ketenverbinding (5.7), gevormd via het C_4-NH_2 adduct (5.6a ↔ 5.6b, X=Cl), als intermediair optreedt, zal bij ringsluiting het 2-amino-4-fenylchinazoline (5.8) worden gevormd, waarin



SCHEMA V.2

dus het ^{15}N-isotoop uitsluitend in de aminogroep voorkomt. Indien de

aminering volgens het S_N(AE)-proces verloopt, zal alle ^{15}N in de pyrimidinekern van het 2-amino-4-fenylchinazoline blijven. Ten einde vast te stellen of zich in de aminogroep inderdaad ^{15}N bevindt, werd het uit de behandeling van (5.4) met kaliumamide verkregen reactieprodukt (5.10) gehydrolyseerd met gec. zoutzuur en werd het verkregen 2-chinazolinon (5.11) omgezet met fosforylchloride in de 2-chloorverbinding[3] (5.12).



SCHEMA V.3

Tabel V.1.[a,b]

Resultaten van de ^{15}N-metingen van (5.3-5.5) en van (5.10) en (5.12)

substraat 2-X-4-C_6H_5-[3-^{15}N]-chinazoline	%-^{15}N-verrijking			%-S_N(ANRORS)-mechanisme
	substraat	(5.10)	(5.12)	
(5.3) X=F	6.3	6.5	2.7	57
(5.4) X=Cl	5.6	5.5	1.7	70
(5.5) X=CN	6.2	5.8	5.3	15

[a]De ^{15}N-bepalingen werden verricht door meting van M+1/M

[b]De reacties werden in duplo uitgevoerd

Vergelijking van de m.b.v. massaspectrometrie verkregen verhouding van de M+1 en M pieken van (5.4) en (5.12)(zie tabel V.1.) laat zien dat ca. 70% van het ^{15}N-isotoop uit de kern is verdwenen en de aminering dus voor 70% via een open-ketenintermediair is verlopen. Pogingen het intermediair (5.7) te isoleren zijn tot nu toe zonder succes gebleven; ook bij lagere temperatuur (-75°) is dit niet gelukt.

Bovenstaande resultaten laten duidelijk zien dat de 3,4-azomethineband in het chinazolinederivaat t.o.v. nucleofielen een bijzonder grote reactiviteit heeft. Immers, ondanks de aanwezigheid van de fenylsubstituent op het C_4-atoom verdient de vorming van het C_4-NH_2 adduct (5.6a ↔ 5.6b, X=Cl) in deze reactie sterk de voorkeur boven de vorming van het C_2-NH_2 adduct (5.9a ↔ 5.9b, X=Cl). Dat de vorming van het adduct (5.6a ↔ 5.6b, X=Cl) zo sterk wordt begunstigd, hangt nauw samen met het feit dat dit adduct beter door resonantie wordt gestabiliseerd dan het adduct (5.9a ↔ 5.9b, X=Cl)[4].

Vergelijking van deze resultaten met die verkregen bij de aminering van 2-chloor-4,6-difenylpyrimidine[2], waarbij vastgesteld is dat deze verbinding ook voor 70% volgens een S_N(ANRORS)-proces reageert (zie hoofdstuk IV), laat ook hier zien dat de 4-plaats in het chinazolinederivaat aanzienlijk reactiever is dan de 4-plaats in het 2-chloor-4,6-difenylpyrimidine. Immers, ondanks het feit dat de kans van een aanval van het amide-ion op het fenyldragende C_4- of C_6-koolstofatoom twee keer zo groot is als in 2-halogeen-4-fenylchinazoline, is het percentage waarmee het S_N(ANRORS)-proces aan de aminering deelneemt vrijwel gelijk.

Bezien we de verhouding waarin de twee mogelijke amineringsmechanismen optreden bij de 2-gesubstitueerde 4-fenylchinazolinen in afhankelijkheid van de aard van de substituent op C_2 dan blijkt dat 2-fluor--4-fenyl-[3-^{15}N]-chinazoline[5] (5.3) voor een lager percentage (ca. 55%) volgens het S_N(ANRORS)-mechanisme wordt geamineerd (opbrengst 92%) dan de overeenkomstige chloorverbinding (5.4). Evenzo is vastgesteld dat de 2-cyaanverbinding (5.5) voor het grootste deel volgens een S_N(AE)-proces (85%) wordt omgezet in de 2-aminoverbinding (opbrengst 85%) (zie tabel V.1.). De reactiviteitsvolgorde voor het opensplitsingsmechanisme is dus Cl > F > CN; deze is in kwalitatieve overeenstemming met die gevonden voor 2-chloor-, 2-fluor- en 2-cyaan-4-fenylpyrimidine (resp. 88, 82 en 5%, zie hoofdstukken II en III).

V.3. Aminering van 2-chloor-4-fenylchinazoline met een oplossing van ammoniak in ethanol

Om redenen zoals reeds in V.1. uiteengezet, leek het interessant om na te gaan of verbinding (5.1) ook met ammoniak volgens een S_N(ANRORS)-mechanisme wordt omgezet in 2-amino-4-fenylchinazoline (5.2). In tegenstelling tot de in het bovenstaande beschreven methode werd de reactie niet onderzocht met een ^{15}N-verrijkt chinazolinederivaat maar met ammoniak die met ^{15}N was verrijkt. Het voordeel van deze methode is dat de tijdrovende synthese vermeden kan worden; het nadeel is echter dat indien een grote overmaat van het reagens noodzakelijk is, het experiment zeer duur is als gevolg van de hoge prijs van gemerkte ammoniak.

De reactie van (5.1) met 2 equivalenten ammoniak (verrijkt met ^{15}N) in ethanol bij 160°C in een Cariusbuis levert 2-amino-4-fenylchinazoline (A) in goede opbrengst. De verdeling van het ^{15}N-isotoop over de ringstikstof en de stikstof van de aminogroep in dit produkt (A), werd door middel van dezelfde methode als reeds hiervoor beschreven bepaald.

Tabel V.2.[a,b]

Resultaten van de ^{15}N-metingen van (5.1), produkt (A) en de chloorverbinding uit (A) verkregen

Verbinding	%-^{15}N-verrijking	
2-chloor-4-fenylchinazoline (5.1)	0,0	34% S_N(ANRORS)-mechanisme
2-amino-4-fenyl-[x-^{15}N]-chinazoline (A)	11,7	
2-chloor-4-fenyl-[3-^{15}N]-chinazoline	4,0	

[a,b]Zie tabel V.1.

Uit de gegevens van tabel V.2. laat zich berekenen dat 4.0/11.7 x 100%= 34% van de gevormde 2-aminoverbinding (A) is ontstaan volgens een proces, waarbij een open-keten als intermediair optreedt; 66% van (5.1) zal dus via het S_N(AE)-proces reageren. Ten einde uit te sluiten dat de inbouw van de ^{15}N in de pyrimidinering zou plaatsvinden door een ringopening en ringsluiting in het volgens een S_N(AE)-proces primair gevormd 2- ^{15}N -amino-4-fenylchinazoline, werd produkt (A) behandeld met ongemerkte ammoniak onder dezelfde reactieomstandigheden als boven ver-

meld. Vastgesteld kon worden dat het door deze behandeling verkregen produkt hetzelfde ^{15}N-gehalte heeft en dat de verdeling van het ^{15}N-isotoop over de ring en de aminogroep dezelfde is als in het oorspronkelijke produkt (A).

Aangezien voor de amineringsreactie van 2-chloor-4-fenylchinazoline, met kaliumamide zowel als met een oplossing van ammoniak in ethanol hetzelfde opensplitsingsmechanisme is gepostuleerd, moet aangenomen worden dat het ^{15}N-isotoop in de laatste amineringsreactie zich op het N_3-atoom zal moeten bevinden. Ten einde dit vast te stellen werd het uit de reactie van (5.1) met ^{15}N-ammoniak verkregen 2-aminoprodukt (A) via het 2-chinazolinon omgezet in het overeenkomstige 2-chloor-4-fenylchinazoline. Deze verbinding werd onderworpen aan een behandeling met kaliumamide. Bepaling van de verdeling van ^{15}N over de ringstikstof en de stikstof van de aminogroep in de verkregen aminoverbinding liet zien dat 70% van de oorspronkelijk in het uitgangsmateriaal aanwezige ^{15}N zich nu in de aminogroep bevindt, dus exocyclisch is geworden; dit percentage is <u>even</u> groot als dat gevonden bij de kaliumamidereactie met 2-chloor-4-fenyl-[3-^{15}N]-chinazoline (zie V.2.). Dit resultaat bevestigt dus op fraaie wijze dat in produkt (A) alle ^{15}N zich uitsluitend op de 3-positie moet hebben bevonden.

Verder werd gevonden dat de verhouding waarin de beide amineringsmechanismen optreden in de reactie van (5.1) met ethanol-ammoniak sterk bepaald wordt door de concentratie van de ammoniak. Wordt n.l. de reactie uitgevoerd met een geconcentreerde oplossing van ammoniak in ethanol, dan blijkt dat de amination voor bijna 70% verloopt via een mechanisme waarin ringopening en ringsluiting optreedt. Of dit hoge percentage veroorzaakt wordt door het feit dat onder de omstandigheden van het experiment een belangrijke uitwisseling in de aminoverbinding optreedt via een opensplitsing van de ring als gevolg van een reactie met ammoniak, is onbekend. In dit verband dient opgemerkt te worden dat deze concentratie-afhankelijkheid van het amineringsmechanisme niet is gevonden bij de reacties met kaliumamide.

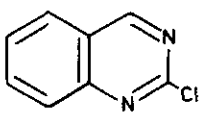
Het feit dat nu voor het eerst is vastgesteld dat de amino-deha-

logenering in 2-halogeenchinazolinen met het neutrale reagens ammoniak verloopt volgens een proces waarbij een ringopening is betrokken, maakt de gevonden resultaten bijzonder interessant en biedt aanknopingspunten voor verder onderzoek in andere heterocyclische systemen, daar verwacht mag worden dat een dergelijk opmerkelijk gedrag t.o.v. zwakke nucleofielen zich niet tot een enkel heterocyclisch systeem zal beperken.

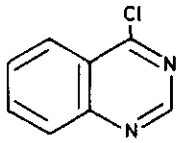
V.4. Aminering van 2- en 4-chloorchinazoline met een oplossing van ammoniak in ethanol

Vroeger was reeds aangetoond dat 4-chloorchinazoline met KNH_2/NH_3 voor ca. 50% volgens een S_N(ANRORS)-mechanisme wordt geamineerd[6].

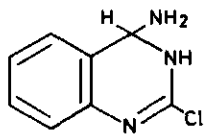
De experimenten zoals hiervoor beschreven doen nu vermoeden dat aminering met ethanol-ammoniak van 2- en 4-chloorchinazoline eveneens



5.13



5.14



5.15

Tabel V.3.[a,b]

Resultaten van de ^{15}N-metingen van de amineringsprodukten verkregen in de reactie van (5.13) en (5.14) met ethanol/$^{15}NH_3$

Verbinding	% ^{15}N-verrijking	
2-chloorchinazoline (5.13)	0,0	31% S_N(ANRORS)-mechanisme
2-amino-[x-^{15}N]-chinazoline	8,5	
2-chloor-[3-^{15}N]-chinazoline	2,6	
4-chloorchinazoline (5.14)	0,0	19% S_N(ANRORS)-mechanisme
4-amino-[x-^{15}N]-chinazoline	8,2	
4-[3-^{15}N]-chinazolinon	1,5	

[a,b]Zie tabel V.1.

voor een deel volgens zo'n mechanisme zal verlopen.

Verwacht mag worden dat het 2-chloorchinazoline (5.13) meer dan het 4-chloorchinazoline (5.14) geneigd zal zijn tot een amino-dehalogenering volgens een S_N(ANRORS)-mechanisme. Immers, de vorming van een C_4-adduct in chinazoline treedt gemakkelijker op dan de vorming van een C_2-adduct, hetgeen voor (5.14) tot gevolg heeft dat het chlooranion bij voorkeur zonder ringopening wordt afgesplitst. Het adduct (5.15) zal echter gemakkelijker het chlooranion kunnen verliezen via een ringopening.

Door aminering van (5.13) en (5.14) met 2 equiv. ^{15}N-ammoniak in ethanol op de wijze zoals reeds eerder beschreven (V.3.) en bepaling van de verdeling van het ^{15}N-isotoop over de ring en de aminogroep in de gevormde aminoverbinding volgens de gebruikelijke procedure, kon worden vastgesteld (zie tabel V.3.) dat het 2-chloorchinazoline (5.13) voor 31% volgens het S_N(ANRORS)-mechanisme wordt geamineerd en het 4-chloorchinazoline (5.14) voor 19%. Deze resultaten zijn dus in goede overeenstemming met onze verwachtingen.

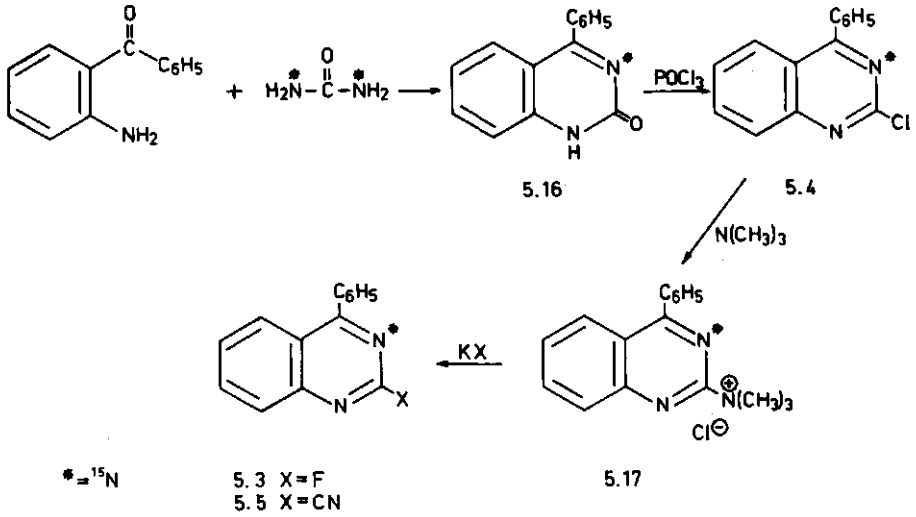
V.5. Synthese van de verbindingen (5.3-5.5), (5.13) en (5.14)

De verbindingen (5.3-5.5) werden verkregen uitgaande van 4-fenyl-[3-^{15}N]-2-chinazolinon (5.16). Deze verbinding werd verkregen door condensatie van 2-aminobenzofenon met dubbelgemerkt ureum[3].

De chloorverbinding (5.4) wordt direct uit (5.16) verkregen door behandeling met fosforylchloride.

De fluorverbinding (5.3) en de cyaanverbinding (5.5) worden gevormd uit trimethyl(4-fenyl-[3-^{15}N]-2-pyrimidinyl)ammoniumchloride (5.17) door verwarmen met resp. kaliumfluoride en kalium cyanide in DMSO.

Door reactie van (5.4) met trimethylamine wordt (5.17) verkregen. 2-Chloor- en 4-chloorchinazoline, (5.13) resp. (5.14), worden gesynthetiseerd door behandeling van de overeenkomstige oxoverbindingen met fosforylchloride[7,8].



SCHEMA V.4

Literatuur

1. A.P.Kroon en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 111 (1974).
2. A.P.Kroon en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 93, 227 (1974).
3. K.Schofield, J.Chem.Soc. (1952), 1927.
4. W.L.F.Armarego, Advan.Heterocyclic Chem., Academic Press, 1, 270 (1963).
5. A.P.Kroon en H.C.van der Plas: ongepubliceerde resultaten.
6. J.de Valk, H.C.van der Plas, F.Jansen en A.Koudijs, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 92, 460 (1973).
7. A.Albert en G.B.Barlin, J.Chem.Soc. (1962), 3129.
8. M.M.Endicott, E.Wick, M.L.Mercury en M.L.Sherill, J.Amer.Chem.Soc. 68, 1299 (1946).

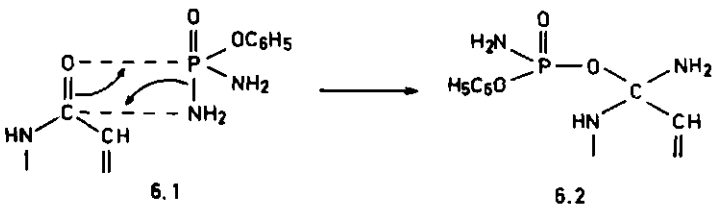
HOOFDSTUK VI

De amino-deoxogenering van 4-chinazolinon

VI.1. Inleiding

Nu in de voorafgaande hoofdstukken II t/m V duidelijk is aangetoond dat de amino-dehalogenering zowel met het sterke nucleofiel kaliumamide als met het zwakkere nucleofiel ammoniak kan verlopen volgens een proces waarin ringopening een belangrijke stap is, komt de vraag naar voren of in andere processen, waarbij door nucleofiele reacties aminogroepen worden ingevoerd, ook ringopeningen zijn betrokken.

Zeer recent is gevonden dat behandeling van 6-methyluracil met fenylfosforodiamidaat (PPDA) leidt tot vorming van 2,4-diamino-6-methylpyrimidine[1] en dat behandeling van 4-chinazolinon met hetzelfde reagens 4-aminochinazoline geeft[2]. In het mechanisme van dit amino-deoxogeneringsproces wordt voorgesteld dat de reactie verloopt via een "four-center type" overgangstoestand, d.i. (6.1), waarin op de in sche-

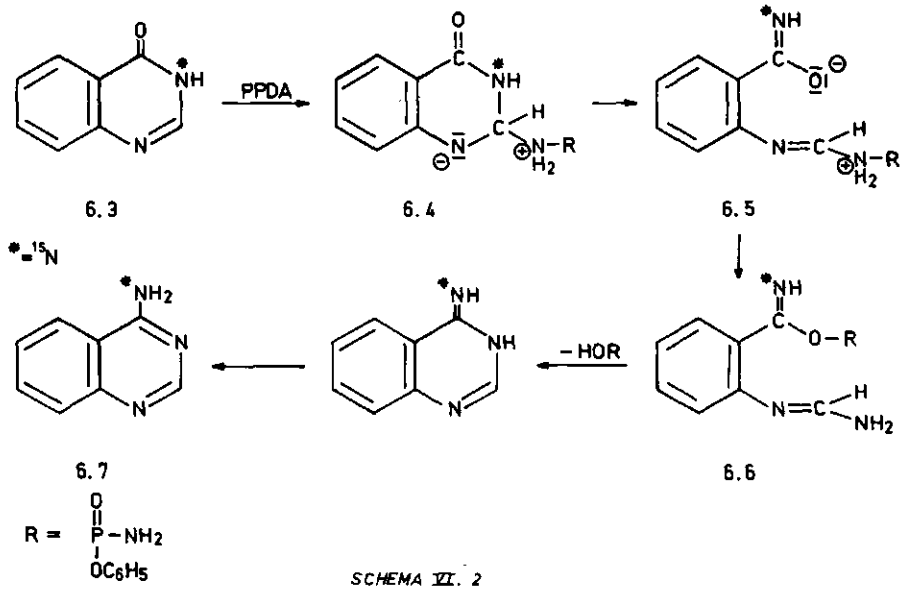


SCHEMA VI.1

ma VI.1. aangegeven wijze hergroepering optreedt tot de fosforzure ester (6.2) die na afsplitsing van de fosforhoudende groep de overeenkomstige aminoverbinding levert. Op grond van onze eigen resultaten, verkregen bij de amino-dehalogeneringsreacties, kan het echter niet uitgesloten worden geacht dat ook in het amino-deoxogeneringsproces een ringopeningsreactie optreedt.

VI.2. ^{15}N-experimenten

Ten einde na te gaan of de invoering van de aminogroep via een ringopening verloopt werd het amino-deoxogeneringsproces bestudeerd[3] m.b.v. het op N_3 met ^{15}N-gemerkt 4-chinazolinon[4] (6.3). Uit schema VI.2. blijkt duidelijk dat aminering van (6.3) via ringopening moet leiden tot het 4-aminochinazoline (6.7) dat ^{15}N in de aminogroep bevat. Dit mechanisme zal ingeleid worden door een aanval van het PPDA op het C_2-atoom. Opensplitsing van het gevormde adduct (6.4) geeft (6.5), waaruit door een intramoleculaire verhuizing van de fosforhoudende groep (6.6) ontstaat dat tenslotte door ringsluiting overgaat



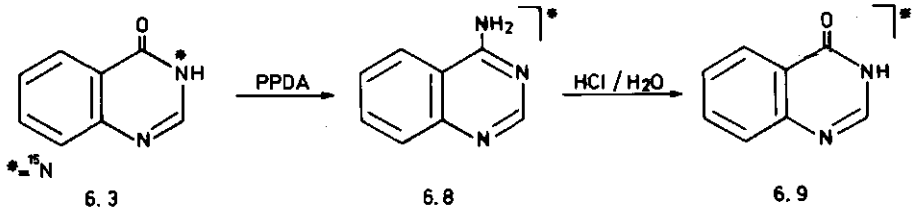
SCHEMA VI. 2

in het 4-aminochinazoline (6.7) [S_N(ANRORC)-proces].

Uiteraard zal in een mechanisme, verlopend als aangegeven in schema VI.1. alle ^{15}N na de reactie in de ring van de gevormde 4-aminoverbinding aanwezig moeten zijn.

Door verhitting van (6.3) met PPDA[5] gedurende 45 minuten op 235°C werd de aminoverbinding (6.8) verkregen; (6.8) werd met zoutzuur gehydrolyseerd tot het 4-chinazolinon (6.9). Met de massaspectrometer

werd op de gebruikelijke wijze (zie Hoofdstuk V) de verhouding bepaald van de intensiteiten van de M+1 en M pieken van de verbindingen (6.3), (6.8) en (6.9). Hieruit kan worden afgeleid dat tijdens de reactie het ^{15}N-gehalte van de kern daalt, hetgeen betekent dat tijdens de aminering de pyrimidinekern open geweest moet zijn (Tabel VI.1.).



SCHEMA VI.3

Tabel VI.2.[a]

^{15}N-bepaling van (A) en (B), verkregen uit (6.8)

verbinding	%-^{15}N-verrijking
[4-aminochinazoline]-^{15}N (6.8)	5.3
produkt (A)	2.8
produkt (B)	1.1

[a] De ^{15}N-bepalingen werden verricht door meting van M+1/M

Opmerkelijk is dat in de bij de omzetting van (6.3) verkregen 4-aminoverbinding (6.8) het ^{15}N-gehalte lager is dan in (6.3). Dit doet vermoeden dat de aminogroep in het 4-aminochinazoline een uitwisseling ondergaat met de aminogroep van het reagens. Om dit nader te onderzoeken werd verbinding (6.8) behandeld met PPDA onder dezelfde omstandigheden en de verkregen aminoverbinding (A) gehydrolyseerd tot het 4-chinazolinon (B). De resultaten van de ^{15}N-metingen uit tabel VI.2. laten zien dat er inderdaad uitwisseling in de aminogroep optreedt. Verder kan uit de daling van het ^{15}N-gehalte van de ringstikstof

Tabel VI.1.[a,b]

^{15}N-bepaling van (6.3), (6.8) en (6.9) in de amino-deoxogenering van (6.3)

verbinding	%-^{15}N-verrijking
4-[3-^{15}N]-chinazolinon (6.3)	7.9
[4-aminochinazoline]-^{15}N (6.8)	5.3
4-[3-^{15}N]-chinazolinon (6.9)	2.3

[a] De ^{15}N-bepalingen werden verricht door meting van M+1/M

[b] De reactie werd in duplo uitgevoerd

worden afgeleid dat deze uitwisseling bij de gegeven reactie-omstandigheden voor een deel weer via een open-ketenverbinding moet zijn verlopen. De in tabellen VI.1. en VI.2. vermelde gegevens laten tevens zien dat bij reactie van (6.3) naar (6.8) een relatief groter percentage ^{15}N uit de kern verdwijnt (∿ 71%) dan bij de contrôlereactie van (6.8) met PPDA (∿ 52%). Al deze gegevens rechtvaardigen de conclusie dat de amino-deoxogenering met PPDA dus niet uitsluitend verloopt volgens het proces zoals geschetst in schema VI.1. maar voor een deel volgens het S_N(ANRORS)-mechanisme.

De resultaten van de bovenbeschreven ^{15}N-experimenten laten zien dat de invoering van een aminogroep op een andere wijze dan volgens het "klassieke" amino-dehalogeneringsmechanisme kan verlopen via een proces waarbij een ringopening betrokken is.

Literatuur

1. E.A.Arutyunyan, V.I.Gunar, E.P.Grachera en S.I.Zavyalov, Izv. Akad.Nauk SSSR, Ser.Khim. (1969) 655;
   E.A.Arutyunyan, V.I.Gunar en S.I.Zavyalov, ibid (1970) 904.
2. A.Rosowsky en N.Papathanasopoulos, J.Heterocyclic Chem. 9, 1235 (1972).
3. A.P.Kroon en H.C.van der Plas, Tetr.Lett., 3201 (1974).
4. J.de Valk, H.C.van der Plas, F.Jansen en A.Koudijs, Recl.Trav.Chim. (Pays-Bas) 92, 460 (1973).
5. L.F.Audrieth en A.D.F.Toy, J.Amer.Chem.Soc. 63, 2117 (1941).

Samenvatting

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek heeft aangetoond dat de reactie van 2-X-4-fenylpyrimidinen (X=F, Cl, Br en J) met stikstofbevattende nucleofielen verloopt volgens een proces waarbij open-ketenverbindingen als intermediairen optreden.

Onderzoek van het amineringsprodukt van de reactie van 4-fenyl-2-halogeen-[1,3-^{15}N]-pyrimidine met kaliumamide in vloeibare ammoniak laat zien dat in de gevormde 2-aminoverbinding zich steeds een aanzienlijk deel van het [1-^{15}N]-isotoop in de aminogroep bevindt (X=F, Cl, Br, J; resp. 82, 88, 88, 73%). Dit wijst erop dat deze verbinding via een mechanisme wordt gevormd, waarbij als eerste stap adductvorming van het amide-ion aan het C_6-atoom plaatsvindt. Hierna gaat in dit C_6-NH_2 σ-adduct de ring open waardoor een open-ketenintermediair ontstaat, waaruit door ringsluiting de 2-aminoverbinding wordt gevormd [S_N(ANRORS)-mechanisme; de afkorting tussen haakjes staat voor: Additie, Nucleofiel, Ring-Opening en Ring-Sluiting].

De 2-aminoverbinding wordt slechts voor een gering gedeelte gevormd volgens het additie-eliminatie proces [S_N(AE)-mechanisme]. Het open-keten intermediair zoals gepostuleerd in het S_N(ANRORS)-mechanisme kon geïsoleerd worden. Bij kamertemperatuur is deze verbinding weinig stabiel en cycliseert tot 2-amino-4-fenylpyrimidine.

Opvallend bij de amineringsreacties is de vorming van een kleine hoeveelheid 3-amino-3-fenylacrylonitril (6-10%). Experimenten met ^{15}N-gemerkte verbindingen hebben aangetoond dat dit nitril zeer waarschijnlijk wordt gevormd uit een instabiel open-ketenintermediair, dat ontstaan gedacht kan worden door ringopening van een σ-adduct. Dit adduct ontstaat door aanval van het amide-ion op het C_4-atoom van de pyrimidinekern. Het is zeer waarschijnlijk dat dit open-ketenintermediair ook nog kan sluiten naar 2-amino-4-fenylpyrimidine, aangezien niet bekend is welk proces sneller is, de omzetting naar het 3-amino-3-fenylacrylonitril of de ringsluiting. Men dient er dus rekening mee te houden dat een klein gedeelte van de aminoverbinding volgens een tweede S_N(ANRORS)-mechanisme wordt gevormd (Hoofdstuk II).

Het onderzoek werd uitgebreid met de bestudering van de aminering van andere 2-gesubstitueerde 4-fenylpyrimidinen. De reactie van kaliumamide in vloeibare ammoniak met 2-methylthio-, 2-thiocyanato- en 2-methylsulfonyl-4-fenylpyrimidine levert een aminoverbinding op, waarvan de vorming voor een belangrijk deel volgens het S_N(ANRORS)-mechanisme verloopt (resp. 91%, 90% en 73%). Het ^{1}H-NMR spectrum van het reactiemengsel van 5-deuterio-2-methylthio-4-fenylpyrimidine met kaliumamide in vloeibare ammoniak laat duidelijk de aanwezigheid zien van het $\sigma(C_6\text{-}NH_2)$-adduct. Trimethyl(4-fenyl-2-pyrimidinyl)ammoniumchloride en 2-cyaan-4-fenylpyrimidine reageren hoofdzakelijk volgens het S_N(AE)-mechanisme (resp. 95% en 90%); de 2-fenylsulfonylverbinding heeft geen duidelijke voorkeur voor één der mechanismen [34% S_N(AE)]. Uit deze gegevens kan worden geconcludeerd dat het additie-eliminatieproces bij de aminering met kaliumamide in vloeibare ammoniak van meer betekenis wordt naarmate het atoom waarmee de substituent aan het C_2-atoom van de pyrimidinekern is gebonden een meer positief karakter bezit. Het grote verschil in gedrag van de schijnbaar overeenkomstige 2-methylsulfonyl- en 2-fenylsulfonylverbinding wordt toegeschreven aan een deprotonering van de methylgroep van de 2-methylsulfonylverbinding, waardoor in het gevormde ylide de elektronenomgeving rond het zwavelatoom sterk negatief wordt. ^{1}H-NMR spectroscopie ondersteunt deze opvatting (Hoofdstuk III).

Met het doel na te gaan in hoeverre het afschermen van het C_6-atoom in de 4-fenyl-2-halogeenpyrimidinen invloed heeft op het percentage waarmee het S_N(ANRORS)-proces aan de aminering deelneemt werd de amineringsreactie van 2-halogeen-4,6-difenyl-[1,3-^{15}N]-pyrimidine met kaliumamide onderzocht. De 2-aminoverbinding, gevormd uit de 2-fluorverbinding, bleek uitsluitend volgens het S_N(AE)-proces te zijn gevormd, terwijl de chloor- en broomverbinding een daling lieten zien van het percentage waarmee het S_N(ANRORS)-proces aan de aminering deelneemt (70%). Invoering van de fenylgroep heeft dus duidelijk tot gevolg dat het $C_{4(6)}\text{-}NH_2$ adduct moeilijker wordt gevormd, hetgeen de competitieve substitutie volgens het additie-eliminatiemechanisme bevordert. Ook hier bleek het mogelijk een open-ketenintermediair te isoleren. Bij

verwarmen gaat deze verbinding over in 2-amino-4,6-difenylpyrimidine (Hoofdstuk IV).

Het optreden van beide typen van nucleofiele substitutiemechanismen bij 2-halogeenpyrimidinen werd ook onderzocht bij de met pyrimidinen nauw verwante chinazolinen. In de verhouding S_N(AE)/S_N(ANRORS) bij de aminering van 2-gesubstitueerde 4-fenylchinazolinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak werd dezelfde trend gevonden als vastgesteld bij de aminering van de 2-gesubstitueerde 4-fenylpyrimidinen: het 2-chloor-4-fenylchinazoline wordt namelijk voor het hoogste percentage via een open-keten geamineerd en de cyaanverbinding voor het laagste percentage; de fluorverbinding reageert met een enigszins lager percentage dan de chloorverbinding. Gevonden is verder dat aminering van 2-chloor-4-fenylchinazoline, 2-chloorchinazoline en 4-chloorchinazoline volgens de klassieke amineringsmethode, nl. met ammoniak in ethanol bij verhoogde temperatuur, ook voor een deel volgens het S_N(ANRORS)-mechanisme verloopt. De 2-halogeen-4-fenylpyrimidinen reageren met ammoniak niet volgens het S_N(ANRORS)-proces. Dit verschil in reactiviteit moet worden toegeschreven aan het grote additievermogen van de N_3-C_4 band in het chinazolinemulecule (Hoofdstuk V).

Als afronding van het onderzoek werd de amino-deoxogenering onderzocht van 4-chinazolinon met fenylfosforodiamidaat bij verhoogde temperatuur. Het blijkt dat ook in deze reactie het 4-aminochinazoline voor een deel via ringopening wordt gevormd (Hoofdstuk VI).

SUMMARY

In this thesis an investigation is described on the mechanism of aminations of pyrimidine- and quinazoline derivatives with nitrogen containing bases.

In the introduction a survey is given of investigations, reported in the literature, concerning σ-complex formation on azahetarenes and their derivatives. The complex forming ability of different carbon atoms in these heterocyclic substrates with nucleophiles is very important for the explanation of the results of many reactions (Chapter I).

On amination of 2-X-4-phenylpyrimidines (X=F, Cl, Br, J) with potassium amide in liquid ammonia at $-75^{o}C$, 2-amino-4-phenylpyrimidine is obtained in good yield. A second product, 3-amino-3-phenylacrylonitrile, is isolated in low yield.

The formation of the 2-amino compound occurs to a large extent via a series of reactions, involving an initial Addition of the Nucleophile, to the C_6 atom, Ring-Opening and Ring-Closure [S_N(ANRORC)-mechanism] (X=F, Cl, Br, J; resp. 82, 88, 88, 73%). Proof for this mechanism is based on studies with 2-halogeno-4-phenyl-[1,3-^{15}N]-pyrimidines. In the case of the 2-chloro- and 2-bromo compound the open-chain intermediate postulated in the S_N(ANRORC)-mechanism can be isolated. This intermediate cyclized slowly at room temperature to the 2-amino compound. Reaction with potassium amide or sodium hydroxide gave the same result. Surprisingly the 3-amino-3-phenylacrylonitrile obtained from the ^{15}N-labelled compounds, contains no excess of ^{15}N. Apparently both N-atoms present in this compound must come from the amide ion. It is proposed that the nitrile is formed by an initial attack of the amide ion on C_4. Due to steric hindrance this addition is difficult and thus must be only a minor pathway. After ring opening of the C_4 adduct it is assumed that a second amide ion adds across the azomethine bond in this open-chain product. Loss of cyanamide and a subsequent reduction-oxidation process can then give rise to the formation of acrylonitrile. This second S_N(ANRORC)-mechanism, via the C_4 adduct, cannot be ruled out but it is considered to be of less importance (Chapter II).

Since there is very little information on the effect of leaving group mobility on the S_N(ANRORC)-mechanism the influence of different groups on the occurrence of this mechanism was studied in the reaction of the 2-X-4-phenylpyrimidines (X=SCH_3, SO_2CH_3, SC_6H_5, $SO_2C_6H_5$, SCN, CN and $^{\oplus}N(CH_3)_3$) with potassium amide. Using the [1,3-^{15}N]-labelled substrates, the corresponding 2-amino compounds are isolated and investigated by mass spectrometry. From the results the conclusion can be drawn that the methylthio-, the thiocyanato- and the methylsulfonyl group show a behaviour nearly identical to the 2-halogeno compounds [%-S_N(ANRORC)-mechanism resp. 91, 90 and 73]. The trimethylammonio- and the cyano-group undergo almost exclusively a S_N(AE) displacement process (90% and 95% resp.), while the phenylsulfonyl group has no special preference 34% S_N(AE). It is very striking that the methylsulfonyl group - in contrast to the phenylsulfonyl group - mainly undergoes a S_N(ANRORC)-amination. Deprotonation of the methyl group possibly is the cause of this difference; formation of the C_2-NH_2 adduct, the first step in the addition-elimination, is then less favourable. ^{1}H-NMR spectrometric measurements of the methylsulfonyl substrate in the amination medium showed the disappearance of the CH_3 signal. The C_6-NH_2 adduct, postulated in the S_N(ANRORC)-amination of the 2-substituted 4-phenylpyrimidines, is proven by measuring 5-deuterio-2-methylthio-4-phenylpyrimidine in its reaction medium with ^{1}H-NMR (Chapter III).

Investigations were carried out as to how the course of the reaction is influenced by the presence of a substituent in position 6, choosing for that purpose the phenyl group. This voluminous group can possibly prevent (or retard) the addition of the amide ion at position 6(4), making the competitive reaction pathway via an addition-elimination reaction more favourable. The results, obtained when aminating 2-X-4-phenyl-[1,3-^{15}N]-pyrimidine (X=F, Cl, Br) with potassium amide, give evidence that in the amination of the fluoro compound no ring opening occurs, but that 2-chloro- and 2-bromo-4-phenylpyrimidine react for a considerable part (∿ 70%) via ring opening into the 2-amino compound.

Since in the reaction of the 2-chloro- and 2-bromo-4-phenylpyrimidine about 90% reacts by a S_N(ANRORC)-mechanism one has to conclude that the phenyl group in position 4 or 6 does actually influence the addition of the amide ion on that position. The reaction intermediate, postulated for the S_N(ANRORC)-mechanism in the 2-halogeno-4,6-diphenylpyrimidines, is isolated for the 2-bromo- and 2-chloro compound in low yield, using short reaction times. (Chapter IV).

In extension of the work on the amination of 2-halogeno-4,6-difenylpyrimidines, the possibility that a ring opening is also involved in the conversion of 2-chloro-4-phenylquinazoline into 2-amino-4-phenylquinazoline with potassium amide was investigated. Mass spectrometric determinations of this product indicate that about 70% of the substrate reacts via ring opening into the 2-amino compound. In this quinazoline substrate attack of amide ion at only one carbon atom can give rise to a S_N(ANRORC)-mechanism, so we can conclude that this quinazoline is more vulnerable to the ring opening reaction than the 2-chloro-4,6-diphenylpyrimidine. This can be explained with the well-known high reactivity of the 3,4-bond in quinazoline. Experiments with other 2-substituted 4-phenyl-[3-^{15}N]-pyrimidines showed the same trend in occurrence of the S_N(ANRORC)-mechanism as found for the 2-substituted 4-phenylpyrimidines: the 2-fluoro compound was aminated for 55% and the 2-cyano compound for 15% via a ring opening. Investigation of 2-chloro-4-phenylquinazoline in the amination reaction with ethanolic ammonia, using ^{15}N labelled substrate showed as unexpected result that in the amination the S_N(ANRORC)-mechanism is operative for 34%. This percentage was found to be dependent on the concentration of the ammonia. The occurrence of the same ring opening reaction was shown in the amination of 2-chloro- and 4-chloroquinazoline with ethanolic ammonia (Chapter V).

It is reported in the literature that on heating 4-quinazolinone with phenyl phosphorodiamidate 4-aminoquinazoline is formed. It is now shown, using [3-^{15}N]-4-quinazolinon that the formed 4-amino compound contains a certain amount of ^{15}N-label in the amino group. It is determined that in this reaction a ring opening is partly operative in the

Bij het verschijnen van dit proefschrift wil ik graag allen die op enigerlei wijze hebben bijgedragen tot het samenstellen van dit proefschrift bedanken voor hun medewerking.

In het bijzonder gaat mijn dank uit naar mijn promotor Prof.Dr.H.C. van der Plas voor de mogelijkheid die hij mij geboden heeft dit onderzoek onder zijn leiding uit te voeren. Zijn voortdurende belangstelling en enthousiasme hebben zeer veel bijgedragen tot de resultaten van dit onderzoek.

Veel dank ben ik verschuldigd aan de heren Drs.C.A.Landheer en W.P. Combé voor de opname en interpretatie van de vele massaspectra, de heren Dr.P.Smit en A.van Veldhuizen voor het opnemen en de interpretatie van de NMR- en IR-spectra en de heer W.P.Combé voor het uitvoeren van de microanalyses.

Mijn bijzondere waardering gaat uit naar de heer G.van Garderen die zeer enthousiast een aantal van de experimenten heeft uitgevoerd.

Zeer erkentelijk ben ik Mevr.M.Snell en de heren B.H.J.van Amersfoort en A.Schuchhard, die zo'n belangrijk aandeel hebben gehad in de vervaardiging van het manuscript.

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

Hetzelfde jaar (1963) waarin ik slaagde voor mijn examen HBS-B aan de Rijks-HBS te Purmerend ben ik mijn scheikundestudie begonnen aan de Universiteit van Amsterdam. Het kandidaatsexamen, letter f, werd in april 1967 afgelegd. Onder leiding van de hoogleraren Dr.H.O. Huisman, Dr. U.K.Pandit en Dr.Th.J.de Boer (hoofdvak organische chemie), bereidde ik mij voor op het doctoraalexamen. Dit examen werd afgelegd in juni 1970.

Sinds augustus 1970 ben ik als wetenschappelijk medewerker verbonden aan het Laboratorium voor Organische Chemie van de Landbouwhogeschool te Wageningen. Onder leiding van Prof.Dr.H.C.van der Plas werd het in dit proefschrift beschreven onderzoek verricht. Naast het onderzoek werd een deel van mijn tijd besteed aan het begeleiden van studenten op practica.