

Inwerking van kaliumamide op enige chloorpyrazinen

CENTRALE LANDBOUWCATALOGUS



0000 0092 1995

Dit proefschrift met stellingen van Pieter Jan Lont, doctorandus in de Chemie, geboren te St. Annaparochie op 13 april 1943, is goedgekeurd door de promotor, Dr. H. C. van der Plas, hoogleraar in de Organische Chemie.

De Rector Magnificus van de Landbouwhogeschool
H. A. Leniger

Wageningen, 20 maart 1973

P. J. Lont

Inwerking van kaliumamide op enige chloorpyrazinen

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van
doctor in de landbouwwetenschappen,
op gezag van de Rector Magnificus, Prof. Dr. Ir. A. H. Leniger,
hoogleraar in de Technologie,
in het openbaar te verdedigen
op woensdag 13 juni 1973
des namiddags te vier uur
in de Aula van de Landbouwhogeschool te Wageningen

LANDBOUWHOGESCHOOL
DR. J. P. OULKESWEG 12
WAGENINGEN

The unexpected result is sometimes the seed of discovery.

J.F.Bunnett.

STELLINGEN

I

Het door Higashino et al. voorgestelde mechanisme ter verklaring van de vorming van een chinolinederivaat bij de reactie van chinazoline met een actieve methyleenverbinding is aan bedenkingen onderhevig.

T.Higashino, H.Ito en E.Hayashi, Chem.Pharm.Bull. 20, 1544 (1972).

II

Als gevolg van een verkeerde interpretatie van de PMR-gegevens van de produkten, die door Grabowski et al. zijn geïsoleerd uit de reactiemengsels, verkregen bij inwerking van natriummethanolaat in kokende methanol op 2-trichloormethylpyrazine en 2-chloor-3-dichloormethylpyrazine, zijn de door hen voorgestelde structuren onjuist en is daarmee het door hen gepostuleerde reactieverloop niet correct.

E.J.J.Grabowski, E.W.Tristram, R.Tull en P.I.Pollak, Tetrahedron Letters 1968, 5931.

R.H.Cox en A.A.Bothner-By, J.Phys.Chem. 72, 1642 (1968).

III

Naast (gespecialiseerde) organisch chemische technieken zou men met groot voordeel enzymen kunnen gebruiken bij de bestudering van het heteropolysaccharide karakter van pectinestoffen.

G.O.Aspinall, Polysaccharides, Hfdst. 9, Pergamon Press Ltd., Oxford (1970).

IV

Ten onrechte hebben Czuba et al. bij de verklaring van het verloop van de reactie van 6-broomchinoxaline met kaliumamide in vloeibare ammoniak de mogelijkheid van broommigratie buiten beschouwing gelaten.

W.Czuba en H.Poradowska, "Abstracts of scientific communications IVth Symposium on the Chemistry of Heterocyclic Compounds (1972)" p. 78.

J.F.Bunnett, Accounts of Chemical Research 5, 139 (1972).

Dit proefschrift.

V

De wijze waarop Tokiwa de Sternpotentiaal van een ionogeen micel bepaalt, is niet correct en resulteert in een te hoge waarde voor de dikte van de afschuiflaag.

F.Tokiwa, Advanc.Colloid Interface Sci. 3, 389 (1972).

VI

De hedendaagse opvatting dat de bio-industrie een kwalijke zaak zou zijn voor consument en boer, is aanvechtbaar.

VII

De absorptie bij 3594 cm^{-1} , die in het IR-spectrum van 3-fenyl-3-thietanol wordt waargenomen, kan ook geïnterpreteerd worden als een aanwijzing dat in deze verbinding een volledige transannulaire waterstofbrugvorming optreedt.

A.Lüttringhaus, S.Kabuss, H.Prinzbach en F.Langenbucher, Ann., 653, 195 (1962).

VIII

Het onderscheid dat door marktregulerende verordeningen van de E.E.G. gemaakt wordt tussen verse boter en koelhuisboter is, gezien de huidige technologische ontwikkeling, niet meer verantwoord.

o.a. Verordeningen (E.E.G.) nrs. 2474/72, 685/69 en 685/68.

IX

De PMR-metingen, uitgevoerd door Sasaki et al., ondersteunen niet de veronderstelling dat het door hen gesynthetiseerde "diazanaftochinon" een aromatisch karakter bezit.

T.Sasaki, K.Kanematsu en S.Ochiai, Tetrahedron Letters 1972, 1885.

X

Pozharskii et al., hebben de structuur van het 2,2'-bis[1-(p-methoxybenzyl)imidazool], door hen verkregen bij de inwerking van natriumamide in N,N-dimethylaniline op 1-(p-methoxybenzyl)imidazool, onvoldoende bewezen.

A.F.Pozharskii, V.V.Kuz'menko en A.M.Simonov, Khim.Geterotsikl.Soedin 7, 1105 (1971); Chem.Abstr. 76, 153676 (1972).

XI

De formulering die Burgemeester en Wethouders der Gemeente Wageningen gebruiken ter voldoening aan het bepaalde in de artikelen 13 en 14, eerste lid, van het "Radioactieve-Stoffen besluit Kernenergiewet" in zake het verlenen van een vergunning voor het voorhanden hebben, het toepassen en het zich ontdoen van radioactieve stoffen ten behoeve van laboratoria, is gesteld in termen, die ongegronde bezwaren zouden kunnen oproepen.

Aan mijn ouders

Lida

Liesbeth

Anne

INHOUD

	blz.
Hoofdstuk 1 Inleiding	9
Hoofdstuk 2 Het mechanisme van de omzetting van chloorpyrazine in aminopyrazine bij inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak	24
Hoofdstuk 3 Bespreking van de mechanismen voor de vorming van imidazool en 2-cyaanimidazool uit chloorpyrazine	29
Hoofdstuk 4 Gedrag van 2-chloorchinoxaline en enige derivaten van chloorpyrazine in reactie met kaliumamide in vloeibare ammoniak	41
Hoofdstuk 5 Samenvatting en slotbeschouwing	52

De inhoud van dit proefschrift is te zamen met het experimentele gedeelte van het onderzoek eveneens beschreven in de navolgende artikelen:

P.J.Lont, H.C.van der Plas en A.Koudijs, "Conversion of chloropyrazine into imidazole and 2-cyanoimidazole by potassium amide in liquid ammonia", *Rec.Trav.Chim. Pays-Bas* 90, 207 (1971).

P.J.Lont en H.C.van der Plas, "Study of the mechanisms of the conversion of 2-halogenoquinoxalines into 2-aminoquinoxalines and benzimidazole by potassium amide in liquid ammonia", *ibid.* 91, 850 (1972).

P.J.Lont, H.C.van der Plas en A.J.Verbeek, "On the mechanism of the conversion of chloropyrazine into aminopyrazine and of 2-chloroquinoxaline into 2-aminoquinoxaline with potassium amide in



Aan mijn ouders

Lida

Liesbeth

Anne

INHOUD

	blz.
Hoofdstuk 1 Inleiding	9
Hoofdstuk 2 Het mechanisme van de omzetting van chloorpyrazine in aminopyrazine bij inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak	24
Hoofdstuk 3 Bespreking van de mechanismen voor de vorming van imidazool en 2-cyaanimidazool uit chloorpyrazine	29
Hoofdstuk 4 Gedrag van 2-chloorchinoxaline en enige derivaten van chloorpyrazine in reactie met kaliumamide in vloeibare ammoniak	41
Hoofdstuk 5 Samenvatting en slotbeschouwing	52

De inhoud van dit proefschrift is te zamen met het experimentele gedeelte van het onderzoek eveneens beschreven in de navolgende artikelen:

P.J.Lont, H.C.van der Plas en A.Koudijs, "Conversion of chloropyrazine into imidazole and 2-cyanoimidazole by potassium amide in liquid ammonia", *Rec.Trav.Chim. Pays-Bas* 90, 207 (1971).

P.J.Lont en H.C.van der Plas, "Study of the mechanisms of the conversion of 2-halogenoquinoxalines into 2-aminoquinoxalines and benzimidazole by potassium amide in liquid ammonia", *ibid.* 91, 850 (1972).

P.J.Lont, H.C.van der Plas en A.J.Verbeek, "On the mechanism of the conversion of chloropyrazine into aminopyrazine and of 2-chloroquinoxaline into 2-aminoquinoxaline with potassium amide in liquid ammonia", *ibid.* 91, 949 (1972).

P.J.Lont, H.C.van der Plas en E.Bosma, "A study of the mechanism of transformation of chloropyrazine into 2-cyanoimidazole using ^{14}C - and ^{15}N -labelling", *ibid.* 91, 1352 (1972).

P.J.Lont en H.C.van der Plas, "A study of the mechanism of transformation of chloropyrazine into 2-cyanoimidazole using ^{14}C - and ^{15}N -labelling", *ibid.* 92, 311 (1973).

P.J.Lont en H.C.van der Plas, "Reaction of chlorophenyl- en chlorodiphenyl-pyrazines with potassium amide in liquid ammonia", *ibid.* 92, 449 (1973).

P.J.Lont, H.C.van der Plas en A.van Veldhuizen, "On nucleophilic displacement in halopyrazines with potassium amide" (preliminary communication), *ibid.* *ter perse*.

HOOFDSTUK 1

INLEIDING

Sinds 1960 wordt in het Laboratorium voor Organische Chemie te Wageningen het gedrag van halogeenmonoaza- en halogeen-1,3-diazaaromaten t.o.v. sterke nucleofiele reagentia, met name kaliumamide in vloeibare ammoniak en lithiumpiperidide in piperidine, bestudeerd. Uit dit onderzoek is gebleken dat afhankelijk van het soort reagens, de aard van het halogeenatoom en de plaats van het halogeen in de heterocyclische kern, een groot aantal verschillende reactietypen kunnen optreden: normale substituties, cine-substituties, koppelingsreacties, halogeenmigraties, ringopeningen al of niet gevolgd door ringsluitingen.

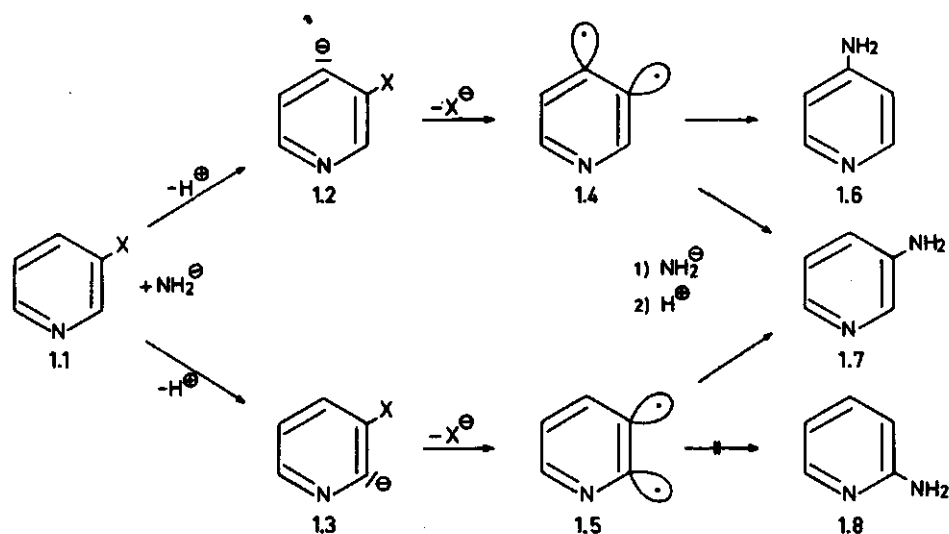
In verband met het door ons uitgevoerde onderzoek naar het gedrag van chloorpyrazine en enige derivaten van deze verbinding met kaliumamide in vloeibare ammoniak, zal in deze inleiding aan de hand van een aantal literatuurvoorbeelden de belangrijkste aspecten van de tot nu toe bij halogeenmonoaza- en halogeendiazaaromaten gevonden reactietypen worden besproken.

Het blijkt dat de vele soorten reacties, die door inwerking van het kaliumamide op halogeenpyridinen en halogeenpyrimidinen kunnen plaatsvinden, ingedeeld kunnen worden in twee groepen: a reacties, waarbij het kaliumamide door zijn sterk basische eigenschappen in staat is een proton aan het halogeenhoudende substraat te onttrekken (§ 1.1.) en b reacties, waarbij het kaliumamide vanwege zijn nucleofiel karakter aan het heterocyclische substraat addeert, al of niet op plaatsen waar zich het halogeenatoom bevindt (§ 1.2.).

1.1. Het kaliumamide als proton-abstraherend agens

1.1.1. Abstractie van een proton van een koolstofatoom van de heterocyclische ring

In vele omzettingen van halogeen bevattende pyridinen met kaliumamide wordt als inleidende stap van de reactie een proton door de sterke base geabstraheerd. Het blijkt dat de abstractie van het C₄-proton van 3-chloorpyridine (1.1.; X=Cl) door deze base gemakkelijker plaatsvindt dan die van het C₂-proton¹, hetgeen dus betekent dat het anion (1.2.; X=Cl) gemakkelijker gevormd wordt dan het anion (1.3; X=Cl). "Extended Hückel Theory" berekeningen² omtrent de relatieve stabiliteit van de beide

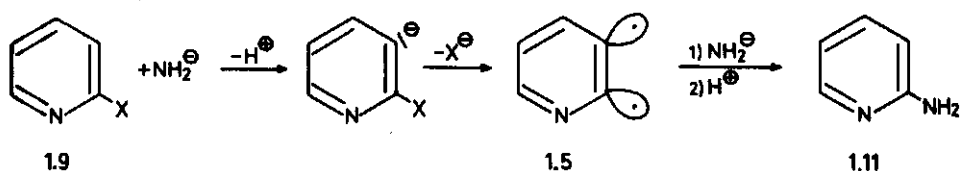


carbanionen (1.2.; X=H) en (1.3; X=H) zijn hiermede in overeenstemming. Uit deze berekeningen is verder komen vast te staan, dat het uit (1.2) te verkrijgen 3,4-didehydropyridine (1.4) een grotere stabiliteit bezit dan het 2,3-didehydropyridine (1.5). Dit verschil in stabiliteit wordt veroorzaakt door het feit,

dat in (1.5) een destabiliserende interactie van de "arynbond" met het vrije elektronenpaar op de stikstof optreedt. Hiermede in goede overeenstemming is het experimentele gegeven dat zowel 3-chloor- (1.1; X=Cl), 3-broom- (1.1; X=Br) als ook 3-jood- (1.1; X=J) pyridine een mengsel geven van 3- en 4-aminopyridine in een constante verhouding (1:2) terwijl uit deze drie verbindingen geen 2-aminopyridine wordt gevormd^{3,4}. Blijkbaar verlopen deze reacties uitsluitend via het intermediair (1.4).

In verband met het bovenstaande valt het ook te begrijpen, dat 5-broompyrimidine zowel met kaliumamide in vloeibare ammoniak als met lithiumpiperidide en piperidine in ether geen reactie geeft⁵.

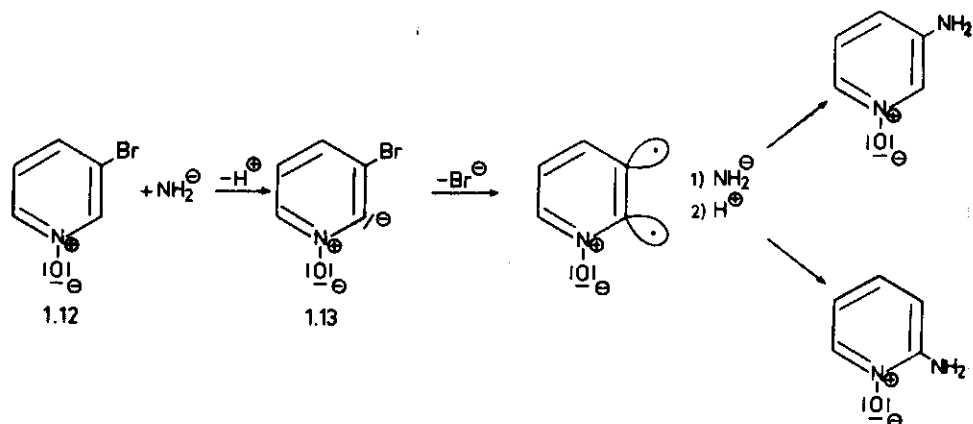
Daar behandeling van 2-halogeenvpyridine (1.9; X=Cl, Br, J) met kaliumamide in vloeibare ammoniak uitsluitend het 2-aminoprodukt (1.11) geeft, blijft de vraag of uit (1.9) het 2,3-didehydropyridine (1.5) zou kunnen ontstaan, voorlopig nog onbeantwoord. De produktvorming kan namelijk verklaard worden door een volkomen



eenzijdige additie van het amide-ion aan (1.5) maar ook door een bimoleculaire substitutiereactie van het halogeenaatoom op de 2-plaats volgens een $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}_2$ -mechanisme (AE-mechanisme; zie § 1.2.1.).

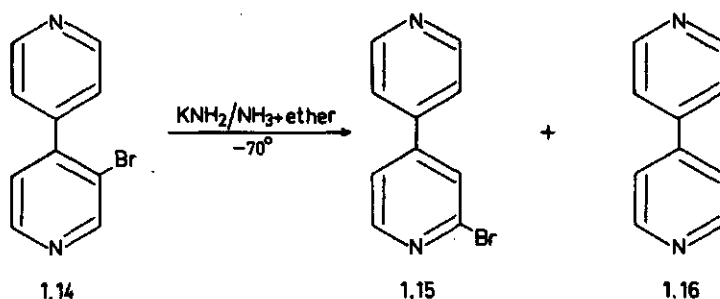
Aanwijzingen voor een derivaat van een 2,3-didehydropyridine zijn verkregen bij de aminering van 3-broompyridine-N-oxide (1.12)⁶. In deze verbinding is de aciditeit van het H-atoom op C_2

veel groter dan die van het H-atoom op C₄ (het elektronenpaar op de stikstof is niet meer aanwezig!), waardoor de "precursor" van het 2,3-didehydropyridine-N-oxide (1.13) gemakkelijker kan worden gevormd⁷.



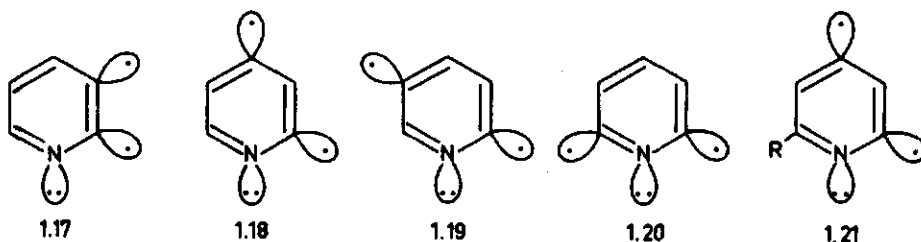
Een complicerende factor in vele reacties van broomhetarenen met sterke basen is het feit, dat uit het anion van een broomhetareen, waarin zich de negatieve lading bevindt op het koolstofatoom gelegen ortho ten opzichte van het koolstofatoom waaraan het broomatoom is gehecht, behalve een didehydrohetareen, een verbinding kan ontstaan waarin het broomatoom zich op een andere plaats bevindt dan in het uitgangsmateriaal. Voorbeelden van deze broommigratie zijn gevonden bij broomderivaten van " π -excessive" vijf-ringen zoals thiofeen, isothiazool, pyrazool en imidazool^{8,9} en de " π -deficient" heterocyclische verbindingen, afgeleid van pyridine¹⁰ en pyrimidine¹¹. Zo ontstaat bv. bij de behandeling van 3-broom-4,4'-bipyridyl (1.14) met kaliumamide in een mengsel van vloeibare ammoniak en ether bij -70° een mengsel van 2-broom-4,4'-bipyridyl (1.15) en 4,4'-bipyridyl (1.16). De verbinding (1.15) wordt echter niet gevonden bij de reactie van (1.14) met

kaliumamide in vloeibare ammoniak bij -33° , wel ontstaat de overeenkomstige 2-amino-4,4'-bipyridyl. Dit is begrijpelijk daar (1.15)



onder deze omstandigheden snel in het 2-aminoprodukt wordt omgezet.

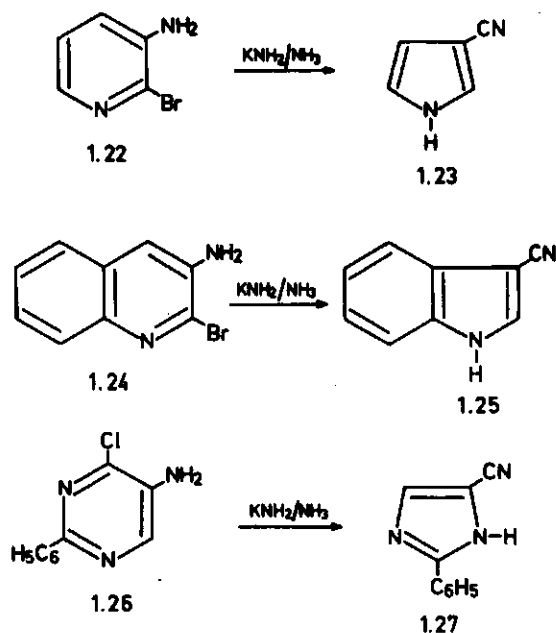
Interessant in verband met de stabiliteit van didehydropyridinen is, dat uit de reeds eerder vermelde kwantummechanische berekeningen² is komen vast te staan, dat 2,4-didehydropyridine de meest stabiele is van de vier uit 2-halogeenvpyridine af te leiden didehydropyridinen, n.l. in de reeks 2,4- > 2,5- > 2,3- > 2,6-didehydropyridine (1.17-1.20). Voor het optreden van deze didehydroverbindingen zelf zijn nog geen aanwijzingen gevonden, echter wel voor het optreden van derivaten van het 2,4-didehydropyridine (1.21) n.l. bij de aminering van een aantal 6-gesubstitueerde-2-broompyridinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak^{12,13}.

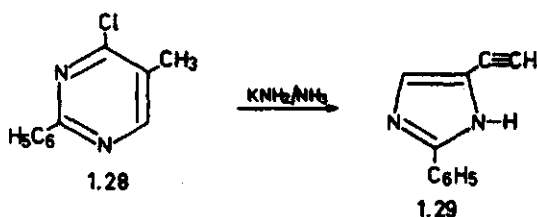


R = $-\text{OCH}_3$
 $-\text{OC}_2\text{H}_5$
 $-\text{OC}_3\text{H}_7$
 $-\text{OC}_6\text{H}_5$

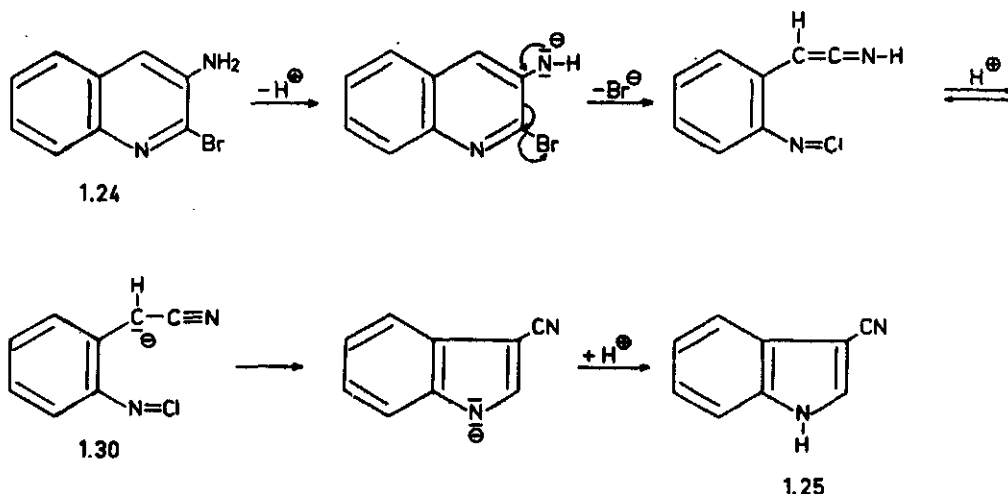
1.1.2. Abstractie van een proton van een substituent, die direct aan de heterocyclische ring gebonden is

Naast de abstractie van een proton van een koolstofatoom dat deel uitmaakt van de heterocyclische ring kan, indien er een waterstof bevattende substituent aan de heterocyclische ring is gehecht abstractie van een proton van deze substituent optreden. Deze protonabstractie vormt vaak de inleidende stap tot een ringopening waarbij een keten wordt gevormd, die, afhankelijk van de aard van de substituent, zich al of niet zal sluiten. Voorbeelden van dergelijke ringopenings- en ringsluitingsreacties zijn de vorming van 3-cyaanpyrrool (1.23)¹⁴ uit 3-amino-2-broompyridine (1.22), de vorming van 3-cyaanindool (1.25)¹⁵ uit 3-amino-2-broomchinoline (1.24) als ook die van 4(5)-cyaan-2-fenylimidazool (1.27) en 4(5)-ethynyl-2-fenylimidazool





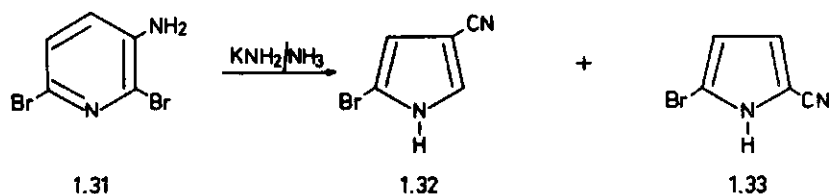
(1.29) uit respectievelijk 5-amino-4-chloor-2-fenylpyrimidine (1.26) en 4-chloor-2-fenyl-5-methylpyridine (1.28)¹⁶. In al deze gevallen kan de omzetting verklaard worden door een inleidende abstractie van een proton van de aminogroep of methylgroep van het substraat. De omzetting (1.24) in (1.25) kan dan als volgt worden voorgesteld:



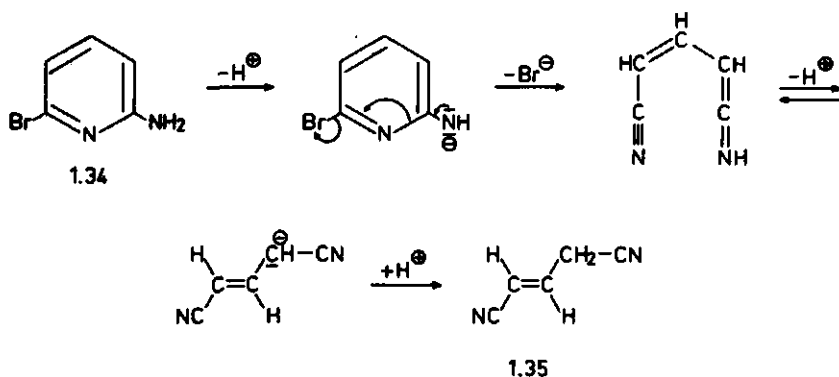
Dat in deze omzetting het anion van de cyaanmethylisocyanide (1.30) inderdaad wordt gevormd is zeer waarschijnlijk, daar na opwerking van het reactiemengsel o.a. de geprotoneerde vorm van (1.30) kan worden geïsoleerd¹⁵. Men kan zich voorstellen dat door een elektrofile aanval van het koolstofatoom van de isonitrilgroep op de koolstof van de benzylgroep de ring wordt gesloten en het indoolderivaat (1.25) verkregen.

Het is overigens interessant om op te merken dat terwijl de omzetting (1.24) in (1.25) verloopt via het verbreken van een C_2-C_3 band, de omzetting van (1.28) in (1.29) verloopt door verbreking van de C_5-C_6 band¹⁷. Dit laatste is bewezen door gebruik te maken van ^{14}C -gemarkte pyrimidinen.

Een reactie, waarbij de pyridinerings op twee verschillende plaatsen moet doorbreken is gevonden tijdens de reactie van 3-amino-2,6-dibroompyridine (1.31) met kaliumamide in vloeibare ammoniak¹⁴. Het feit namelijk dat in deze reactie twee isomeren t.w. 2-broom-4-cyaanpyrrool (1.32) en 2-broom-5-cyaanpyrrool (1.33) worden gevormd, kan uitsluitend door een verbreking van zowel de C_2-C_3 als de C_3-C_4 band van de pyridinerings worden verklaard.



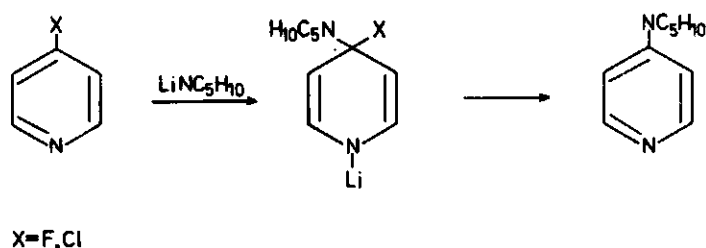
Een ringopening die leidt tot een produkt dat niet meer tot een intramoleculaire ringsluiting kan komen vindt men bij de behandeling van 2-broom-6-aminopyridine (1.34) met kaliumamide¹⁸. Hierbij wordt 1,3-dicyaanpropeen (1.35) gevormd. Verondersteld wordt, dat deze reactie eveneens wordt ingeleid door een abstractie van een proton van de aminogroep, waarna onder afsplitsing van het bromide-ion de ring opengaat.



1.2. Additie van de base aan het azaäromaat

1.2.1. Additie aan het koolstofatoom waaraan zich een halogeenatoom bevindt

De additie van een nucleofiel aan een koolstofatoom van een hetareen, waaraan zich tevens een halogeenatoom bevindt, leidt in het algemeen tot de vorming van een anionisch σ -complex, waaruit het halogenide-ion gemakkelijk kan worden afgesplitst. Dit reactiemechanisme - het zogenaamde normale Additie-Eliminatie (AEn) mechanisme - komt bij vele substitutiereacties van halogeenazaäromaten voor¹⁹ en treedt vaak concurrerend op naast het EA-mechanisme (§ 1.1.1.). Het al of niet optreden van het AEn-mechanisme dan wel het EA-mechanisme is behalve afhankelijk van de plaats van het halogeenatoom ook sterk afhankelijk van de gebruikte base en van de aard van het halogeen²⁰. Zo verlopen de reacties van lithiumpiperidide en piperidine in kokende ether met 4-jood- en 4-broom-pyridine voor 96% respectievelijk 90% volgens het EA-mechanisme, terwijl die met 4-fluor- en 4-chloorpyridine voor 100% respectievelijk 97% verlopen volgens het AEn-mechanisme.

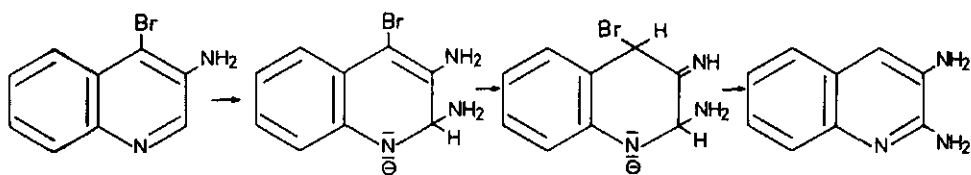


1.1.2. Additie aan een koolstofatoom waaraan zich geen halogeenatoom bevindt

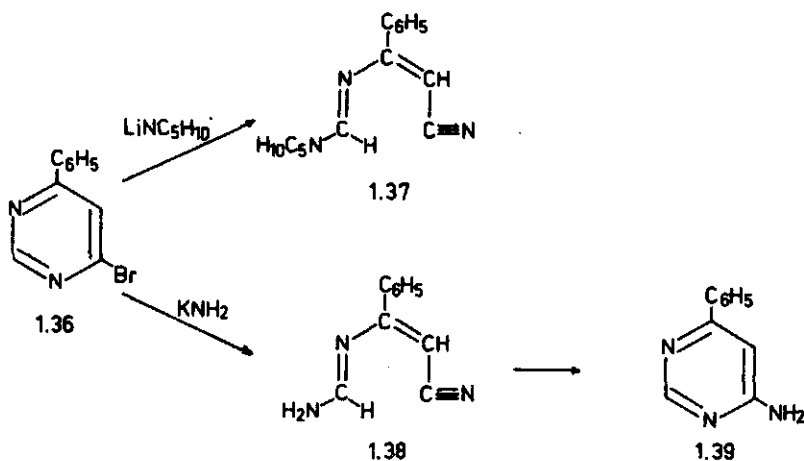
Het is gebleken dat naarmate het aantal stikstofatomen in de aromatische kern toeneemt, er een zekere localisatie van de π -elektronen plaatsvindt, dit als gevolg van een verschil in elektronegativiteit tussen stikstof en koolstof. Hierdoor wordt het dubbele-band karakter van de koolstof-stikstof als ook de koolstof-koolstof bindingen in het hetareen verhoogd. Dit betekent dat de additie aan met name de koolstof-stikstof band vergemakkelijkt wordt. Het hierbij gevormde dihydro-intermediair (mogelijk als anion aanwezig) is weinig stabiel en reageert verder, hetzij door een eliminatie van halogeenwaterstof waarbij de oorspronkelijke ring behouden blijft (AEa-mechanisme)²¹, dan wel door een ringopening al of niet gevolgd door een ringsluiting. In dit laatste geval kunnen we dan nog onderscheid maken tussen ringsluitingen die of wel leiden tot hetzelfde ringsysteem als die van de uitgangsstof, of wel een verbinding geven waarin de ring verschilt van die in het uitgangsmateriaal.

Voorbeelden van een dergelijk AEa- mechanisme in de pyridine-chemie zijn onlangs gevonden bij de aminering van 3-amino-4-broomchinoline²², 4-broomisochinoline²³ en 3-broom-4-ethoxypyridine¹⁰ met kaliumamide in vloeibare ammoniak. De gevormde producten zijn resp. 2,3-diaminochinoline, 1-aminoisochinoline en

6(=2)-amino-4-ethoxypyridine.



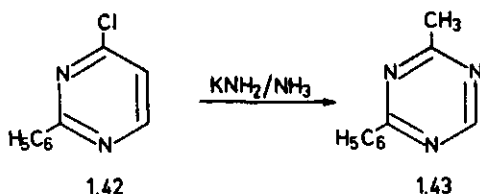
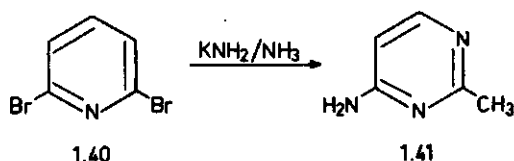
Een additie van een nucleofiel gevolgd door een ringopening is gevonden bij de reactie van 4-broom-6-fenylpyrimidine (1.36) met lithiumpiperidide en piperidine in ether²⁴, waarbij de open-keten verbinding 2-aza-4-cyaan-3-fenyl-1-piperidino-buta-1,3-dieen (1.37) ontstaat. Een analoge omzetting is inmiddels ook gevonden bij 2-broompyridine²⁵. Een ¹⁵N-studie²⁶, betreffende de



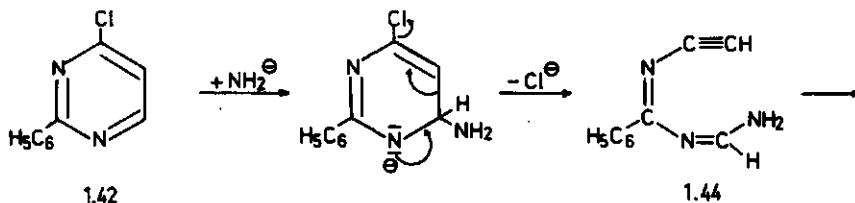
omzetting van (1.36) in 4-amino-6-fenylpyrimidine (1.39) gaf als verrassend resultaat, dat de aminering voor een groot deel ($\sim 80\%$) verloopt via het open-keten intermediair (1.38). Deze verbinding kan echter niet worden geïsoleerd, daar de aminogroep gemakkelijk kan adderen aan de nitrilgroep, waardoor er ringsluiting tot (1.39) optreedt. Er is voorgesteld dit substitutiemechanisme te formuleren als het A(dditie)-N(ucleofiel)-

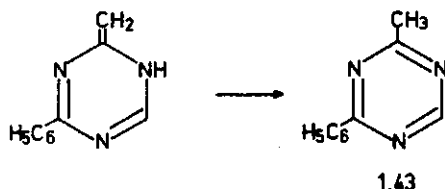
R(ing)-O(penings)-R(ing)-S(luitings)-mechanisme-[S_N(ANRORS)].

Voorbeelden van reacties waarbij na ringopening en ringsluiting een ringsysteem wordt gevormd verschillend van dat in het uitgangsmateriaal, blijkt op te treden in de reactie van 2,6-dibroompyridine (1.40) en 4-chloor-2-fenyl-pyrimidine (1.42) met kaliumamide in vloeibare ammoniak. De ringtransformatieprodukten 4-amino-2-methylpyrimidine (1.41)²⁷ en 2-fenyl-4-methyl-1,3,5-triazine (1.43)²⁸ worden hierbij verkregen. Door gebruik te maken van ¹⁴C gemerkte pyrimidinen²⁹ werd in de omzetting van (1.42) in (1.43) bewezen, dat de inleidende additie



plaatsvindt op C₆ van de pyrimidinerig, en dat deze additie wordt gevolgd door een verbreking van de C₅-C₆ band onder vorming van een alkynderivaat (1.44)³⁰.

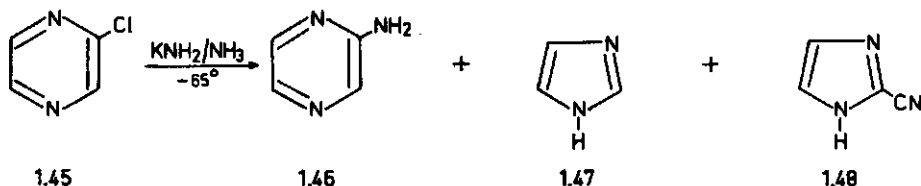




De omzetting van (1.40) in (1.41) moet eveneens worden verklaard door een aanval van het amide-ion op de plaats meta-standig t.o.v. de broomatomen in het 2,6-dibroompyridine.

1.3. Doel en opzet van het onderzoek

Naar aanleiding van de resultaten, verkregen in de hierboven vermelde onderzoeken naar het gedrag van halogeenpyridinen en halogeenpyrimidinen in sterk basisch milieu werden we geïnteresseerd in het gedrag van chloorpyrazine (1.45) met kaliumamide* in vloeibare ammoniak. Als onverwacht resultaat werd gevonden, dat wanneer de reactie werd uitgevoerd gedurende enkele minuten bij -65° , behalve het aminopyrazine (1.46) twee ringcontractieproducten ontstaan, t.w. het imidazool (1.47) en 2-cyaanimidazool (1.48).



In hoofdstuk 2 worden de resultaten van het onderzoek naar het mechanisme van de vorming van de aminoverbinding gegeven, in hoofdstuk 3 de resultaten, die geleid hebben tot inzicht in de mechanismen van de beide ringcontractiereacties.

* concentratie = 0.25 Mol/l; een viervoudige molaire hoeveelheid

In hoofdstuk 4 worden de reacties van alle mogelijke mono- en difenyl-gesubstitueerde chloorpyrazinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak besproken, en ook die van 2-chloorchinoxaline en enige derivaten van deze stof.

Hoofdstuk 5 bevat een korte samenvatting over de in dit proefschrift beschreven resultaten en een slotbeschouwing over enkele belangrijke aspecten van het onderzoek.

Referenties

1. J.A.Zoltewicz en C.L.Smith, J.Amer.Chem.Soc. 88, 4766 (1966); 89, 3358 (1967).
2. W.Adam, A.Grimison en R.Hoffmann, *ibid.* 90, 2590 (1969).
3. M.J.Pieterse en H.J.den Hertog, Rec.Trav.Chim. Pays-Bas 80, 1376 (1961).
4. H.J.den Hertog en H.C.van der Plas, "Advances in Heterocyclic Chemistry" 4, 121 (1965). A.R.Katritzky ed., Acad.Press New York. H.J.den Hertog en H.C.van der Plas, "Chemistry of acetylenes" blz. 1149. H.G.Viehe ed., M.Dekker, New York 1969.
5. H.C.van der Plas en A.Koudijs, ongepubliceerde resultaten.
6. R.J.Martens en H.J.den Hertog, Rec.Trav.Chim. Pays-Bas 86, 655 (1967).
7. R.Abramovitch, G.M.Singer en A.R.Vinutha, Chem.Comm. 1967, 55.
8. M.G.Reinecke, H.Wayne Adickes en C.Pyun, J.Org.Chem. 36, 2690 (1971).
9. D.A.de Bie en H.C.van der Plas, Tetrahedron Letters 1968, 3905. D.A.de Bie, H.C.van der Plas, G.Geurtsen en K.Nijdam, Rec.Trav.Chim. Pays-Bas 92, 245 (1973). D.A.de Bie en H.C.van der Plas, *ibid.* 88, 1246 (1969).
10. M.J.Pieterse en H.J.den Hertog, Rec.Trav.Chim. Pays-Bas 81, 855 (1962). P.Vrijhof en H.J.den Hertog, ongepubliceerde resultaten.
11. H.C.van der Plas, A.Koudijs en J.de Valk, ongepubliceerde resultaten.
12. M.J.Pieterse en H.J.den Hertog, Rec.Trav.Chim. Pays-Bas 80, 1376 (1961). J.W.Streef en H.J.den Hertog, Tetrahedron Letters 1968, 5945.
13. H.Boer en H.J.den Hertog, *ibid.* 1969, 1943.
14. H.J.den Hertog, R.J.Martens, H.C.van der Plas en J.Bon, *ibid.* 1966, 4325.
15. H.J.den Hertog en D.J.Buurman, *ibid.* 1967, 3657.
16. H.W.van Meeteren en H.C.van der Plas, *ibid.* 1966, 4517.
17. H.W.van Meeteren en H.C.van der Plas, Rec.Trav.Chim. Pays-Bas 88, 728 (1969).
18. J.W.Streef en H.J.den Hertog, Tetrahedron Letters 1968, 5945.
19. R.G.Shepherd en J.L.Fredrick, "Advances in Heterocyclic Chemistry" 4, 145 (1965). A.R.Katritzky ed., Acad.Press New York. J.Miller, "Aromatic nucleophilic substitutions". C.Eaborn en N.B.Chapman ed., Elsevier Publ.Co. Amsterdam 1968.
20. T.Kauffmann en R.Nürnberg, Chem.Ber. 100, 3427 (1967).
21. T.Kauffmann en R.Wirthwein, Angew.Chem. internat.edit., 10, 20 (1971).
22. H.J.den Hertog en D.J.Buurman, Rec.Trav.Chim. Pays-Bas 91, 841 (1972).
23. G.M.Sanders, M.van Dijk en H.J.den Hertog, Tetrahedron Letters 1972, 4717.
24. H.C.van der Plas en A.Koudijs, Rec.Trav.Chim. Pays-Bas 89, 129 (1970).
25. H.N.M.van der Lans, H.J.den Hertog en A.van Veldhuizen, Tetrahedron Letters 1971, 1875.

26. J.de Valk en H.C.van der Plas, Rec.Trav.Chim. Pays-Bas 90, 1239 (1971).
27. M.J.den Hertog, H.C.van der Plas, M.J.Pieterse en J.W.Streef, *ibid.* 84, 1569 (1965).
28. H.C.van der Plas, B.Haase, B.Zuurdeeg en M.C.Vollering, *ibid.* 85, 1101 (1966).
29. H.W.van Meeteren en H.C.van der Plas, *ibid.* 86, 567 (1967).
30. H.C.van der Plas, B.Zuurdeeg en H.W.van Meeteren, *ibid.* 88, 1156 (1969).

HOOFDSTUK 2

HET MECHANISME VAN DE OMZETTING VAN CHLOORPYRAZINE IN AMINO-PYRAZINE BIJ INWERKING VAN KALIUMAMIDE IN VLOEIBARE AMMONIAK

2.1. Inleiding

De nucleofiele vervanging van het chlooratoom door de amino-



groep in de reactie van chloorpyrazine (2.1) met kaliumamide in vloeibare ammoniak, leidend tot de vorming van de aminopyrazine (2.2), heeft interessante mechanistische aspecten. In samenhang met hetgeen in hoofdstuk 1 reeds besproken, zijn voor deze reactie de volgende mechanismen mogelijk:

a. A(dditie) - E(liminatie)-mechanisme.



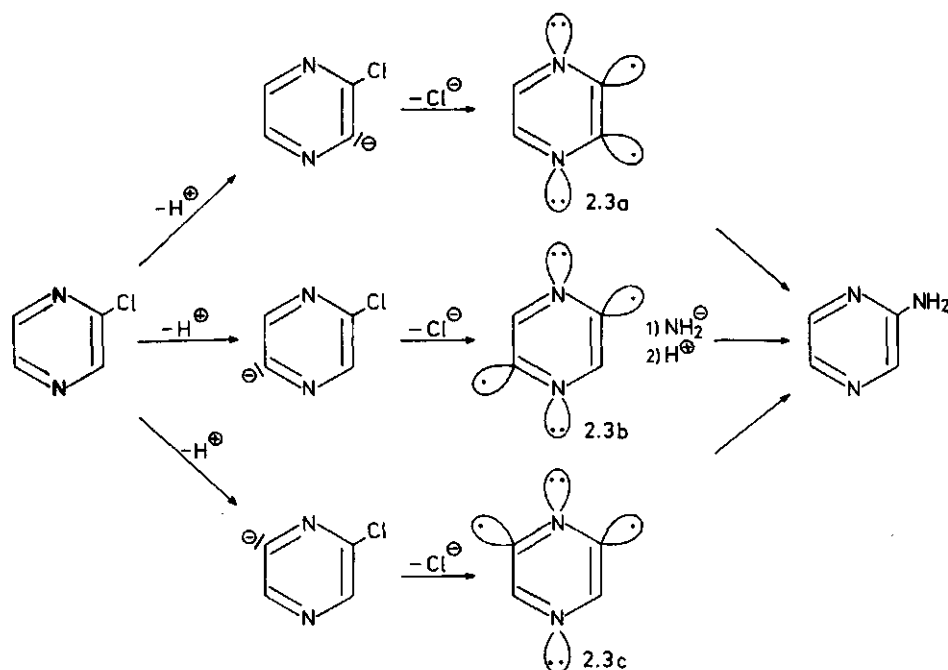
Dit AE-mechanisme, dat dus als intermediair een diazacyclohexadienyanion als intermediair veronderstelt, komt in vele nucleofiele substitutiereacties van chloorazaïromaten voor en is uitvoerig besproken in verschillende overzichtsartikelen en monografieën¹. Uit kinetische metingen is gebleken dat chloorpyrazine, wat de reactiviteit ten opzichte van nucleofielen in een $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}_2$ -reactie

betreft, staat tussen die van het minder reactieve 2-chloorpyridine en het meer reactieve 2- of 4-chloorpyrimidine².

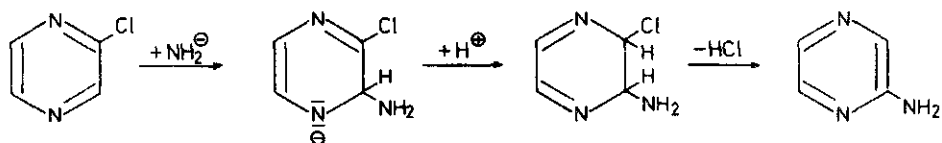
b. E(liminatie) - A(dditie)-mechanisme.

Voor het optreden van dit EA-mechanisme is in het algemeen noodzakelijk de aanwezigheid van een sterke base en van een substituent in het substraat die een zeker "leaving" karakter heeft³.

Wanneer wij een EA-mechanisme in de aminering van chloorpyrazine zouden veronderstellen, zou dit in principe kunnen verlopen via het 2,3-, 2,5- of 2,6-didehydropyrazine resp. (2.3a), (2.3b) of (2.3c) als intermediair. Het optreden van dergelijke intermediairen lijkt echter zeer onwaarschijnlijk, dit als gevolg van destabiliserende interactie van de koolstof-orbitalen met de stikstof-orbitalen⁴.



c. abnormale- A(dditie)-E(liminatie)-mechanisme.

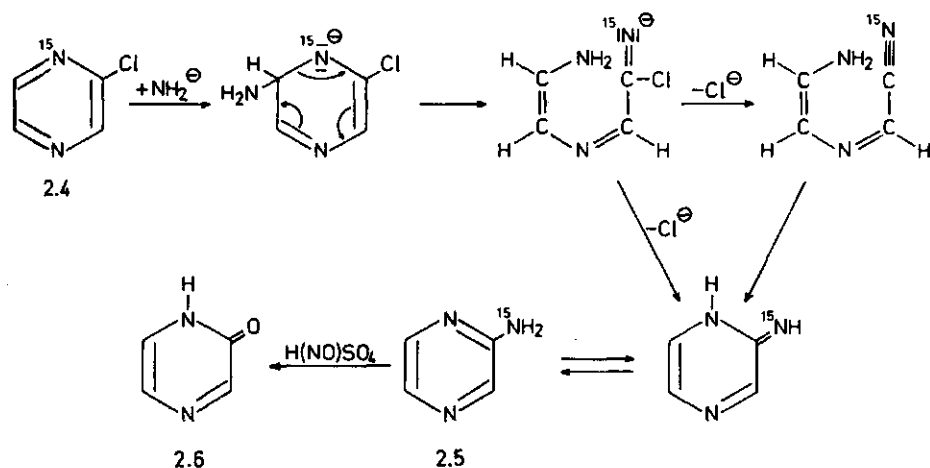


Dit mechanisme vereist een inleidende additie van het amide-ion op een koolstofatoom waaraan geen chlooratoom gebonden is. Deze additie zal bij voorkeur plaatsvinden op het koolstofatoom van de azomethineband, daar deze onder invloed van de stikstof sterk gepolariseerd is. Het optreden van dit mechanisme is tot nu toe slechts bewezen in de reactie van 2-broombenzo[b]thiofeen-1,1-dioxide met piperidine in ethanol waarbij naast de 3-piperidinoverbinding ook het intermediaire adduct kon worden geïsoleerd⁵. Zoals reeds in het vorige hoofdstuk (§ 1.1.2.) is vermeld zijn zeer recentelijk in het laboratorium te Wageningen aanwijzingen gevonden voor het optreden van een dergelijk AEa-mechanisme in reacties van halogeenazaaromaten met kaliumamide. Deze voorbeelden laten duidelijk zien dat een dergelijk mechanisme ook in de amineringsreacties van halogeenpyrazinen niet bij voorbaat kan worden uitgesloten.

d. A(dditie)-N(ucleofiel)-R(ing)-O(penings)-R(ing)-S(luitings)-mechanisme.

Het ANRORS-mechanisme - het nieuwste mechanisme ter verklaring van nucleofiele substitutiereacties in halogeenpyrimidinen - is in het laboratorium te Wageningen ontdekt en gepostuleerd ter verklaring van het feit dat in het 4-aminoprodukt, dat ontstaat in een reactie van kaliumamide/vloeibare ammoniak met de 4-halogeenpyrimidinen waarin de ringstikstof gemerkt is met ¹⁵N, zich een deel van de ¹⁵N nu in de exocyclische aminogroep bevindt⁶. Teneinde na te gaan of dit mechanisme ook in de aminering van

chloorpyrazine een rol zou kunnen spelen, werd 2-chloor[1- ^{15}N]-pyrazine (2.4) gesynthetiseerd en onder dezelfde omstandigheden als (2.1) met kaliumamide in vloeibare ammoniak in reactie gebracht. Indien de aminering geheel volgens het ANRORS-mechanisme zou verlopen, zou in de reactie 2-[^{15}N -amino]pyrazine (2.5) gevormd moeten worden (vgl. schema 2.1). Het is duidelijk, dat in elk van de mechanismen, genoemd in de secties a, b en c de pyrazinering echter volledig met ^{15}N gemerkt zal moeten blijven en zich op de stikstof van de aminogroep geen ^{15}N mag bevinden.



Schema 2.1

2.2. Resultaten van de ^{15}N -metingen

Het verrijktingspercentage aan ^{15}N in de verschillende verbindingen werd met behulp van de massaspectrometer gemeten, n.l. door meting van de verhouding van de intensiteiten van de M en M+1 piek in de gemerkte en ongemerkte verbindingen. Om onderscheid te kunnen maken tussen de verrijking aan ^{15}N in de ringstikstof en in de stikstof van de aminogroep werd het aminoprodukt (2.5) door middel van nitrosylzwavelzuur omgezet in 1,2-dihydro-2-oxopyrazi-

ne (2.6) (zie schema 2.1). Meting van de ^{15}N -verrijking in deze laatste verbinding geeft ons het percentage ^{15}N -verrijking dat oorspronkelijk in de pyrazinering van (2.5) aanwezig was. Het verschil in deze percentages geeft de verrijking aan ^{15}N in de aminogroep van (2.5).

De waarden van de percentages van de ^{15}N -verrijkingen voor de verbindingen (2.4), (2.5) en (2.6) zijn in tabel 2.1 weergegeven.

TABEL 2.1

Verbinding	^{15}N -verrijking (%) ^a
2-chloor[1- ^{15}N]pyrazine (2.4)	3.6
2-aminopyrazine, verkregen na de aminering i.e. (2.5)	3.6
1,2-dihydro-2-oxopyrazine (2.6)	0.1

a. gemeten met behulp van massaspectrometer; meetfout $\pm 0.2\%$.

Uit deze metingen kan duidelijk worden geconcludeerd, dat de aminering van (2.1) volledig verloopt volgens het ANRORS-mechanisme en dat er geen enkele aanwijzing is voor het optreden van een AE-, EA- of AEa-proces. Blijkbaar vindt in het amineringsproces de nucleofiele aanval van het amide-ion bij voorkeur plaats op het C_6 -atoom van (2.1).

Referenties

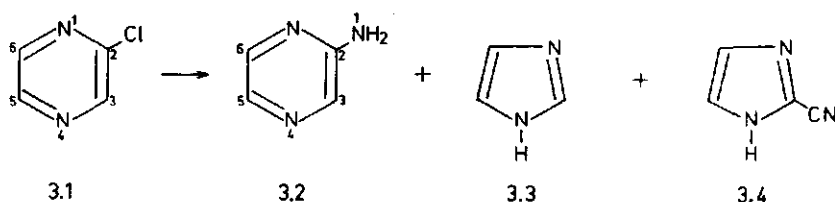
1. R.G.Shepherd en J.L.Fredrick, "Advances in Heterocyclic Chemistry" 4, 146 (1965). A.R.Katritzky ed., Acad.Press New York. G.W.H.Cheeseman en E.S.G.Werstillk, *ibid.* 14, 99 (1972). J.Miller, "Aromatic nucleophilic substitutions". C.Eaborn en N.B.Chapman ed., Elsevier Publ.Co. Amsterdam 1968.
2. T.L.Chan en J.Miller, Australian J.Chem., 20, 1595 (1967).
3. R.W.Hoffmann, "Dehydrobenzene and cycloalkynes". Acad.Press New York 1967. H.J.den Hertog en H.C.van der Plas, "Chemistry of Acetylenes" blz. 1149 H.G.Viehe ed., M.Dekker, New York 1969. Th.Kauffmann en R.Wirthwein, Angew.Chem. internat.edit., 10, 20 (1971).
4. W.Adam, A.Grison en R.Hoffmann, J.Amer.Chem.Soc. 91, 2590 (1969).
5. F.G.Bordwell, B.B.Lampert en W.H.McKellin, *ibid.* 71, 1702 (1949).
6. J.de Valk en H.C.van der Plas, Rec.Trav.Chim. Pays-Bas 90, 1239 (1971).

HOOFDSTUK 3

BESPREKING VAN DE MECHANISMEN VOOR DE VORMING VAN IMIDAZOOL EN 2-CYAANIMIDAZOOL UIT CHLOORPYRAZINE

3.1. Inleiding

Zoals in hoofdstuk 2 reeds besproken, geeft de reactie van chloorpyrazine (3.1) met kaliumamide naast aminopyrazine (3.2) de beide ringcontractieproducten imidazool (3.3) en 2-cyaanimidazool (3.4).



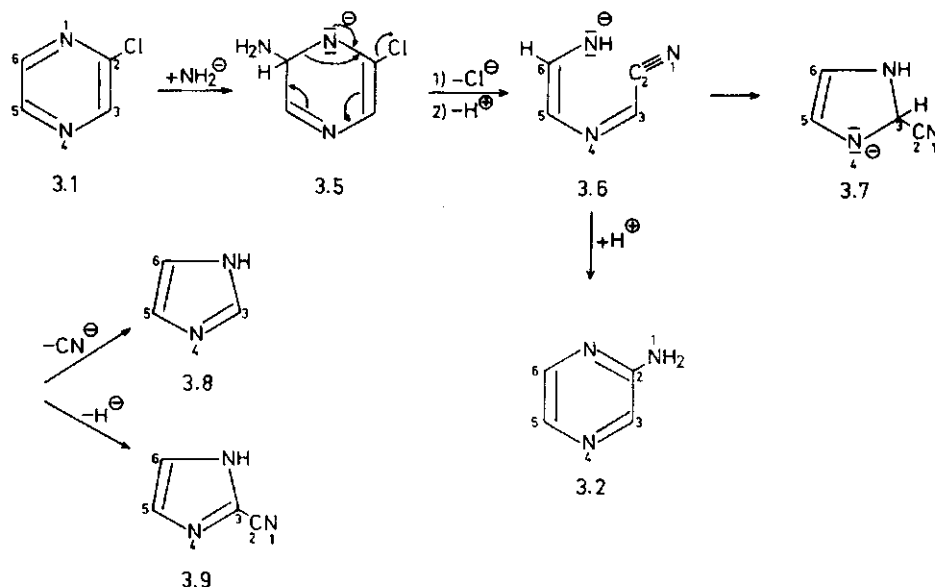
Daar gebleken is, dat deze produkten onder de gegeven reactiecondities stabiel zijn en de vorming van (3.3) en (3.4) dus niet verloopt via (3.2) en die van (3.3) niet via (3.4), moeten we concluderen, dat de stoffen (3.2), (3.3) en (3.4) volgens een aantal van elkaar onafhankelijk werkende mechanismen moeten zijn gevormd.

Voor de vorming van de beide ringcontractieproducten imidazool en 2-cyaanimidazool zijn in principe een groot aantal mechanismen mogelijk. Deze mechanismen onderscheiden zich vooral hierin, dat steeds het koolstofatoom, waar de aanval van het amide-ion in de pyrazinering plaatsvindt verschillend is. In dit hoofdstuk zullen deze verschillende mechanismen ter discussie worden gesteld en de resultaten, verkregen uit experimenten met gemerkte pyrazinen worden bekeken in het licht van de voorgestelde mechanismen.

3.2. Bespreking reactiemechanismen en resultaten van de experimenten met gemerkte pyrazinen

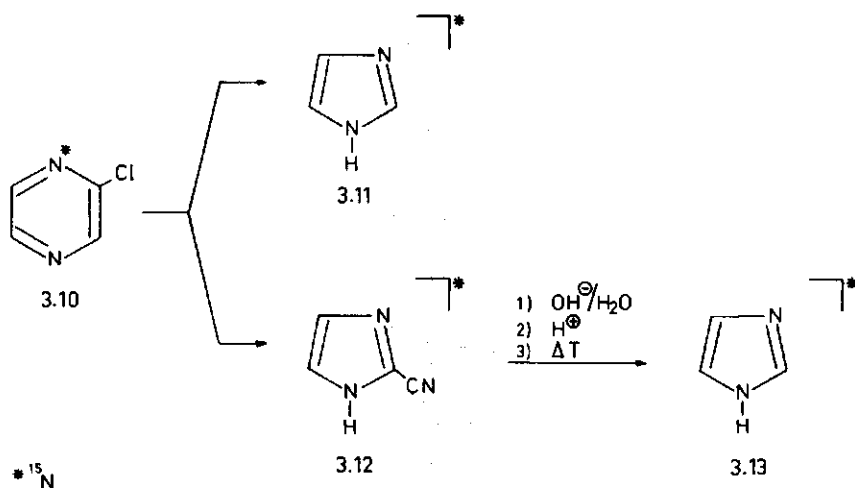
3.2.1. Aanval van het amide-ion op C₆

In het vorig hoofdstuk is reeds aangetoond, dat de vorming van aminopyrazine verloopt via een inleidende aanval van het amide-ion op plaats 6 van de pyrazinekern. Dit leidt tot de vorming van het addukt (3.5). Door een elektronenverschuiving wordt de ring over de C₆-N₁ band verbroken. Het hierbij gevormde open-keten intermediair (3.6) kan zich in principe op twee manieren sluiten of wel tot de aminoverbinding (3.2) (zie hoofdstuk 2), of wel door een intramoleculaire nucleofiele aanval van de $\bar{\text{N}}\text{H}^\ominus$ -groep op C₃ tot het 2-cyaan- Δ^4 -imidazoline (3.7). Afsplitsing van het cyanide-ion leidt tot de vorming van imidazool (3.8), terwijl verlies van een hydride-ion 2-cyaanimidazool (3.9) geeft. Dit betekent dus dat het N₁-atoom van de pyrazinerings niet meer in de ring van de beide imidazolen wordt teruggevonden.



Scheme 3.1

Een aantrekkelijk aspect van dit voorgestelde mechanisme is het feit, dat de drie reactieprodukten i.e. (3.2), 3.8) en (3.9) uit één en hetzelfde open-keten intermediair, n.l. (3.6) kunnen worden gevormd. Teneinde vast te stellen of dit mechanisme al of niet optreedt, werd 2-chloor[1-¹⁵N]pyrazine (3.10) gesynthetiseerd. De reactie van (3.10) met kaliumamide in vloeibare ammoniak werd uitgevoerd op de wijze, zoals vermeld in hoofdstuk 1. Na isolatie van de beide ringcontractieprodukten (3.11) en (3.12) werd de ¹⁵N-verrijking in de beide produkten massaspectrometrisch vastgesteld door vergelijking van de intensiteiten van de M en M+1 piek van de gemerkte en ongemerkte verbindingen. Voor het bepalen van de plaats en eventueel de verdeling van de ¹⁵N-verrijking in het 2-cyaanimidazool (3.12) werd deze verbinding d.m.v. een base gehydrolyseerd, het reactiemengsel aangezuurd en het daarbij gevormde imidazoolcarbonzuur door decarboxylatie omgezet in het imidazool (3.13) (zie schema 3.2).



Schema 3.2

De resultaten van deze experimenten zijn in tabel 3.1 weergegeven.

TABEL 3.1

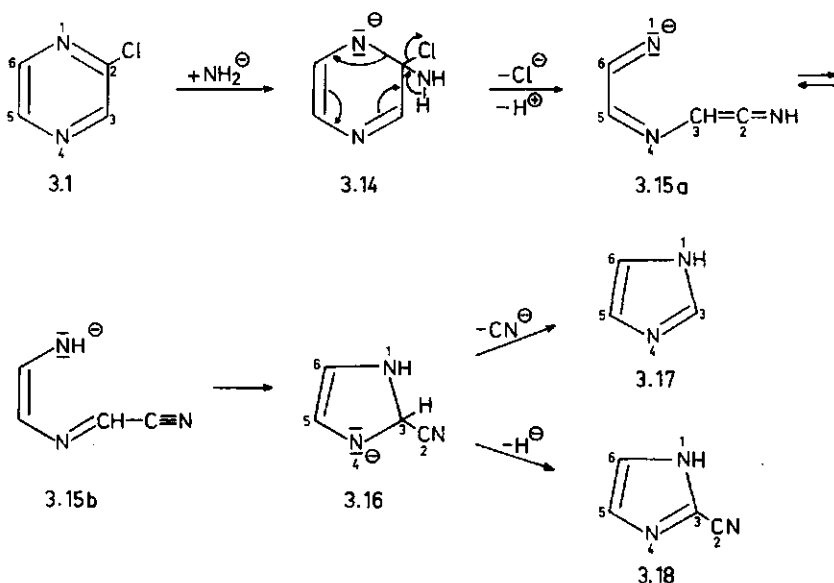
Verbinding	^{15}N -verrijking (%) ^a
2-chloor[1- ^{15}N]pyrazine (3.10)	3.6
[^{15}N]imidazool (3.11)	3.6
[x- ^{15}N]-2-cyaanimidazool (3.12)	3.5
[^{15}N]imidazool (3.13)	3.6

a. gemeten met behulp van de massaspectrometer; meetfout $\pm 0.2\%$.

Boven vermelde resultaten sluiten het optreden van de beide voorgestelde mechanismen uit daar de ring van het imidazool zowel die van het 2-cyaanimidazool nog steeds met ^{15}N gemerkt is. We zijn dus genoodzaakt te veronderstellen, dat de ringcontractie volgens een ander mechanisme verloopt. Dit mechanisme zal echter wel moeten voldoen aan de voorwaarde dat de N_1 , oorspronkelijk aanwezig in de pyrazinering, zowel in de imidazoolring van (3.3) als in die van (3.4) teruggevonden wordt.

3.2.2. Aanval van het amide-ion op C_2

Nu bewezen is, dat de ringcontracties niet kunnen plaatsvinden door een inleidende aanval van het amide-ion op de C_6 -plaats (zie § 3.2.1.), is nagegaan of deze ringtransformaties worden ingeleid door een additie van het amide-ion aan het C_2 -atoom. Dit atoom is zowel door het aangehechte chlooratoom als door de aanwezigheid van de naburige stikstof zeer elektronen-deficiënt. Door de additie wordt het anion (3.14) gevormd, dat na verbreking van de $\text{N}_1\text{-C}_2$ band en gelijktijdige afsplitsing van het chloride-ion het diimine (3.15a) geeft, dat tautomeer is met het anion van de aminocyaanverbinding (3.15b). Deze laatste verbinding is isomeer met (3.6) - het open-keten intermediair in het mechanisme, dat ingeleid wordt door een aanval van het amide-ion op C_6 (zie § 3.2.1.) - echter met het belangrijke onderscheid dat de plaats

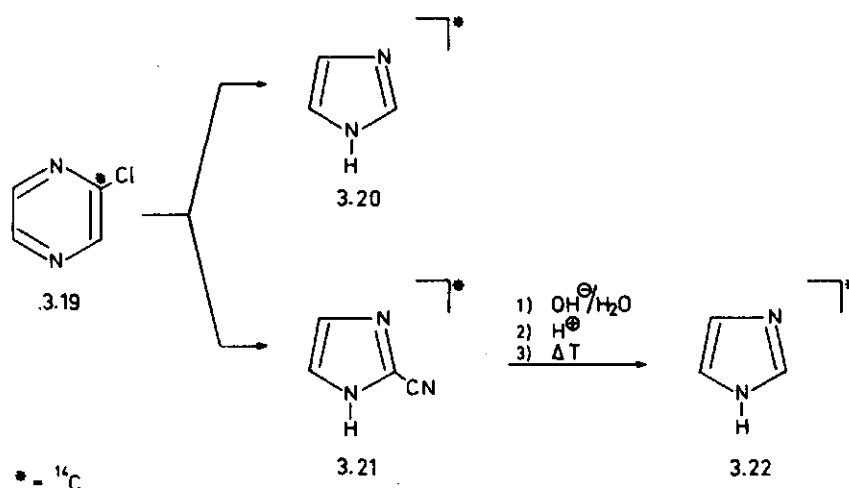


Schema 3.3

van het N_1 -aatom verschillend is. Op dezelfde wijze als beschreven in schema 3.2 kan zich uit (3.15) via het 2-cyaan- Δ^4 -imidazoline (3.16), het imidazool (3.17) en het 2-cyaanimidazool (3.18) vormen (zie schema 3.3). Volgens dit mechanisme blijft het N_1 -aatom van de pyrazinering dus in de ringen van de beide imidazolen behouden.

Teneinde vast te stellen of het C_2 -aatom van de pyrazinering inderdaad niet meer in het imidazool en in de ring van het 2-cyaanimidazool voorkomt, werd 2-chloor[2- ^{14}C]pyrazine (3.19) bereid en behandeld met kaliumamide in vloeibare ammoniak. De plaats van het ^{14}C -aatom in de produkten (3.20) en (3.21) werd vastgesteld op de zelfde wijze als besproken in § 3.2.1. voor de ^{15}N -bepaling.

De resultaten van de reactie van (3.19) met kaliumamide en de ontleding van (3.21) zijn in tabel 3.2 weergegeven. Zij laten slechts één conclusie toe. Daar zowel in het imidazool als in de imidazoolring van het 2-cyaanimidazool de volledige radioactivi-



Schema 3.4

TABEL 3.2

Verbinding	Specifieke activiteit (10^{-3} $\mu\text{C}/\text{mmol}$)
2-chloor[2- ^{14}C]pyrazine (3.19)	9.54 ^a
[2- ^{14}C]imidazool (3.20)	9.42 ^a
[x- ^{14}C]-2-cyaanimidazool (3.21)	9.12 ^a
[2- ^{14}C]imidazool (3.22)	9.46 ^a
kooldioxide, verkregen bij de hydrolyse en decarboxylatie van (3.21)	<0.3 ^b

a. gemeten in een "liquid scintillation" teller.

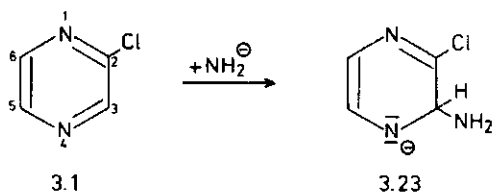
b. gemeten als bariumcarbonaat met een G.M.-buis.

teit van het ^{14}C wordt teruggevonden, kunnen de ringcontracties niet via de in schema 3.3 voorgestelde mechanismen verlopen.

3.2.3. Aanval van het amide-ion op C_3

Op grond van de resultaten besproken in de paragrafen 3.2.1. en 3.2.2. is het duidelijk dat elk mechanisme, dat voor de ringcontracties wordt gepostuleerd, moet voldoen aan de voorwaarden dat zowel N_1 als C_2 oorspronkelijk aanwezig in de pyrazinering, in de imidazoolring moeten worden teruggevonden. Het blijkt dat

aan deze voorwaarden wordt voldaan, wanneer een mechanisme wordt beschreven waarin de inleidende aanval van het amide-ion wordt uitgevoerd op C_3 van de pyrazinering. De ring in het gevormde

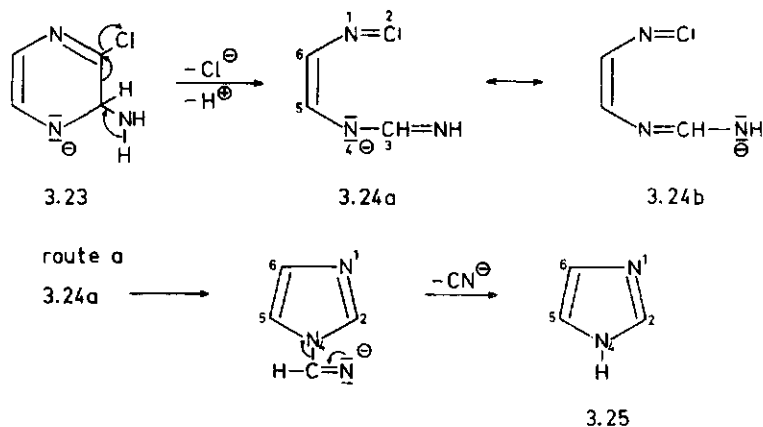


anion (3.23) kan dan op twee manieren opengaan:

- (i) door splitsing van de C_2-C_3 band; uit de gevormde open-keten verbinding kan het imidazool ontstaan,
- (ii) door splitsing van de C_3-N_4 band; uit de gevormde open-keten verbinding kan het 2-cyaanimidazool ontstaan.

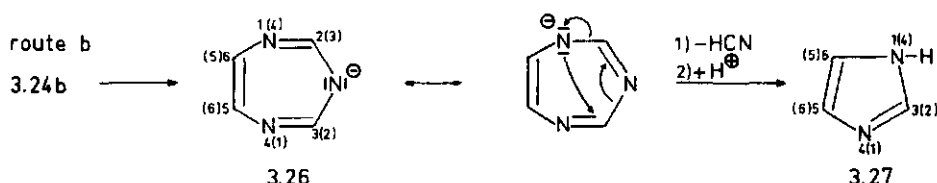
(i) Splitsing van de C_2-C_3 band

Door splitsing van de C_2-C_3 band in het anion (3.23) wordt het door resonantie gestabiliseerde anion $(3.24a) \leftrightarrow (3.24b)$ verkregen. Dit anion kan op twee wijzen tot het imidazool verder reageren (route a en route b in schema 3.5). Route a geeft het imidazool



Schema 3.5 a

(3.25), dat inderdaad voldoet aan de beide voorwaarden dat zowel N_1 als C_2 na de reactie in het imidazool (3.25) moeten worden teruggevonden. Route b, welke dus het anion van het symmetrische

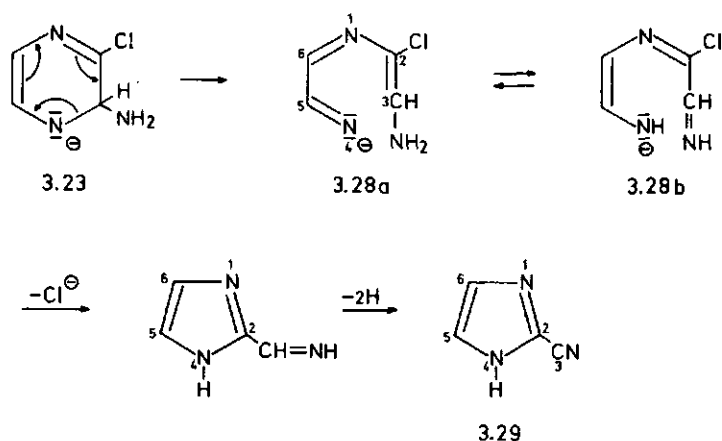


Schema 3.5b

1,3,5-triazepinemolecuul (3.26) als intermediair veronderstelt, zal het imidazool (3.27) geven. Dit betekent dat uitgaande van 2-chloor[2- ^{14}C]pyrazine (3.19), het gevormde imidazool slechts de helft van de oorspronkelijke hoeveelheid aan radioactiviteit van (3.19) zou mogen bezitten. Daar uit tabel 3.2 (zie § 3.2.2.) blijkt dat het gevormde imidazool dezelfde specifieke activiteit bezit als (3.19) kan route b worden uitgesloten.

(ii) Splitsing van de C_3-N_4 band

Door een elektronenverschuiving in het anion (3.23), zoals

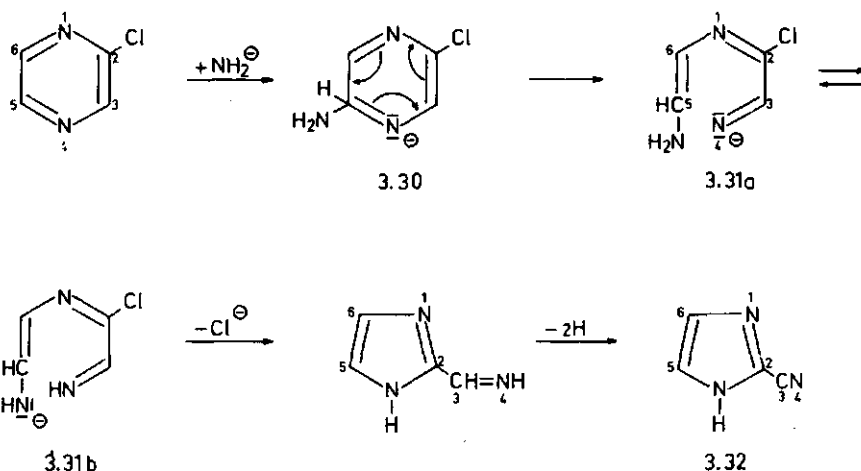


Schema 3.6

aangegeven in schema 3.6, wordt de C_3-N_4 band verbroken en het open-keten intermediair (3.28a) $\rightleftharpoons$ (3.28b) gevormd. Door een nucleofiele aanval van de $\bar{N}H^\ominus$ -groep in (3.28b) op C_2 wordt opnieuw een ring gevormd waaruit na dehydrogenering het 2-cyaanimidazool (3.29) wordt verkregen. Het is uit schema 3.6 duidelijk dat het volgens dit mechanisme verkregen 2-cyaanimidazool (3.29) voldoet aan de beide reeds genoemde voorwaarden, dat zowel N_1 als C_2 van de pyrazinering na ringcontractie in de imidazoolring nog aanwezig zullen zijn.

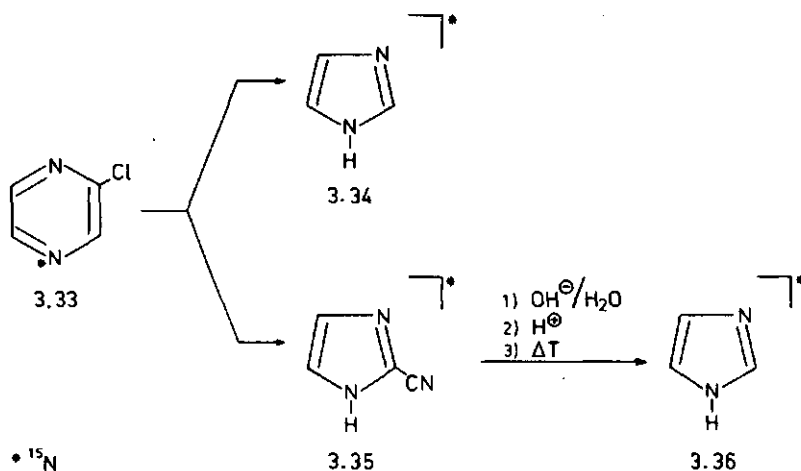
3.2.4. Aanval van het amide-ion op C_5

Een belangrijk punt dat bij de beschouwing van de verschillende mechanismen nog moet worden opgehelderd, is de vraag of het stikstofatoom van de cyaangroep in 2-cyaanimidazool afkomstig is van het kaliumamide dan wel van het N_4 -atoom van de pyrazinering. De mechanismen, gegeven in de schema's 3.1, 3.3 en 3.6, leiden er toe dat het N_4 -atoom in de imidazoolring wordt ingebouwd. Het is echter heel goed mogelijk een mechanisme te beschrijven, waarbij het N_4 -atoom van de pyrazinering in de cyaangroep van het 2-cyaanimidazool wordt teruggevonden. Het mechanisme volgens welke dit kan gebeuren, is geschetst in schema 3.7. De inleidende stap in dit mechanisme is de additie van het amide-ion op het C_5 -atoom. Volgens dit mechanisme komen ook het N_1 - en het C_2 -atoom in de imidazoolring voor, hetgeen overeenstemt met de reeds eerder gevonden resultaten. In het gevormde anion (3.30) wordt de N_4-C_5 band verbroken en ontstaat het open-keten intermediair (3.31), dat isomeer is met het open-keten intermediair (3.28) (vgl. schema 3.6). Op analoge wijze laat zich het 2-cyaanimidazool (3.32) vormen. Vergelijking van de structuur van (3.32) met die van (3.29) laat echter zien, dat zij zich van elkaar onderscheiden in de plaats van het N_4 -atoom.



Schema 3.7

Teneinde vast te stellen of het N₄-aatom van de pyrazinering inderdaad in de cyaangroep wordt teruggevonden, werd 2-chloor[4-¹⁵N]pyrazine (3.33) gesynthetiseerd en met kaliumamide behandeld. De ¹⁵N-verrijking in het 2-cyaanimidazool (3.35) en het daaruit verkregen imidazool (3.36) (zie schema 3.8) werd gemeten m.b.v. de massaspectrometer door vergelijking van de intensiteiten van de M en M+1 piek van de gemerkte en ongemerkte verbindingen.



Schema 3.8

De resultaten van deze metingen zijn in tabel 3.3 weergegeven.

TABEL 3.3

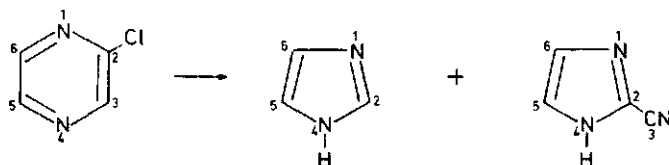
Verbinding	^{15}N -verrijking (%) ^a
2-chloor[4- ^{15}N]pyrazine (3.33)	3.8
[^{15}N]imidazool (3.34)	3.9
[x- ^{15}N]-2-cyaanimidazool (3.35)	3.7
[^{15}N]imidazool (3.36)	3.7

a. gemeten met behulp van de massaspectrometer; meetfout $\pm$ 0.2%.

Zoals uit tabel 3.3 duidelijk blijkt, is de ^{15}N -verrijking van het imidazool (3.36) gelijk aan die van het pyrazine (3.33). Dit resultaat sluit onomstotelijk het optreden van een mechanisme als gegeven in schema 3.7 uit.

3.3 Samenvatting

Samenvattend mogen wij concluderen, dat de ringcontracties van chloorpyrazine (3.1) onder invloed van het reagens kaliumamide/vloeibare ammoniak in het imidazool (3.3) en in het 2-cyaanimidazool (3.4) op een dusdanige wijze moeten plaatsvinden, dat de drie atomen N_1 , C_2 en N_4 , oorspronkelijk aanwezig in de pyrazinering, in de nieuw te vormen imidazoolringen moeten worden teruggevonden. Dit betekent dat tijdens de beide ringcontracties C_3 van de pyrazinering buiten de imidazoolring komt. Dit resultaat kan alleen verklaard worden indien wij aannemen, dat de beide ringcontracties worden ingeleid door een aanval van het amide-ion op het koolstof-



atoom op plaats 3 van de pyrazinering. Door een verbreking van de C_2-C_3 band ontstaat een open-keten produkt waaruit het imidazool kan worden gevormd (zie schema 3.5, route a). Ringverbreking tussen de C_2-N_4 band leidt tot de vorming van een intermediair, waaruit het 2-cyaanimidazool kan ontstaan (schema 3.6).

HOOFDSTUK 4

GEDRAG VAN 2-CHLOORCHINOXALINE EN ENIGE DERIVATEN VAN CHLOOR-PYRAZINE IN REACTIE MET KALIUMAMIDE IN VLOEIBARE AMMONIAK

4.1. Inleiding

In de beide vorige hoofdstukken is uiteengezet, welke drie mechanismen verantwoordelijk zijn voor de vorming van de reactieproducten, die ontstaan in de reactie van chloorpyrazine met kaliumamide. In dit hoofdstuk stellen we het probleem aan de orde in hoeverre het verloop van deze verschillende reacties beïnvloed wordt door de aanwezigheid van substituenten op de 3-, 5- en/of 6- plaatsen in het chloorpyrazine. In ons onderzoek hebben wij ons beperkt tot de bestudering van het gedrag van monofenylchloorpyrazinen, difenylchloorpyrazinen, 2-chloorchinoxaline en enige 3-gesubstitueerde 2-chloorchinoxalinen. De keuze van de fenylgroep als substituent is vooral gebaseerd op de overweging dat de additie van het amide-ion op het koolstofatoom, waaraan de fenylgroep gehecht is, ruimtelijk sterk wordt belemmerd, waardoor het reactieverloop ingrijpend zal kunnen worden gewijzigd.

4.2. Reacties van mono- en di-fenylchloorpyrazinen

De resultaten van de reacties van de verschillende mono- en difenylchloorpyrazinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak zijn samengevat in tabel 4.1. Over het algemeen blijken de reacties wat langzamer te verlopen dan bij chloorpyrazine en zijn de opbrengsten sterk verhoogd.

De reactie van 2-chloor-3-fenylpyrazine (4.1b) geeft een kwantitatieve omzetting in het aminoprodukt (4.2b) (exp. 1 en 2).

TABEL 4.1
Reacties van mono- en di-fenylchloropyrazinen met een viervoudige molaire hoeveelheid kaliumamide^a in vloeibare ammoniak

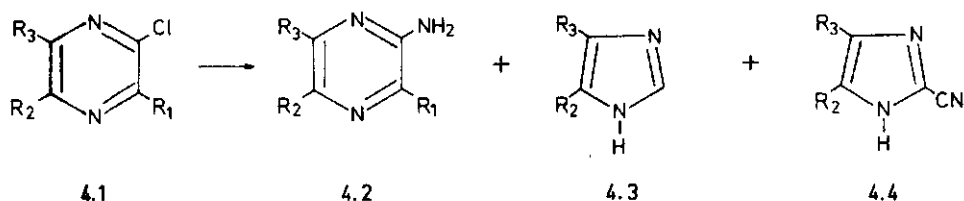
Exp. no.	Verbinding (4.1)	Reactie condities		Opbrengsten van de overeenkomstige verbindingen (%)				Opmerkingen
		tijd (min.)	temp. (°C)	(4.1) ^b (terugge-wonnen)	(4.2) ^b	(4.3) ^b	(4.4) ^c	
1	b	15	-65	spoor	99	-	-	
2	b	15	-33	-	91	-	-	
3	c	15	-65	47	33	6	9	4% 4(5)-fenylimidazool-2-carbonamide ^{c,d}
4	c	60	-65	7	46	16	19	8% 4(5)-fenylimidazool-2-carbonamide ^{c,d}
5	c	15	-33	8	58	13	1	3% 4(5)-fenylimidazool-2-carbonamide ^{c,d}
6	d	15	-65	10	-	64	13	10% 4(5)-fenylimidazool-2-carbonamide ^{c,d}
7	d	15	-33	4	-	78	1	2% 4(5)-fenylimidazool-2-carbonamide ^{c,d}
8	e	30	-65	20	78	-	-	
9	e	30	-33	-	100	-	-	
10	f	30	-65	89	-	10	spoor	spoor 4,5-difenyylimidazool-2-carbonamide ^{c,d}
11	f	180	-65	26	5	46	9	12% 4,5-difenyylimidazool-2-carbonamide ^{c,d}
12	f	30	-33	6	4	67	2	4% 4,5-difenyylimidazool-2-carbonamide ^{c,d}
13	g	120	-65	100	-	-	-	
14	g	30	-33	67	20	10	-	benzamidine aanwezig
15	g	120	-33	30	36	26	-	benzamidine aanwezig

a. concentratie = 0.25 Mol/l.

b. opbrengsten werden door middel van de marker-methode bepaald¹.

c. opbrengsten werden door middel van weging vastgesteld.

d. 4(5)-fenylimidazool-2-carbonamide en 4,5-difenyylimidazool-2-carbonamide zijn door hydrolyse van 2-cyaan-4(5)-fenylimidazool, resp. 2-cyaan-4,5-difenyylimidazool ontstaan.



- a: $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$
 b: $\text{R}_1=\text{C}_6\text{H}_5, \text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$
 c: $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{H}, \text{R}_2=\text{C}_6\text{H}_5$
 d: $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}, \text{R}_3=\text{C}_6\text{H}_5$
 e: $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{C}_6\text{H}_5, \text{R}_3=\text{H}$
 f: $\text{R}_1=\text{H}, \text{R}_2=\text{R}_3=\text{C}_6\text{H}_5$
 g: $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{C}_6\text{H}_5, \text{R}_2=\text{H}$

- h: $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$
 i: $\text{R}_2(\text{R}_3)=\text{C}_6\text{H}_5, \text{R}_3(\text{R}_2)=\text{H}$
 j: $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{C}_6\text{H}_5$

Wordt echter op de 6-plaats in het 2-chloorpyrazine een fenylgroep ingevoerd, i.e. 2-chloor-6-fenylpyrazine (4.1d), dan ontbreekt in het reactiemengsel het aminoprodukt; er vinden uitsluitend ringcontractiereacties plaats, n.l. de vorming van de imidazolen (4.3i) en (4.4i) (exp. 6 en 7). Bij het para-isomeer 2-chloor-5-fenylpyrazine (4.1c) - de plaatsen 3 en 6 zijn nu onbezet - treden de drie reactietypen naast elkaar op: vorming van het aminoprodukt (4.2c) en de beide ringcontractieprodukten (4.3i) en (4.4i) (exp. 3-5).

De resultaten van de experimenten 1-7 zijn in goede overeenstemming met de mechanismen, die op basis van de gegevens uit de tracerexperimenten met ^{15}N - en ^{14}C -gemerkt chloorpyrazine, zoals uiteengezet in de beide vorige hoofdstukken, zijn gepostuleerd. Zij laten inderdaad zien, dat de additie op het koolstofatoom waaraan zich de fenylgroep bevindt aanzienlijk wordt gehinderd.

Ook de difenylchloorpyrazinen (exp. 8-13) volgen vrijwel hetzelfde reactiepatroon: bij 2-chloor-3,5-difenylpyrazine (4.1e), dat dus een vrije 6-plaats bezit, treedt uitsluitend aminering op en het 2-chloor-5,6-difenylpyrazine (4.1f) (vrije 3-plaats) geeft hoofdzakelijk de beide ringcontractieprodukten i.e. 4,5-difenyl-

TABLE 4.2
Reacties van enige derivaten van 2-chloorchinoxaline met een viervoudige molaire hoeveelheid kaliunamide^a in vloeibare ammoniak

Exp. no.	Verbinding (4.5) R=	Reactie condities		Opbrengsten (%) ^b		
		tijd (min.)	temp. (°C)	uitgangs- materiaal	overeenkomstige 2-aminochinoxaline (4.6)	benzimidazool (4.7)
16	H	15	-33	-	14	96
17	H	15	-65	40	-	56
18 ^c	H	120	-65	-	1	92
19	C ₆ H ₅	15	-33	-	68	32
20	C ₆ H ₅	30	-33	-	68	32
21	CH ₃	15	-33	-	49	31

a. concentratie = 0.25 Mol/l.

b. de opbrengsten werden door middel van de marker-methode¹ bepaald.

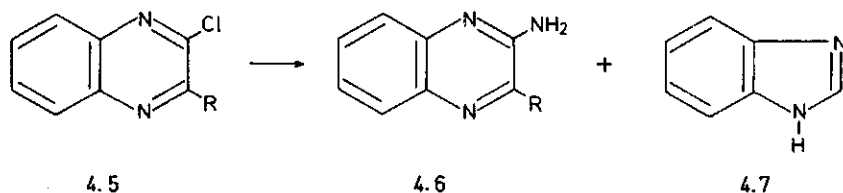
c. naast (4.6; R = H) en (4.7) werd 5-7% 2-amino-3-hydroxychinoxaline en 2,3-diaminochinoxaline geïsoleerd^d.

d. deze opbrengsten werden door middel van weging vastgesteld.

imidazool (4.3j) en 2-cyaan-4,5-difenyylimidazool (4.4j). Overeenkomstig de verwachtingen reageert 2-chloor-3,6-difenyldipyrasine (4.1g) niet bij -65° . Het blijkt echter dat, indien de temperatuur wordt verhoogd tot -33° er een omzetting, zij het langzaam, plaatsvindt (vgl. tabel 4.1) in het aminoprodukt (4.2g) en het imidazool (4.3i). Blijkbaar is bij deze temperatuur de blokkerende werking van de fenylgroep onvoldoende om additie aan C_3 te verhinderen. Het verloop van de ringcontractie zal analoog zijn aan dat gegeven in het vorige hoofdstuk voor de vorming van imidazool uit chloorpyrazine: in plaats van cyaanwaterstof wordt in dit geval echter benzonitril afgesplitst.

4.3. Reacties van 2-chloorchinoxaline en enige 3-gesubstitueerde derivaten

De resultaten van de reacties van 2-chloorchinoxaline en enige derivaten zijn samengevat in tabel 4.2. Zoals uit de gegevens van de tabel blijkt, verloopt de reactie van 2-chloorchinoxaline met kaliumamide analoog aan die van het chloorpyrazine, nl. zowel aminering als ringcontractie treden beide op. De ringcontractie leidt echter niet tot de vorming van een cyaanverbinding, i.e. 2-cyaanbenzimidazool, zelfs niet indien er bij de lagere reactietemperatuur gedurende lange tijd wordt gereageerd (exp. 17 en 18).

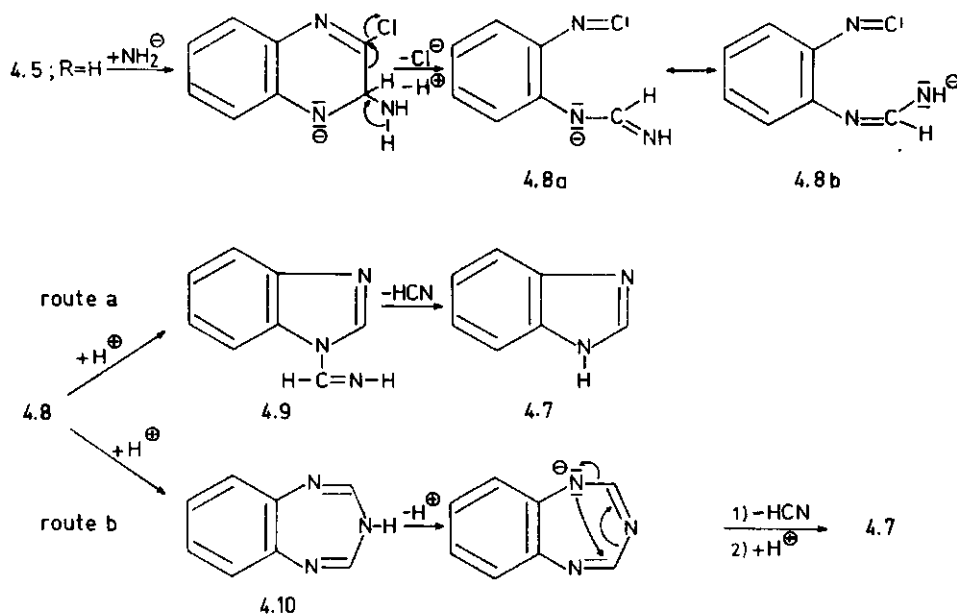


In de volgende paragrafen worden de mechanismen van de aminering en de ringcontractie van deze chloorchinoxalinen nader besproken.

4.3.1. Mechanisme van de ringcontractie van 2-chloorchinoxalinen in benzimidazool

Op grond van het feit (vgl. tabel) dat de ringcontractie van de 3-gesubstitueerde chinoxalinen (4.5; $R = C_6H_5, CH_3$) leidt tot de vorming van benzimidazool en niet tot die van 2-gesubstitueerd benzimidazool, moet worden geconcludeerd, dat tijdens de ringcontractie het C_3 -atoom uit de pyrazinering verdwijnt. Ondanks de aanwezigheid van een fenyl(methyl)groep op de 3-plaats in 2-chloorchinoxaline zien we dus, dat de additie van het amide-ion op deze plaats en daarmee de vorming van benzimidazool, toch plaatsvindt. Er valt echter wel te constateren dat door de invoering van een substituent op C_3 de verhouding benzimidazool/aminoprodukt t.o.v. het ongesubstitueerd 2-chloorchinoxaline duidelijk is afgenomen.

Bij een beschouwing van het reactiemechanisme kan men zich voorstellen, dat naast het mechanisme, gegeven in onderstaand schema 4.1



Schema 4.1

onder route a (dit schema is analoog aan dat gegeven voor de omzetting van chloorpyrazine in imidazool), de ringcontractie tot het benzimidazool zou kunnen verlopen via een ringexpansie in het symmetrische 1,3,5-benzotriazepine (4.10) gevolgd door een ringcontractie in (4.7), route b.

Om na te gaan of deze ringcontractie inderdaad via route b verloopt werd 2-chloor[2-¹⁴C]-chinoxaline (4.11) gesynthetiseerd en gedurende 15 min. bij -33° met kaliumamide /vloeibare ammoniak in reactie gebracht. Het ringcontractieprodukt (4.12) werd na de reactie geïsoleerd en de specifieke activiteit bepaald. Deze bleek gelijk te zijn aan die van de uitgangsstof (zie tabel 4.3). De

TABEL 4.3

Verbinding	Specifieke activiteit ^a (uCi/mmol)
2-chloor[2- ¹⁴ C]chinoxaline (4.11)	0.065
[2- ¹⁴ C]benzimidazool (4.12)	0.066

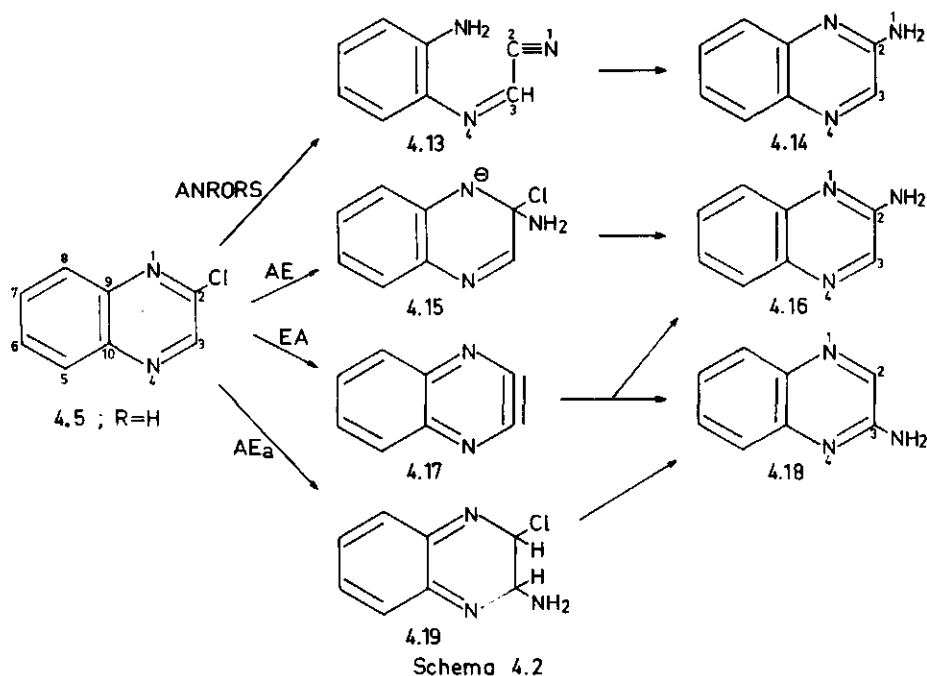
a. gemeten in een "liquid-scintillation" teller.

mogelijkheid van het optreden van (4.10) als intermediair vervalt hiermede, daar dit zou hebben geleid tot een halvering van de specifieke ¹⁴C-activiteit in het imidazool (zie schema 4.1). We moeten dus besluiten dat benzimidazool wordt gevormd via route a.

4.3.2. Het mechanisme van de vorming van 2-aminochinoxaline uit 2-chloorchinoxaline

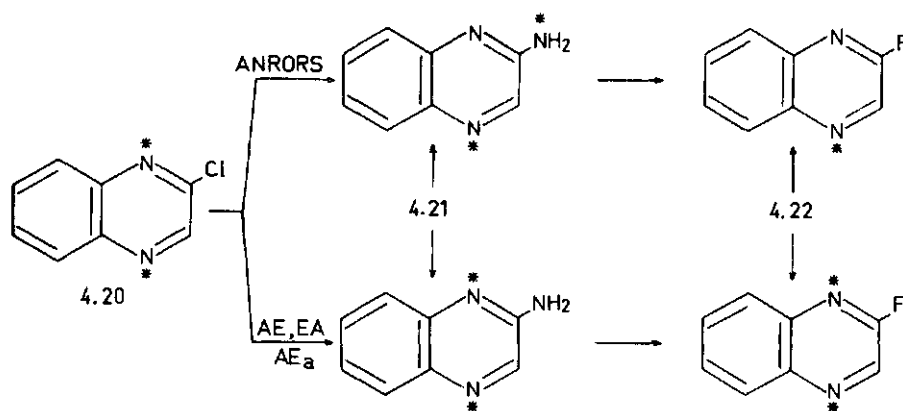
Zoals in hoofdstuk 1 uiteengezet, kan men zich de aminering van 2-chloorchinoxaline volgens een viertal mechanismen voorstellen: (i) het ANRORS-mechanisme, verlopende via het intermediair (4.13); de voor dit mechanisme noodzakelijke inleidende aanval

van het amide-ion op C₉ is echter niet erg aantrekkelijk gezien de ruimtelijke belemmering van deze additie, (ii) het Additie-Eliminatie (AE)-mechanisme met als intermediair (4.15) (iii) het Eliminatie-Additie (EA)-mechanisme met als intermediair (4.17) en (iv) het abnormale Additie-Eliminatie (AEa)-mechanisme met als intermediair (4.19) (zie schema 4.2).



De volgens deze verschillende mechanismen gevormde aminoprodukten (4.14), (4.16) en (4.18) onderscheiden zich van elkaar in de plaats van het oorspronkelijke N₁-aatom van de pyrazinering (in (4.16) en (4.18) verschillend van die in (4.14)) en in die van het koolstofaatom waaraan zich de aminogroep bevindt (C₂ in (4.14) en (4.16) en C₃ in (4.18)). Teneinde inzicht in het al of niet optreden van deze vier mogelijke mechanismen te verkrijgen, werd 2-chloor[1(4)-¹⁵N]chinoxaline (4.20) gesynthetiseerd en de aminering van deze

stof met kaliumamide onderzocht. Om vast te stellen of ^{15}N zich in



Schema 4.3

de aminogroep van het produkt (4.21) bevindt, werd (4.21) door middel van een Balz-Schiemann reactie omgezet in het overeenkomstige 2-fluorchinoxaline. De resultaten van de metingen van de ^{15}N -verrijking in (4.20), (4.21) en (4.22) zijn samengevat in tabel 4.4.

TABEL 4.4

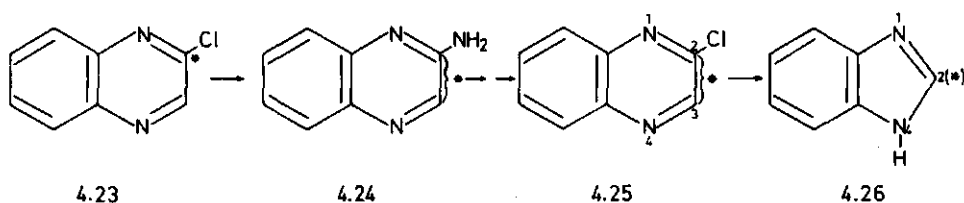
Verbinding	^{15}N -verrijking (%) ^a
2-chloor[1(4)- ^{15}N]chinoxaline (4.20)	6.1
2-amino[x- ^{15}N]chinoxaline (4.21)	6.1
2-fluor[x- ^{15}N]chinoxaline (4.22)	6.2

a. gemeten met behulp van de massaspectrometer; meetfout $\pm 0.2\%$.

De gegevens uit de tabel laten duidelijk zien dat na de aminering het N_1 -atoom nog steeds in de chinoxalinekern aanwezig is, zodat het ANRORS-mechanisme als één van de vier mogelijke substitutiemechanismen kan worden uitgesloten.

Om een antwoord te krijgen op de vraag via welk van de drie overgebleven mechanismen de vorming van het aminoprodukt plaatsvindt

werd de aminering van 2-chloor[2- ^{14}C]chinoxaline (4.23) onderzocht. De plaats waar het ^{14}C -atoom zich bevindt in het bij de aminering gevormde 2-amino[x- ^{14}C]chinoxaline (4.24) zou hierover uitsluitel kunnen geven (vgl. schema 4.2). Teneinde de plaats te bepalen, waar zich het radioactieve ^{14}C -atoom in (4.24) bevindt, werd deze verbinding allereerst gehydrolyseerd en het hierbij verkregen [x- ^{14}C]chinoxaline-2-one vervolgens omgezet tot het 2-chloor[x- ^{14}C]chinoxaline (4.25). Gebruikmakend van het in de vorige paragraaf verkregen resultaat dat de ringcontractie van 2-chloorchinoxaline in het benzimidazool tot stand komt door eliminatie van het C_3 -atoom, werd (4.25) omgezet in benzimidazool (4.26). Indien het volledig symmetrische 2,3-didehydrochinoxaline (4.17) als intermediair in de aminering zou optreden, moet dit leiden tot een specifieke ^{14}C -activiteit van (4.26), die de helft is van die van het uitgangsmateriaal (4.25). In geval van een AEa-proces zou het gevormde benzimidazool niet meer radioactief mogen zijn; indien de substitutie volgens een AE-proces zou verlopen, zou de specifieke activiteit van (4.26) gelijk moeten zijn aan die van (4.25).



Schema 4.4

De resultaten van deze ^{14}C -tracer experimenten zijn samengevat in tabel 4.5.

TABEL 4.5

Verbinding	Specifieke activiteit ^a (μC/mmol)
2-chloor[2- ¹⁴ C]chinoxaline (4.23)	0.065
2-chloor[x- ¹⁴ C]chinoxaline (4.25)	0.0266 ^b
[2- ¹⁴ C]benzimidazool (4.26)	0.0266

a. gemeten in een "liquid scintillation" teller.

b. verdund met inactief 2-chloorchinoxaline.

Boven vermelde resultaten laten duidelijk zien dat de aminogroep zich tijdens de aminering uitsluitend hecht aan het C₂-atoom. Het mechanisme van de aminering is dus die van het AE-type.

Referentie

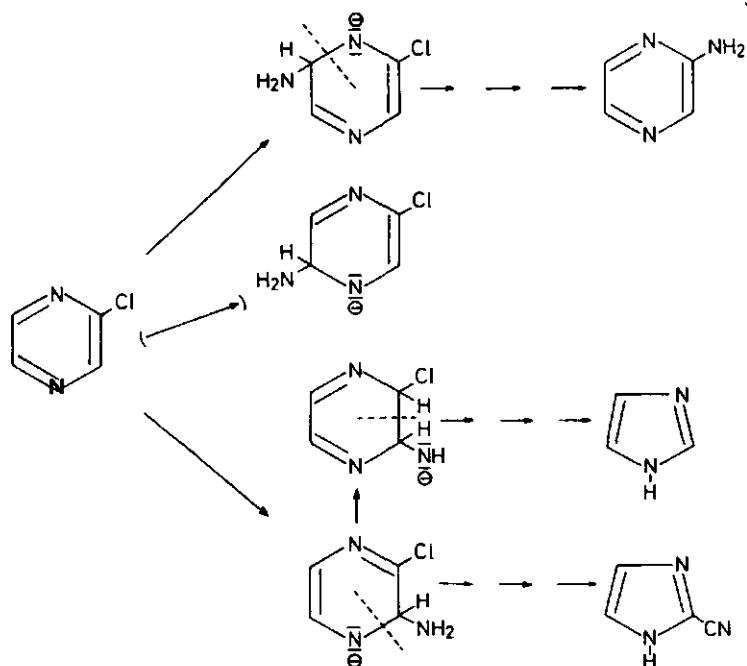
1. A.J.M.Keulemans, "Gas Chromatography" blz. 34. Reinhold Publishing Corporation New York (1959).

HOOFDSTUK 5

SAMENVATTING EN SLOTBESCHOUWING

De resultaten van het in dit proefschrift beschreven onderzoek laten ons duidelijk zien, dat in het chloorpyrazine de additie van het amide-ion niet op C_2 , maar op de plaatsen C_6 en C_3 plaatsvindt en dat in de gevormde addukten de ring op verschillende plaatsen kan doorbreken:

- (i) additie van het amide-ion op C_6 leidt tot verbreking van de N_1-C_6 band en is waargenomen bij de aminering van chloorpyrazine (ANRORS-mechanisme),
- (ii) additie van het amide-ion op C_3 leidt of wel tot verbreking van de C_2-C_3 band, zoals vastgesteld bij de ringcontractie van chloorpyrazine in imidazool en van 2-chloorchinoxaline in benzimidazool, of wel tot verbreking van de C_3-N_4 band,



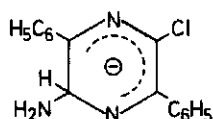
zoals gevonden bij de omzetting van chloorpyrazine in 2-cy-aanimidazool.

Deze mechanismen worden dus allen gekenmerkt door een inleidende aanval van het nucleofiel op een koolstofatoom, dat geen chloor-atoom draagt. Bekend is, dat de additie van een nucleofiel aan een azaaromatische verbinding gemakkelijker verloopt naarmate het aantal stikstofatomen toeneemt, daar de delocalisatie van de π -electronen van de ring dan steeds kleiner wordt (benzeen >pyridine >pyrimidine/pyrazine >pyridazine >s-triazine), waardoor de resonantie-energie af-, en het dubbele-band karakter van zowel de koolstof-koolstof band als de koolstof-stikstof band toeneemt¹. Dit blijkt o.a. uit het optreden van de reversibele covalente hydratatie bij chinazoline- en pteridine-derivaten^{2,3}, uit de reversibele additie van amide-ionen in vloeibare ammoniak aan diazinen en chinoxalinen^{4,5} en de zeer gemakkelijke ontleding van s-triazine in water bij kamertemperatuur¹.

Door de invoering van fenylgroepen in het chloorpyrazine zijn wij in staat geweest het optreden van de verschillende reactietypen aanzienlijk te beïnvloeden. Zo ontstaat bij behandeling van 2-chloor-3-fenylpyrazine (de 6-plaats is vrij!) met kaliumamide uitsluitend het overeenkomstige aminoprodukt en ontstaan bij 2-chloor-6-fenylpyrazine (de 3-plaats is vrij!) slechts de beide ring-contractieprodukten.

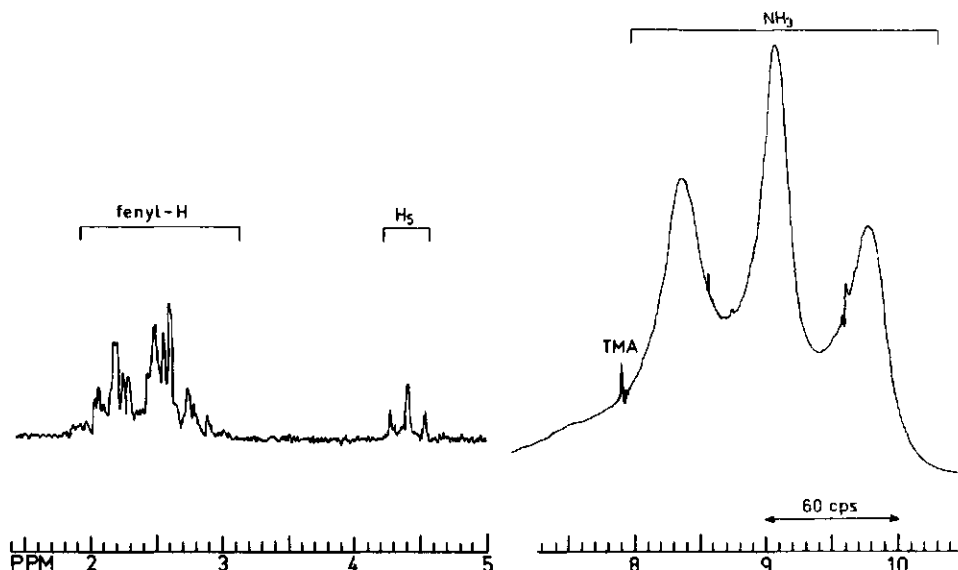
Nu geconstateerd is, dat in alle door ons onderzochte chloorpyrazinen de additie van het amide-ion uitsluitend plaatsvindt op het koolstofatoom, dat niet aan het chlooratoom gebonden is, komt de interessante vraag naar voren op welke wijze het bij de reactie van 2-chloor-3,6-difenylpyrazine (5.1) met kaliumamide gevormde 2-amino-3,6-difenylpyrazine (5.2) is ontstaan (zie hoofdstuk 4, § 4.2.). Vindt hier een reactie plaats volgens een AE-proces, zo-

als vastgesteld in de omzetting van 2-chloorchinoxaline in 2-aminochinoxaline, waarin dus de inleidende additie van het amide-ion op het koolstofatoom plaatsvindt, dat wel het chlooratoom draagt, of vindt ook hier allereerst additie plaats op een positie die ongesubstitueerd is, dit is in deze verbinding C₅. Teneinde over de eventuele vorming van een dergelijk addukt (5.3) informatie te verkrijgen, werd het PMR-spectrum opgenomen van een oplossing



5.3

van 2-chloor-3,6-difenyropyrazine (5.1) in vloeibare ammoniak, bevattende 2 à 3 equivalenten kaliumamide (concentratie = 0.18 mol (5.1)/1 ammoniak). Het spectrum* ziet er als volgt uit:



* Trimethylamine (TMA), $\tau = 7.87$, is de referentie stof. De spectra werden verkregen met een Jeol JNM C-60H spectrometer, welke voorzien was van een JES-VT-3 "variabele-temperatuur controller". De opname temperatuur was -36° .

De belangrijkste signalen, die in dit spectrum worden waargenomen, zijn die van het multiplet bij $\tau = 1.9-3.1$ (fenyl-H; 10 protonen) en die van het triplet bij $\tau = 4.4$ (H_5 , 1 proton), $J(NH_2, H) = 7.5$ Hz. Zeer kenmerkend voor dit spectrum is a) de verschuiving van 3.5 ppm van de absorptie van het H_5 -proton naar hoger veld, vergeleken met de plaats van H_5 , welke wordt gemeten in een oplossing van 2-chloor-3,6-difenyldiazine (5.1) in gedeutereerde chlo-roform* en b) het optreden van een triplet voor het H_5 -proton met een koppelingsconstante van 7.5 Hz. Op grond van dit spectrum moet worden geconcludeerd, dat zich in deze oplossing vrijwel uitsluitend het addukt (5.3) bevindt. Bij een iets hogere concentratie aan amide-ionen (4 equivalenten) blijkt het triplet bij $\tau = 4.4$ tengevolge van een snelle uitwisseling in een singulet** over te gaan. Dit gedrag is geheel analoog aan de bevindingen van Zoltewicz en Helmick⁴ bij PMR-metingen in vloeibare ammoniak van de anionen, die ontstaan door additie van amide-ionen aan diazinen.

Indien na een reactietijd van ongeveer 10 min. ammoniumchloride aan het reactiemengsel wordt toegevoegd, blijkt dat (5.1) in een nagenoeg kwantitatieve opbrengst weer kan worden terug-gewonnen. De conclusie lijkt gerechtvaardigd, dat ook in het geval van 2-chloor-3,6-difenyldiazine er geen enkele aanwijzing is voor de additie van het amide-ion op het koolstofatoom, waaraan het chlooratoom is gehecht.

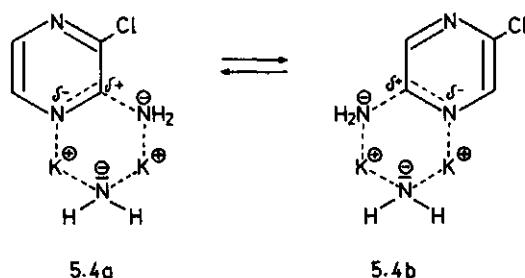
*

Gebleden is dat de aard van het oplosmiddel - gedeutereerde chloroform dan wel vloeibare ammoniak - nagenoeg geen invloed heeft op de chemische verschuiving van de waterstofatomen van het pyrazinemolecuul. De oplosbaarheid van de mono- en difenyl-chloorpyrazinen in vloeibare ammoniak is echter te laag om een redelijk referentiespectrum te krijgen.

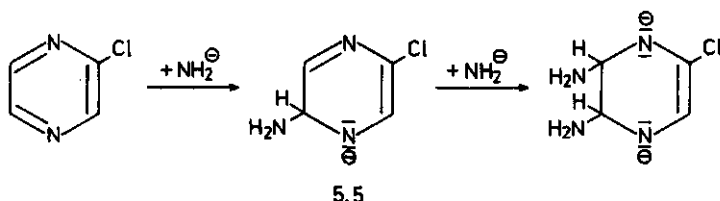
**

Ook het triplet van het oplosmiddel, vloeibare ammoniak, blijkt onder deze omstandigheden in een singulet over te gaan.

Op grond van bovenstaande en in vorige hoofdstukken vermelde resultaten dringt zich de vraag op, waarom de additie van het amide-ion op de C_3 , C_5 en C_6 zo bevoordeeld is boven die op C_2 . Met voorzichtigheid postulieren we dat dit het gevolg kan zijn van de vorming van een cyclisch complex $(5.4a) \rightleftharpoons (5.4b)^*$, waardoor de overgangstoestand van een additie op C_3 en C_5 bevorderd zou kunnen worden



t.o.v. een normale additie op C_2 . Het is nl. aannemelijk, dat de concentratie van kalium-ionen in de buurt van N_4 groter is dan die bij N_1 , aangezien N_4 door de inductieve invloed van het chlooratoom meer basisch is dan N_1^{**} . De additie van het amide-ion in 2-chloorpyrazine op C_6 zou dan misschien verklaard moeten worden door een voorafgaande additie van het amide-ion op C_5 , waarna aan dit addukt (5.5), waarin de C_6-N_1 band een groter dubbele band karakter heeft dan de C_6-N_1 band in chloorpyrazine zelf, gemakkelijker een tweede amide-ion kan adderen.



* Dergelijke complexen zijn ook voorgesteld voor de aminering van 2-aminopyridine⁶ en 4-chloor-2-fenylpyrimidine⁷.

** Vergelijk bv. de basiciteit van 2-chloorpyridine ($pK_a = 0.72$)⁸ met die van 4-chloorpyridine ($pK_a = 3.83$)⁹ en van 2-chloorchinoline ($pK_a = 0.4$)¹⁰ en 4-chloorchinoline ($pK_a = 3.72$)¹¹.

Met dit laatste zouden we een oplossing gevonden hebben voor de voorkeur die het amide-ion heeft voor de aanval op C_6 in het amineringsproces. Teneinde deze hypothese te testen is nog veel research noodzakelijk. Dat di-addukten van diazaäromaten met amide-ionen inderdaad kunnen worden gevormd hebben wij onlangs bij 2,3-difenyldiazine en chinoxaline m.b.v. de PMR-techniek kunnen vaststellen⁵.

Referenties

1. A.Albert, "Heterocyclic Chemistry" blz. 39. The Athlone Press London 1959.
2. A.Albert en W.L.F.Armarego, "Advances in Heterocyclic Chemistry" 4, 1 (1965). A.R.Katritzky ed., Acad.Press New York.
3. D.D.Pavin, *ibid.* 4, 43 (1965).
4. J.A.Zoltewicz en L.S.Helmick, J.Amer.Chem.Soc. 94, 682 (1972).
5. P.J.Lont, H.C.van der Plas, A.van Veldhuizen en J.P.Geerts, ongepubliceerde resultaten.
6. R.G.Shepherd en J.L.Fredrick, "Advances in Heterocyclic Chemistry" 4, 145 (1965). A.R.Katritzky ed., Acad.Press New York.
7. H.W.van Meeteren en H.C.van der Plas, Rec.Trav.Chim. Pays-Bas 86, 15 (1967).
8. H.C.Brown en D.H.McDaniel, J.Amer.Chem.Soc. 77, 3752 (1955).
9. A.Fischer, W.J.Galloway en J.Vaughan, J.Chem.Soc. 1964, 3591.
10. G.Illuminati, "Advances in Heterocyclic Chemistry" 3, 288 (1964). A.R.Katritzky ed., Acad. Press New York.
11. E.Baclocchi en G.Illuminati, Gazz.Chim.Ital. 87, 981 (1957).

Bij het verschijnen van dit proefschrift gaat mijn dank in de eerste plaats uit naar Prof.Dr.H.C.van der Plas voor de wijze waarop hij mij in het onderzoek heeft weten te stimuleren en voor de vrijheid, die hij mij daarbij heeft gelaten. Zijn ervaring, enthousiasme, interesse en intuïtie vormden een voortdurende stimulans gedurende de gehele periode van dit onderzoek.

Voor de waardevolle en plezierige medewerking van de staf en van het personeel ben ik zeer erkentelijk. Veel dank ben ik verschuldigd aan de heer Drs.C.A.Landheer voor de opname en interpretatie van de massaspectra, aan de heer W.Ch.Melger voor de adviezen betreffende gaschromatografische analyses, aan de heren E.J.Vleeming en A.van Veldhuizen voor het opnemen van de IR-spectra, aan laatstgenoemde en de heer Dr.P.Smit voor de opname en interpretatie van de NMR-spectra en aan de heer W.P.Combé voor het uitvoeren van de micro-analyses.

Mijn bijzondere waardering gaat uit naar de heren A.Koudijs, A.J.Verbeek, E.Bosma en J.van Bruchem voor de hulp bij de uitvoering van een aantal experimenten.

De heren A.Schuchhard en B.H.J.van Amersfoort dank ik voor de waardevolle bijdrage tot het vervaardigen van het manuscript.

CURRICULUM VITAE

Na het behalen van het diploma H.B.S.-B te Leeuwarden in 1961, maakte ik in september van dat jaar een aanvang met de studie in de scheikunde aan de Rijksuniversiteit te Groningen. Het kandidaatsexamen (letter f) werd in januari 1965 afgelegd. Onder leiding van Prof.Dr.J.Strating en Prof.Dr.H.Wijnberg (organische chemie) en Prof.Dr.D.J.Gerritsen (technische chemie) bereidde ik mij voor op het doctoraalexamen, dat in maart 1968 werd afgelegd.

Tijdens de laatste studieperiode was ik van januari 1966 tot maart 1968 als studentassistent werkzaam op het Laboratorium voor Organische Chemie te Groningen. Vanaf april 1968 ben ik als wetenschappelijk medewerker verbonden aan het Laboratorium voor Organische Chemie van de Landbouwhogeschool te Wageningen, waar onder leiding van Prof.Dr.H.C.van der Plas het onderzoek voor dit proefschrift werd verricht.

