METASUBSTITUTIES BIJ INWERKING VAN STERKE BASEN OP GESUBSTITUEERDE 2-HALOGEENPYRIDINEN

CENTRALE LANDBOUWCATALOGUS
0000 0092 2233

Dit proefschrift met stellingen van

HUIG BOER

scheikundig ingenieur, geboren te Rhoon op 22 augustus 1939, is goedgekeurd door de promotor, Dr. H. J. DEN HERTOG, oud-hoogleraar in de Organische Chemie.

De Rector Magnificus van de Landbouwhogeschool,
H. A. LENIGER

Wageningen, 6 augustus 1973

NN 0201 N: 865 C

547.821.2'112:542.958.3

H. BOER

METASUBSTITUTIES BIJ INWERKING VAN STERKE BASEN OP GESUBSTITUEERDE 2-HALOGEENPYRIDINEN

(with a summary in English)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD
VAN DOCTOR IN DE LANDBOUWWETENSCHAPPEN,
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS,
PROF. DR. H. A. LENIGER,
HOOGLERAAR IN DE TECHNOLOGIE,
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 3 OKTOBER 1973
DES NAMIDDAGS TE VIER UUR IN DE AULA VAN DE
LANDBOUWHOGESCHOOL TE WAGENINGEN

H. VEENMAN & ZONEN B.V. – WAGENINGEN – 1973

BIBLIOTHEEK
DER
LANDBOUWHOGESCHOOL
WAGENINGEN

Dit proefschrift verschijnt tevens als
Mededelingen Landbouwhogeschool Wageningen 73-14 (1973)

STELLINGEN

I

De bezwaren van KAUFFMANN en WIRTHWEIN tegen de hypothese dat 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine als tussenprodukt optreedt bij de omzetting van 2-broom-6-ethoxypyridine met kaliumamide in vloeibare ammoniak, zijn niet overtuigend.

TH. KAUFFMANN en R. WIRTHWEIN, Angew. Chem. internat. Edit. **10**, 20 (1971).
H. BOER en H. J. DEN HERTOG, Tetrahedron Letters 1943 (1969).
Dit proefschrift.

II

Het mechanisme door HIGASHINO e.a. voorgesteld voor de vorming van 4,4′-bichinazoline bij de omzetting van chinazoline met natriummethanolaat en actieve methyleenverbindingen is onjuist.

T. HIGASHINO, H. ITO en E. HAYASHI, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) **20**, 1544 (1972).

III

De bewering van GREENE dat moleculen van natrium poly(2-sulfoëthylmethacrylaat) uit een 0,8 M natriumchloride-oplossing in water met een relatief gering aantal hechtingsplaatsen als statistische kluwens aan polyethyleen adsorberen, berust op een onjuiste verwerking van zijn experimentele gegevens.

B. W. GREENE, J. Colloid Interface Sci. **37**, 144 (1971).

IV

De vorming van stabiele eendiolsulfieten uit *cis*-2,2′,4,4′,6,6′-hexamethylstilbeen-α,α′-diol en 5-hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-4-oxothiëpaan is wellicht niet zo zeer een gevolg van de sterische bescherming van deze eendiolsulfieten als wel van een gunstige conformatie van de substraten, waaruit deze verbindingen worden verkregen.

Y. OKUMURA, J. Org. Chem. **28**, 1075 (1963).
A. DE GROOT, J. A. BOERMA en H. WIJNBERG, Chem. Comm. 347 (1968).

V

De door WIERSEMA en GRONOWITZ gegeven interpretatie van de PMR-spectra van enige door hen gesynthetiseerde dithiënylcarbinolen is aan bedenkingen onderhevig.

A. WIERSEMA en S. GRONOWITZ, Acta Chem. Scand. **24**, 2593 (1970).

VI

De vermelding van data op de verpakking van levensmiddelen, hetzij van uiterste verkoop- of consumptiedata, hetzij van verpakkingsdata, hoewel zeer toe te juichen, is als zodanig geen waarborg voor de deugdelijkheid van deze produkten.

VII

CAMPAIGNE en ELLIS hebben bij hun beschouwingen over het verloop van de omzetting van 5-fenyl-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-4-chloorfurano[2,3-d]pyrimidine met bepaalde alkylaminen, waarbij afhankelijk van de reactieomstandigheden een monocyclisch of een bicyclisch produkt ontstaat, over het hoofd gezien dat deze reactieprodukten waarschijnlijk uit hetzelfde tussenprodukt ontstaan.

E. CAMPAIGNE en R. L. ELLIS, J. Het. Chem. 7, 43 (1970).

VIII

De door CHURCHICH gebruikte formule voor de berekening van de fractie van 4-pyridoxinezuur-5′-fosfaat gebonden aan het eiwit bovine serum albumine uit metingen van de polarisatie van fluorescentie mag niet zonder meer worden toegepast.

J. E. CHURCHICH, J. Biol. Chem. **247**, 6953 (1972).
Y. CHIEN en G. WEBER, Biochem. Biophys. Res. Commun. **50**, 538 (1973).

IX

IOFFE en STRELETS hebben onvoldoende bewezen, dat aan de stof verkregen bij inwerking van benzofenon op het dianion van 3-benzoylpyridine de structuur 3-benzoyl-6-difenylhydroxymethyl-1,6-dihydropyridine mag worden toegekend.

D. V. IOFFE en T. R. STRELETS, Khim. Geterotsikl. Soedin. **8**, 129 (1972); Chem. Abstr. **76**, 153519 (1972).

Proefschrift van H. Boer
Wageningen, 3 oktober 1973

Ter nagedachtenis aan mijn vader
Aan mijn moeder
Leny
Henk Jan, Jacob, Martijn en Huibert

INHOUD

1. INLEIDING 1
1.1. Reactietypen 1
1.1.1. Normale substitutie 1
1.1.1.1. Additie-eliminatie (AE) mechanisme 1
1.1.1.2. Eliminatie-additie (EA) mechanisme via een 3,4-didehydropyridinederivaat 2
1.1.1.3. Eliminatie-additie (EA) mechanisme via een 4,5-didehydropyrimidinederivaat 2
1.1.1.4. Het ANRORS-mechanisme 3
1.1.2. Cinesubstitutie 3
1.1.2.1. Ortho-cinesubstitutie 3
1.1.2.1.1. Eliminatie-additie (EA) mechanisme 3
1.1.2.1.2. Abnormaal additie-eliminatie (AE_a) mechanisme 4
1.1.2.2. Meta-cinesubstitutie 5
1.1.2.2.1. Abnormaal additie-eliminatie (AE_a) mechanisme 1 5
1.1.2.2.2. Abnormaal additie-eliminatie (AE_a) mechanisme 2 6
1.1.2.3. Para-cinesubstitutie 7
1.1.2.3.1. Broomverhuizing / additie-eliminatie mechanisme 7
1.1.3. Halogeenverhuizing 7
1.1.4. Koppeling 8
1.1.5. Ringopening 8
1.1.5.1. Vorming van een dicyaanpropeen 8
1.1.5.2. Vorming van een cyaanbutadiëenderivaat 9
1.1.6. Ringtransformatie 9
1.1.6.1. Vorming van een pyrimidinederivaat 9
1.1.6.2. Vorming van pyrroolderivaten 10
1.1.6.2.1. 3-Cyaanpyrrool 10
1.1.6.2.2. Pyrrool-2-carbonamide 10
1.1.7. Gecombineerde reactietypen 10
1.2. Stabiliteitsberekeningen aan didehydropyridinen 11
1.3. Doel van het onderzoek 12

2. ALGEMENE EXPERIMENTELE GEGEVENS 13
2.1. Reacties van gesubstitueerde halogeenpyridinen met kaliumamide 13
2.1.1. Uitvoering (Standaardcondities) 13
2.1.2. Opwerking van de reactiemengsels 13
2.2. Reacties met kaliumamide in aanwezigheid van 'didehydrovangers' . . . 14
2.2.1. Experimenten volgens Werkwijze 1 14
2.2.2. Experimenten volgens Werkwijze 2 14
2.2.3. Blanco-experimenten bij de reacties volgens Werkwijze 1 15
2.2.4. Blanco-experimenten bij de reacties volgens Werkwijze 2 15
2.2.5. Opwerking van de amineringen in aanwezigheid van didehydrovangers . . 15
2.3. Analyse van de reactiemengsels 16

3. EXPERIMENTEN OVER DE AMINERING VAN MONOHALOGEENPYRIDINEN MET KALIUMAMIDE IN AANWEZIGHEID VAN DIDEHYDROVANGERS 18
3.1. Inleiding 18
3.2. Literatuurvoorbeelden 18
3.3. Vergelijking van de resultaten verkregen met een aantal didehydrovangers 20
3.3.1. Acetofenon 20

3.3.2. 3-Pentanon 21
3.3.3. Thiofenol 22
3.3.4. Fenol 22
3.4. Conclusie 22
3.5. Experimenteel gedeelte 23
3.5.1. Aminering van 3- en 4-broompyridine in aanwezigheid van het kaliumzout van acetofenon 23
3.5.1.1. Uitvoering 23
3.5.1.2. Analyse 23
3.5.1.2.1. Oxidatie met kaliumpermanganaat 23
3.5.1.3. Synthese van de referentieverbindingen 23
3.5.2. Aminering van 3- en 4-broompyridine in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon 24
3.5.2.1. Uitvoering 24
3.5.2.2. Analyse 24
3.5.2.3. Reactie van 3-broompyridine met het kaliumzout van 3-pentanon 24
3.5.3. Aminering van 3- en 4-broompyridine in aanwezigheid van kaliumthiofenolaat 24
3.5.3.1. Uitvoering 24
3.5.3.2. Analyse 25
3.5.3.2.1. Analyse van de reactie met 3-broompyridine als substraat 25
3.5.3.2.2. Analyse van de reactie met 4-broompyridine als substraat 25
3.5.3.3. Reactie van 3- en 4-broompyridine met kaliumthiofenolaat 25
3.5.3.4. Reactie van 4-fenylthiopyridine met kaliumamide 25
3.5.3.5. Synthese van de referentieverbindingen 26
3.5.3.5.1. 3-Fenylthiopyridine 26
3.5.3.5.2. 4-Fenylthiopyridine 26
3.5.4. Aminering van 3- en 4-broompyridine in aanwezigheid van kaliumfenolaat 26
3.5.4.1. Uitvoering 26
3.5.4.2. Analyse 26
3.5.4.3. Reactie van 3- en 4-broompyridine met kaliumfenolaat 27
3.5.4.4. Synthese van de referentieverbindingen 27

4. ONDERZOEK NAAR DE MECHANISMEN VAN DE AMINERING VAN 2-HALOGEEN-6-ETHOXYPYRIDINEN MET KALIUMAMIDE 28
4.1. Inleiding 28
4.2. Aminering van 2-halogeen-6-ethoxypyridinen 28
4.3. Aminering van 2-halogeen-6-ethoxypyridinen in aanwezigheid van didehydrovangers 32
4.3.1. 2-Chloor-6-ethoxypyridine 32
4.3.2. 2-Broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine 33
4.3.2.1. Aminering van 2-broom-6-ethoxypyridine met het kaliumzout van 3-pentanon als didehydrovanger 33
4.3.2.2. Aminering van 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine met kaliumthiofenolaat als didehydrovanger 36
4.3.2.3. Aminering van 2-broom-6-ethoxypyridine met kaliumfenolaat als didehydrovanger 38
4.3.2.4. Alternatieve mechanismen 39
4.4. Aminering van 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine bij diverse beginconcentraties van het kaliumamide 40
4.5. Aminering van gedeutereerd 2-broom-6-ethoxypyridine 42
4.6. Conclusie 43
4.7. Experimenteel gedeelte 43
4.7.1. Aminering van 2-halogeen-6-ethoxypyridinen 43
4.7.1.1. Uitvoering 43

4.7.1.2. Gaschromatografische analyse 43
4.7.1.3. Synthese van de uitgangsverbindingen 44
4.7.1.4. Synthese van de referentieverbindingen 44
4.7.2. Aminering van 2-chloor-6-ethoxypyridine in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon 44
4.7.2.1. Uitvoering 44
4.7.2.2. Analyse 44
4.7.3. Aminering van 2-broom-6-ethoxypyridine in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon 45
4.7.3.1. Uitvoering 45
4.7.3.2. Gaschromatografische analyse 45
4.7.3.2.1. Experiment A 45
4.7.3.2.2. Experimenten B en C 45
4.7.3.3. Synthese van de referentieverbindingen 46
4.7.4. Aminering van 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine in aanwezigheid van kaliumthiofenolaat 46
4.7.4.1. Uitvoering 46
4.7.4.2. Dunnelaagchromatografische analyse 47
4.7.4.3. Gaschromatografische analyse 47
4.7.4.4. Synthese van de referentieverbindingen 47
4.7.5. Aminering van 2-broom-6-ethoxypyridine in aanwezigheid van kaliumfenolaat 47
4.7.5.1. Uitvoering 47
4.7.5.2. Gaschromatografische analyse 47
4.7.5.3. Synthese van de referentieverbindingen 48
4.7.6. Aminering van gedeutereerd 2-broom-6-ethoxypyridine 48
4.7.6.1. Uitvoering 48
4.7.6.2. Analyse 48
4.7.6.3. Synthese van de uitgangsverbindingen 48

5. EXPERIMENTEN OVER DE AMINERING VAN 3-GESUBSTITUEERDE 2-BROOM-6-ETHOXYPYRIDINEN MET KALIUMAMIDE AL DAN NIET IN AANWEZIGHEID VAN EEN DIDEHYDROVANGER 50
5.1. Inleiding 50
5.2. Aminering van 3-gesubstitueerde 2-broom-6-ethoxypyridinen 50
5.3. Aminering van 3-gesubstitueerde 2-broom-6-ethoxypyridinen in aanwezigheid van een didehydrovanger 52
5.3.1. 2-Broom-6-ethoxy-3-fluorpyridine 53
5.3.2. 2-Broom-3,6-diethoxypyridine 53
5.3.3. 2-Broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine 53
5.4. Samenvatting 55
5.5. *Experimenteel gedeelte* 55
5.5.1. Amineringen 55
5.5.1.1. Uitvoering 55
5.5.1.2. Gaschromatografische analyse 55
5.5.1.3. Isolatie van de reactieprodukten 56
5.5.1.3.1. Reactieprodukten van de aminering van 2-broom-6-ethoxy-3-fluorpyridine 56
5.5.1.3.2. Reactieprodukten van de amineringen van 2-, 4- en 5-broom-3,6-diethoxypyridine 56
5.5.1.3.3. Reactieprodukten van de aminering van 2-broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine 56
5.5.1.4. Identificatie van de reactieprodukten 56
5.5.1.5. Synthese van de uitgangsverbindingen 57
5.5.1.5.1. 2-Broom-6-ethoxy-3-fluorpyridine 57
5.5.1.5.2. 2-Broom-3,6-diethoxypyridine 57

5.5.1.5.3. 4-Broom-2,5-diethoxypyridine 58
5.5.1.5.4. 3-Broom-2,5-diethoxypyridine 58
5.5.1.5.5. 2-Broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine 58
5.5.2. Aminering van 3-gesubstitueerde 2-broom-6-ethoxypyridinen in aanwezigheid van didehydrovangers 59
5.5.2.1. Uitvoering 59
5.5.2.2. Gaschromatografische analyse 59
5.5.2.2.1. 2-Broom-6-ethoxy-3-fluorpyridine 59
5.5.2.2.2. 2-Broom-3,6-diethoxypyridine 59
5.5.2.2.3. 2-Broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine 59
5.5.2.3. Identificatie van de reactieprodukten 59

6. EXPERIMENTEN OVER DE AMINERING VAN 5-GESUBSTITUEERDE 2-BROOM-6-ETHOXYPYRIDINEN MET KALIUMAMIDE AL DAN NIET IN AANWEZIGHEID VAN EEN DIDEHYDROVANGER 61
6.1. Inleiding 61
6.2. Aminering van 5-gesubstitueerde 2-broom-6-ethoxypyridinen 61
6.2.1. Aminering van 2-broom-6-ethoxy-5-fluorpyridine 61
6.2.2. Aminering van 5-ethoxy-, 5-N,N-dimethylamino- en 5-amino-2-broom-6-ethoxypyridine 62
6.3. Aminering van 5-gesubstitueerde 2-broom-6-ethoxypyridinen in aanwezigheid van een didehydrovanger 63
6.3.1. 2-Broom-5,6-diethoxypyridine 63
6.3.2. 2-Broom-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine 65
6.3.3. 5-Amino-2-broom-6-ethoxypyridine 66
6.4. Samenvatting 67
6.5. Experimenteel gedeelte 68
6.5.1. Amineringen 68
6.5.1.1. Uitvoering 68
6.5.1.2. Gaschromatografische analyse 68
6.5.1.3. Isolatie en identificatie van de reactieprodukten 68
6.5.1.3.1. 2-Broom-6-ethoxy-5-fluorpyridine 68
6.5.1.3.2. 2-Broom-5,6-diethoxypyridine 69
6.5.1.3.3. 2-Broom-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine 69
6.5.1.3.4. 5-Amino-2-broom-6-ethoxypyridine 69
6.5.1.4. Synthese van de uitgangs- en referentieverbindingen 69
6.5.1.4.1. 5-Amino-2-broom-6-ethoxypyridine 69
6.5.1.4.2. 2-Broom-6-ethoxy-5-fluorpyridine 69
6.5.1.4.3. 2-Broom-5,6-diethoxypyridine 70
6.5.1.4.4. 2-Broom-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine 70
6.5.1.4.5. 2-Amino-5,6-diethoxypyridine 70
6.5.1.4.6. 2,5-Diamino-6-ethoxypyridine 70
6.5.2. Aminering van 5-gesubstitueerde 2-broom-6-ethoxypyridinen in aanwezigheid van didehydrovangers 71
6.5.2.1. Uitvoering 71
6.5.2.2. Gaschromatografische analyse 71
6.5.2.2.1. 2-Broom-5,6-diethoxypyridine 71
6.5.2.2.2. 2-Amino-6-broompyridine 71
6.5.2.2.3. 2-Broom-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine 71
6.5.2.2.4. 5-Amino-2-broom-6-ethoxypyridine 72
6.5.2.3. Isolatie en identificatie van de reactieprodukten 72
6.5.2.3.1. 2-Broom-5,6-diethoxypyridine 72
6.5.2.3.2. 2-Amino-6-broompyridine 72
6.5.2.3.3. 2-Broom-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine 73

7. EXPERIMENTEN OVER DE AMINERING VAN 2-HALOGEEN-3-ETHOXYPYRIDINEN MET KALIUMAMIDE AL DAN NIET IN AANWEZIGHEID VAN EEN DIDEHYDROVANGER 74
7.1. Inleiding 74
7.2. Aminering van 2-broom- en 2-jood-3-ethoxypyridine 74
7.3. Aminering van 2-broom-3-ethoxypyridine in aanwezigheid van een didehydrovanger 76
7.4. Experimenteel gedeelte 77
7.4.1. Aminering van 2-halogeen-3-ethoxypyridinen 77
7.4.1.1. Uitvoering 77
7.4.1.2. Gaschromatografische analyse 78
7.4.1.3. Isolatie en identificatie van de reactieprodukten 78
7.4.1.4. Synthese van de uitgangs- en referentieverbindingen 78
7.4.2. Aminering van 2-broom-3-ethoxypyridine in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon 78
7.4.2.1. Uitvoering 78
7.4.2.2. Gaschromatografische analyse 78
7.4.2.3. Isolatie en identificatie van de reactieprodukten 79

8. SLOTBESCHOUWING 80

9. SUMMARY 85

10. LITERATUUR 87

1. INLEIDING

Bij onderzoek van de reacties van halogeenpyridinen en gesubstitueerde halogeenpyridinen met sterke nucleofielen werd sinds 1960 een grote verscheidenheid aan reactietypen gevonden.

Welk reactietype optreedt, hangt af van het halogeen, de plaats van het halogeenatoom in het molecuul, eventueel naast het halogeen aanwezige substituenten, het nucleofiel waarmee en het medium waarin de reactie wordt uitgevoerd.

Hier volgt een aantal voorbeelden van reactietypen, waarvan de mechanismen volgens welke zij verlopen, voor zover bekend, kort worden besproken. Daarbij worden ook enkele mechanismen uit de pyrimidinechemie genoemd in gevallen waarbij analoga in de pyridinechemie tot dusverre nog niet werden gevonden, maar in principe niet zijn uitgesloten.

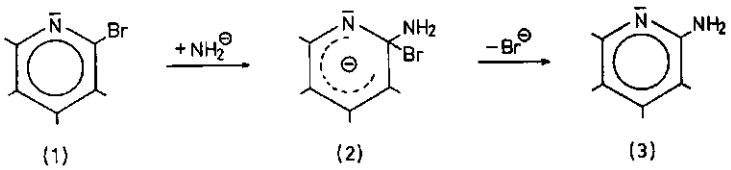
1.1. Reactietypen

1.1.1. *Normale substitutie*

Bij deze reacties wordt de substituent in het eindprodukt teruggevonden op de plaats waar het halogeenatoom oorspronkelijk aanwezig was. We kunnen een viertal mechanismen onderscheiden die bij dit reactietype zijn vastgesteld.

1.1.1.1. Additie-eliminatie (AE) mechanisme

Bij reacties van 2-broompyridine (1) met kaliumamide in vloeibare ammoniak vindt een normale substitutie plaats van het halogeenatoom door de aminogroep (Pieterse, 1962; Martens en Den Hertog, 1964). Het is waarschijnlijk dat deze reactie volgens het zogenaamde additie-eliminatie mechanisme verloopt. Daarbij addeert een amide-ion aan het koolstofatoom, waaraan het broomatoom zich bevindt, waarna het broom zich afsplitst als een anion.

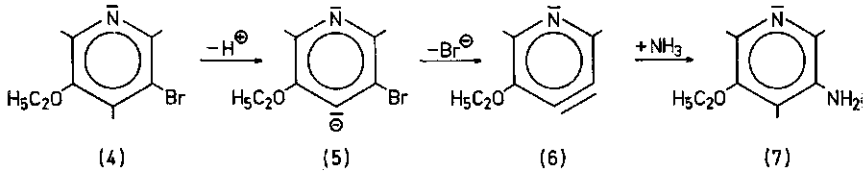


Schema 1.1.

Wij zullen zien dat (1) met een base ook nog anders dan volgens een AE-mechanisme kan reageren (1.1.5.2.).

1.1.1.2. Eliminatie-additie (EA) mechanisme via een 3,4-didehydropyridinederivaat

De aminering van 3-broom-5-ethoxypyridine (4) met kaliumamide in vloeibare ammoniak verloopt zeer waarschijnlijk volgens een eliminatie-additie mechanisme (PIETERSE en DEN HERTOG, 1961; PIETERSE, 1962). Er splitst onder invloed van het kaliumamide eerst een proton af van C_4 en daarna een bromide-ion onder vorming van 5-ethoxy-3,4-didehydropyridine (6). Door de richtende werking van de ethoxygroep vindt additie van een amide-ion aan de extra binding eenzijdig plaats op C_3, zodat het lijkt alsof er een normale substitutie (AE) heeft plaats gevonden.

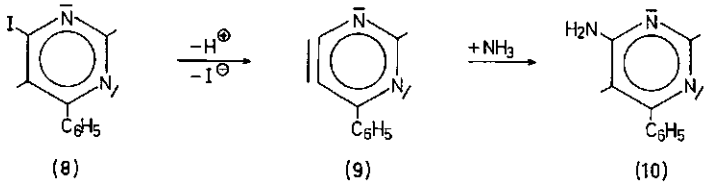


SCHEMA 1.2.

Een reactiemechanisme via een 3,4-didehydropyridine kan optreden, wanneer in 3- of 4-halogeenpyridinen naast het halogeenatoom op respectievelijk C_4 of C_3 een waterstofatoom aanwezig is. Dit geldt voor de halogenen chloor, broom en jood. Fluorpyridinen reageren anders: volgens een AE-mechanisme dan wel volgens een koppelingsreactie (zie 1.1.4.).

1.1.1.3. Eliminatie-additie (EA) mechanisme via een 4,5-didehydropyrimidinederivaat

Bij de aminering van 4-fenyl-6-joodpyrimidine (8) lijkt 4-fenyl-5,6-didehydropyrimidine (9) als intermediair op te treden, waarbij als eindprodukt 4-amino-6-fenylpyrimidine (10) wordt verkregen (DE VALK en VAN DER PLAS, 1972). Dit blijkt o.a. uit experimenten met op de 5-plaats gedeutereerd (8).



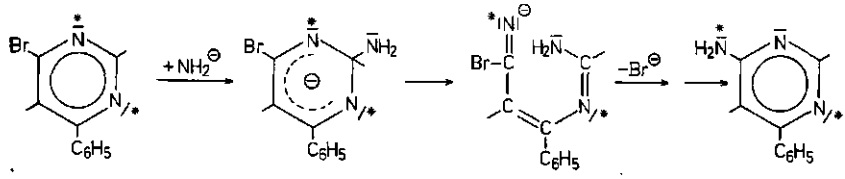
SCHEMA 1.3.

Het hier gepostuleerde intermediair, met de extra koolstof-koolstof binding direct naast een ringstikstofatoom, vertoont grote overeenkomst met het 2,3-didehydropyridine (11). Met als doel het optreden van (11) of derivaten van (11) aan te tonen is in de laatste 10 jaar vrij veel onderzoek verricht. Dit werd gestimuleerd door MO-berekeningen over de stabiliteit van dit intermediair

(JONES en BEVERIDGE, 1964) (zie ook 1.2.). Het is echter niet gelukt de vorming van dit intermediair bij een aminering aan te tonen, zodat voorbeelden van een pyridine analogon van (9) ontbreken.

1.1.1.4. Het ANRORS-mechanisme

Reactie van 4-broom-6-fenylpyrimidine (12) met kaliumamide in vloeibare ammoniak geeft slechts 4-amino-6-fenylpyrimidine (13). Ook hier lijkt weer een substitutiereactie volgens het AE- of volgens het EA-mechanisme via (9) plaats te vinden. Door de ringstikstofatomen te merken met ^{15}N werd aangetoond, dat deze reactie niet volgens een AE- of een EA-mechanisme verloopt, maar volgens een proces, waarbij eerst een ketenverbinding ontstaat, die zich daarna sluit onder vorming van een stof, waarin wederom een pyrimidinering voorkomt. Aan dit mechanisme heeft men de benaming ANRORS-mechanisme (*A*dditie *N*ucleofiel *R*ing *O*pening *R*ing *S*luiting) toegekend (DE VALK en VAN DER PLAS, 1971).



SCHEMA 1.4.

Door met ^{15}N gemerkt 2-broompyridine (1) te gebruiken kon aangetoond worden, dat dit ANRORS-mechanisme bij de aminering van (1) geen rol speelt (DEN HERTOG e.a., 1972).

1.1.2. *Cinesubstitutie*

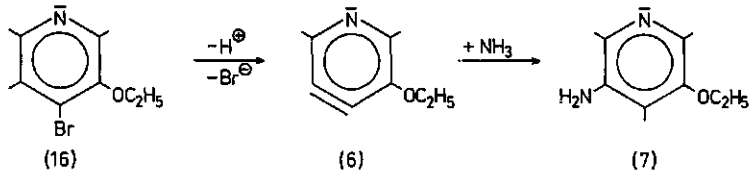
Onder cinesubstitutie verstaat men reacties, waarbij de substituent zich op een andere plaats aan de kern hecht dan waar het halogeen zich oorspronkelijk bevond. Hierbij worden ortho-, meta- en para-cinesubstituties onderscheiden.

1.1.2.1. Ortho-cinesubstitutie

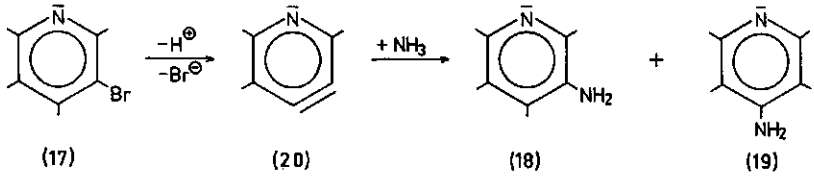
1.1.2.1.1. Eliminatie-additie (EA) mechanisme

Het onder 1.1.1.2. beschreven mechanisme kan ook aanleiding geven tot de vorming van cinesubstitutie produkten. Als kaliumamide inwerkt op 4-broom-3-ethoxypyridine (16), ontstaat (7) als enige produkt via (6) (PIETERSE en DEN HERTOG, 1961; PIETERSE, 1962) (zie schema 1.5.).

Bij inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak op 3-broompyridine (17) worden 3- en 4-aminopyridine ((18) en (19)) verkregen doordat hier geen eenzijdige additie plaatsvindt (PIETERSE, 1962; MARTENS en DEN HERTOG, 1964) (zie schema 1.6.).



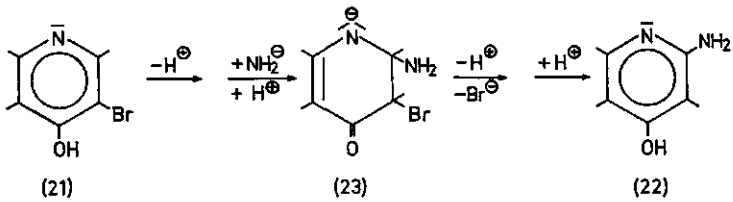
SCHEMA 1.5.



SCHEMA 1.6.

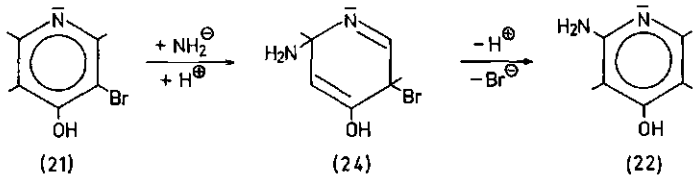
1.1.2.1.2. Abnormaal additie-eliminatie (AE_a) mechanisme

De reactie van 3-broom-4-hydroxypyridine (21) met kaliumamide in vloeibare ammoniak geeft 2-amino-4-hydroxypyridine (22) (ROELFSEMA, 1972). Waar er geen aanwijzingen zijn gevonden dat deze reactie via een EA-mechanisme verloopt (er ontstaat geen 3-amino-4-hydroxypyridine), wordt aangenomen dat (22) wordt gevormd door additie van een amide-ion en een proton aan respectievelijk C_2 en C_3, gevolgd door abstractie van het proton van C_2 en een bromide-ion. Dit wordt een abnormaal additie-eliminatie mechanisme (AE_a) genoemd.



SCHEMA 1.7.

Het kan evenwel niet uitgesloten geacht worden, dat bij deze reactie het amide-ion aanvalt op C_6, waarbij een adduct (24) ontstaat, dat door afsplitsing van broomwaterstof 2-amino-4-hydroxypyridine (22) geeft. Hierbij is de aminogroep echter gebonden aan C_6, parastandig ten opzichte van de oorspronkelijke plaats van het broomatoom (VRIJHOF en DEN HERTOG, 1973).

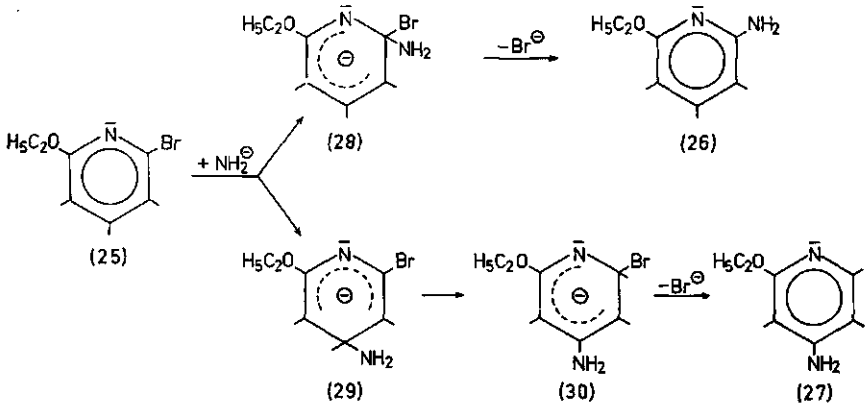


SCHEMA 1.8.

1.1.2.2. Meta-cinesubstitutie

1.1.2.2.1. Abnormaal additie-eliminatie (AE_a) mechanisme 1

Bij behandeling van 2-broom-6-ethoxypyridine (25) met kaliumamide in vloeibare ammoniak wordt naast het normale substitutieprodukt 2-amino-6-ethoxypyridine (26) ook 4-amino-2-ethoxypyridine (27) gevormd (PIETERSE en DEN HERTOG, 1961; PIETERSE, 1962). Voor deze reactie werd destijds een mechanisme opgesteld, waarbij de vorming van (26) werd verklaard via een AE-mechanisme en die van (27) door een aanval van een amide-ion op C_4 te veronderstellen, gevolgd door een verhuizing van een proton van C_4 naar C_2 en afsplitsing van een bromide-ion, dus een abnormaal additie-eliminatie mechanisme.

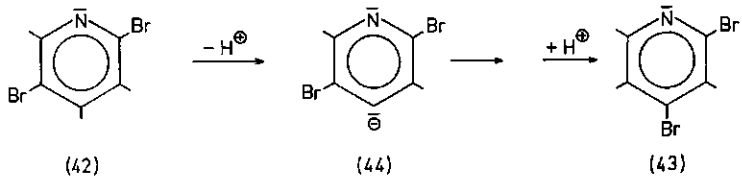


SCHEMA 1.9.

Het lijkt echter niet uitgesloten dat hier een ander mechanisme een rol speelt en wel een reactieverloop via 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine (31) als intermediair (BOER en DEN HERTOG, 1969), waarbij de reactie wordt ingeleid door de abstractie van een proton van C_4, gevolgd door afsplitsing van een bromide-ion. Additie van ammoniak aan C_2 of C_4 verklaart dan de vorming van (26) en (27).

Deze veronderstelling wordt nog extra leven ingeblazen door berekening van de stabiliteit van de diverse didehydropyridinen, waaruit blijkt dat 2,4-didehy-

ring en bevordert het optreden van halogeenverhuizingen. Zo ontstaat bij de reactie van 2,5-dibroompyridine (42) met kaliumamide in ammoniak/ether bij –75° 2,4-dibroompyridine (43) als hoofdprodukt.

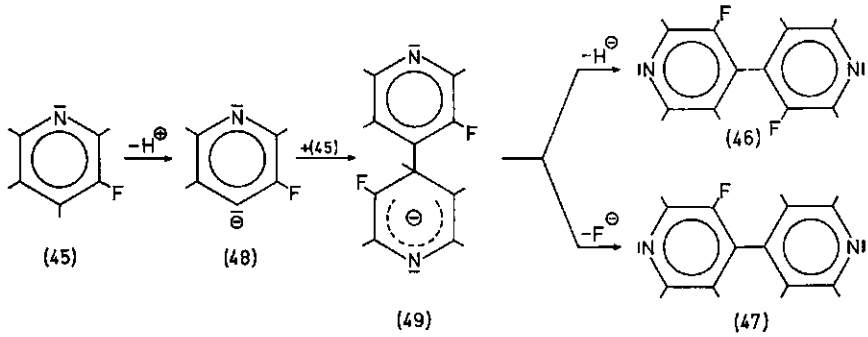


SCHEMA 1.14.

Het mechanisme van reacties van dit type, waarvan het eerst voorbeelden in de chinolinechemie zijn gevonden (DEN HERTOG en BUURMAN, 1973) wordt momenteel in dit laboratorium bestudeerd (DEN HERTOG en BUURMAN, 1972b; VRIJHOF en DEN HERTOG, 1973).

1.1.4. *Koppeling*

De reactie van 3-fluorpyridine (45) met kaliumamide in vloeibare ammoniak leidt naast de vorming van 3-aminopyridine (18) volgens het AE-mechanisme tot die van koppelingsprodukten o.a. 3,3'-difluor-4,4'-bipyridine (46) en 3-fluor-4,4'-bipyridine (47) volgens schema 1.15. (MARTENS e.a., 1964; MARTENS, 1966).

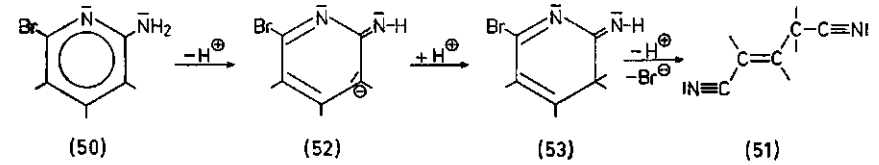


SCHEMA 1.15.

1.1.5. *Ringopening*

1.1.5.1. Vorming van een dicyaanpropeen

Behandeling van 2-amino-6-broompyridine (50) met kaliumamide in vloeibare ammoniak geeft 1,3-dicyaanpropeen (51). De reactie wordt waarschijnlijk ingeleid door een protonabstractie van de aminogroep, waarna onder afsplitsing van een bromide-ion de ring opengaat tussen N_1 en C_2 (STREEF en DEN HERTOG, 1969).

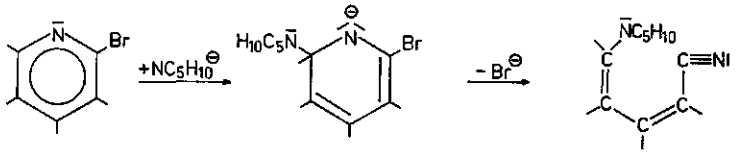


(50) (52) (53) (51)

SCHEMA 1.16.

1.1.5.2. Vorming van een cyaanbutadiëenderivaat

Bij inwerking van lithiumpiperidide in een mengsel van piperidine en ether op 2-broompyridine (1) wordt naast veel harsachtige produkten o.a. 1-cyaan-4-piperidino-1,3-butadiëen (54) gevormd (VAN DER LANS e.a., 1971; VAN DER LANS, 1973). Deze reactie wordt ingeleid door een aanval van het piperidide-ion op C_6, waarna de ring openbreekt tussen N_1 en C_6 en onder afsplitsing van een bromide-ion (54) wordt gevormd.



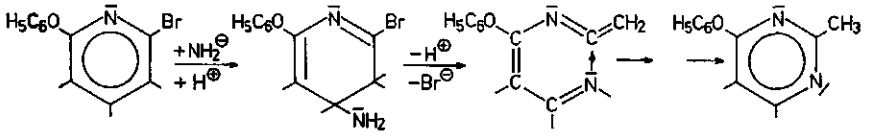
(1) (55) (54)

SCHEMA 1.17.

1.1.6. *Ringtransformatie*

1.1.6.1. Vorming van een pyrimidinederivaat

Reactie van 2-broom-6-fenoxypyridine (56) met kaliumamide in vloeibare ammoniak geeft 4-fenoxy-2-methylpyrimidine (57) als hoofdprodukt. Deze omzetting wordt ingeleid door een aanval van een amide-ion op C_4, gevolgd door een protonadditie aan C_3. Onder abstractie van een proton uit de amino-groep en afsplitsing van een bromide-ion breekt de ring tussen C_3 en C_4, waarna ringsluiting plaatsvindt tot (57) (STREEF en DEN HERTOG, 1969).



(56) (58) (59) (57)

SCHEMA 1.18.

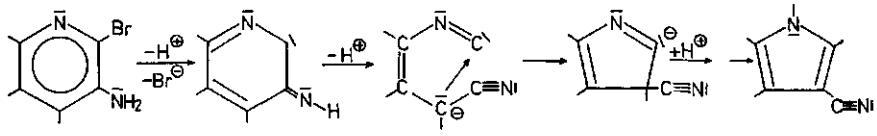
Deze pyrimidinevorming is bij de aminering van een groot aantal gesubstitueerde 2-broompyridinen en 2-broomchinolinen waargenomen, dikwijls naast

één of meer nevenreacties (DEN HERTOG e.a., 1965; STREEF en DEN HERTOG, 1966 en 1969; DEN HERTOG en BUURMAN, 1967, 1972a en 1973).

1.1.6.2. Vorming van pyrroolderivaten

1.1.6.2.1. 3-Cyaanpyrrool

Inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak op 3-amino-2-broompyridine (60) leidt tot de vorming van 3-cyaanpyrrool (61). Onder abstractie van een proton van de aminogroep en afsplitsing van een bromide-ion ontstaat, wellicht via (62) het anion van 3-cyaan-1-isocyaan-1-propeen (63), waarbij de ring tussen C_2 en C_3 wordt geopend. Daarna vindt ringsluiting plaats door een nucleofiele aanval van C_4 op C_2. Vervolgens wordt door prototropie (61) gevormd (MARTENS, 1966; DEN HERTOG e.a., 1966; DEN HERTOG en BUURMAN, 1972a).

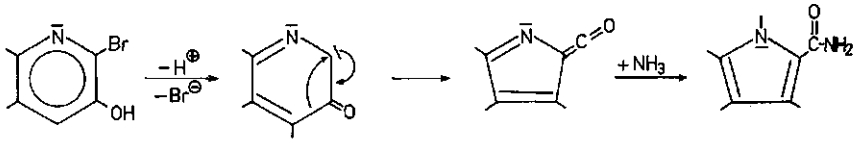


(60) (62) (63) (64) (61)

SCHEMA 1.19.

1.1.6.2.2. Pyrrool-2-carbonamide

Behandeling van 2-broom-3-hydroxypyridine (65) met kaliumamide doet pyrrool-2-carbonamide (66) ontstaan. Ook hier start de reactie waarschijnlijk met abstactie van broomwaterstof, waarna vermoedelijk door een Wolff-omlegging de pyridinering openbreekt tussen C_3 en C_4 en door aaneenhechting van C_4 en C_2 de 5-ring (68) ontstaat. Additie van ammoniak leidt tot (66) (ROELFSEMA en DEN HERTOG, 1967; ROELFSEMA, 1972).

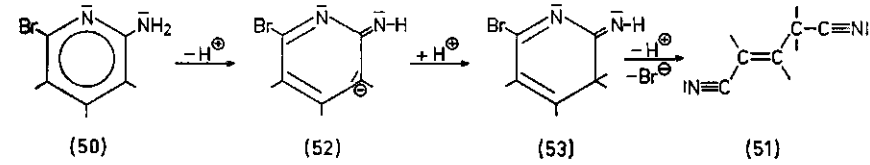


(65) (67) (68) (66)

SCHEMA 1.20.

1.1.7. *Gecombineerde reactietypen*

Tal van voorbeelden zijn bekend van reacties in dit gebied, die volgens verschillende na elkaar plaatsvindende reactietypen verlopen of – nog ingewikkelder – van verschillende 'gecombineerde reactietypen' naast elkaar. Als voorbeeld van een omzetting van de laatste soort kan de amineering met kaliumamide van

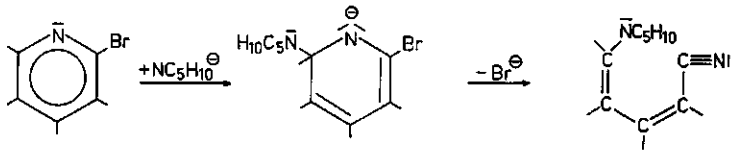


(50) (52) (53) (51)

SCHEMA 1.16.

1.1.5.2. Vorming van een cyaanbutadiëenderivaat

Bij inwerking van lithiumpiperidide in een mengsel van piperidine en ether op 2-broompyridine (1) wordt naast veel harsachtige produkten o.a. 1-cyaan-4-piperidino-1,3-butadiëen (54) gevormd (VAN DER LANS e.a., 1971; VAN DER LANS, 1973). Deze reactie wordt ingeleid door een aanval van het piperidide-ion op C_6, waarna de ring openbreekt tussen N_1 en C_6 en onder afsplitsing van een bromide-ion (54) wordt gevormd.



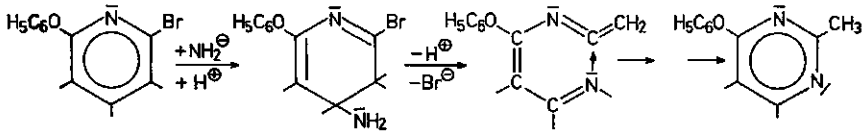
(1) (55) (54)

SCHEMA 1.17.

1.1.6. *Ringtransformatie*

1.1.6.1. Vorming van een pyrimidinederivaat

Reactie van 2-broom-6-fenoxypyridine (56) met kaliumamide in vloeibare ammoniak geeft 4-fenoxy-2-methylpyrimidine (57) als hoofdprodukt. Deze omzetting wordt ingeleid door een aanval van een amide-ion op C_4, gevolgd door een protonadditie aan C_3. Onder abstractie van een proton uit de amino-groep en afsplitsing van een bromide-ion breekt de ring tussen C_3 en C_4, waarna ringsluiting plaatsvindt tot (57) (STREEF en DEN HERTOG, 1969).



(56) (58) (59) (57)

SCHEMA 1.18.

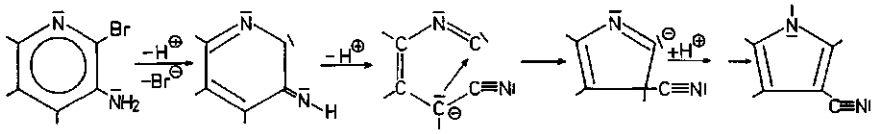
Deze pyrimidinevorming is bij de aminering van een groot aantal gesubstitueerde 2-broompyridinen en 2-broomchinolinen waargenomen, dikwijls naast

één of meer nevenreacties (DEN HERTOG e.a., 1965; STREEF en DEN HERTOG, 1966 en 1969; DEN HERTOG en BUURMAN, 1967, 1972a en 1973).

1.1.6.2. Vorming van pyrroolderivaten

1.1.6.2.1. 3-Cyaanpyrrool

Inwerking van kaliumamide in vloeibare ammoniak op 3-amino-2-broompyridine (60) leidt tot de vorming van 3-cyaanpyrrool (61). Onder abstractie van een proton van de aminogroep en afsplitsing van een bromide-ion ontstaat, wellicht via (62) het anion van 3-cyaan-1-isocyaan-1-propeen (63), waarbij de ring tussen C_2 en C_3 wordt geopend. Daarna vindt ringsluiting plaats door een nucleofiele aanval van C_4 op C_2. Vervolgens wordt door prototropie (61) gevormd (MARTENS, 1966; DEN HERTOG e.a., 1966; DEN HERTOG en BUURMAN, 1972a).

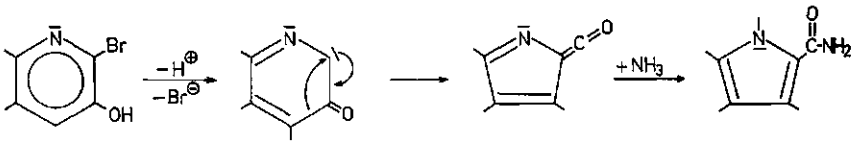


(60) (62) (63) (64) (61)

SCHEMA 1.19.

1.1.6.2.2. Pyrrool-2-carbonamide

Behandeling van 2-broom-3-hydroxypyridine (65) met kaliumamide doet pyrrool-2-carbonamide (66) ontstaan. Ook hier start de reactie waarschijnlijk met abstactie van broomwaterstof, waarna vermoedelijk door een Wolff-omlegging de pyridinering openbreekt tussen C_3 en C_4 en door aaneenhechting van C_4 en C_2 de 5-ring (68) ontstaat. Additie van ammoniak leidt tot (66) (ROELFSEMA en DEN HERTOG, 1967; ROELFSEMA, 1972).



(65) (67) (68) (66)

SCHEMA 1.20.

1.1.7. *Gecombineerde reactietypen*

Tal van voorbeelden zijn bekend van reacties in dit gebied, die volgens verschillende na elkaar plaatsvindende reactietypen verlopen of – nog ingewikkelder – van verschillende 'gecombineerde reactietypen' naast elkaar. Als voorbeeld van een omzetting van de laatste soort kan de aminering met kaliumamide van

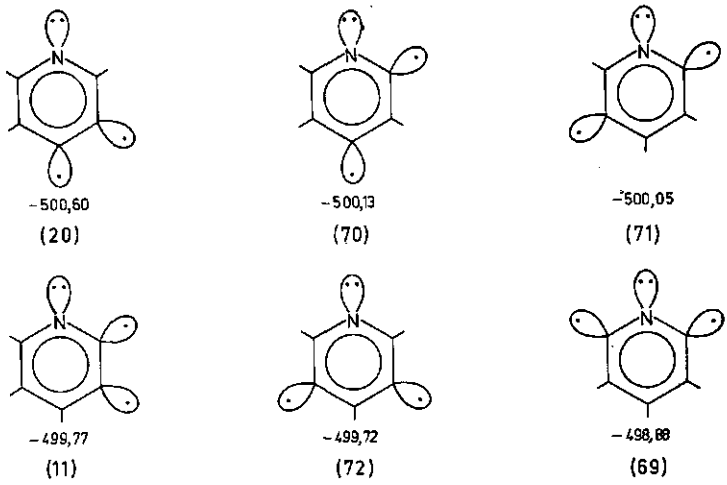
2,3-dibroomchinoline worden genoemd. Door na elkaar verlopende broomverhuizing en koppeling ontstaat 2,2',4-tribroom-3,4'-bichinoline, door substitutie gevolgd door ringtransformatie 3-cyaanindool, door cinesubstitutie en een andere ringtransformatie 4-amino-2-methylchinazoline (DEN HERTOG en BUURMAN, 1973).

1.2. STABILITEITSBEREKENINGEN AAN DIDEHYDROPYRIDINEN

In het overzicht der reactietypen (1.1.) werden een aantal reactiemechanismen vermeld, waarbij didehydropyridinen als tussenprodukten optreden. Door verschillende onderzoekers zijn berekeningen over de stabiliteit van deze intermediairen uitgevoerd.

JONES en BEVERIDGE (1964) vonden op grond van MO-berekeningen over de stabiliteit van een aantal isomere didehydropyridinen dat 2,3-didehydropyridine (11) stabieler zou zijn dan 3,4-didehydropyridine (20). De grotere stabiliteit van (11) zou het gevolg zijn van delocalisatie van de elektronen van de extra binding over drie sp^2-orbitalen, die van C_2, C_3 en van het vrije elektronenpaar van N_1. Volgens deze beschouwing zou het 2,6-didehydropyridine (69) nòg stabieler moeten zijn.

Berekeningen volgens de EHT (*E*xtended *H*ückel *T*ype)-methode van ADAM, GRIMISON en HOFFMANN (1969), waaraan wij meer betekenis toekennen, gaven echter een totaal ander beeld wat betreft de stabiliteit van de zes mogelijke didehydropyridinen.



SCHEMA 1.21.

In schema 1.21. geven de getallen de totale energie weer van de didehydropyridinen uitgedrukt in eV. Volgens deze auteurs treedt juist een destabilisatie

op als het de sp^2-orbitalen van C_α-atomen zijn die in het didehydropyridine een ongepaard elektron bevatten. Vergelijk in dit verband de verklaring door ABRAMOVITCH e.a. (1967) gegeven van de geringe stabiliteit van 2-pyridylanionen.

Opvallend in schema 1.21. is dat aan het 2,4-didehydropyridine (70) na het 3,4-didehydropyridine (20) de grootste stabiliteit wordt toegekend, terwijl (11) en (69) een veel lagere stabiliteit zouden hebben.

1.3. DOEL VAN HET ONDERZOEK

Gezien de stabiliteit, die het 2,4-didehydropyridine (70) volgens ADAM e.a. (1969) zou bezitten, lijkt het niet onmogelijk dat deze didehydroverbinding of derivaten daarvan een rol spelen bij amineringen van bepaalde in 1.1.2.2. genoemde verbindingen. Doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek is nu na te gaan of er in bepaalde reacties aanwijzingen zijn te vinden, dat dit inderdaad het geval is.

Als uitgangspunt werd de aminering van 2-broom-6-ethoxypyridine (25) met kaliumamide in vloeibare ammoniak gekozen. Bij deze reactie werden namelijk 2-amino-6-ethoxypyridine (26) en 4-amino-2-ethoxypyridine (27) als reactieprodukten verkregen en men zou kunnen denken dat deze stoffen door additie van ammoniak aan 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine ontstaan. De aminering van 2-halogeen-6-ethoxypyridinen met kaliumamide werd uitvoerig onderzocht onder andere in aanwezigheid van zogenaamde 'didehydrovangers' (Hoofdstuk 4).

Ook de invloed van de aanwezigheid van substituenten op de 3- of de 5-plaats in het 2-halogeen-6-ethoxypyridinemolecuul op het verloop van de aminering is bestudeerd. Hierbij werden alleen de 2-broomderivaten onderzocht (Hoofdstuk 5 en 6).

Gezien de resultaten van de hierboven genoemde experimenten werden tevens de reacties van 2-halogeen-3-ethoxypyridinen in beschouwing genomen (Hoofdstuk 7).

Aan het in bovengenoemde hoofdstukken behandelde gaat een beschrijving vooraf van de uitvoeringsvormen van de reacties en de toegepaste analysemethoden (Hoofdstuk 2) en een overzicht van experimenten waarbij de didehydrovangers getest worden op hun kwaliteiten als zodanig bij amineringen van monohalogeenpyridinen, waarvan bekend was, dat zij via een didehydroverbinding als tussenprodukt verlopen (Hoofdstuk 3).

In een slotbeschouwing worden de resultaten, vermeld in de voorgaande hoofdstukken, in hun totaliteit bekeken en daaruit voorzover mogelijk conclusies getrokken (Hoofdstuk 8).

2. ALGEMENE EXPERIMENTELE GEGEVENS

2.1. Reacties van gesubstitueerde halogeenpyridinen met kaliumamide

2.1.1. *Uitvoering (Standaardcondities)*

De reacties met kaliumamide in vloeibare ammoniak werden uitgevoerd in een driehalskolf van 250 ml, voorzien van een spiraalkoeler, die door een mengsel van vast koolzuur en aceton werd gekoeld tot ongeveer –80°, een gasinleidbuis en een druppeltrechter. De koeler was voorzien van een droogbuisje gevuld met kaliumhydroxidekorrels. De inhoud van de kolf werd magnetisch geroerd. In de kolf werd 80 ml ammoniak, gedroogd met kaliumhydroxide, gecondenseerd, waarna 20 mmol kalium in kleine stukjes werd toegevoegd. Om de omzetting van het kalium in kaliumamide te versnellen werd een zeer kleine hoeveelheid ijzer(III)nitraat toegevoegd. Nadat alle kalium was omgezet werd een half uur geroerd, waarna 5 mmol pyridinederivaat, opgelost in 8 ml ether, werd toegedruppeld. In alle experimenten werd 4 mmol kaliumamide op 1 mmol van het pyridinederivaat gebruikt. De kaliumamideconcentratie bedroeg ~ 0,25 mol/l. Het kaliumamide reageerde vervolgens gedurende een tijd variërend van 1 minuut tot 72 uur met het pyridinederivaat bij ~ –33°, het kookpunt van de oplossing.

De reactie werd gestopt door toevoegen van 30 mmol ammoniumchloride (= 50% overmaat ten opzichte van de gebruikte hoeveelheid kaliumamide). Hierna werd de ammoniak afgedampt.

Een aantal amineringen werd uitgevoerd onder condities, welke verschilden van die in het bovenstaande algemene voorschrift vermeld. Deze afwijkingen worden bij de beschrijving van de betrokken experimenten telkens aangegeven.

Bij de experimenten, waarbij zeer weinig kalium werd opgelost in een vrij grote hoeveelheid ammoniak, werd alvorens de benodigde hoeveelheid kalium toe te voegen eerst eventueel in de ammoniak aanwezig water weggenomen met zeer kleine stukjes kalium, waarbij trifenylmethaan als indicator werd gebruikt. Laatstgenoemde stof geeft met kaliumamide een rode kleur.

2.1.2. *Opwerking van de reactiemengsels*

Na afdampen van de ammoniak werd het reactiemengsel opgenomen in 200 ml verdunde natronloog (5%). Dit mengsel werd viermaal geëxtraheerd met 40 ml ether. Nadat de etheroplossing was gedroogd met watervrij magnesiumsulfaat werd het oplosmiddel afgedestilleerd door een Vigreuxopzet van 30 cm en het residu in alcohol opgenomen. De resterende waterlaag werd, door er natriumhydroxidekorrels in op te lossen, op een concentratie van ongeveer 30 gewichtsprocenten van deze base gebracht en ter controle gedurende 72 uur geperforeerd met ether. In de meeste gevallen bevatte dit extract vrijwel geen reactieprodukten meer.

2.2. Reacties met kaliumamide in aanwezigheid van 'didehydrovangers'

De reacties van pyridinederivaten met kaliumamide en didehydrovangers werden op twee manieren uitgevoerd:

1. door een etherische oplossing van het substraat aan een mengsel van kaliumamide en didehydrovanger in vloeibare ammoniak toe te voegen (zie 2.2.1.),
2. door een ammoniakale oplossing van kaliumamide aan een ammoniakale oplossing van substraat en didehydrovanger toe te voegen (zie 2.2.2.).

Naast deze experimenten werden steeds blanco-experimenten uitgevoerd, waarbij het substraat met het als didehydrovanger fungerende nucleofiel werd behandeld, terwijl geen kaliumamide aanwezig was of werd toegevoegd.

Als didehydrovangers werden anionen met in het algemeen sterk nucleofiele eigenschappen van zwakke zuren gebruikt, welke door inwerking van kaliumamide uit deze zuren werden verkregen.

De toegepaste verbindingen zijn: acetofenon, 3-pentanon, thiofenol en fenol.

2.2.1. *Experimenten volgens Werkwijze 1*

Bij deze reacties werd een oplossing van 50 mmol kaliumamide in 80 ml ammoniak bereid, zoals in 2.1.1. is beschreven. Bij deze oplossing werd nu 40 mmol van de geprotoneerde didehydrovanger, opgelost in 5 ml ether, gedruppeld. Na 15 minuten roeren werd het pyridinederivaat (5 mmol) toegevoegd, opgelost in 3 ml ether, waarna het mengsel gedurende een bepaalde tijd op –33° werd gehouden. De reactie werd gestopt door toevoegen van 75 mmol ammoniumchloride. Hierna werd de ammoniak afgedampt.

Bij deze experimenten was de verhouding substraat: kaliumamide: didehydrovanger ongeveer 1:2:8. De concentraties van het kaliumamide en de didehydrovanger bij het begin van het experiment waren respectievelijk 0,12 en 0,50 mol/l.

Eventuele afwijkingen van dit voorschrift worden bij de afzonderlijke experimenten vermeld.

Bij de experimenten met het thiofenolaatanion als didehydrovanger werd voortdurend onder stikstofgas gewerkt om oxidatie van deze stof tot difenyldisulfide te voorkomen en bij het toedruppelen van het thiofenol in ether aan de kaliumamide-oplossing werd een druppeltrechter met gasomloop gebruikt, waardoor een krachtige stikstofstroom werd geleid om te beletten dat ammoniak met het thiofenol zou reageren tot het vaste, in ether slecht oplosbare ammoniumthiofenolaat, waardoor de druppeltrechter verstopt zou kunnen raken, zodat het thiofenol niet volledig toegevoegd zou kunnen worden.

2.2.2. *Experimenten volgens Werkwijze 2*

Bij deze uitvoeringsvorm werden twee driehalskolven (A en B) gebruikt. In kolf A werd een oplossing van 40 mmol van het kaliumzout van de didehydrovanger bereid (zie 2.1.1. en 2.2.1.) in 80 ml ammoniak. Deze oplossing bevatte daarnaast een kleine overmaat (1 à 2%) van de geprotoneerde didehydrovanger. Aan dit mengsel werd 10 mmol van het pyridinederivaat, opgelost in 3 ml ether, toegedruppeld.

De verhouding substraat:didehydrovanger was 1:4. De concentraties van het substraat en de didehydrovanger waren bij de aanvang van het experiment 0,12 en 0,50 mol/l.

In kolf B werd een oplossing van 20 mmol kaliumamide in 40 ml ammoniak bereid volgens 2.1.1.. Kolf B werd met kolf A verbonden via een U-vormige buis, welke in kolf B tot op de bodem reikte en in kolf A boven het vloeistofoppervlak uitkwam en wel zo dat de inhoud van kolf B niet in kolf A overgeheveld kon worden. Kolf B werd via de koeler op het persluchtsysteem aangesloten. In deze aansluiting bevond zich een open driewegkraan. De persluchtkraan werd voorzichtig geopend, zodat een langzame stroom lucht via de zijopening van de driewegkraan kon ontwijken en vrijwel geen overdruk in kolf B ontstond. Door met de duim gedurende enkele seconden de zijopening van de kraan te sluiten ontstond een overdruk in kolf B en werd een kleine hoeveelheid van de kaliumamide-oplossing uit kolf B in kolf A geperst. Deze handeling werd regelmatig herhaald en wel zo dat in 2 uur de gehele inhoud van kolf B werd overgeperst. Daarna werd de inhoud van kolf A nog 0,5 uur geroerd en vervolgens werd de reactie gestopt door toevoegen van 90 mmol ammoniumchloride. De ammoniak werd verdampt.

Eventuele afwijkingen van dit algemene voorschrift worden bij de experimenten vermeld.

2.2.3. *Blanco-experimenten bij de reacties volgens Werkwijze 1*

Op de manier beschreven in 2.2.2. werd een oplossing van 20 mmol van de didehydrovanger in 40 ml ammoniak gemaakt. Hierbij was ongeveer 5% van de geprotoneerde didehydrovanger in overmaat ten opzichte van de hoeveelheid kaliumamide aanwezig. Aan deze oplossing die 0,5 mol van de didehydrovanger per liter bevatte, werd 2,5 mmol van het pyridinederivaat, opgelost in 1,5 ml ether, toegedruppeld. Na een reactietijd welke gelijk was aan die van het overeenkomstige experiment in aanwezigheid van kaliumamide, werd de reactie gestopt door toevoegen van 30 mmol ammoniumchloride. Daarna werd de ammoniak afgedampt.

2.2.4. *Blanco-experimenten bij de reacties volgens Werkwijze 2*

Deze experimenten werden analoog uitgevoerd aan die beschreven in 2.2.3.. Echter werd in deze gevallen gewerkt in 60 ml ammoniak, zodat de concentratie van de didehydrovanger 0,33 mol/l was. Deze concentratie kwam overeen met die, welke ontstond wanneer bij de aminering (2.2.2.) de inhoud van kolf B volledig was overgeperst in kolf A. Er werd 5 mmol substraat, opgelost in 1,5 ml ether, toegedruppeld. De reactietijd was 2,5 uur.

2.2.5. *Opwerking van de amineringen in aanwezigheid van didehydrovangers*

De opwerking van de reactiemengsels, verkregen volgens 2.2.1., 2.2.2., 2.2.3. en 2.2.4. vond plaats zoals onder 2.1.2. werd beschreven.

2.3. Analyse van de reactiemengels

De oplossingen van de reactiemengsels werden met gaschromatografie en dunnelaagchromatografie kwalitatief onderzocht. Vervolgens werden de verbindingen in de reactiemengsels met een van deze methoden of kolomchromatografie geïsoleerd. De identiteit van de verbindingen werd met behulp van mengsmeltpuntsbepaling, IR-, PMR- en soms massaspectrometrie vastgesteld en voor zover mogelijk door met authentieke preparaten te vergelijken. De kwantitatieve samenstelling van de reactiemengsels werd met GLC bepaald volgens de 'marker methode' (Keulemans, 1959).

De DLC-analyses werden uitgevoerd met silicagel (Merck (Darmstadt), GF 254) als vaste fase.

Preparatieve DLC werd met silicagel (Merck (Darmstadt), PF 254) en kolomchromatografie met silicagel (Woelm (Eschwege), Act I) als vaste fase uitgevoerd. Als loopvloeistoffen werden gedestilleerde handelsprodukten gebruikt.

De GLC-analyses werden uitgevoerd met apparatuur van Becker (Delft) en Hewlett Packard, voorzien van katharometer- of vlamionisatie-detectie. De volgende kolommen werden hierbij gebruikt:

Kolom nummer	Lengte (cm)	Inw. diam. (mm)	Vulling	Gewichts-verhoudingen
K 22	200	4	7,7 g Chromosorb met polyglycolglutaraat	100:20
K 57	400	3	6,5 g Chromosorb met polyglycolglutaraat	100:20
K 61	120	6	10,5 g Chromosorb met soda en Polywachs 2000	100:14:20
K 107	200	4	10,0 g Chromosorb met soda en Versamid 900	100:7:10
K 124	100	4	4,5 g Chromosorb met NaOH en Apiezon-L	100:10:20
K 133	100	4	4,6 g Chromosorb met Sorbanox AL	100:20
K 137	190	8	47,6 g Chromosorb met soda en Polyfenyl-ether 5-ring	100:7:30
K 138	200	4	9,4 g Chromosorb met soda en Polyfenyl-ether 5-ring	100:5:20
K 143	200	8	51,8 g Chromosorb met NaOH en Apiezon-L	100:10:30
K 161	100	2	1,0 g Chromosorb met Bentone 34 en Apiezon-L	100:5:5
K 189	200	4	8,5 g Chromosorb met soda en Polyfenyl-ether 6-ring	100:13:20
K 196	100	3	2,4 g Chromosorb met soda en Polyfenyl-ether 6-ring	100:7:20
K 197	100	3	2,5 g Chromosorb met soda en Polywachs 2000	100:7:20
K 200	200	3	5,2 g Chromosorb met FFAP	100:20
K 201	200	3	4,4 g Chromosorb met OV-17	100:20
K 216	100	3	4,3 g Anakrom SD 70–80 met OV–17	100:20
K 227	180	8	38,1 g Kieselguhr 40–60 met soda en Polyfenyl-ether 6-ring	100:7,5:30
K 232	200	2	4,7 g Anakrom SD 70–80 met Poly A-101A	100:12
K 240	200	2	3,6 g Anakrom SD 80–90 met PMPE	100:5

Kolommateriaal: K 22 tot en met K 227: koper; K 232 en K 240: roestvrij staal

De opgegeven smeltpunten werden bepaald met een smeltpuntsmicroscoop of, bij smeltpunten lager dan 50°, met een Büchi smeltpuntsbad volgens Tottoli; ze zijn niet gecorrigeerd. De IR-spectra werden opgenomen met een Perkin Elmer spectrofotometer model 237 of een Hitachi spectrofotometer model EPI-G3. De PMR-spectra werden opgenomen met een JEOL-C-60 PMR-spectrometer, waarbij tetramethylsilaan ($\delta = 0$) als interne standaard werd gebruikt. Voor de massaspectra werd een AEI-apparaat model MS 902 gebruikt.

3. EXPERIMENTEN OVER DE AMINERING VAN MONOHALOGEENPYRIDINEN MET KALIUMAMIDE IN AANWEZIGHEID VAN DIDEHYDROVANGERS

3.1. Inleiding

Om na te gaan of bepaalde reacties via didehydro-intermediairen verlopen, kunnen deze worden uitgevoerd in aanwezigheid van zogenaamde 'didehydrovangers'. Didehydrovangers worden gedefiniëerd als nucleofielen, die aan didehydroderivaten kunnen adderen, maar die niet in staat zijn deze derivaten uit de substraten te vormen. Bovendien mogen zij niet met de substraten volgens een normaal additie-eliminatie (AE) mechanisme reageren.

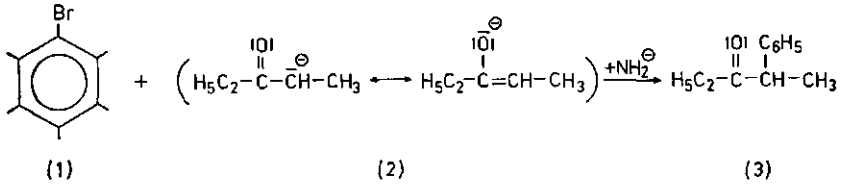
3.2. Literatuurvoorbeelden

In de literatuur zijn een groot aantal voorbeelden vermeld van amineringen in het bijzonder van halogeenbenzenen, die in aanwezigheid van didehydrovangers zijn uitgevoerd. In vele gevallen ging het niet alleen om het aantonen van didehydroverbindingen, maar ook om de bestudering van de eigenschappen van laatstgenoemde tussenprodukten.

Wright en Bergstrom (1936) beschreven reeds de vorming van difenylamine bij de reactie van broombenzeen met kaliumamide en kaliumanilide, waarbij het kaliumamide een onmisbare rol bleek te spelen. Zij konden dit proces echter niet verklaren. Dit gelukte eerst Roberts en zijn school (Roberts e.a., 1953; 1956a), die de hypothese van het optreden van didehydroarenen als tussenprodukten hebben ingevoerd. Andere onderzoekingen, waarbij reacties van 1,2-didehydrobenzeen met nucleofielen werden beschouwd, zijn uitgevoerd door Scardiglia en Roberts (1958) met diverse didehydrovangers in vloeibare ammoniak, waarbij goede resultaten werden bereikt met trifenylmethaan, fluoreen en thiofenol. Bunnett en Brotherton (1958) verkregen bij reacties van broombenzeen met kaliumamide en thiofenol in vloeibare ammoniak ruim 60% difenylsulfide.

Leake en Levine onderzochten de fenylering van diverse ketonen (1959a) en esters (1959b) met broombenzeen en kalium- of natriumamide in vloeibare ammoniak. Vooral de fenylering van butanon en 3-pentanon verliep uitstekend. Er werden bij deze reacties alleen produkten geïsoleerd waarbij de fenylgroep zich heeft gehecht aan het koostofatoom naast de carbonylgroep; derivaten, waarbij de fenylgroep aan het zuurstofatoom is gebonden, werden niet gevonden (zie schema 3.1.).

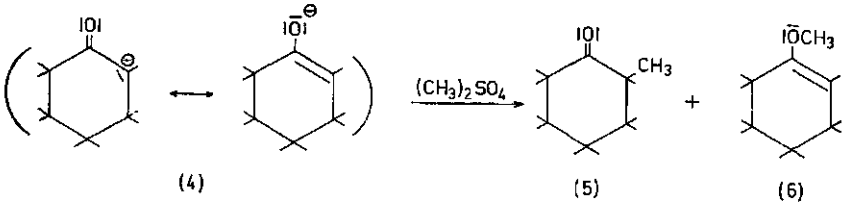
Opmerkelijk in dit verband zijn de resultaten van o.a. Heiszwolf en Kloosterziel (1970) verkregen bij alkyleringsreacties van ketonen o.i.v. sterke basen. Hierbij bleek vooral bij snelle reacties in aprotische media veel O-alkylering op



(1) (2) (3)

SCHEMA 3.1.

te treden, terwijl met minder reactieve reagentia en in protische oplosmiddelen meer C-alkylering plaatsvindt.

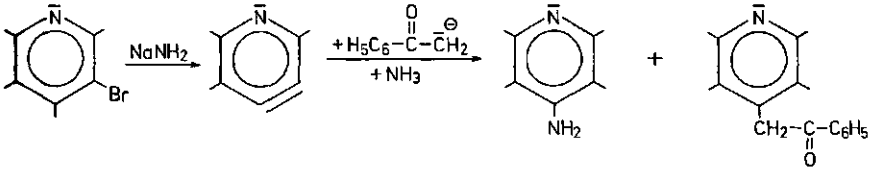


(4) (5) (6)

SCHEMA 3.2.

Hoewel de fenylering van ketonen met broombenzeen en alkali-amiden ongetwijfeld een snelle reactie is, vindt toch kennelijk alleen C-fenylering plaats, waarschijnlijk ten gevolge van een goede solvatatie van het enolaatanion door de ammoniak, waardoor de additie zo wordt beïnvloed dat alleen het C-fenyleringsprodukt en niet het minder stabiele O-fenyleringsprodukt wordt verkregen.

Over de reacties van didehydroheteroaromaten met didehydrovangers is veel minder onderzoek gedaan en wel uitsluitend over reacties, waarbij 3,4-didehydropyridine als tussenprodukt optreedt. LEVINE en LEAKE (1955) beschreven de reactie van 3-broompyridine (7) met natriumamide en acetofenon (8) in vloeibare ammoniak. Zij vonden dat hierbij 4-aminopyridine (9) en 4-fenacylpyridine (10) werden gevormd en namen aan dat deze reactie zou verlopen via 3,4-didehydropyridine (11). Dat bij de reactie van 3-broompyridine met kaliumamide inderdaad 3,4-didehydropyridine als tussenprodukt wordt gevormd, werd later door DEN HERTOG e.a. aangetoond (PIETERSE, 1962; MARTENS en DEN HERTOG, 1964).



(7) (11) (9) (10)

SCHEMA 3.3.

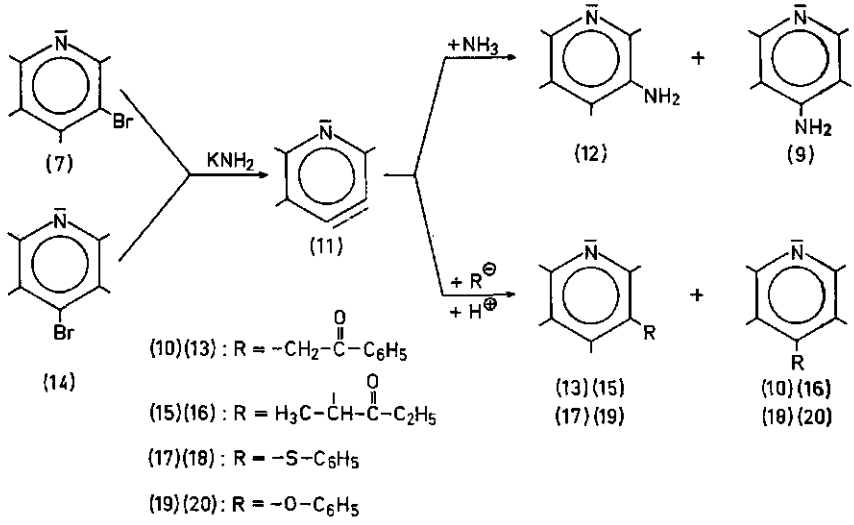
Duidelijker resultaten verkregen ZOLTEWICZ en NISI (1969) bij de aminering van 3-broom- en 4-chloorpyridine in aanwezigheid van een overmaat natriummethylmercaptide. Bij beide reacties werd in ongeveer even hoog rendement een mengsel van 3- en 4-methylthiopyridine verkregen, waarbij de verhouding van het 3- en het 4-isomeer in beide gevallen 1:1 is. Dikwijls is furan gebruikt als vanger in additiereacties met didehydrobenzeen (HOFFMANN, 1967) en didehydropyridine (DEN HERTOG en VAN DER PLAS, 1969). Aangezien deze stof slechts gebruikt kan worden voor het aantonen van *ortho*-didehydroverbindingen, zullen toepassingen daarvan hier niet worden besproken, daar ons onderzoek zich heeft gericht op de vraag of bij bepaalde reacties *meta*-didehydrointermediairen optreden.

3.3. VERGELIJKING VAN DE RESULTATEN VERKREGEN MET EEN AANTAL DIDEHYDROVANGERS

Uit de in 3.2. genoemde verbindingen werden enkele gekozen welke geschikt leken voor toepassing als didehydrovanger bij reacties, waarbij *meta*-didehydropyridinen als tussenprodukten zouden kunnen optreden en wel: acetofenon, 3-pentanon, thiofenol en fenol. Hun bruikbaarheid werd kwalitatief onderzocht bij de reactie van 3- en/of 4-broompyridine met kaliumamide in vloeibare ammoniak, waarbij 3,4-didehydropyridine als tussenprodukt wordt gevormd.

3.3.1. *Acetofenon*

Wordt 3- of 4-broompyridine ((7) of (14)) als substraat in reactie gebracht met kaliumamide of natriumamide in aanwezigheid van het overeenkomstige



SCHEMA 3.4.

zout van acetofenon, dan wordt in beide gevallen een reactiemengsel verkregen dat naast 4-amino- en 4-fenacylpyridine ((9) en (10)) ook de overeenkomstige 3-gesubstitueerde pyridinederivaten (12) en (13) bevat (zie schema 3.4.). Deze uitkomst is in overeenstemming met wat zich op grond van de hypothese, dat 3,4-didehydropyridine als tussenprodukt wordt gevormd, laat verwachten. Het afwijkende resultaat van LEVINE en LEAKE (1955) (zie schema 3.3.) moet aan een onvolledige analyse worden toegeschreven.

De gaschromatografische scheiding van 3- en 4-fenacylpyridine leverde moeilijkheden op, zodat ter identificatie deze verbindingen werden geoxideerd tot de overeenkomstige pyridinecarbonzuren. Na verestering met methanol en zoutzuur konden de verkregen esters methylnicotinaat en methylisonicotinaat wel gaschromatografisch worden aangetoond. De omzettingen van de ketonen in de carbonzure esters zijn echter slecht reproduceerbaar, zodat de gevonden verhouding der esters slechts een semi-kwantitatieve indruk geeft van de verhouding waarin de fenacylpyridinen worden gevormd.

De totale opbrengst van 3- en 4-fenacylpyridine bedroeg 5–15% naast 25-35% van de isomere aminopyridinen. Gezien deze lage opbrengst en het gaschromatografisch weinig aantrekkelijke gedrag (hoge kolomtemperatuur vereist) van de fenacylpyridinen werd het acetofenon als didehydrovanger verder niet toegepast.

3.3.2. *3-Pentanon*

Bij de reactie van 3- of 4-broompyridine ((7) of (14)) met kaliumamide in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon kon in het reactiemengsel naast 3- en 4-aminopyridine ((12) en (9)), 3- en 4-(3-oxo-2-pentyl)pyridine ((15) en (16)) aangetoond worden (zie schema 3.4.). Hier bleek gaschromatografische scheiding van de naast de aminopyridinen gevormde produkten (15) en (16) in het geheel niet te lukken, zodat voor identificatie wederom de in 3.3.1. beschreven route via oxidate en verestering werd gevolgd.

Een indruk van de gewichtsverhouding van (15) en (16) kon worden verkregen door deze verbindingen via preparatieve gaschromatografie te isoleren, van het mengsel een PMR-spectrum op te nemen en door de oppervlakken van de pieken voor de waterstofatomen aan C_α, C_β en C_γ van de pyridinekern te integreren.

De verhouding van (15) en (16) bedroeg 1: 1,5 à 2; de totale opbrengst 15–25% naast een naar schatting ongeveer even grote hoeveelheid aminopyridinen.

Bij het blanco-experiment van 3-broompyridine (7), d.w.z. de omzetting van (7) met het kaliumzout van 3-pentanon, werd slechts een spoor 3-(3-oxo-2-pentyl)pyridine gevormd, zodat deze reactie niet storend werkt voor de toepassing van 3-pentanon als didehydrovanger.

Aangezien de gaschromatografische scheiding van gesubstitueerde 2- en 4-(3-oxo-2-pentyl)pyridinen doorgaans geen probleem opleverde (Hoofdstuk 4–7), was het anion van 3-pentanon goed te gebruiken als didehydrovanger.

De opbrengsten van de vangprodukten (15) en (16) bij de hiervoor beschreven experimenten zijn overigens veel lager dan de opbrengsten welke volgens LEAKE

en LEVINE (1959a) werden verkregen bij de reactie van broombenzeen met kaliumamide en het kaliumzout van 3-pentanon. De oorzaak hiervan is niet duidelijk.

3.3.3. *Thiofenol*

Bij de amineringen van 3- en 4-broompyridine ((7) en (14)) met kaliumamide waarbij thiofenol als didehydrovanger werd getest, werden vrij goede resultaten verkregen. De totale opbrengst van 3- en 4-fenylthiopyridine ((17) en 18)) bedroeg 35–50%, waarbij meer 3-fenylthiopyridine (17) dan 4-fenylthiopyridine (18) werd gevonden naast 35–45% der aminopyridinen (zie schema 3.4.). Dat meer 3-fenylthiopyridine (17) dan 4-fenylthiopyridine (18) in het reactiemengsel wordt aangetroffen, wordt verklaard doordat (18), maar (17) niet, door kaliumamide in het overeenkomstige aminopyridine wordt omgezet. Een dergelijke omzetting wordt ook als nevenreactie gevonden bij de reactie van 4-broompyridine met kalium-*t*-butoxide en kaliumthiofenolaat in dimethylsulfoxide (VAN ZOEST en DEN HERTOG, 1973).

Het blanco-experiment met 3-broompyridine (7) gaf vrijwel geen omzetting te zien. Bij de reactie van 4-broompyridine (14) met kaliumthiofenolaat werd evenwel $\sim$ 5% 4-fenylthiopyridine gevormd, zodat hier sprake is van een storende nevenreactie.

Een derde nadeel bij de reacties in aanwezigheid van kaliumthiofenolaat is de vorming van difenyldisulfide bij de opwerking van het reactiemengsel, welke verbinding de gaschromatografische analyse van de reactiemengsels bemoeilijkt.

3.3.4. *Fenol*

Bij de aminering van 3- of 4-broompyridine ((7) of (14)) met kaliumamide en kaliumfenolaat als didehydrovanger werd 3- en 4-fenoxypyridine ((19) en (20)) gevormd (zie schema 3.4.). De opbrengst van (19) en (20) samen is steeds kleiner dan 10% naast 10–20% aminopyridinen. De oorzaak moet daarin gezocht worden dat het fenolaation minder nucleofiele eigenschappen heeft dan het thiofenolaat- en het 3-oxo-2-pentylanion (HOFFMANN, 1967).

3.4. CONCLUSIE

Op grond van de in 3.3. beschreven resultaten leken 3-pentanon en thiofenol nog het meest geschikt om als didehydrovanger te worden gebruikt bij de experimenten beschreven in de volgende hoofdstukken.

3.5. Experimenteel gedeelte

3.5.1. *Aminering van 3- en 4-broompyridine ((7) en (14)) in aanwezigheid van het kaliumzout van acetofenon*

3.5.1.1. Uitvoering

De amineringen werden uitgevoerd volgens Werkwijze 1 (2.2.1.) met dien verstande dat uiteindelijk slechts 7,5 mmol kaliumamide op 5 mmol substraat beschikbaar was voor de omzetting daarvan in het 3,4-didehydropyridine. Het 4-broompyridine werd als het zoutzure zout toegevoegd. In dit geval werd ervoor gezorgd dat ter neutralisatie van het zoutzuur 1 mmol kaliumamide per mmol substraat extra aanwezig was.
Reactietijd: 20 minuten.

3.5.1.2. Analyse

De residuen verkregen bij de opwerking van deze reactiemengsels werden gaschromatografisch onderzocht. Terwijl op een aantal kolommen geen scheiding werd verkregen tussen 3- en 4-fenacylpyridine ((13) en (10)), gelukte dit wel op K 107 (230°, $F_o(H_2)$ 120 ml/min) en eveneens op K 161 (200°, $F_o(H_2)$ 60 ml/min).
Retentietijden (min): K 107: (13) 17,3 en (10) 19,5.
K 161: (13) 13,0 en (10) 7,5.

In beide reactiemengsels was de verhouding der produkten (13) en (10) ongeveer 1:1. De verkregen scheidingen waren niet reproduceerbaar; ze werden bij herhaald injecteren snel slechter.

Om meer informatie over de reactieprodukten te verkrijgen werd het reactiemengsel door preparatieve GLC gescheiden op K 143 (230°, $F_o(H_2)$ 500 ml/min). Hierbij werden (10) en (13) in één fractie (A) verkregen. Dit gaf een indruk van de opbrengst van deze produkten. Die was voor elk van beide substraten 10–15%. In de extracten, verkregen door perforatie van de sterk alkalisch gemaakte waterlaag (zie 2.1.2.), werden 3- en 4-aminopyridine ((12) en (9)) gaschromatografisch aangetoond op K 61 (200°, $F_o(H_2)$ 100 ml/min). Opbrengst: 10–15% (12) en 20–25% (9).

3.5.1.2.1. Oxidatie met kaliumpermanganaat

De verkregen fractie A (zie 3.5.1.2.) werd gesuspendeerd in 10 ml water en bij 100° geoxideerd met kaliumpermanganaat (100% overmaat). Het bruinsteen werd afgefiltreerd en tweemaal uitgewassen met heet water. De gezamenlijke waterfracties werden drooggedampt en veresterd door 24 uur te refluxen met 50 ml methanol, verzadigd met zoutzuurgas. Het mengsel werd uitgegoten op ijs en na neutralisatie met natriumbicarbonaat geëxtraheerd met ether. Het extract werd gaschromatografisch onderzocht op K 57 (130°, $F_o(N_2)$ 100 ml/min) en K 133 (120°, $F_o(N_2)$ 100 ml/min). In de reactiemengsels, na oxidatie en verestering verkregen uit de fracties A, afkomstig van de amineringen van 3- én 4-broompyridine, bleken methylnicotinaat (21) en methylisonicotinaat (22) aanwezig te zijn naast methylbenzoaat (23).
Retentietijden (min): K 57: (23) 11,8; (22) 22,7 en (21) 27,2.
K 133: (23) 9,5; (22) 19,5 en (21) 23,2.
De verhouding van (21) en (22) was 1:1 à 1,2. Bij controle van deze oxidatie- en veresteringsreacties, waarbij uitgegaan werd van een mengsel van authentieke preparaten van 3- en 4-fenacylpyridine, bleek echter dat ze niet zo verliepen, dat de gevonden verhouding een maat is voor de verhouding waarin (13) en (10) gevormd werden bij de additie van het anion van acetofenon aan 3,4-didehydropyridine.

3.5.1.3. Synthese van de referentieverbindingen

3-Fenacylpyridine (13) en 4-fenacylpyridine (10) werden gesynthetiseerd volgens Miller e.a. (1956) en Osuch en Levine (1957) uit respectievelijk 3- en 4-methylpyridine met kaliumamide in vloeibare ammoniak en methylbenzoaat.

3.5.2. *Aminering van 3- en 4-broompyridine ((7) en (14)) in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon*

3.5.2.1. Uitvoering

Deze reacties werden uitgevoerd volgens Werkwijze 2 (zie 2.2.2.). Aangezien 4-broompyridine als hydrochloride werd toegevoegd, was bij deze reactie in kolf A (2.2.2.) 1 mmol kaliumamide per mmol substraat extra aanwezig ter neutralisatie van het zoutzuur.

Het overpersen duurde 1,5 uur, waarna nog 30 min. werd geroerd.

3.5.2.2. Analyse

Gaschromatografisch onderzoek toonde aan dat de eventueel gevormde 3- en 4-(3-oxo-2-pentyl)pyridinen ((15 en (16)) moeilijk te scheiden waren. Daarom werden (15) en (16) in één fractie geïsoleerd met preparatieve GLC op K 138 (180°, $F_o(H_2)$ 100 ml/min). Opbrengst uitgaande van (7): 15–20%, uitgaande van (14): 20–25%.

Door van deze mengsels PMR-spectra op te nemen en de oppervlakken van de pieken voor de verschillende protonen aan de pyridinering te integreren, bleek dat we te maken hadden met een mengsel van (15) en (16). Uit de verhouding van de voor β- en γ-waterstofatomen gevonden oppervlakken liet zich de verhouding van (15) en (16) in beide mengsels op 1:1,5 à 2,0 berekenen. De plaats van de absorpties van de verschillende waterstofatomen in de 3-oxo-2-pentylgroep bleek onafhankelijk van de plaats van deze substituent aan de pyridinekern. Perforatie van de sterk alkalisch gemaakte waterlaag (zie 2.1.2.) leverde een fractie, waarin 3- en 4-aminopyridine gaschromatografisch werden aangetoond op K 61 (200°, $F_o(H_2)$ 100 ml/min).

Analoog aan de werkwijze beschreven in 3.5.1.2.1. werd het mengsel van (15) en (16) geoxideerd met kaliumpermanganaat en veresterd met methanol en zoutzuurgas. Het verkregen estermengsel werd geanalyseerd op K 189 (150°, $F_o(N_2)$ 100 ml/min).
Retentietijden (min): methylisonicotinaat (22) 7,8 en methylnicotinaat (21) 9,1.
In de estermengsels waren (21) en (22) aanwezig in een verhouding van 1:1,1 à 1,3.

Het bleek, dat ook in dit geval deze oxidatie- en veresteringsreacties niet reproduceerbaar verliepen.

3.5.2.3. Reactie van 3-broompyridine (7) met het kaliumzout van 3-pentanon

Deze reactie werd uitgevoerd zoals beschreven in 2.2.4.. Reactietijd: 2 uur. Gaschromatografische analyse op K 138 (180°, $F_o(N_2)$ 100 ml/min) toonde aan dat een geringe hoeveelheid (minder dan 1%) 3-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (15) was gevormd.

3.5.3. *Aminering van 3- en 4-broompyridine ((7) en (14)) in aanwezigheid van kaliumthiofenolaat*

3.5.3.1. Uitvoering

De reactie met 3-broompyridine werd uitgevoerd volgens Werkwijze 2 (zie 2.2.2.). Het overpersen duurde 1 uur en 40 minuten, waarna nog 30 minuten werd geroerd. De reactie met 4-broompyridine werd uitgevoerd volgens Werkwijze 1 (zie 2.2.1.). De verhouding substraat:kaliumamide was echter 1:3. Het 4-broompyridine werd als hydrobromide toegevoegd; ter neutralisatie van broomwaterstof was nog eens 1 mmol kaliumamide per mmol substraat extra in de reactiekolf aanwezig. Reactietijd: 15 minuten.

3.5.3.2. Analyse

3.5.3.2.1. Analyse van de reactie met 3-broompyridine (7) als substraat

Na een oriënterende DLC-analyse met silicagel als stationaire fase en benzeen/ethylacetaat (1:1) als loopvloeistof werden de twee hoofdkomponenten uit het reactiemengsel via preparatieve DLC met silicagel als stationaire fase en de hiervoor genoemde loopvloeistof geïsoleerd. Deze verbindingen hebben R_f-waarden van resp. 0,55 en 0,70.

Van deze verbindingen werden pikraten gemaakt (smeltpunten 164–165° en 123–125°). Door mengsmeltpuntsbepaling en vergelijking van de IR-spectra werden ze met pikraten van authentieke preparaten geïdentificeerd als respectievelijk 4- en 3-fenylthiopyridine ((18) en (17)).

Opbrengst aan geïsoleerd produkt voor elk van deze isomeren ~ 15%.

3.5.3.2.2. Analyse van de reactie met 4-broompyridine (14) als substraat

Op dezelfde wijze als beschreven in 3.5.3.2.1. werden in dit reactiemengsel de produkten geïsoleerd en werd bevestigd dat ook hier 3- en 4-fenylthiopyridine ((17) en (18)) waren gevormd.

De opbrengst werd gaschromatografisch bepaald op K 240 (210°, $F_o(N_2)$ 40 ml/min) met 4-fenyl-2-methylpyrimidine als marker.
Retentietijden (min): (marker) 4,6; (17) 8,7 en (18) 10,0.
Opbrengst: 27–31% (17) en 18–22% (18).

In het door perforatie van de sterk alkalisch gemaakte waterlaag verkregen extract (zie 2.1.2.) werd de opbrengst van 3- en 4-aminopyridine ((12) en (9)) gaschromatografisch bepaald op K 197 (190°, $F_o(N_2)$ 55 ml/min) met 2-aminopyridine als marker.
Retentietijden (min): (marker) 3,3; (12) 7,7 en (9) 14,1.
Opbrengst: 8–12% (12) en 28–32% (9).

3.5.3.3. Reactie van 3- en 4-broompyridine ((7) en (14)) met kaliumthiofenolaat

Het blanco-experiment van (7) met kaliumthiofenolaat werd uitgevoerd zoals in 2.2.4. werd beschreven gedurende 2,5 uur. Er vond vrijwel geen omzetting (minder dan 0,5%) plaats van het substraat in 3-fenylthiopyridine (17).

Het blanco-experiment van (14) met kaliumthiofenolaat werd uitgevoerd zoals in 2.2.3. werd beschreven. Reactietijd: 15 minuten.

In het reactiemengsel werd gaschromatografisch 4–6% 4-fenylthiopyridine (18) aangetoond op K 240 (210°, $F_o(N_2)$ 40 ml/min) met 4-fenyl-2-methylpyrimidine als marker. Retentietijden: zie 3.5.3.2.2..

3.5.3.4. Reactie van 4-fenylthiopyridine (18) met kaliumamide

Volgens Werkwijze 1 (zie 2.2.1.) werd (18) omgezet met kaliumamide en kaliumthiofenolaat. Bij dit experiment was de verhouding van substraat:kaliumamide 1:3. Reactietijd: 15 minuten. Gaschromatografisch werd de opbrengst van de uitgangsstof bepaald op K 240 (210°, $F_o(N_2)$ 40 ml/min). Er bleek slechts 40–45% uitgangsstof over te zijn.

In het door perforatie van de sterk alkalisch gemaakte waterlaag verkregen extract werd met GLC op K 197 (190°, $F_o(N_2)$ 42 ml/min) 40–50% 4-aminopyridine gevonden met 3-aminopyridine als marker. Retentietijden: zie 3.5.3.2.2..

3.5.3.5. Synthese van de referentieverbindingen

3.5.3.5.1. 3-Fenylthiopyridine (17)

Aan een oplossing van 28 mmol natriumethanolaat in 40 ml ethanol werd 10 ml thiofenol toegevoegd. Aan dit mengsel werd 20 mmol 3-broompyridine toegevoegd. Het mengsel werd in twee dichtgesmolten cariusbuizen gedurende 15 uur op 180° verhit. Het reactiemengsel werd met stoom gedestilleerd en het destillaat met ether geëxtraheerd. Door destillatie werd 3-fenylthiopyridine (17) verkregen. Kpt. (17): 165–167°/15 mm; n_D^{20} 1,634. Rendement: 45–50%. Smpt. van het pikraat van (17): 123–125° (uit ethanol).

3.5.3.5.2. 4-Fenylthiopyridine (18)

De synthese van (18) werd analoog aan die van 3-fenylthiopyridine (17) uitgevoerd (zie 3.5.3.5.1.). Hier werd echter 48 mmol natriumethanolaat gebruikt aangezien het 4-broompyridine als hydrochloride werd toegevoegd aan het mengsel. Reactiecondities: 10 uur, 140°. Kpt. (18): 164–166°/17 mm; n_D^{20} 1,637. Rendement: 15–20%. Smpt. van het pikraat van (18): 164,5–166° (uit ethanol).

3.5.4. *Aminering van 3- en 4-broompyridine ((7) en (14)) in aanwezigheid van kaliumfenolaat*

3.5.4.1. Uitvoering

De reacties van (7) en (14) met kaliumamide en kaliumfenolaat werden uitgevoerd volgens Werkwijze 2 (zie 2.2.2.). Bij de omzetting van 4-broompyridine (14), dat als hydrochloride werd toegevoegd aan het reactiemengsel, was in kolf A 1 mmol kaliumamide per mmol substraat extra aanwezig ter neutralisatie van het zoutzuur. Het overpersen duurde 1,5 uur, waarna nog 30 min. werd geroerd.

3.5.4.2. Analyse

Van het reactiemengsel verkregen door de omzetting van 3-broompyridine werd een deel via preparatieve DLC met silicagel als stationaire fase en benzeen/ethylacetaat (1:1) als loopvloeistof in twee componenten gescheiden. Deze hadden een R_f-waarde van 0,46 en 0,65. Deze verbindingen werden gekarakteriseerd door ze in pikraten om te zetten. De verbinding met R_f 0,46 was 4-fenoxypyridine (20). Smpt. pikraat: 170–172° (uit ethanol). Het mengsmeltpunt met een authentiek preparaat vertoonde geen depressie. Van de verbinding met R_f 0,65 werd analoog de structuur bewezen. Het was 3-fenoxypyridine (19). Smpt. pikraat: 128–130° (uit ethanol). De opbrengst van (19) en (20) werd gaschromatografisch bepaald op K 22 (200°, $F_o(N_2)$ 100 ml/min) met 2-fenoxypyridine als marker.

Retentietijden (min): (marker) 7,1; (19) 8,4 en (20) 11,2.

Opbrengst: 3-fenoxypyridine (19): ~ 3%.
4-fenoxypyridine (20): ~ 6%.

De opbrengst van de aminopyridinen, verkregen door perforatie van de sterk alkalisch gemaakte waterlaag, werd bepaald op K 61 (200°, $F_o(H_2)$ 100 ml/min) met 2-aminopyridine als marker.

Retentietijden (min): (marker) 3,5; (12) 7,8 en (9) 14,8.

Opbrengst: 3-aminopyridine (12): ~ 5%.
4-aminopyridine (9): ~ 10%.

Van de reactie met 4-broompyridine (14) werd de opbrengst van de reactieprodukten op dezelfde wijze bepaald als hiervoor beschreven.

Resultaat: 3-fenoxypyridine (19): ~ 4%
4-fenoxypyridine (20): ~ 8%
3-aminopyridine (12): ~ 6%
4-aminopyridine (9): ~ 12%

3.5.4.3. Reactie van 3- en 4-broompyridine ((7) en (14)) met kaliumfenolaat

Deze blanco-experimenten werden uitgevoerd volgens de methode beschreven in 2.2.4.. Reactietijd: 2 uur. Noch bij 3-broompyridine, noch bij 4-broompyridine werd enige omzetting in 3- of 4-fenoxypyridine gevonden.

3.5.4.4. Synthese van de referentieverbindingen

3-Fenoxypyridine (19) werd gesynthetiseerd volgens RENSHAW en CONN (1937) uit 3-joodpyridine en kaliumfenolaat. Smpt. pikraat: 128–130° (uit ethanol).

4-Fenoxypyridine (20) werd gesynthetiseerd volgens KOENIGS en GREINER (1931) uit 4-pyridylpyridiniumchloride-hydrochloride en natriumfenolaat in fenol. Smpt. pikraat: 170–172° (uit ethanol).

4. ONDERZOEK NAAR DE MECHANISMEN VAN DE AMINERING VAN 2-HALOGEEN-6-ETHOXYPYRIDINEN MET KALIUMAMIDE

4.1. Inleiding

In hoofdstuk 1 (1.1.2.2.1.) werd de aminering van 2-broom-6-ethoxypyridine (1), destijds onderzocht door Pieterse en Den Hertog (1961) (Pieterse, 1962), als voorbeeld van een meta-cinesubstitutie genoemd. Daarbij werd de opmerking gemaakt, dat deze reactie wellicht via een 2,4-didehydropyridinederivaat zou kunnen verlopen (zie ook 1.3.), in tegenstelling tot de door Pieterse uitgesproken hypothese, dat de vorming van 2-amino-6-ethoxypyridine (2) volgens een AE-mechanisme en de vorming van 4-amino-2-ethoxypyridine (3) volgens AE_a-mechanisme zou plaatsvinden.

Wij hebben nu een aantal amineringen met 2-broom-6-ethoxypyridine (1) uitgevoerd al dan niet in aanwezigheid van diverse didehydrovangers en daarnaast blanco-experimenten met de didehydrovangers, waarbij geen kaliumamide aanwezig was. Er bleek een duidelijke invloed van de kaliumamideconcentratie op de mate, waarin 4-amino-2-ethoxypyridine (3) naast 2-amino-6-ethoxypyridine (2) wordt gevormd, te bestaan, die nader werd onderzocht. Om meer inzicht te verkrijgen of 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine (4) inderdaad als tussenprodukt wordt gevormd, werden ook amineringen uitgevoerd met op de 3- of de 4-plaats gedeutereerd 2-broom-6-ethoxypyridine. Ook het verloop van de amineringen van 2-halogeen-6-ethoxypyridinen, waarin een ander halogeen dan broom voorkomt, werd uitvoerig onderzocht.

4.2. Aminering van 2-halogeen-6-ethoxypyridinen

Bij de reacties van 2-chloor-, 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine ((6), (1) en (7)) met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij –33° valt een groot verschil op in reactiesnelheid en de aard van de gevormde produkten tussen (6) enerzijds en (1) en (7) anderzijds. De amineringen van 2-broom-6-ethoxypyridine (1) en 2-jood-6-ethoxypyridine (7) verlopen snel. Na een reactietijd van 1 minuut wordt geen uitgangsstof teruggevonden. De omzetting van 2-chloor-6-ethoxypyridine (6) met kaliumamide is in vergelijking met de aminering van (1) en (7) een uiterst traag proces. Een reactietijd van 48 uur is vereist om (6) volledig om te zetten. Tabel 1 geeft een overzicht van de produkten die bij de bovengenoemde reacties worden gevormd.

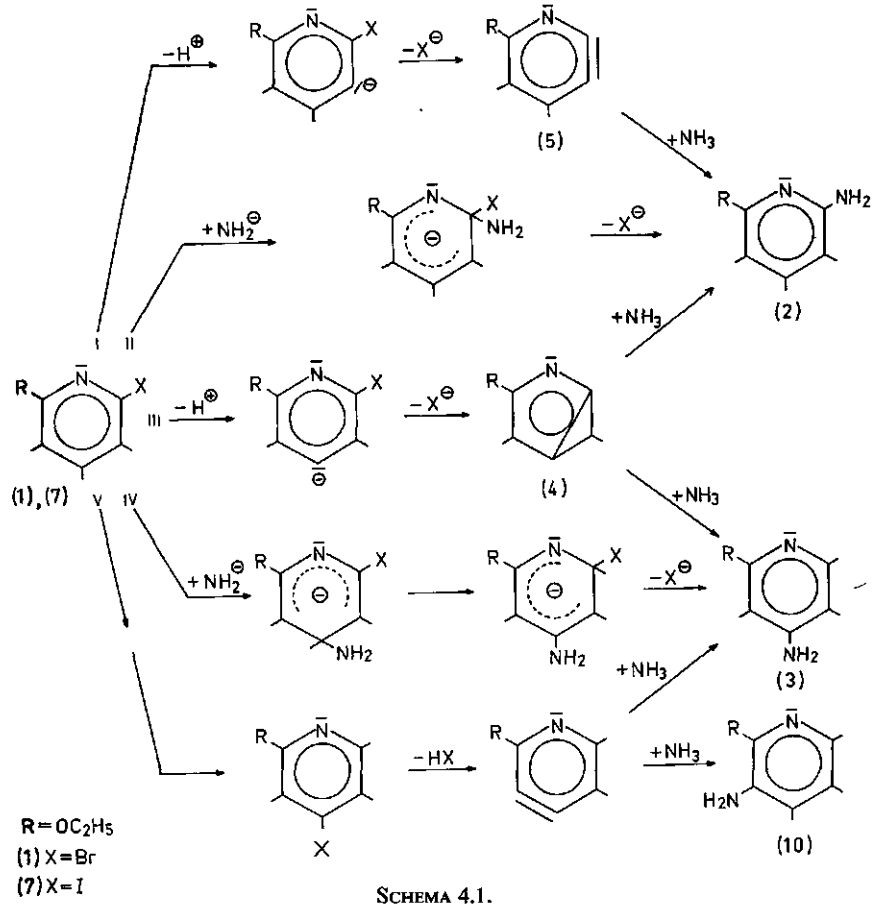
We zullen eerst de omzetting van (1) en (7) die waarschijnlijk analoog reageren nader beschouwen. Bij beide reacties worden de produkten (2) en (3) in een nagenoeg gelijke verhouding ($\sim$ 5:1) gevormd. Deze waarneming doet de gedachte opkomen, dat (1) en (7) volgens een mechanisme reageren waarbij het-

TABEL 1. Aminering van 2-X-6-ethoxypyridinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij −33°

Substraat X =	Reactietijd (uur)	Reactieprodukten (%)			
		2-Amino-6-ethoxypyridine (2)	4-Amino-2-ethoxypyridine (3)	4-Ethoxy-2-methylpyrimidine (8)	2-Ethoxypyridine (9)
Chloor (6)	48	9–12	(spoor)	7–9	–
Broom (1)	0,25	67–71	14–16	–	(2–3)
Jood (7)	0,25	57–62	12–13	–	(7–9)

De produkten, waarvan de opbrengst tussen ( ) is aangegeven, zijn alleen gaschromatografisch aangetoond.

zelfde tussenprodukt (6-ethoxy-2,4-didehydropyridine (4)) optreedt. In schema 4.1. wordt dit mechanisme weergegeven naast andere mogelijkheden om de vorming van 2- en 4-amino-6-ethoxypyridine ((2) en (3)) uit 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine ((1) en (7)) te verklaren.



SCHEMA 4.1.

Het mechanisme in schema 4.1. aangegeven met I, waarbij 6-ethoxy-2,3-didehydropyridine (5) als tussenprodukt optreedt, wordt onwaarschijnlijk geacht op grond van de verwachte geringe stabiliteit van (5) (ADAM e.a., 1969). Als mechanisme V (schema 4.1.) een rol speelt bij de aminering van 2-halogeen-6-ethoxypyridinen, zou uit het tussentijds gevormde 4-halogeen-2-ethoxypyridine een kleine hoeveelheid 3-amino-2-ethoxypyridine (10) moeten ontstaan (DEN HERTOG e.a., 1963). Daar (10) niet aangetoond werd in het reactiemengsel, lijkt het niet waarschijnlijk dat mechanisme V een belangrijke bijdrage levert bij de aminering van 2-halogeen-6-ethoxypyridinen. Ook bij de aminering van 2-broom-3,6-diethoxypyridine, waarbij vrij veel 4-amino-2,5-diethoxypyridine ontstaat, kon een broomverhuizing worden uitgesloten (zie 5.2.).

Verder zullen in dit hoofdstuk (4.3.) een aantal experimenten worden beschreven, die werden uitgevoerd om te onderzoeken of de omzettingen van de 2-halogeen-6-ethoxypyridinen ((1) en (7)) volgens het mechanisme III, dan wel volgens de mechanismen II en IV of een combinatie daarvan verlopen.

Het bij de aminering van (1) en (7) eveneens gevormde 2-ethoxypyridine (9) ontstaat vermoedelijk door een dehalogenering van de uitgangsstof door kaliumamide. Dit soort dehalogeneringen komen vrij algemeen voor bij amineringen van halogeenpyridinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak.

Wat de aminering van 2-chloor-6-ethoxypyridine (6) betreft, wijst de slechte stofbalans op het optreden van nevenreacties, welke aanleiding geven tot produkten welke niet aangetoond konden worden met de gebruikte analysemethoden. Gebleken is (zie 4.3.1. en schema 4.2.), dat (6) vermoedelijk voor een deel reageert volgens een proces beginnend met de substitutie van de ethoxygroep door een aminogroep. Het ontstane 2-amino-6-chloorpyridine reageert, evenals 2-amino-6-broompyridine (zie 1.1.5.1.), tot *trans*-1,3-dicyaanpropeen (STREEF en DEN HERTOG, 1969), welke verbinding in het reactiemilieu snel polymeriseert.

De vorming van 4-ethoxy-2-methylpyrimidine (8) verloopt vermoedelijk analoog aan de door STREEF en DEN HERTOG (1969) gevonden ringtransformatie bij de reactie van 2-broom-6-fenoxypyridine met kaliumamide in vloeibare ammoniak (zie 1.1.6.1.).

De vorming van 2-amino-6-ethoxypyridine (2) uit 2-chloor-6-ethoxypyridine (6) zou kunnen verlopen volgens de reactiemechanismen I, II of III vermeld in schema 4.1., waarbij mechanisme I op grond van reeds genoemde argumenten niet waarschijnlijk lijkt. Als de vorming van (2) verloopt volgens mechanisme III, dus via 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine (4) dan zou ook de vorming van 4-amino-2-ethoxypyridine (3) verwacht worden. Dit is niet of nauwelijks het geval en dat maakt een reactieverloop volgens mechanisme III onwaarschijnlijk. Als het meest aannemelijk blijft mechanisme II, dus een vervanging van het chlooratoom door een aminogroep via een AE-reactie, over.

Bij vergelijking van de snelheden van reacties van diverse 2-halogeenchinolinen met nucleofielen, welke volgens een normaal substitutieproces (AE) verlopen, werd gevonden dat broomderivaten sneller reageren dan de overeenkomstige chloorverbindingen en deze weer sneller of ongeveer even snel

als de joodderivaten (SHEPHERD en FEDRICK, 1965). Op grond van deze algemene waarneming lijkt het onwaarschijnlijk dat uit 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine ((1) en (7)), gezien de grote snelheid van de reacties van deze verbindingen met kaliumamide in vergelijking met de snelheid waarmee 2-chloor-6-ethoxypyridine wordt omgezet, het 2-amino-6-ethoxypyridine (2) in belangrijke mate volgens een AE-reactie wordt gevormd.

Als (1) en (7) nu via 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine (4) zouden reageren rijst de vraag waarom 2-chloor-6-ethoxypyridine (6) dit niet doet, hoewel verwacht mag worden dat uit deze verbinding het 4-proton zeker zo gemakkelijk afgesplitst zal worden als uit de broom- en joodderivaten. Het lijkt waarschijnlijk dat hier de snelheid, waarmee het halogeenatoom uit het gevormde anion afgesplitst wordt, bepalend is, gezien de waarnemingen van ROBERTS e.a. (1956a). Daaruit bleek dat bij de reacties van halogeenbenzenen met kaliumamide in vloeibare ammoniak de afsplitsing van chloride moeilijker verloopt dan die van bromide en jodide uit het eerder gevormde 2-halogeenfenylanion. Bij de aminering van broom- en joodbenzeen is de protonabstractie snelheidsbepalend, terwijl de afsplitsing van het halogenide in deze gevallen 'concerted' verloopt; bij chloorbenzeen is echter de afsplitsing van chloride uit het 2-chloorfenylanion de snelheidsbepalende stap. De reprotonering van dit anion vindt sneller plaats dan de afsplitsing van chloride. Bij fluorbenzeen treedt in het geheel geen afspitsing van het halogeen op, hoewel de deprotonering hier heel snel verloopt.

Het verschil in het gedrag van 2-broom-6-ethoxypyridine (1) en 2-chloor-6-ethoxypyridine (6) zou nu op dezelfde wijze verklaard kunnen worden als ROBERTS dat voor het uiteenlopend gedrag van chloorbenzeen en fluorbenzeen heeft gedaan nl. de snelheid van de reprotonering van het anion van 2-chloor-6-ethoxypyridine, dat door afsplitsing van een proton van C_4 is gevormd, is veel groter dan die, waarmee het anion chloride verliest.

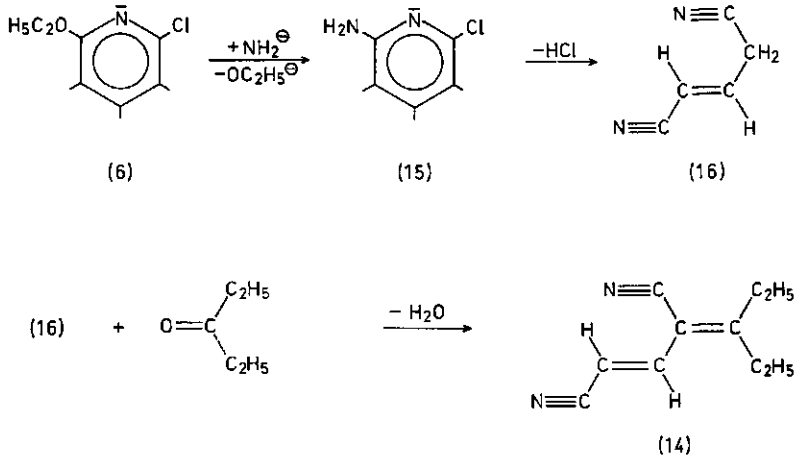
Toch is, als 2-broom-6-ethoxypyridine (1) via het tussenprodukt 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine (4) zou reageren, ook in dit geval de snelheid, waarmee het anion ontstaan door afsplitsing van het proton aan C_4 wordt gereprotoneerd groter dan de snelheid waarmee dit anion bromide verliest. Het is nl. gebleken dat 2-broom-4-deutero-6-ethoxypyridine met kaliumamide in vloeibare ammoniak sneller deuterium verliest, dan in aminoprodukten overgaat (zie 4.5.). De genoemde snelheden zullen echter bij 2-broom-6-ethoxypyridine niet zeer veel verschillen, aangezien anders de vorming van (4) in het geheel niet zou plaatsvinden. Aangezien jodide gemakkelijker afgesplitst wordt dan bromide zal 2-jood-6-ethoxypyridine zeker ook via 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine kunnen reageren. Als deze redenering juist is, zien we dat bij de 2-halogeen-6-ethoxypyridinen in vergelijking met de halogeenbenzenen de overgang waarbij didehydrovorming niet meer plaatsvindt, is opgeschoven van fluor naar chloor. Een mogelijke verklaring hiervoor kan zijn dat de vorming van 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine uit de 2-halogeen-6-ethoxy-4-pyridylanionen hogere eisen stelt aan het gedrag als 'leaving-group' van het halogeen, dan de vorming van het 1,2-didehydrobenzeen (benzyn) uit de 2-halogeenfenylanionen.

Een andere factor welke mede bepalend is voor het eventueel verlopen van de amineringen van de 2-halogeen-6-ethoxypyridinen via 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine (4) is de mate waarin deprotonering van het koolstofatoom naast het halogeenatoom voor de diverse 2-halogeen-6-ethoxypyridinen onderling verschilt. Deze deprotonering die de vorming van (4) belemmert, zal voor 2-chloor-6-ethoxypyridine (6) groter zijn dan voor de overeenkomstige broom- en joodverbinding ((1) en (7)). Dat dit verschil groot genoeg is om het afwijkende gedrag van 2-chloor-6-ethoxypyridine te verklaren, lijkt niet waarschijnlijk.

4.3. Aminering van 2-halogeen-6-ethoxypyridinen in aanwezigheid van didehydrovangers

4.3.1. *2-Chloor-6-ethoxypyridine (6)*

Hoewel de resultaten van de aminering geen aanleiding geven om te veronderstellen dat 2-chloor-6-ethoxypyridine (6) via een didehydro-intermediair reageert, werd toch een aminering van (6) uitgevoerd in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon. Behalve de produkten, die gevormd worden als geen pentanon is toegevoegd (zie 4.2.) werd in een rendement van ongeveer 5% 2-ethoxy-6-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (12), maar geen 2-ethoxy-4-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (13), gevonden. In het blanco-experiment werd ongeveer evenveel van (12) gevormd. Het lijkt dus waarschijnlijk dat dit produkt in beide reacties volgens een langzame AE-reactie wordt gevormd. Bij reactie van (6) met het kaliumzout van 3-pentanon werd tevens een kleine hoeveelheid (~ 1%) aangetoond van een verbinding, welke op grond van de IR- en PMR-spectra identiek bleek te zijn met *trans*-1,3-dicyaan-4-ethyl-1,3-hexadiëen (14) (zie 6.5.2.3.2.). De vorming van reactieprodukten van dit type zal in hoofdstuk 6 uitvoeriger besproken worden in het bijzonder bij de behandeling van de ami-



Schema 4.2.

nering van 2-broom-5,6-diethoxypyridine in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon (zie 6.3.1.).

Hier wordt volstaan met de vermelding, dat (14) waarschijnlijk ontstaat uit (6) via 2-amino-6-chloorpyridine (15), waaruit in het reactiemilieu *trans*-1,3-dicyaanpropeen (16) wordt gevormd (zie 4.2.). Deze verbinding ondergaat een condensatie met 3-pentanon onder waterafsplitsing tot (14).

De reactie verloopt niet via 2-amino-6-ethoxypyridine (2), waaruit door alcoholafsplitsing en ringopening (16) zou kunnen ontstaan, aangezien (2) in het reactiemilieu stabiel is.

4.3.2. *2-Broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine ((1) en (7))*

De resultaten van experimenten over de aminering van 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine ((1) en (7)) in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon of kaliumthiofenolaat of kaliumfenolaat zijn samengevat in tabel 2.

De resultaten van tabel 2 zijn te verklaren door het aannemen van een tweetal mechanismen nl. een AE-mechanisme, waarbij het halogeen door een normale substitutie wordt vervangen en een EA-mechanisme, waarbij uit het substraat 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine (4) wordt gevormd, waaraan de nucleofielen in het reactiemengsel kunnen adderen.

We zullen de mogelijkheid, dat de omzettingen van (1) en (7) volgens deze combinatie van mechanismen verlopen, toetsen aan de resultaten vermeld in tabel 2 en daarna een aantal alternatieven beschouwen.

4.3.2.1. Aminering van 2-broom-6-ethoxypyridine (1) met het kaliumzout van 3-pentanon als didehydrovanger

De experimenten C en D tonen aan dat 2-broom-6-ethoxypyridine (1) met het 3-oxo-2-pentylanion een langzame AE-reactie geeft. Daar tijdens de reacties, waarbij kaliumamide aanwezig is, de concentratie van het substraat snel afneemt, zal deze substitutiereactie bij de experimenten A en B minder bijdragen aan de vorming van 2-ethoxy-6-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (12) dan door experiment C wordt gesuggereerd. Het feit dat 2-broom-6-ethoxypyridine (1) met het 3-oxo-2-pentylanion een AE-reactie vertoont, doet vermoeden dat een reactie van dit type ook met kaliumamide zal kunnen optreden. Verder kunnen wij aannemen, dat (1) reageert volgens een proces dat begint met afsplitsing van het 4-proton onder invloed van het kaliumamide, waarna onder verlies van bromide het 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine (4) wordt gevormd. Daarnaast zal ook het minstens even zure 3-proton naast het halogeen in (1) afgesplitst worden. Dit leidt naar alle waarschijnlijkheid niet tot verdere reactie via 6-ethoxy-2,3-didehydropyridine (5), omdat dit intermediair wegens de geringe stabiliteit wel niet gevormd zal worden (ADAM e.a., 1969). In dit geval treedt reprotonering op de 3-plaats op. Dit zal ook op de 4-plaats gebeuren (zie 4.5.), maar daarnaast vindt in dit anion ook bromide-afsplitsing plaats. Experiment B werd uitgevoerd volgens Werkwijze 2 (zie 2.2.2.) om het 3-oxo-2-pentylanion in een gunstige concurrentiepositie te plaatsen t.o.v. het amide-ion bij additie aan de gevormde didehydroverbinding (4). Naast deze nucleofielen kan ook

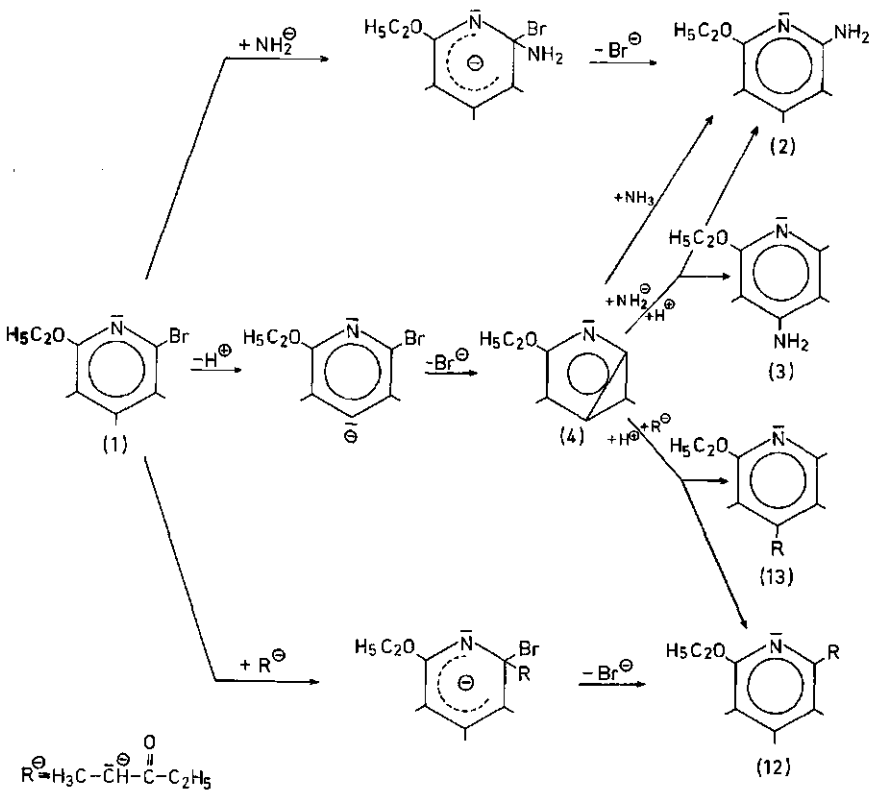
TABEL 2. Aminering van 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine ((1) en (7)) met kaliumamide in aanwezigheid van didehydrovangers in vloeibare ammoniak bij −33°

Uitgangsstoffen				Reactiecondities			Reactieprodukten (%)				
Experiment	Substraat	Didehydrovanger[1]	Verhouding Substraat : KNH_2 : didehydrovanger	Beginconcentratie KNH_2 (mol/l)	Werkwijze[2]	Reactietijd (uur)	Substraat	2-Amino-6-ethoxypyridine (2)	4-Amino-2-ethoxypyridine (3)	2-R-6-ethoxypyridine[3]	4-R-2-ethoxypyridine[3]
A	(1)	R_1	1:2:6	0,17	1	5	3–5	55–60	1–2	~6	~1,5
B	(1)	R_1	1:2:4	<0,01	2	2,5	10–15	50–55	≪1	8–11	1,5–2,5
C[5]	(1)	R_1	1:0:4	0		2,5	80–90	–	–	~1	–
D[6]	(1)	R_1	1:0:4	0		72	n.b.[4]	–	–	35–40	–
E	(1)	R_2	1:3:8	0,19	1	0,5	–	54–58	4–6	19–23	3–4
F	(1)	R_2	1:3:8	0,02	1	0,5	6–7	40–44	≪1	25–29	3–4
G[7]	(1)	R_2	1:0:8	0		0,5	n.b.[4]	–	–	–	–
H	(7)	R_2	1:3:8	0,19	1	0,5	–	38–42	7–8	32–36	4–5
I[7]	(7)	R_2	1:0:8	0		0,5	n.b.[4]	–	–	–	–
J	(1)	R_3	1:2:4	<0,01	2	2,75	++	+++	(+)	+	–
K[5]	(1)	R_3	1:0:4	0		3	n.b.[4]	–	–	–	–

[1] R_1 = 3-oxo-2-pentylanion; R_2 = fenylthio-anion; R_3 = fenoxy-anion
[2] Deze kolom verwijst naar de uitvoeringsvormen van de reacties. Werkwijze 1: zie 2.2.1. en 2.2.5. en Werkwijze 2: zie 2.2.2. en 2.2.5.
[3] De groep R in dit produkt is de substituent, afgeleid van het in de kolom 'Didehydrovanger' vermelde anion
[4] Opbrengst niet bepaald
[5] C en K zijn blanco-experimenten resp. bij de experimenten B en J. Uitgevoerd zoals beschreven in 2.2.4. en 2.2.5.
[6] Blanco-experiment op grote schaal voor de synthese van 2-ethoxy-6-(3-oxo-2-pentyl)pyridine
[7] G en I zijn blanco-experimenten resp. bij de experimenten E en H. Uitgevoerd zoals beschreven in 2.2.3. en 2.2.5.

ammoniak adderen aan de gevormde didehydroverbinding. Dit zwakke nucleofiel zal waarschijnlijk zeer specifiek adderen op de plaats met de laagste elektronendichtheid in de didehydroverbinding. Dit is de 2-plaats. Hierbij ontstaat tevens het meest stabiele anion, waarbij de negatieve lading zich op de 4-plaats bevindt. Bij additie op de 4-plaats zal een minder stabiel anion met de negatieve lading op de 2-plaats worden gevormd (ADAM e.a., 1969).

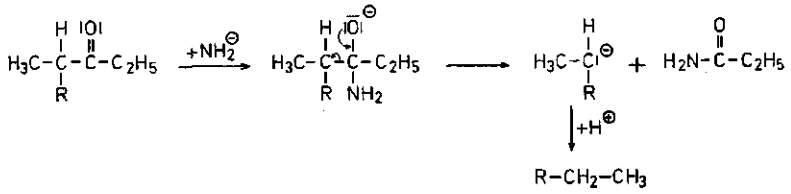
Bij experiment B zien we dan ook dat 2- en 4-(3-oxo-2-pentyl)-6-ethoxypyridine ((12) en (13)) worden gevormd, waarbij meer van het 2- dan van het 4-isomeer ontstaat. Daarnaast wordt veel 2-amino-6-ethoxypyridine (2) gevormd, waarschijnlijk door een AE-reactie van het amide met (1) en door additie van ammoniak aan (4). Het vrijwel afwezig zijn van 4-amino-2-ethoxypyridine (3) vindt zijn verklaring in de zeer lage kaliumamideconcentratie gedurende de reactie, waardoor nagenoeg geen additie van amide aan (4) plaatsvindt, welke additie minder specifiek verloopt en tot de vorming van (3) naast (2) leidt (zie schema 4.3.).



SCHEMA 4.3.

Aangezien de aminering volgens Werkwijze 2 (zie 2.2.2.) moeilijk reproduceerbaar is uit te voeren werd (1) ook volgens Werkwijze 1 (zie 2.2.1.) in reactie

gebracht, zoals weergegeven in tabel 2 bij experiment A. Hier blijkt dat bij de hoge concentratie van het kaliumamide ook 4-amino-2-ethoxypyridine (3) wordt gevormd en tevens dat de opbrengsten van de vangprodukten (12) en (13) iets teruglopen. Beide uitkomsten worden verklaard doordat hier meer additie van het amide-ion aan de didehydroverbinding (4) plaatsvindt. Tevens is gebleken dat onder deze omstandigheden een afbraak van de 3-oxo-2-pentylgroep in (12) en (13) optreedt tot een ethylgroep. Vermoedelijk vindt dit plaats door een aanval van amide op het carbonylkoolstofatoom, waarna propion amide wordt afgesplitst (zie schema 4.4.).



SCHEMA 4.4.

Deze nevenreactie werkt vooral storend bij de kwantitatieve analyse van de reactiemengsels, omdat er twee produkten extra worden gevormd nl. 2- en 4 ethyl-6-ethoxypyridine, hetgeen de gaschromatografische analyse bemoeilijkt.

4.3.2.2. Aminering van 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine ((1) en (7)) met kaliumthiofenolaat als didehydrovanger

De resultaten van de amineringen van 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine ((1) en (7)) met kaliumthiofenolaat als didehydrovanger zijn vermeld in tabel 2 als de experimenten E, F en H.

Bij de blanco-experimenten (zie tabel 2: experimenten G en I) werden geen andere reactieprodukten gevonden dan difenyldisulfide. Daarnaast werd alleen de uitgangsstof aangetoond, zodat met het fenylthio-anion kennelijk geen normale substitutie (AE) plaatsvindt.

Het difenyldisulfide, aanwezig in alle reactiemengsels verkregen uit reacties, waarbij thiofenol werd gebruikt, ontstaat vermoedelijk bij het opwerken in alkalisch milieu en stoort de gaschromatografische opbrengstbepaling van 2-ethoxy-4-fenylthiopyridine (18), waardoor de cijfers vermeld in tabel 2 voor deze verbinding minder betrouwbaar zijn.

Een analogon van de in het vorige hoofdstuk vermelde omzetting (zie 3.5.3.4.) van 4-fenylthiopyridine in 4-aminopyridine wordt niet gevonden bij behandeling van 2-ethoxy-6-fenylthiopyridine (17) en van 2-ethoxy-4-fenylthiopyridine (18) met kaliumamide in aanwezigheid van kaliumthiofenolaat.

Bij beschouwing van de resultaten valt het op dat de verhouding van de produkten 2-ethoxy-6-fenylthiopyridine (17) en 2-ethoxy-4-fenylthiopyridine (18) gevormd bij E en H, maar ook bij F, uitgevoerd bij ongeveer tienmaal zo grote verdunning, nagenoeg gelijk is. De relatief grotere opbrengst van (18) in experiment E is wellicht niet significant. De betrekkelijk constante verhouding

van de vangprodukten (17) en (18) bij aminering van verschillende substraten ((1) en (7)) èn bij verschillende concentraties bij de aminering van (1) kan als een aanwijzing worden beschouwd voor het optreden van 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine als intermediair. Dat uit 2-broom-6-ethoxypyridine (1) meer 2-amino-6-ethoxypyridine (2) wordt gevormd dan uit 2-jood-6-ethoxypyridine (7) laat zich verklaren door een grotere bijdrage van de omzetting volgens een AE-reactie met kaliumamide van (1) dan van (7) aan te nemen.

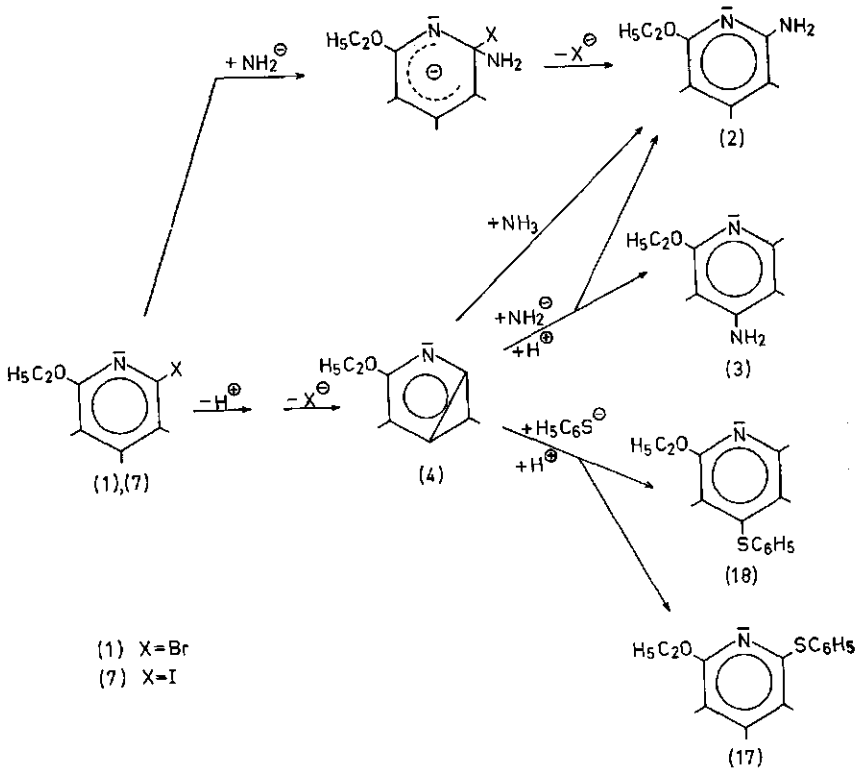
Van elk der verbindingen waarvan verondersteld wordt dat zij uitsluitend ontstaan door additie van de diverse nucleofielen aan 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine (4), te weten 4-amino-2-ethoxypyridine (3), 2-ethoxy-6-fenylthiopyridine (17) en 2-ethoxy-4-fenylthiopyridine (18), wordt in experiment H ongeveer 1,5 maal zoveel gevormd als in experiment E. Dit is nogmaals een aanwijzing, dat de amineringen van 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine ((1) en (7)) voor een belangrijk deel verlopen via het tussenprodukt (4). Hierbij blijkt tevens dat bij de aminering van (7) 1,5 maal zoveel van het substraat via (4) reageert als bij de aminering van (1).

In hoeverre bij de reactie van 2-jood-6-ethoxypyridine (7) met kaliumamide nog een AE-reactie optreedt, is moeilijk te zeggen, maar in ieder geval zal dit een minder grote bijdrage zijn dan bij de reactie van 2-broom-6-ethoxypyridine (1) gezien de verhouding tussen 2- en 4-amino-6-ethoxypyridine ((2) en (3)) gevormd in de experimenten E en H.

Vergelijking van de experimenten E en F van tabel 2 toont aan dat bij grotere verdunning de additie van het fenylthio-anion belangrijker wordt, terwijl die van het amide-ion, gezien de zeer lage opbrengst van 4-amino-2-ethoxypyridine (3), vrijwel volledig verdwijnt. De vorming van 2-amino-6-ethoxypyridine (2) vindt bij deze lage concentraties plaats door een AE-reactie van amideionen met het substraat en door additie van ammoniak aan de didehydroverbinding (4).

Schema 4.5. geeft een overzicht van de reacties welke plaatsvinden bij de aminering van (1) en (7) in aanwezigheid van thiofenol als didehydrovanger.

Waarom bij de aminering zonder didehydrovanger van 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine ((1) en (7)) (zie 4.2.) 2- en 4-amino-6-ethoxypyridine ((2) en (3)) in ongeveer gelijke verhouding verkregen worden, is volgens het hiervoor beschreven model niet helemaal duidelijk. Het zou kunnen, dat bij de aminering van 2-jood-6-ethoxypyridine (7) door een grotere vormingssnelheid van 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine (4), waardoor het kaliumamide wordt weggenomen, meer additie van ammoniak aan (4) plaatsvindt, dan bij de aminering van 2-broom-6-ethoxypyridine (1), waardoor de extra vorming van 2-amino-6-ethoxypyridine door de AE-reactie bij (1) wordt gecompenseerd. Bij de interpretatie van deze processen, waarbij verondersteld wordt dat bij lage kaliumamideconcentraties de additie van ammoniak aan het gevormde didehydro-intermediair de additie door amide-ionen gaat overheersen, wordt van de gedachte uitgegaan, dat de omzetting van het didehydro-intermediair 'diffusie gecontroleerd' is. De amide-ionen in de buurt van het substraat worden weggenomen bij de vorming van het didehydro-intermediair en dit reageert zo



SCHEMA 4.5.

snel verder, dat bij de lage amideconcentraties de botsingskans met een nieuw aangevoerd amide-ion uit het milieu zeer klein is. Dit geldt vooral als de vorming van het didehydro-intermediair zo vlug verloopt, dat de omzetting volledig is, voordat algehele menging heeft plaatsgevonden. Of dit inderdaad het geval is, kan uit de verrichte waarnemingen niet worden nagegaan.

4.3.2.3. Aminering van 2-broom-6-ethoxypyridine (1) met kaliumfenolaat als didehydrovanger

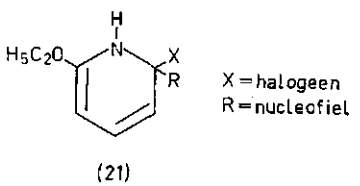
De uitkomsten van de reacties van 2-broom-6-ethoxypyridine (1) met kaliumamide in aanwezigheid van het fenoxy-anion als didehydrovanger (zie tabel 2, experimenten J en K) zijn in overeenstemming met het in de voorgaande paragrafen opgebouwde model. Door de lage kaliumamideconcentratie wordt in hoofdzaak 2-amino-6-ethoxypyridine (2) gevormd, naast een minimale hoeveelheid 4-amino-2-ethoxypyridine (3). De additie van het fenoxy-anion aan 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine (4) vindt alleen aan C_2 plaats. Deze selectiviteit is in overeenstemming met de lage affiniteit van het fenoxy-anion voor didehydro-intermediairen (HOFFMANN, 1967), waardoor naast 2-ethoxy-6-fenoxypyridine (19) geen 2-ethoxy-4-fenoxypyridine (20) wordt gevormd.

4.3.2.4. Alternatieve mechanismen

Wij zullen nu enige alternatieven voor de hiervoor vermelde mechanismen beschouwen, waarbij de nadruk ligt op de vorming onder invloed van het kaliumamide van die produkten, waarin het halogenide uit het substraat vervangen is door het anion van de didehydrovanger.

Eerst wordt de vorming van de reactieprodukten bezien, waarin deze substituenten op de 2-plaats worden ingevoerd. Deze produkten zouden, naast vorming volgens het reeds beschreven mechanisme via 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine (4), ook op nog twee andere manieren gevormd kunnen worden, te weten door een AE-reactie waarin op de een of andere manier een katalyserende invloed van het kaliumamide mogelijk is en volgens een mechanisme, waarbij 6-ethoxy-2,3-didehydropyridine (5) als intermediair optreedt.

Wat de eerste mogelijkheid betreft kan gedacht worden aan een protonering op het ringstikstofatoom van het in eerste instantie gevormde adduct (21).



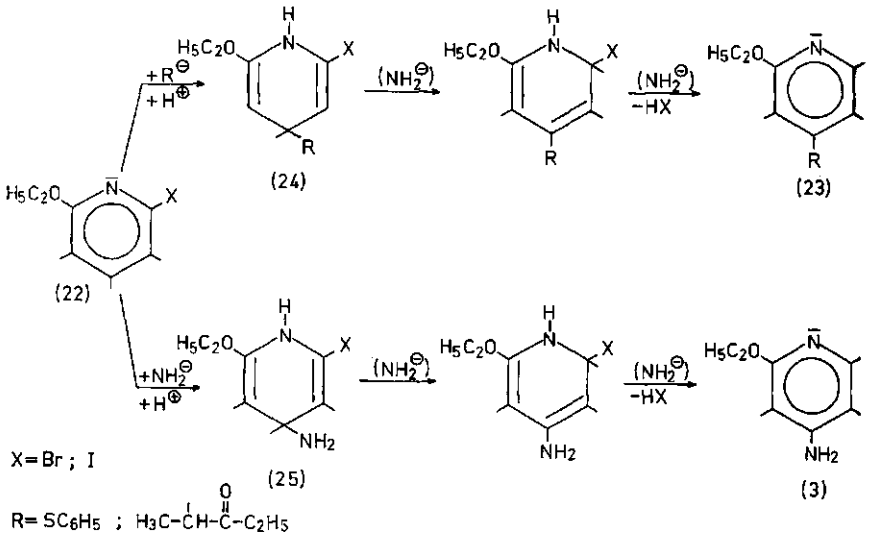
SCHEMA 4.6.

De katalyserende werking van het kaliumamide bestaat dan uit de afsplitsing van het proton van het ringstikstofatoom, waarna het halogeen wordt afgestoten. Als dit mechanisme werkelijk optreedt, is het echter niet te verklaren, waarom in de blanco-experimenten, waar dit adduct ook gevormd zal worden, bij het stoppen van de reacties selectief afsplitsing van het nucleofiel plaatsvindt onder vorming van de uitgangsstof, terwijl het halogeen in het algemeen minstens even gemakkelijk afgesplitst zal kunnen worden uit het adduct (21).

Een reactieverloop via 6-ethoxy-2,3-didehydropyridine (5) als tussenprodukt met eenzijdige additie van het nucleofiel aan C_2 kwam in 4.2. reeds aan de orde; het werd verworpen daar op grond van MO-berekeningen (ADAM e.a., 1969) (5) een weinig stabiel intermediair zou zijn. Bovendien is het bij aminering van andere halogeenpyridinen nooit gelukt het optreden van derivaten van 2,3-didehydropyridine aan te tonen. Een poging om door aminering van 2-broom-3-deutero-6-ethoxypyridine inzicht te verkrijgen in een eventueel optreden van (5) als tussenprodukt mislukte daar de deuteriumuitwisseling in het reactiemilieu sneller verliep dan de omzetting van het substraat in amino-ethoxypyridinen (zie 4.5.).

Voor de invoering van het nucleofiel op de 4-plaats in de pyridinering kan aan een alternatief mechanisme worden gedacht, waarbij het nucleofiel op de 4-plaats van het substraat addeert en mogelijk een proton zich aan het ringstikstofatoom hecht. Onder invloed van het kaliumamide zou een proton van C_4

naar C_2 verhuizen en vervolgens broomwaterstof afgesplitst worden, eventueel weer onder invloed van het kaliumamide. Eenzelfde katalytische invloed moet dan ook optreden bij de vorming van het 4-amino-2-ethoxypyridine (3). In schema 4.7. zijn deze reacties weergegeven.



SCHEMA 4.7.

Het werken bij grotere verdunning blijkt een sterk negatieve invloed te hebben op de vorming van 4-amino-2-ethoxypyridine (3), maar niet op de vorming van 2-ethoxy-4-fenylthiopyridine (18) (in het bovenstaande algemene schema weergegeven met (23); zie gegevens van de experimenten E en F in tabel 2). Het lijkt waarschijnlijk dat beide processen, de vorming van (23) en (3) volgens een zelfde kinetisch patroon verlopen, waarbij vermoedelijk de eerste stap, dus de vorming van de adducten (24) en (25) snelheidsbepalend is, aangezien hierbij het aromatisch karakter van de pyridinering verloren gaat. Verdunning heeft dan echter geen invloed op de verhouding waarin (23) en (3) gevormd worden, zodat het mechanisme weergegeven in schema 4.7. als onwaarschijnlijk verworpen moet worden.

4.4. AMINERING VAN 2-BROOM- EN 2-JOOD-6-ETHOXYPYRIDINE ((1) EN (7)) BIJ DIVERSE BEGINCONCENTRATIES VAN HET KALIUMAMIDE

Bij de experimenten beschreven in 4.3. bleek bij reacties uitgevoerd met een lage concentratie van het kaliumamide in aanwezigheid van didehydrovangers slechts zeer weinig 4-amino-2-ethoxypyridine (3) gevormd te worden (tabel 2; experimenten B, F en J). In verband hiermee werden een serie amineringS-

TABEL 3. Aminering van 2-broom-6-ethoxypyridine (1) en 2-jood-6-ethoxypyridine (7) met verschillende beginconcentraties kaliumamide in vloeibare ammoniak bij -33° (4 mmol KNH_2 per mmol substraat)

Substraat	Beginconcentratie KNH_2 (mol/l)	Opbrengst (%)		(2):(3)
		2-Amino-6-ethoxypyridine (2)	4-Amino-2-ethoxypyridine (3)	
(1)	1,0	70–75	12–13	5,8:1
(1)	0,30	67–71	14–16	4,6:1
(1)	0,10	68–72	14–16	4,7:1
(1)	0,04	68–72	10–11	6,7:1
(1)	0,03	73–78	9–10	8,0:1
(1)	0,02	76–81	7–8	10,5:1
(7)	0,30	57–62	12–13	4,8:1
(7)	0,02	niet bepaald	niet bepaald	~ 15:1

experimenten uitgevoerd bij afwezigheid van didehydrovangers met verschillende beginconcentraties van het kaliumamide.

Het blijkt dat bij deze experimenten (zie tabel 3) ook een daling van de opbrengst van 4-amino-2-ethoxypyridine (3) wordt waargenomen bij verlaging van de kaliumamideconcentratie. Deze daling is niet zo sterk als waargenomen bij de experimenten B, F en J vermeld in tabel 2. Deze experimenten zijn niet zonder meer vergelijkbaar met die van tabel 3, aangezien de experimenten B en F werden uitgevoerd volgens Werkwijze 2 (zie 2.2.2.), zodat steeds een zéér lage kaliumamideconcentratie aanwezig was en bij experiment F werd gewerkt met een kleinere overmaat kaliumamide, zodat tijdens de omzetting de kaliumamideconcentratie sneller afnam.

Deze experimenten bevestigen de hypothese vermeld in 4.3.2.1., nl. een meer selectieve produktvorming bij lagere kaliumamideconcentraties, doordat dan de additie van ammoniak aan het 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine een belangrijkere bijdrage gaat leveren.

Een dergelijk effect werd waargenomen voor de additie van ammoniak en amide-ionen aan 4-chloor-1,2-didehydrobenzeen (BUNNETT en KIM, 1973).

Waarom in het experiment met een 1 molair kaliumamide-oplossing een kleine stijging van de (2):(3) verhouding wordt gevonden ten opzichte van het experiment met een 0,30 molair kaliumamide-oplossing is niet geheel duidelijk. Mogelijk is er hier sprake van een verzadigseffect voor de additie van amide-ionen aan het 2,4-didehydro-intermediair (4), terwijl de AE-reactie op de 2-plaats relatief belangrijker gaat worden bij de stijgende amideconcentratie. Dit is mogelijk, aangezien de vorming van het 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine (4) een reactie is, waarbij de amideconcentratie in de snelheidsvergelijking in de eerste orde staat (HOFFMANN, 1967). Bij de AE-reactie komt de amideconcentratie in de snelheidsvergelijking waarschijnlijk in een hogere dan de eerste orde voor, aangezien complexen als (26) (zie schema 4.8.) mogelijk bij deze omzetting een rol spelen (SHEPHERD en FEDRICK, 1965).

Retentietijden (min): 2-ethoxypyridine (9) 1,2; (1) 4,1; (2) 6,1 en 4-amino-2-ethoxypyridine (3) 12,0.

Alle verbindingen werden geïdentificeerd volgens 2.3..

4.7.1.3. Synthese van de uitgangsverbindingen

2-Broom-6-ethoxypyridine (1) werd gesynthetiseerd uit 2,6-dibroompyridine volgens het voorschrift van VAN DER PLAS e.a. (1965).

2-Chloor-6-ethoxypyridine (6) werd verkregen door 2,6-dichloorpyridine met een oplossing van natriumethanolaat in ethanol (mol. verhouding: 1:1,1:10) in dichtgesmolten buizen gedurende 7 uur op 120° te verhitten. Het reactiemengsel werd opgewerkt zoals voor 2-broom-6-ethoxypyridine (1) werd beschreven (VAN DER PLAS e.a., 1965). Kpt.: 84–85°/16 mm. Rendement: 65–70%.

Elementairanalyse: Gevonden : C 53,2 ; H 5,4
Berekend voor C_7H_8ClNO (M 157,60): C 53,34; H 5,12.

Voor de synthese van 2-jood-6-ethoxypyridine (7) werd het voorschrift van KAMMINGA (1943) voor de bereiding van 2-joodpyridine in gewijzigde vorm toegepast. Aan een kokende suspensie van 29 g kaliumjodide in 6 ml azijnzuur werd onder roeren in een 0,5 uur 10,4 g 2-amino-6-ethoxypyridine, opgelost in 18 ml azijnzuur, en 5,6 g natriumnitriet, in 13 ml water, gelijktijdig toegedruppeld. Na 0,5 uur werd het reactiemengsel afgekoeld. De oplossing werd alkalisch gemaakt en met stoom gedestilleerd. Het verkregen produkt werd gezuiverd met kolomchromatografie (silicagel als vaste fase en chloroform/benzeen (4:1) als loopvloeistof).

Kpt. (7): 98–98,5°/1 mm; n_D^{20} 1,589. Rendement: 15–20%.

Elementairanalyse: Gevonden : C 33,7 ; H 3,3
Berekend voor C_7H_8INO (M 249,06): C 33,76; H 3,24.

4.7.1.4. Synthese van de referentieverbindingen

2-Amino-6-ethoxypyridine (2) werd gesynthetiseerd uit 2-amino-6-broompyridine volgens het voorschrift van DEN HERTOG en WIBAUT (1936). 4-Amino-2-ethoxypyridine (3) werd bereid door reductie van 2-ethoxy-4-nitropyridine-N-oxide (DEN HERTOG e.a., 1951).

4-Ethoxy-2-methylpyrimidine (8) werd gesynthetiseerd door 4-chloor-2-methylpyrimidine gedurende 2 uur te koken met een ruime overmaat natriumethanolaat in ethanol. Na opwerken door stoomdestillatie en extractie van het stoomdestillaat met ether werd gedestilleerd. Kpt.: 78–78,5°/22 mm. Smpt. van het pikraat van (8): 145–147° (uit ethanol).

Elementairanalyse van dit pikraat:
Gevonden : C 42,8 ; H 3,6
Berekend voor $C_{13}H_{13}N_5O_8$ (M 367,27): C 42,51; H 3,57.

4.7.2. *Aminering van 2-chloor-6-ethoxypyridine (6) in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon*

4.7.2.1. Uitvoering

De aminering van (6) in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon werd uitgevoerd volgens Werkwijze 1 (zie 2.2.1. en 2.2.5.). Het blanco-experiment werd uitgevoerd zoals beschreven in 2.2.3. en 2.2.5.. Reactietijden: 48 uur.

4.7.2.2. Analyse

De reactiemengsels werden onderzocht op K 189 (200°, $F_o(N_2)$ 100 ml/min).

In het reactiemengsel van (6) met kaliumamide en het kaliumzout van 3-pentanon werden pieken gevonden voor 4-ethoxy-2-methylpyrimidine (8), (6), 2-amino-6-ethoxypyridine (2), 2-ethoxy-6-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (12) en *trans*-1,3-dicyaan-4-ethyl-1,3-hexadiëen (14).

Retentietijden (min): (8) 1,5; (6) 2,2; (2) 4,3; (12) 7,3 en (14) 10,0.

Daarnaast bevatte het reactiemengsel nog een aantal kleine pieken met grote retentietijden, welke niet geïdentificeerd konden worden. Er was nog veel uitgangsstof over.

De opbrengst van (12) en (14) werd geschat op resp. 5 en 1 %. Voor identificatie werd (12) geïsoleerd via preparatieve GLC. Het IR-spectrum van (12) was identiek met het spectrum van een authentiek preparaat (zie 4.7.3.3.).

Voor identificatie werd (14) met kolomchromatografie geïsoleerd (silicagel als vaste fase en dichloormethaan als loopvloeistof). De IR- en PMR-spectra van (14) waren identiek met de spectra van deze verbinding verkregen uit de reactie van 2-amino-6-broompyridine met kaliumamide en het kaliumzout van 3-pentanon (zie 6.5.2.2.2. en 6.5.2.3.2.). In het reactiemengsel van het blanco-experiment werd naast de uitgangsstof ongeveer 5% (12) gaschromatografisch aangetoond.

4.7.3. *Aminering van 2-broom-6-ethoxypyridine (1) in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon*

4.7.3.1. Uitvoering

Experiment A (tabel 2) werd uitgevoerd volgens Werkwijze 1 (2.2.1. en 2.2.5.). In afwijking van dit algemene voorschrift werd gewerkt in 60 ml ammoniak met 6 mmol 3-pentanon per mmol substraat. Het na opwerken verkregen reactiemengsel werd opgelost in ether en geëxtraheerd met 4N zoutzuur. De resterende etheroplossing werd gedestilleerd (residu R_1). De zoutzuurextracten werden geneutraliseerd tot pH 3 met natriumbicarbonaat en geëxtraheerd met ether. De ether werd gedestilleerd (residu R_2). De resterende waterlaag werd met geconc. natriumhydroxide-oplossing sterk alkalisch gemaakt en weer geëxtraheerd met ether. De ether werd afgedestilleerd (residu R_3).

De experimenten B en C werden uitgevoerd zoals in tabel 2 werd aangegeven.

4.7.3.2. Gaschromatografische analyse

4.7.3.2.1. Experiment A

Fractie R_1 werd onderzocht op K 189 (170°, $F_o(H_2)$ 100 ml/min). R_1 bevatte slechts 2-broom-6-ethoxypyridine (1). De hoeveelheid werd bepaald met 2-ethoxy-6-(3-oxo-2-pentyl)-pyridine (12) als marker. Retentietijden (min): (1) 6,0 en (12) 17,5.

Fractie R_2 en R_3 werden op K 189 (190°, $F_o(H_2)$ 100 ml/min) onderzocht. R_2 bevatte (12), 2-ethoxy-4-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (13) en vermoedelijk een kleine hoeveelheid 2-ethoxy-6-ethylpyridine (29).

R_3 bevatte 2- en 4-amino-6-ethoxypyridine ((2) en (3)).

De opbrengsten van (12) en (13) in R_2 werden bepaald met (2) als marker en van (2) en (3) in R_3 met (13) als marker. De resultaten werden vermeld in tabel 2.

Retentietijden (min): (29) 1,7; (2) 5,2; (3) 9,8; (12) 9,2 en (13) 15,0. Van (12) en (13) werd een hoeveelheid geïsoleerd via preparatieve GLC met K 137 (200°, $F_o(H_2)$ 500 ml/min). De IR- en PMR-spectra waren identiek met de spectra van authentieke preparaten (zie 4.7.3.3.).

4.7.3.2.2. Experimenten B en C

De opbrengst van de experimenten B en C werd bepaald op K 138 (180°, $F_o(H_2)$ 100 ml/min) door de reactiemengsels op te lossen in alcohol in een maatkolf van geschikte grootte. Evenzo werden in maatkolven ijkmengsels bereid, opgelost in alcohol. Door van de verkregen oplossingen standaard hoeveelheden op gestandaardiseerde wijze te injecteren konden de opbrengsten berekend worden zonder gebruik te maken van een ingewogen ijkstof of marker. Resultaten opgenomen in tabel 2. Het reactiemengsel van experiment B bevatte dezelfde verbindingen als gevonden bij experiment A. De hoeveelheid 4-amino-2-ethoxypyridine (3) was echter te verwaarlozen. Het reactiemengsel C bevatte slechts uitgangsstof (1) en weinig 2-ethoxy-6-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (12).

Retentietijden (min): (1) 5,2; (2) 7,7; (12) 13,5 en (13) 21,0.

4.7.3.3. Synthese van de referentieverbindingen

2-Ethoxy-6-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (12) werd gesynthetiseerd door 75 mmol 2-broom-6-ethoxypyridine (1) gedurende 72 uur te laten reageren met 300 mmol van het kaliumzout van 3-pentanon in 500 ml vloeibare ammoniak bij −33°. Deze oplossing werd bereid als aangegeven in 2.2.3.. Na opwerken van het reactiemengsel (zie 2.1.2.) werd het residu gescheiden door extractie met zoutzuur (zie 4.7.3.1.). De neutrale fractie bevatte (1). De zwak basische fractie bevatte (12). De verkregen olie werd gedestilleerd. Kpt. (12): 126–127°/10 mm; n_D^{20} 1,496. Rendement: 35–40%. Deze synthese is als experiment D opgenomen in tabel 2.

Elementairanalyse: Gevonden : C 69,6 ; H 8,1

Berekend voor $C_{12}H_{17}NO_2$ (M 207,26): C 69,54; H 8,27.

Het IR-spectrum vertoonde o.a. een sterke carbonylabsorptie bij 1715 cm^{-1}. Het PMR-spectrum, opgenomen in tetrachloorkoolstof, vertoonde een karakteristiek beeld van de 3-oxo-2-pentylgroep: een doublet voor de drie protonen aan C_1 (δ 1,35), een quartet voor het proton aan C_2 (δ 3,75), een kwartet voor de twee protonen aan C_4 (δ 2,35) en een triplet voor de drie protonen aan C_5 (δ 0,95). De signalen van de ethoxygroep werden gevonden bij δ 1,35 en 4,30. De pyridineprotonen gaven de volgende signalen, karakteristiek voor een 2,6-digesubstitueerd pyridine: een doublet met verbrede pieken van het 3-proton (δ 6,50; $J_{3,4}$ = 8 cps), een triplet voor het 4-proton (δ 7,45; $J_{4,3}$ = 8 cps en $J_{4,5}$ = 6,5 cps) en een doublet met verbrede pieken voor het 5-proton (δ 6,70; $J_{5,4}$ = 6,5 cps).

2-Ethoxy-4-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (13) werd gesynthetiseerd uitgaande van 2-ethoxy-4-ethylpyridine (30) analoog aan de synthese van 4-fenacylpyridine uit 4-methylpyridine (Osuch en Levine, 1957). Aan een suspensie van 40 mmol natriumamide in 30 ml vloeibare ammoniak werd 40 mmol (30) toegevoegd. Vervolgens werd in 0,5 uur onder roeren 40 mmol methylpropionaat toegedruppeld. Na 1 uur roeren werd de reactie gestopt met 60 mmol ammoniumchloride. Het reactiemengsel werd opgewerkt zoals in 2.1.2. beschreven. Na een gaschromatografische zuivering (K 137 (210°, $F_o(H_2)$ 500 ml/min)) werd de verkregen olie gedestilleerd. Kpt. (13): 136,5–137°/4,5 mm; n_D^{20} 1,501. Rendement: 30–35%.

Elementairanalyse: Gevonden : C 69,4 ; H 8,2

Berekend voor $C_{12}H_{17}NO_2$ (M 207,26): C 69,54; H 8,27.

Het IR-spectrum vertoonde o.a. een sterke carbonylabsorptie bij 1718 cm^{-1}. Het PMR-spectrum is voor de alifatische absorpties vrijwel gelijk aan dat van (12). De ringprotonen vertoonden de volgende absorpties, karakteristiek voor een 2,4-digesubstitueerd pyridine: een doublet voor het 3-proton (δ 6,45; $J_{3,5}$ = 1,5 cps), een dubbel doublet voor het 5-proton (δ 6,55; $J_{5,6}$ = 5,5 cps en $J_{5,3}$ = 1,5 cps) en een doublet voor het 6-proton (δ 7,90; $J_{6,5}$ = 5,5 cps).

4.7.4. *Aminering van 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine in aanwezigheid van kaliumthiofenolaat*

4.7.4.1. Uitvoering

De amineringen van 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine ((1) en (7)) in aanwezigheid van kaliumthiofenolaat en de blanco-experimenten staan vermeld in tabel 2 als de experimenten E tot en met I. De experimenten E en H werden uitgevoerd volgens Werkwijze 1 (zie 2.2.1. en 2.2.5.). Er werd echter gestart met 3 mmol in plaats van 2 mmol kaliumamide per mmol substraat. In experiment F werden dezelfde verhoudingen van de reagentia gebruikt als bij E en H nl.: substraat:kaliumamide:kaliumthiofenolaat = 1:3:8, maar door de reactie uit te voeren met 1 mmol substraat in 150 ml ammoniak werd een beginconcentratie van 0.02 mol/l KNH_2 gerealiseerd.

De blanco-experimenten G en I werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.2.3. en 2.2.5..

De reactiemengsels van de experimenten E, F en H werden opgelost in ether en geëxtraheerd met 4N zoutzuur. De resterende etherfractie werd ingedampt (residu R_1). De zoutzuurfractie werd met geconc. natriumhydroxide-oplossing alkalisch gemaakt en geëxtraheerd met ether. De verkregen etherfractie werd ingedampt (residu R_2).

4.7.4.2. Dunnelaagchromatografische analyse

De fracties R_1 en de reactiemengsels van G en I werden onderzocht met DLC; silicagel als vaste fase en een mengsel van benzeen en cyclohexaan (1:1) als loopvloeistof. De fracties R_1 bevatten 2-ethoxy-6-fenylthiopyridine (17), difenyldisulfide (31) en uitgangsstof. De reactiemengsels van G en I bevatten slechts uitgangsstof en (31). R_f-waarden: (17) 0,54; (1) en (7) 0,64 en (31) 0,95.

De fracties R_2 werden onderzocht met chloroform als loopvloeistof en bevatten 2-amino-6-ethoxypyridine (2), 4-amino-2-ethoxypyridine (3), 2-ethoxy-4-fenylthiopyridine (18) en sporen (31). R_f-waarden: (3) 0,08; (2) 0,36; (18) 0,66 en (31) 0,99.

De structuur van (17) en (18) werd vastgesteld door deze stoffen kolomchromatografisch te isoleren uit de fracties R_1 en R_2 (silicagel als vaste fase en respectievelijk benzeen en chloroform/benzeen (1:1) als loopvloeistof). De IR- en PMR-spectra stemden overeen met die van authentieke preparaten (zie 4.7.4.4.).

4.7.4.3. Gaschromatografische analyse

De diverse fracties R_1 en R_2 (zie 4.7.4.1.) en de reactiemengsels van G en I werden onderzocht op K 240 (225°, $F_o(N_2)$ 30 ml/min). De reeds vermelde samenstellingen van de verschillende fracties (zie 4.7.4.2.) werden bij dit onderzoek eveneens waargenomen.

In de fracties R_1 en R_2 werden de opbrengsten van de aanwezige reactieprodukten bepaald met de ethylester van p-aminobenzoëzuur (32) als marker. De resultaten zijn opgenomen in tabel 2.

Retentietijden (min): (1) 1,1; (2) en (7) 1,5; (3) 2,4; (32) 6,0; (17) 7,7; (31) 10,4 en (18) 10,9.

4.7.4.4. Synthese van de referentieverbindingen

2-Ethoxy-6-fenylthiopyridine (17) werd bereid uit 2-broom-6-ethoxypyridine (1). Aan een oplossing van 10,5 mmol natrium in 15 ml ethanol werd 3,7 ml thiofenol toegevoegd. Aan dit mengsel werd 7,5 mmol (1) toegevoegd. De verkregen oplossing werd gedurende 10 uur op 120° verhit in een dichtgesmolten buis. Het reactiemengsel werd verdund met water en sterk alkalisch gemaakt met geconc. natriumhydroxide-oplossing. Na extractie met ether en destillatie werd een olie verkregen. Kpt. (17): 135–136°/1,0 mm; n_D^{20} 1,605. Rendement: 35–40%.

Elementairanalyse: Gevonden : C 67,2 ; H 5,7
Berekend voor $C_{13}H_{13}NOS$ (M 231,31): C 67,50; H 5,66.

Op identieke wijze werd 2-ethoxy-4-fenylthiopyridine (18) gesynthetiseerd uit 4-broom-2-ethoxypyridine. De verkregen verbinding is een olie; kpt.: 139–140°/0,9 mm; n_D^{20} 1,606. Rendement: 20–25%.

Elementairanalyse: Gevonden : C 67,2 ; H 5,5
Berekend voor $C_{13}H_{13}NOS$ (M 231,31): C 67,50; H 5,66.

4.7.5. *Aminering van 2-broom-6-ethoxypyridine in aanwezigheid van kaliumfenolaat*

4.7.5.1. Uitvoering

De aminering van 2-broom-6-ethoxypyridine (1) met kaliumamide en kaliumfenolaat en het blanco-experiment werden uitgevoerd zoals is aangegeven in tabel 2 bij de experimenten J en K.

4.7.5.2. Gaschromatografische analyse

De reactiemengsels van de experimenten J en K werden kwalitatief onderzocht op K 22 (210°, $F_o(H_2)$ 100 ml/min) en K 189 (200°, $F_o(H_2)$ 80 ml/min). Hierbij werd aangetoond dat in het reactiemengsel van experiment J naast de uitgangsstof (1) veel 2-amino-6-ethoxypyridine (2), slechts zeer weinig 4-amino-2-ethoxypyridine (3) en een redelijke hoeveelheid 2-ethoxy-6-

fenoxypyridine (19) aanwezig waren. 2-Ethoxy-4-fenoxypyridine (20) was niet aanwezig. In het reactiemengsel van het blanco-experiment werd alleen (1) aangetoond.

Retentietijden K 22 (min): (1) 1,0; (2) 2,7; (3) 6,7; (19) 4,5 en (20) 6,5.

Retentietijden K 189 (min): (1) 3,0; (2) 4,1; (3) 7,7; (19) 16,5 en (20) 24,5.

4.7.5.3. Synthese van de referentieverbindingen

2-Ethoxy-6-fenoxypyridine (19) werd gesynthetiseerd uitgaande van 2-broom-6-ethoxypyridine (1). Daartoe werd 40 mmol natrium opgelost in 20 gram fenol. Aan deze oplossing werd 5 mmol (1) toegevoegd. Dit mengsel werd 48 uur op 160° verhit in een dichtgesmolten buis. Het reactiemengsel werd opgenomen in water en na toevoegen van een overmaat geconc. natriumhydroxide-oplossing met stoom gedestilleerd. Na extractie van het destillaat met ether en destillatie werd een olie verkregen. Kpt. (19): 123–125°/1,5 mm; n_D^{20} 1,558. Rendement: 60–65%.

Elementairanalyse: Gevonden : C 71,1 ; H 6,0

Berekend voor $C_{13}H_{13}NO_2$ (M 215,24): C 72,54; H 6,09.

2-Ethoxy-4-fenoxypyridine (20) werd volkomen analoog aan de synthese van (19) bereid uit 4-broom-2-ethoxypyridine. Er werd een olie verkregen. Kpt.: 136–138°/2 mm; n_D^{20} 1,559. Rendement: 55–60%.

Elementairanalyse: Gevonden: C 71,6 : H 6,0

Berekend voor $C_{13}H_{13}NO_2$ (M 215,24): C 72,54; H 6,09.

Beide produkten ((19) en (20)) vertoonden een positieve Beilstein test. Vermoedelijk is in beide gevallen nog onomgezette uitgangsstof aanwezig, wat bevestigd werd door de GLC-analyses (4.7.5.2.). Dit verklaart het te lage koolstofpercentage in deze verbindingen.

4.7.6. *Aminering van gedeutereerd 2-broom-6-ethoxypyridine*

4.7.6.1. Uitvoering

De amineringen van 2-broom-3-deutero-6-ethoxypyridine (27) en 2-broom-6-ethoxypyridine, dat op de 3-, 4- en 5-plaats is gedeutereerd (28), werden uitgevoerd als beschreven in 2.1.1. en 2.1.2., waarbij echter 65 i.p.v. 80 ml vloeibare ammoniak werd gebruikt.

De amineringen van (27) werden uitgevoerd bij –70°, –45° en –33° gedurende respectievelijk 60, 1 en 5 minuten.

De amineringen van (28) werden uitgevoerd bij –50° gedurende 5 en 60 minuten.

4.7.6.2. Analyse

De componenten in de reactiemengsels van de diverse amineringen werden met preparatieve DLC geïsoleerd; silicagel als vaste fase en een mengsel van 92% chloroform en 8% benzeen als loopvloeistof. R_f-waarden: 2-broom-6-ethoxypyridine (1) 0,89; 2-amino-6-ethoxypyridine (2) 0,42 en 4-amino-2-ethoxypyridine (3) 0,05. Uit de reactiemengsels van (27) verkregen bij –70° en –45° konden (1), (2) en (3) geïsoleerd worden. In het reactiemengsel van (27) bij –33° was (1) niet meer aanwezig.

Uit het reactiemengsel van (28) verkregen bij een reactietijd van 5 minuten werd (1) geïsoleerd.

Uit het reactiemengsel van (28) verkregen bij een reactietijd van 60 minuten kon alleen (2) geïsoleerd worden. De PMR-spectra van alle verkregen fracties waren identiek met de spectra van overeenkomstige authentieke preparaten van (1), (2) en (3). Er was dus geen deuterium meer aanwezig in deze fracties.

4.7.6.3. Synthese van de uitgangsverbindingen

Voor de synthese van 2-broom-3-deutero-6-ethoxypyridine (27) werd uitgegaan van 3-amino-2-broom-6-ethoxypyridine (33) (Den Hertog en Jouwersma, 1953). In een mengsel van 5 ml dideuterozwavelzuur en 2,5 ml deuteriumoxide werd 4,6 mmol (33) opgelost. (33)

Werd gediazoteerd bij 0–5° met 4,7 mmol natriumnitriet opgelost in 3,5 ml deuteriumoxide, waarna nog 0,5 uur werd geroerd bij 0°. De verkregen oplossing werd toegedruppeld aan een tot 0° gekoelde oplossing van deuterohypofosforigzuur (30%) in deuteriumoxide. Dit mengsel werd opgewarmd tot kamertemperatuur en daarna nog 2 uur geroerd. Het mengsel werd uitgegoten op ijs en op pH 5 à 6 gebracht met natriumbicarbonaat. Het reactiemengsel werd met stoom gedestilleerd en uit het destillaat werd (27) met ether geëxtraheerd. De olie verkregen na drogen en afdestilleren van de ether werd direct gebruikt voor de amineringen (4.7.6.1.). Rendement: 65–70%.

Het deuterohypofosforigzuur werd bereid door 10 ml van een waterige oplossing van hypofosforigzuur (50%) in vacuum in te dampen bij 40°. Het residu woog 6,3 g. Hieraan werd 10 g deuteriumoxide toegevoegd. Dit mengsel werd 1 etmaal voor gebruik klaargemaakt. Deze synthese werd in dit laboratorium uitgewerkt voor de synthese van 5-broom-4-deutero-3-methylisothiazool (De Bie en Geurtsen, 1968).

Met PMR-spectrometrie werd het deuteriumgehalte bepaald op de 3-plaats in (27) door integratie van de oppervlakken van de signalen voor de diverse waterstofatomen aan de pyridinering en deze te vergelijken met de signalen van de protonen van de methyleengroep. Het deuteriumgehalte aan C_3 was ~ 60%.

Het PMR-spectrum van 2-broom-6-ethoxypyridine (1) vertoont voor de protonen aan de pyridinering de volgende absorpties: H_3, doublet (δ 6,80; $J_{3,4}$ = 7,5 cps); H_4, triplet (δ 7,40; $J_{4,3}$ = 7,5 cps en $J_{4,5}$ = 8,0 cps) en H_5, doublet (δ 6,50; $J_{5,4}$ = 8 cps). In het PMR-spectrum van (27) zakt het H_3 signaal in en verschijnt over het H_4 signaal een doublet met een koppelingsconstante van 8 cps ($J_{4,5}$).

Het op de 3-, 4- en 5-plaats gedeutereerde 2-broom-6-ethoxypyridine werd bereid uit 4-amino-2-broom-6-ethoxypyridine (34) (Pieterse, 1962). Deze synthese komt overeen met die van (27). Er werd 4,6 mmol (34) opgelost in 9 ml dideuterozwavelzuur en 1,5 ml deuteriumoxide. Dit mengsel werd gekoeld tot –10° en gediazoteerd door toevoegen van 4,8 mmol vast natriumnitriet onder roeren. Na 30 min. bij –10° werd 9,2 g deuterohypofosforigzuur (50%) in deuteriumoxide toegedruppeld in 15 min.. Na nog eens 30 min. bij –10° werd in 1 uur opgewarmd tot kamertemp.. Opwerking: zie synthese van (27). Het produkt werd gezuiverd door kolomchromatografie (silicagel als vaste fase en ether als loopvloeistof). Rendement: 35–40%.

Het deuteriumgehalte in (28) werd bepaald door een PMR-spectrum op te nemen.

Resultaat: 3-plaats ~ 5% D; 4-plaats ~ 50% D en 5-plaats ~ 90% D.

5. EXPERIMENTEN OVER DE AMINERING VAN 3-GESUBSTITUEERDE 2-BROOM-6-ETHOXYPYRIDINEN MET KALIUMAMIDE AL DAN NIET IN AANWEZIGHEID VAN EEN DIDEHYDROVANGER

5.1. Inleiding

De resultaten verkregen bij de aminering van 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine ((1) en (2)) vermeld in hoofdstuk 4, waren aanleiding om de vraag te stellen of bij andere substraten en zo ja, welke, 2,4-didehydropyridinederivaten als tussenprodukten zouden kunnen optreden. In de eerste plaats werd nagegaan of het invoeren van bepaalde substituenten in 2-broom-6-ethoxypyridine op de 3-plaats invloed op het reactiemechanisme heeft en of substituenteffecten bij de additie aan een eventueel gevormd 2,4-didehydropyridinederivaat tengevolge van de aanwezigheid van deze substituenten zijn waar te nemen.

Onderzocht werden 2-broom-6-ethoxy-3-fluorpyridine (3), 2-broom-3,6-diethoxypyridine (4) en 2-broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (5), waarin de extra substituenten respectievelijk een sterk —I-effect, een middelmatig —I-effect en een zwak (—)I-effect hebben, naast bij alle drie een groot +M-effect. Dientengevolge zullen deze substituenten additie van nucleofielen op de 2- en de 4-plaats in (3), (4) en (5) tegenwerken. De afsplitsing van het proton op de 4-plaats zal echter door de substituenten met een vrij groot —I-effect, nl. fluor en ethoxy, gemakkelijker plaatsvinden dan bij 2-broom-6-ethoxypyridine.

De mechanismen van de gevonden omzettingen zullen, vooral voor wat de aminering van 2-broom-6-ethoxy-3-fluorpyridine (3) betreft, meer uitvoerig in hoofdstuk 8 aan de orde komen.

5.2. Aminering van 3-gesubstitueerde 2-broom-6-ethoxypyridinen

De amineringen van 2-broom-6-ethoxy-3-fluorpyridine (3), 2-broom-3,6-diethoxypyridine (4) en 2-broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (5) met kaliumamide in vloeibare ammoniak werden uitgevoerd volgens de methode beschreven in 2.1.1.. De resultaten worden weergegeven in tabel 4.

De substraten (3), (4) en (5) geven bij aminering reactiemengsels, waarin naast 2-amino- ook 4-aminoderivaten voorkomen en dus overeenkomst vertonen met die verkregen bij de aminering van 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine ((1) en (2)).

De aminering van 2-broom-6-ethoxy-3-fluorpyridine (3) gaf weinig 4-amino-6-ethoxy-3-fluorpyridine (6), naast veel 2-amino-6-ethoxy-3-fluorpyridine (7). Bij deze reactie werden een tweetal nevenprodukten gevormd, welke nog niet geïdentificeerd werden. De opbrengst van deze verbindingen ligt in de orde van 1 tot 2%.

TABEL 4. Aminering van 3-gesubstitueerde 2-broom-6-ethoxypyridinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij –33°

Substituent R		Reactietijd (uur)	Beginconcentratie KNH_2 (mol/l)	Reactieprodukten (%)	
				2-Amino-3-R-6-ethoxypyridine	4-Amino-3-R-6-ethoxypyridine
F	(3)	10	0,25	50–55	5–10
OC_2H_5	(4)	1,25	0,28	60–65	20–25
OC_2H_5	(4)	1	0,02	90–95	~ 1
$N(CH_3)_2$	(5)	0,5	0,25	23–27	8–12

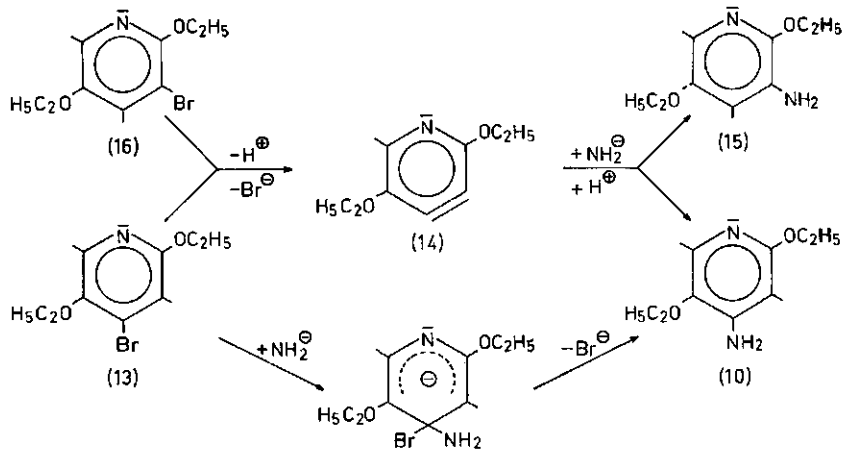
De totale opbrengst bij de aminering van 2-broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (5) was laag. Vermoedelijk ontleden de gevormde produkten, 2- en 4-amino-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine ((8) en (9)), in het reactiemilieu.

De aminering van 2-broom-3,6-diethoxypyridine (4) werd bij kaliumamideconcentraties van 0,28 en 0,02 mol/l uitgevoerd. Bij verlaging van de kaliumamideconcentratie werd een sterke afname van de vorming van 4-amino-3,6-diethoxypyridine (10) waargenomen, naast een stijging van de gevormde hoeveelheid 2-amino-3,6-diethoxypyridine (11).

Een zelfde verschijnsel werd ook gevonden bij de aminering van 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine ((1) en (2)) (zie 4.4.). De invloed van de kaliumamideconcentratie op de samenstelling van de reactiemengsels blijkt bij de aminering van 2-broom-3,6-diethoxypyridine (4) echter groter. Het lijkt een aanwijzing dat deze aminering voor een belangrijk deel verloopt via 3,6-diethoxy-2,4-didehydropyridine (12) als tussenprodukt. Bij lage kaliumamideconcentratie vindt hoofdzakelijk een selectieve additie van ammoniak aan (12) plaats onder vorming van 2-amino-3,6-diethoxypyridine (11). Bij hoge kaliumamideconcentratie zal de additie van het weinig selectieve amide-ion naar voren komen, waardoor meer 4-amino-3,6-diethoxypyridine (10) gevormd wordt (zie 4.4.).

De vorming van 4-amino-3,6-diethoxypyridine (10) uit 2-broom-3,6-diethoxypyridine (4) volgens een mechanisme, waarbij eerst een broomverhuizing optreedt tot 4-broom-2,5-diethoxypyridine (13), gevolgd door een aminering via 2,5-diethoxy-3,4-didehydropyridine (14) kon worden uitgesloten door (13) te synthetiseren en deze stof met kaliumamide in vloeibare ammoniak te laten reageren. Hierbij werd 8–12% 4-amino-2,5-diethoxypyridine (= 4-amino-3,6-diethoxypyridine) (10) en 45–50% 3-amino-2,5-diethoxypyridine (15) gevormd. Ook bij de aminering van 3-broom-2,5-diethoxypyridine (16) werd een mengsel van de 4- en de 3-aminoverbinding gevormd, nl. 1–5% (10) en 70–75% (15). Bij de aminering van zowel (13) als (16) is 3-amino-2,5-diëthoxypyridine (15) het hoofdprodukt. Hieruit blijkt, dat een broomverhuizing geen verklaring is voor de vorming van (10) bij de aminering van (4).

Het lijkt waarschijnlijk dat de amineringen van (13) en (16) beide via 2,5-diethoxy-3,4-didehydropyridine (14) als tussenprodukt verlopen. Daarnaast treedt bij één van deze amineringen of misschien bij beide een normale substitutiereactie (AE) op, waardoor het verschil in de verhouding van de produkten (10) en (15) bij deze reacties wordt verklaard. Het lijkt waarschijnlijk, dat in ieder geval de aminering van 4-broom-2,5-diethoxypyridine (13) gedeeltelijk volgens een substitutiereactie verloopt daar in het algemeen de 4-plaats in de pyridinering beter toegankelijk is voor nucleofiele substitutie dan de 3-plaats. Daarom wordt aangenomen dat de produktverhouding verkregen bij de aminering van 3-broom-2,5-diethoxypyridine (16) de additieverhouding aan de extra binding in 2,5-diethoxy-3,4-didehydropyridine (14) het best benadert.



SCHEMA 5.1.

De verhouding (15):(10) verkregen bij additie aan (14) is dan 24:1. Bij additie aan 3,4-didehydropyridine wordt een verhouding van 3-aminopyridine: 4-aminopyridine gevonden van 1:2 (PIETERSE, 1962; MARTENS en DEN HERTOG, 1964). Het blijkt dus, dat de ethoxygroepen op de 2- en de 5-plaats een verschillend effect hebben op de additie aan de extra binding in 2,5-diethoxy-3,4-didehydropyridine (14). De ethoxygroep op de 2-plaats richt kennelijk veel minder sterk dan de ethoxygroep op de 5-plaats. Mogelijk is dit een gevolg van de mesomere interactie van de ethoxygroep op de 2-plaats met het ringstikstofatoom. Een dergelijke invloed van mesomere wisselwerking met het ringstikstofatoom op het richteffect van een substituent bij addities aan didehydropyridinen werd reeds eerder waargenomen (VAN DER DOES en DEN HERTOG, 1972).

5.3. AMINERING VAN 3-GESUBSTITUEERDE 2-BROOM-6-ETHOXYPYRIDINEN IN AANWEZIGHEID VAN EEN DIDEHYDROVANGER

De resultaten van de amineringen van 2-broom-6-ethoxy-3-fluorpyridine (3), 2-broom-3,6-diethoxypyridine (4) en 2-broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (5) (zie tabel 4) waren aanleiding om deze experimenten uit te voeren in aanwezigheid van een didehydrovanger om na te gaan of hierbij 3-gesubstitueerde 6-ethoxy-2,4-didehydropyridinen als tussenprodukten optreden.

De experimenten werden uitgevoerd volgens Werkwijze 1 (zie 2.2.1.) en gaven de volgende resultaten.

5.3.1. *2-Broom-6-ethoxy-3-fluorpyridine (3)*

De aminering van 2-broom-6-ethoxy-3-fluorpyridine (3) werd onderzocht met kaliumthiofenolaat als didehydrovanger. Het blanco-experiment gaf als enige reactieprodukt difenyldisulfide (17) naast onomgezet uitgangsmateriaal.

De reactie van (3) met kaliumamide en kaliumthiofenolaat leverde naast de reactieprodukten gevonden bij de aminering zonder kaliumthiofenolaat en (17), een produkt, dat in zo'n kleine hoeveelheid werd gevormd, dat het niet gelukte de structuur van deze verbinding vast te stellen. Wel kon massaspectrometrisch het molecuulgewicht van deze verbinding op 249 worden vastgesteld. Dit produkt kan een fenylthio-6-ethoxy-3-fluorpyridine zijn. De gevonden hoeveelheid van deze verbinding is echter zo klein, dat het niet aannemelijk is dat de omzetting van (3) met kaliumamide voor een belangrijk deel verloopt via 6-ethoxy-3-fluor-2,4-didehydropyridine.

5.3.2. *2-Broom-3,6-diethoxypyridine (4)*

Ook bij de aminering van 2-broom-3,6-diethoxypyridine (4) met kaliumamide in vloeibare ammoniak werd kaliumthiofenolaat toegepast als didehydrovanger. In het blanco-experiment werd geen omzetting gevonden.

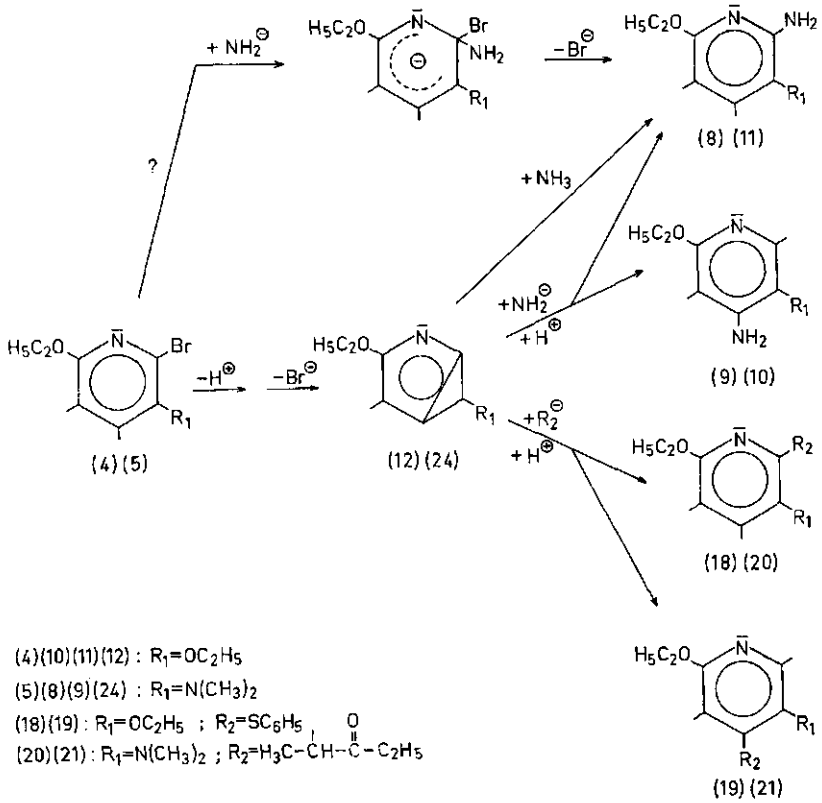
De omzetting van (4) met kaliumamide en kaliumthiofenolaat gaf naast difenyldisulfide (17) een viertal produkten, nl. 2- en 4-amino-3,6-diethoxypyridine ((11) en (10)), welke verbindingen ook bij de aminering zonder kaliumthiofenolaat worden gevormd en bovendien 3,6-diethoxy-2-fenylthiopyridine (18) en 3,6-diethoxy-4-fenylthiopyridine (19).

Hoewel geen nauwkeurige opbrengstbepaling werd uitgevoerd, kon op grond van de gaschromatografische analyse van het reactiemengsel worden vastgesteld, dat de gewichtshoeveelheid van (18) en (19) samen ongeveer de helft is van de gezamenlijke hoeveelheid van (11) en (10). De verhoudingen van (18):(19) en (11):(10) zijn ongeveer 2:1. Het kaliumamide heeft een duidelijk positieve invloed op de vorming van (18) en (19) bij de aminering van 2-broom-3,6-diethoxypyridine (4). Deze resultaten lijken een bevestiging van het in 5.2. uitgesproken vermoeden dat de aminering van (4) voor een belangrijk deel verloopt via 3,6-diethoxy-2,4-didehydropyridine (12) als tussenprodukt. Het is niet uitgesloten dat de vorming van 2-amino-3,6-diethoxypyridine gedeeltelijk plaatsvindt volgens een normale substitutiereactie (AE).

Een en ander is weergegeven in schema 5.2..

5.3.3. *2-Broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (5)*

Bij de aminering van 2-broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (5) werd het kaliumzout van 3-pentanon als didehydrovanger toegepast. Bij het blanco-experiment werd geen omzetting waargenomen. In het reactiemengsel van (5) met kaliumamide en het kaliumzout van 3-pentanon, werden naast 2- en 4-amino-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine ((8) en (9)), ook 3-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-2-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (20) en 3-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-4-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (21) aangetroffen. Tevens werd een tweetal produkten gevonden, waarvan de structuur niet volledig werd vast-



SCHEMA 5.2.

gesteld. Zij hebben beide een moleculairgewicht van 194, hetgeen massaspectrometrisch werd vastgesteld en zijn hoogstwaarschijnlijk afbraakprodukten, ontstaan door inwerking van kaliumamide op (20) en (21), nl. 3-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-2-ethylpyridine (22) en 3-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-4-ethylpyridine (23) (zie schema 4.4.).

Op grond van een kwalitatieve gaschromatografische analyse kon geconcludeerd worden dat aanzienlijk meer van de 'vangprodukten' (20), (21), (22) en (23) wordt gevormd dan van de aminoprodukten (8) en (9). Het lijkt waarschijnlijk dat (8) en (9), gezien de lage stofbalans bij de gewone aminering van 2-broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (5), in het reactiemilieu ontleden. Dit zou verklaren, waarom bij de aminering van (5) in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon meer van de waarschijnlijk stabielere 'vangprodukten' dan van de aminoverbindingen wordt gevonden.

De verhouding van de reactieprodukten (20) en (22) enerzijds en (21) en (23) anderzijds bedraagt ongeveer 1,5:1.

De hiervoor vermelde resultaten tonen aan, dat ook voor de aminering van 2-broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (5) een mechanisme, waar-

bij 3-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-2,4-didehydropyridine (24) als tussenprodukt ontstaat, waarschijnlijk is. Mogelijk verloopt daarnaast ook een normale substitutiereactie (AE) (zie schema 5.2.).

5.4. Samenvatting

Van de in de inleiding van dit hoofdstuk genoemde verbindingen lijkt de aminering van 2-broom-6-ethoxy-3-fluorpyridine (3) volgens een ander mechanisme te verlopen dan de amineringen van 2-broom-3,6-diethoxypyridine (4) en 2-broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (5). De laatste twee verbindingen reageren waarschijnlijk voor een belangrijk deel volgens een mechanisme, waarbij 2,4-didehydropyridinederivaten als tussenprodukten optreden. Op het mechanisme van de aminering van (3) zal in hoofdstuk 8 nog ingegaan worden.

Bij de aminering van 2-broom-3,6-diethoxypyridine wordt relatief meer van het 4-aminoprodukt gevormd, dan bij de omzetting van 2-jood-6-ethoxypyridine, vermoedelijk ten gevolge van een substituenteffect van de ethoxygroep op de 3-plaats. Dit substituenteffect werd niet verder onderzocht.

5.5. Experimenteel gedeelte

5.5.1. *Amineringen*

5.5.1.1. Uitvoering

De amineringen van 2-broom-6-ethoxy-3-fluorpyridine (3), 2-broom-3,6-diethoxypyridine (4), 2-broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (5), 3-broom-2,5-diethoxypyridine (16) en 4-broom-2,5-diethoxypyridine (13) werden uitgevoerd, zoals werd beschreven in 2.1.1. en 2.1.2.. Bij de aminering van (4) werd evenwel gewerkt met 70 ml i.p.v. 80 ml ammoniak. De aminering van (4) werd ook uitgevoerd bij een beginconcentratie van het kaliumamide van 0,02 mol/l door 1 mmol (4) te laten reageren met 4 mmol kaliumamide in 200 ml ammoniak (zie ook tabel 4). De reactietijd bij de amineringen van (13) en (16) was in beide gevallen 15 min..

5.5.1.2. Gaschromatografische analyse

Het reactiemengsel van de aminering van (3) werd gaschromatografisch onderzocht op K 232 (200°, $F_o(N_2)$ 30 ml/min). De opbrengst van 2- en 4-amino-6-ethoxy-3-fluorpyridine ((7) en (6)) werd bepaald met 4-fenyl-2-methylpyrimidine (25) als marker (zie tabel 4). Retentietijden (min): (3) 4,3; (7) 4,9; (6) 13,5 en (25) 22,0. Bij retentietijden van 7,3 en 10,0 min. werden twee pieken waargenomen, welke niet geïdentificeerd konden worden. De opbrengst van deze verbindingen werd geschat op 1 à 2%.

De reactiemengsels van de amineringen van (4), (13) en (16) werden onderzocht op K 197 (180°, $F_o(N_2)$ 60 ml/min). Bij de opbrengstbepaling van 2- en 4-amino-3,6-diethoxypyridine ((11) en (10)) gevormd uit (4) werd 3-amino-2,5-diethoxypyridine (15) als marker gebruikt (zie tabel 4). De opbrengstbepalingen van (10) en (15), in de reactiemengsels van de amineringen van (13) en (16), werden uitgevoerd met (11) als marker.

Resultaten: Aminering van (13): 45–50% (15) en 8–12% (10).
Aminering van (16): 70–75% (15) en 1–5% (10).
Retentietijden (min): (4) 3,0; (13) en (16) 3,3; (11) 4,8; (15) 8,0 en (10) 12,4.

Het reactiemengsel van de aminering van (5) werd geanalyseerd op K 216 (170°, $F_o(N_2)$ 50 ml/min). De opbrengsten van 2- en 4-amino-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine ((8) en (9)) werden bepaald met de ethylester van p-aminobenzoëzuur (26) als marker (zie tabel 4). Retentietijden (min): (8) 4,6; (5) 6,7; (9) 7,9 en (26) 11,4.

5.5.1.3. Isolatie van de reactieprodukten

5.5.1.3.1. Reactieprodukten van de aminering van 2-broom-6-ethoxy-3-fluorpyridine (3)

Het reactiemengsel verkregen bij de aminering van (3) werd gescheiden door kolomchromatografie met silicagel als vaste fase en chloroform als eluens. Hierbij werd 2-amino-6-ethoxy-3-fluorpyridine (7) zuiver verkregen. Smpt.: 32,5–34,0° (uit petroleumether 40–60). Er werd een fractie verkregen waarin, naast (7) en weinig van een niet geïdentificeerd produkt, vrij veel 4-amino-6-ethoxy-3-fluorpyridine (6) aanwezig was. Uit deze fractie werd (6) door preparatieve GLC geïsoleerd op K 216 (140°, $F_o(N_2)$ 60 ml/min). Retentietijden (min): (7) 2,9; onbekende verbinding 4,3 en (6) 5,9. Ook (6) is een vaste verbinding. Smpt.: 85–88° (zonder verdere zuivering).

5.5.1.3.2. Reactieprodukten van de amineringen van 2-, 4- en 5-broom-3,6-diethoxypyridine ((4), (13) en (16))

Uit een reactiemengsel van de aminering van 2-broom-3,6-diethoxypyridine (4) werden 2- en 4-amino-3,6-diethoxypyridine ((11) en (10)) geïsoleerd met kolomchromatografie over silicagel als vaste fase en een mengsel van 75% ethylacetaat en 25% chloroform als loopvloeistof. Het zijn vaste verbindingen. Smpt. (11): 43–45° (uit petroleumether 40–60); smpt. (10): 87–88,5° (uit petroleumether 40–60).

3-Amino-2,5-diethoxypyridine (15) werd geïsoleerd door een reactiemengsel van de aminering van 3-broom-2,5-diethoxypyridine (16) te scheiden met een silicagelkolom als vaste fase en ether als loopvloeistof. Smpt. (15): 59–60° (uit petroleumether 40–60).

5.5.1.3.3. Reactieprodukten van de aminering van 2-broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (5)

Het reactiemengsel van de aminering van (5) werd gescheiden met preparatieve DLC (silicagel als vaste fase en chloroform/ethylacetaat (1:1) als loopvloeistof). R_f-waarden van 2- en 4-amino-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine ((8) en (9)) respectievelijk 0,70 en 0,45. (8) Is een vaste verbinding; smpt.: 40–41° (uit petroleumether 40–60). Van (9) werd te weinig verkregen om deze verbinding goed te zuiveren. Het was een dikke olie.

5.5.1.4. Identificatie van de reactieprodukten

Van alle geïsoleerde verbindingen (5.5.1.3.) werden IR-spectra opgenomen. Deze spectra vertoonden alle o.a. karakteristieke absorpties voor de aminogroep in de gebieden 3475–3500, 3375–3400 en 1600–1630 cm^{-1}. Tevens werd van alle produkten een massaspectrum opgenomen, waarbij steeds een moleculairion werd gevonden met een m/e-waarde, welke overeen kwam met het verwachte molecuulgewicht. De gegevens van de PMR-spectra, voorzover van belang voor de identificatie van de verbindingen zijn vermeld in tabel 5.

De plaats van de aminogroep in de pyridinering werd toegekend op grond van de gevonden chemische verschuiving voor de pyridineprotonen, daarnaast vertoonden de 2-aminoverbindingen alle een grote koppelingsconstante tussen het 4- en het 5-proton en bij de 4-aminoderivaten werd geen enkele koppeling tussen de pyridineprotonen waargenomen. Bij 5-amino-3,6-diethoxypyridine (15) werd een duidelijke 2,4-koppeling waargenomen.

TABEL 5. PMR-spectra van de reactieprodukten verkregen bij de amineringen van (3), (4), (5), (13) en (16) opgenomen in $CDCl_3$

Verbinding	δ(ppm) (J (cps))										
	H_2	$(J_{2,4})$	$(J_{2,F})$	H_4	$(J_{4,2})$	$(J_{4,5})$	$(J_{4,F})$	H_5	$(J_{5,4})$	$(J_{5,F})$	NH_2
2-NH_2-6-OC_2H_5-3-F-pyridine (7)	–	–	–	7,15	–	(8,5)	(10,0)	5,95	(8,5)	(2,0)	4,5
4-NH_2-6-OC_2H_5-3-F-pyridine (6)	7,80	–	(3,0)	–	–	–	–	6,10	–	(6,5)	4,3
2-NH_2-3,6-$(OC_2H_5)_2$-pyridine (11)	–	–	–	6,90	–	(8,5)	–	5,95	(8,5)	–	4,5
4-NH_2-3,6-$(OC_2H_5)_2$-pyridine (10)	7,45	–	–	–	–	–	–	5,95	–	–	4,3
5-NH_2-3,6-$(OC_2H_5)_2$-pyridine (15)	7,10	(2,5)	–	6,45	(2,5)	–	–	–	–	–	3,8
2-NH_2-3-$N(CH_3)_2$-6-OC_2H_5-pyridine (8)	–	–	–	7,20	–	(8,0)	–	6,00	(8,0)	–	4,6
4-NH_2-3-$N(CH_3)_2$-6-OC_2H_5-pyridine (9)	7,70	–	–	–	–	–	–	5,95	–	–	4,4

5.5.1.5. Synthese van de uitgangsverbindingen

5.5.1.5.1. 2-Broom-6-ethoxy-3-fluorpyridine (3)

Door diazotering van 3-amino-2-broom-6-ethoxypyridine (27) (DEN HERTOG en JOUWERSMA, 1953) werd (3) gesynthetiseerd. Daartoe werd van 7,4 g (27) het tetrafluorboraat bereid; smpt.: 177–179°. Dit werd gesuspendeerd in 250 ml droge ether. Na koelen tot –10° werd in 6 uur 23 g ethylnitriet doorgeleid. Het verkregen 2-broom-6-ethoxypyridine-3-diazoniumtetrafluorboraat (28) werd afgefiltreerd en gewassen met koude ether en petroleumether 100–140. Smpt. (28): 95–97° onder ontleding. Een suspensie van (28) in petroleumether 100–140 werd gedurende 5 uur gekookt. BF_3 en N_2 ontweken. Er ontstond een bruine olie. De petroleumether werd driemaal geëxtraheerd met 100 ml geconc. zoutzuur. Met de zoutzuurextracten werd de bruine olie opgelost. Deze oplossing werd alkalisch gemaakt en met stoom gedestilleerd. Het stoomdestillaat werd met ether geëxtraheerd. Na destillatie werd een olie verkregen. Kpt.: 97–98°/15 mm; n_D^{20} 1,528. Massa- en PMR-spectra bevestigden de vorming van (3). Rendement: 45–50%.

5.5.1.5.2. 2-Broom-3,6-diethoxypyridine (4)

Voor de synthese van (4) werd uitgegaan van 2-broom-3-ethoxy-6-nitropyridine (29) (DEN HERTOG e.a., 1949). Daartoe werd (29) gereduceerd met ijzer en azijnzuur tot 6-amino-2-broom-3-ethoxypyridine (30), zoals beschreven door DEN HERTOG en JOUWERSMA (1953) voor de synthese van 3-amino-2-broom-6-ethoxypyridine. Smpt. (30): 103–104°(uit petroleumether 60–80/benzeen (2:1)). Rendement: 70–75%.

Door (30) te diazoteren in verdund zwavelzuur werd 2-broom-3-ethoxy-6-hydroxypyridine (31) verkregen. Daartoe werd 1 g (30) opgelost in 30 ml zwavelzuur (15%) en bij 0° gediazoteerd met 0,65 g natriumnitriet in 2 ml water. Hierbij sloeg (31) direct neer. De stof werd afgefiltreerd en gewassen met water. Smpt. (31): 164–165° (uit benzeen). Rendement: 65–70%.

Uit (31) werd (4) verkregen door het zilverzout van (31) te behandelen met ethyljodide zoals door PIETERSE (1962) werd beschreven voor de synthese van 2-broom-6-ethoxypyridine. Smpt. (4): 53–55° (uit petroleumether 40–60). Rendement: 75–80%. PMR- en IR-spectra bevestigden de structuur van (4).

Elementairanalyse: Gevonden : C 44,0; H 5,1
Berekend voor $C_9H_{12}BrNO_2$ (M 246,11): C 43,92; H 4,92.

5.5.1.5.3. 4-Broom-2,5-diethoxypyridine (13)

Voor de synthese van (13) werd uitgegaan van 4-broom-3-ethoxypyridine-N-oxide (32) (PIETERSE, 1962). Daartoe werd 1 g (32) opgelost in 2 ml geconc. zwavelzuur. Hieraan werd een mengsel van 1 ml geconc. zwavelzuur en 1,5 ml rokend salpeterzuur toegevoegd, waarna 1,5 uur op 60–65° werd verhit. Na uitgieten op ijs en neutraliseren met natriumbicarbonaat werd een gele vaste stof afgefiltreerd. Dit is 5-ethoxy-4-broom-2-nitropyridine-N-oxide (33). Smpt.: 192–193° (uit ethanol). Rendement: 85–90%.

Met (33) werd een zelfde syntheseweg bewandeld als beschreven in 5.5.1.5.2., waarbij achtereenvolgens werden verkregen 2-amino-, 2-hydroxy- en 2-ethoxy-4-broom-5-ethoxypyridine ((34), (35) en (13)).

Smpt. (34): 95,5–97° (uit petroleumether 60–80/benzeen (4:1)). Rendement: 70–75%.

Smpt. (35): 199–201° (uit ethanol/water (9:1)). Rendement: 75–80%.

Smpt. (13): 32–33° (uit petroleumether 40–60). Rendement: 65–70%.

PMR- en IR-spectra bevestigden de structuur van (13).

Elementairanalyse: Gevonden : C 44,2; H 4,9

Berekend voor $C_9H_{12}BrNO_2$ (M 246,11): C 43,92; H 4,92.

5.5.1.5.4. 3-Broom-2,5-diethoxypyridine (16)

Voor de synthese van (16) werd uitgegaan van 2,3-dibroom-5-nitropyridine (36) (BROWN en BURKE, 1955). Door (36) te reduceren met ijzer en azijnzuur (zie 5.5.1.5.2.) werd 5-amino-2,3-dibroompyridine (37) verkregen. Smpt. (37): 107–109° (uit benzeen/petroleumether 60–80 (4:1)). Rendement: 80–85%.

Uit (37) werd door diazotering 2,3-dibroom-5-hydroxypyridine (38) verkregen. Daartoe werd 1,54 g (37) opgelost in 20 ml zwavelzuur (45%) en gediazoteerd met 0,48 g natriumnitriet in 3 ml water bij 0°. Na 15 minuten op 0° werd opgewarmd tot 25°. Na 1,5 uur werd het mengsel 0,5 uur op 70° verhit. Daarna werd uitgegoten op ijs en de vaste stof afgefiltreerd. De donkerrode stof werd gezuiverd door ontkleuren met norit in koude methanol. Smpt. (38): 193–194° (uit water/methanol (3:1)). Rendement: 45–50%.

Uit (38) werd via het zilverzout met ethyljodide 2,3-dibroom-5-ethoxypyridine (39) verkregen (zie 5.5.1.5.2.). Smpt. (39): 71–72° (uit petroleumether 60–80). Rendement: 55–60%.

Door 4 g (39) met 12 g natriumhydroxide in 80 ml ethanol gedurende 6 uur op 120° te verhitten in dichtgesmolten buizen, werd na stoomdestillatie, extractie met ether en destillatie 3-broom-2,5-diethoxypyridine (16) verkregen. Kpt. (16): 143–145°/14 mm. Smpt. (16): 19–20° (uit petroleumether 40–60). Rendement: 55–60%.

Elementairanalyse: Gevonden : C 44,1; H 5,1

Berekend voor $C_9H_{12}BrNO_2$ (M 246,11): C 43,92; H 4,92.

PMR- en IR-spectra bevestigden de structuur van (16).

5.5.1.5.5. 2-Broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (5)

Voor de synthese van (5) werd uitgegaan van 3-amino-2-broom-6-ethoxypyridine (27) (DEN HERTOG en JOUWERSMA, 1953).

Daartoe werd 5,7 g (27) behandeld met 15 g mierezuur (98%) en 10,5 g formaldehyde (35% in water) gedurende 10 uur bij 100°. Na afkoelen werd alkalisch gemaakt en met ether geëxtraheerd.

Door destillatie werd (5) verkregen. Kpt.: 78–79°/0,15 mm. Rendement: 20–25%. PMR-, IR- en massaspectra bevestigden de structuur van (5).

Elementairanalyse: Gevonden : C 43,6; H 5,3

Berekend voor $C_9H_{13}BrN_2O$ (M 245,13): C 44,10; H 5,35.

5.5.2. *Aminering van 3-gesubstitueerde 2-broom-6-ethoxypyridinen in aanwezigheid van didehydrovangers*

5.5.2.1. Uitvoering

De amineringen van 2-broom-3-fluor-6-ethoxypyridine (3) en 2-broom-3,6-diethoxypyridine (4) werden uitgevoerd in aanwezigheid van kaliumthiofenolaat volgens Werkwijze 1 (zie 2.2.1. en 2.2.5.). De aminering van 2-broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (5) werd op dezelfde manier uitgevoerd echter met het kaliumzout van 3-pentanon als didehydrovanger. Bij alle experimenten was in afwijking van het algemene voorschrift 3 i.p.v. 2 mmol kaliumamide per mmol substraat aanwezig. De reactietijden waren respectievelijk 10; 1,5 en 1 uur.
De blanco-experimenten werden met de overeenkomstige didehydrovangers uitgevoerd, zoals werd beschreven in 2.2.3. en 2.2.5..

5.5.2.2. Gaschromatografische analyse

Bij analyse van de reactiemengsels van de blanco-experimenten werd geen omzetting van het substraat waargenomen. Bij de experimenten met kaliumthiofenolaat werd naast de uitgangsstof ook difenyldisulfide (17) gevonden.

5.5.2.2.1. 2-Broom-6-ethoxy-3-fluorpyridine (3)

Het reactiemengsel, verkregen bij de aminering van (3) in aanwezigheid van kaliumthiofenolaat, werd onderzocht op K 200 (190°, $F_o(N_2)$ 60 ml/min). Naast 2- en 4-amino-6-ethoxy-3-fluorpyridine ((7) en (6)) en difenyldisulfide (17) werd een uiterst kleine hoeveelheid van een ander produkt gevonden. Van deze verbinding kon met moeite voldoende worden geïsoleerd door preparatieve GLC op K 200 voor het opnemen van een massaspectrum. Het massaspectrum vertoonde een piek voor een moleculairion met een m/e-waarde van 249. Dit stemt overeen met een ethoxy-fenylthio-fluorpyridine. De verbinding kon echter niet nader geïdentificeerd worden.

Retentietijden (min): (3) 1,3; (7) 2,4; (6) 6,3; onbekende verbinding 12,0 en (17) 21,0.

5.5.2.2.2. 2-Broom-3,6-diethoxypyridine (4)

Het reactiemengsel van de aminering van (4) in aanwezigheid van kaliumthiofenolaat werd onderzocht op K 200 (210°, $F_o(N_2)$ 60 ml/min). In het reactiemengsel werden naast 2- en 4-amino-3,6-diethoxypyridine ((11) en (10)) en difenyldisulfide (17) nog twee andere produkten gevonden, nl. 2- en 4-fenylthio-3,6-diethoxypyridine ((18) en (19)).

Retentietijden (min): (4) 2,3; (11) 3,4; (10) 7,0; (17) 10,0; (18) 17,5 en (19) 24,5.
De resultaten van deze analyse zijn beschreven in 5.3.2..

5.5.2.2.3. 2-Broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (5)

Het reactiemengsel van de aminering van (5) in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon werd onderzocht op K 216 (185°, $F_o(N_2)$ 60 ml/min). Het reactiemengsel bevatte naast 2- en 4-amino-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine ((8) en (9)) nog een viertal andere verbindingen, nl. 2- en 4-(3-oxo-2-pentyl)-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine ((20) en (21)) en 2- en 4-ethyl-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine ((22) en (23)).

Retentietijden (min): (22) 1,8; (23) 2,6; (5) 4,6; (8) 3,5; (9) 5,8; (20) 7,6 en (21) 10,8.
De resultaten van deze analyse zijn beschreven in 5.3.3..

5.5.2.3. Identificatie van de reactieprodukten

De reactieprodukten verkregen bij de amineringen van (4) en (5) in aanwezigheid van didehydrovangers werden op microschaal via preparatieve GLC geïsoleerd op de hiervoor vermelde kolommen. Van de reactieprodukten werden PMR-, IR- en massaspectra opgenomen.

De reactieprodukten (18) en (19), verkregen uit 2-broom-3,6-diethoxypyridine (4) met kaliumamide en kaliumthiofenolaat, vertoonden beide in de massaspectra een moleculairion-piek bij m/e 275. In het PMR-spectrum van (18), opgenomen in $CDCl_3$, werd een brede piek voor de fenylprotonen waargenomen bij δ 7,2–7,7. Verder vertoonde dit spectrum twee doubletten: δ 6,40 (H_5) en 7,10 (H_4) met een koppelingsconstante van 8,5 cps.

Het PMR-spectrum van (19), opgenomen in $CDCl_3$, vertoonde een vrij scherp signaal voor de fenylprotonen bij δ 7,5 en twee singuletten: δ 6,00 (H_5) en 7,65 (H_2). De PMR-spectra van (18) en (19) vertoonden verder beide de signalen van twee ethoxygroepen. Op grond van deze gegevens werden (18) en (19) respectievelijk geïdentificeerd als 3,6-diethoxy-2-fenylthiopyridine en 3,6-diethoxy-4-fenylthiopyridine. Smpt. (19): 82–85° (ongezuiverd).

De reactieprodukten (20) en (21), verkregen uit 2-broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (5) met kaliumamide en het kaliumzout van 3-pentanon, vertoonden beide in de massaspectra een moleculairion-piek bij m/e 250; belangrijkste fragmentatieprodukt m/e 193, gevormd door afsplitsing van een propionylgroep. De IR-spectra vertoonden carbonylabsorpties bij 1710 cm^{-1}. De PMR-spectra van (20) en (21), in $CDCl_3$, bevatten de karakteristieke absorpties van de 3-oxo-2-pentylgroep (zie 4.7.3.3.) en van de ethoxygroep en een singulet (δ 2,6) van de N,N-dimethylaminogroep. Het PMR-spectrum van (20) vertoonde verder twee doubletten: δ 6,55 (H_5) en 7,50 (H_4) met een koppelingsconstante van 8,5 cps. Het PMR-spectrum van (21) vertoonde nog twee singuletten: δ 6,50 (H_5) en 8,00 (H_2).

Op grond van deze gegevens werden (20) en (21) respectievelijk geïdentificeerd als 3-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-2-(3-oxo-2-pentyl)pyridine en 3-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-4-(3-oxo-2-pentyl)pyridine. Van (22) en (23) werd niet voldoende geïsoleerd om PMR-spectra op te kunnen nemen. De massaspectra van (22) en (23) vertoonden beide een moleculairion-piek met een m/e-waarde van 194. Op grond van dit gegeven, de aanwezigheid van (20) en (21) in het reactiemengsel en de retentietijden van (22) en (23) (zie 5.5.2.2.3.) werd aangenomen dat (22) en (23) respectievelijk 3-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-2-ethylpyridine en 3-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-4-ethylpyridine zijn.

6. EXPERIMENTEN OVER DE AMINERING VAN 5-GESUBSTITUEERDE 2-BROOM-6-ETHOXYPYRIDINEN MET KALIUMAMIDE AL DAN NIET IN AANWEZIGHEID VAN EEN DIDEHYDROVANGER

6.1. Inleiding

Naar aanleiding van de resultaten van de reacties beschreven in hoofdstuk 5 werd besloten eveneens de aminering van 5-gesubstitueerde 2-broom-6-ethoxypyridinen te onderzoeken. Dit is te meer interessant, omdat in dit geval de 5-substituent in een eventueel gevormd 2,4-didehydropyridinederivaat, wellicht meer dan waargenomen bij de 3-gesubstitueerde derivaten, een richteffect op de additie aan de extra binding zou kunnen uitoefenen.

In de onderzochte verbindingen kwamen de fluor-, de ethoxy-, de N,N-dimethylamino- en de aminogroep op de 5-plaats voor.

De aminogroep zal onder de reactieomstandigheden waarschijnlijk een proton verliezen en in de sterk elektronenstuwende, zowel inductief als mesomeer, NH^--groep overgaan.

In dit hoofdstuk zal slechts summier op de reactiemechanismen van de gevonden omzettingen ingegaan worden. Deze zullen, vooral voor wat de aminering van 2-broom-6-ethoxy-5-fluorpyridine (1) betreft, meer uitvoerig in hoofdstuk 8 worden behandeld.

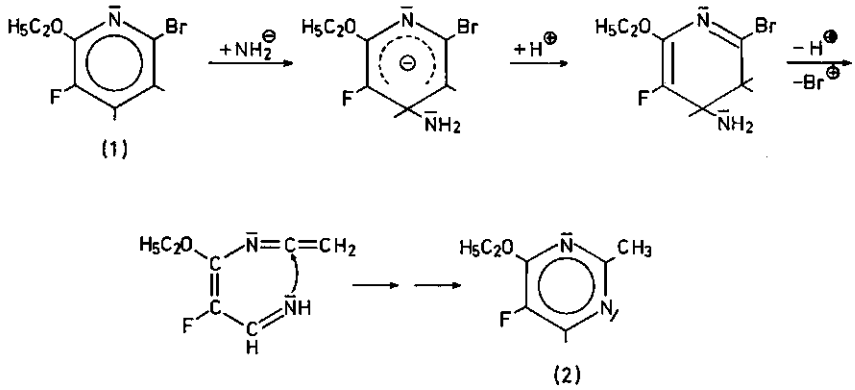
6.2. Aminering van 5-gesubstitueerde 2-broom-6-ethoxypyridinen

6.2.1. *Aminering van 2-broom-6-ethoxy-5-fluorpyridine (1)*

De reactie van 2-broom-6-ethoxy-5-fluorpyridine (1) met kaliumamide in vloeibare ammoniak verloopt uiterst langzaam; de omzetting is na 72 uur nog niet volledig. Hoofdprodukt bij deze reactie is 4-ethoxy-5-fluor-2-methylpyrimidine (2) dat in een rendement van 40–45% wordt gevormd, terwijl nog ~ 5% uitgangsstof over is. Daarnaast konden kleine hoeveelheden 2-amino-6-ethoxy-5-fluorpyridine (3) en 5-amino-2-broom-6-ethoxypyridine (4) worden aangetoond, welke verbindingen voor ongeveer 1% in het reactiemengsel aanwezig waren.

De vorming van (2) verloopt waarschijnlijk volgens het mechanisme door Streef en Den Hertog (1969) voorgesteld voor de aminering van 2-broom-6-fenoxypyridine (zie 1.1.6.1.). De beide andere produkten, (3) en (4), ontstaan vermoedelijk door een normale substitutie (AE) van respectievelijk het broom- en het fluoratoom in de uitgangsstof (1).

De stofbalans van deze reactie is slecht. Vrij veel stof gaat verloren door omzetting tot ondefiniëerbare, hoogmoleculaire produkten.



SCHEMA 6.1.

6.2.2. *Aminering van 5-ethoxy-, 5-N,N-dimethylamino- en 5-amino-2-broom-6-ethoxypyridine ((5), (6) en (4))*

De amineringsreacties van (5), (6) en (4) met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij —33° gaven ieder slechts één produkt en wel een verbinding, waarin het broomatoom op de 2-plaats vervangen is door een aminogroep. Tabel 6 geeft een overzicht van de resultaten verkregen bij deze experimenten.

TABEL 6. Aminering van 5-gesubstitueerde 2-broom-6-ethoxypyridinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij –33°

Substituent R	Reactietijd (uur)	Beginconcentratie KNH_2 (mol/l)	Onomgezette uitgangsstof (%)	2-Amino-5-R-6-ethoxypyridine (%)
OC_2H_5 (5)	4	0,28	–	60–65
$N(CH_3)_2$ (6)	0,16	0,25	–	60–65
NH_2 (4)	72	0,40	20–25	35–40

De vorming van deze produkten kan plaatsvinden volgens een aantal mechanismen, zoals een normale substitutie (AE) van het halogeenatoom of een EA-proces via een 2,3- of 2,4-didehydropyridinederivaat. Door de aminering uit te voeren in aanwezigheid van didehydrovangers is getracht op te helderen volgens welk mechanisme deze reacties verlopen (zie 6.3.).

De aminering van 5-amino-2-broom-6-ethoxypyridine (4) verloopt opvallend traag. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een afsplitsing van een proton uit de aminogroep. In het gevormde anion vindt waarschijnlijk geen afsplitsing van een proton van de ring plaats, zodat een didehydro-intermediair niet gevormd kan worden. Ook zal aan dit anion door het grote +M-effect van de NH^--groep moeilijk additie van een amide-ion aan C_2 plaatsvinden; de normale substitutie verloopt dus traag.

De betrekkelijk lage opbrengst aan 2,5-diamino-6-ethoxypyridine (7) kan verklaard worden door de waargenomen instabiliteit van dit produkt.

6.3. Aminering van 5-gesubstitueerde 2-broom-6-ethoxypyridinen in aanwezigheid van een didehydrovanger

Aangezien de omzetting van 2-broom-6-ethoxy-5-fluorpyridine met kaliumamide in vloeibare ammoniak, gezien het hoofdprodukt van deze reactie, niet verloopt via een didehydropyridinederivaat (zie 6.2.1.) werd deze reactie niet uitgevoerd in aanwezigheid van een didehydrovanger. Achtereenvolgens zullen we de amineringen in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon van 2-broom-5,6-diethoxypyridine (5), 2-broom-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (6) en 5-amino-2-broom-6-ethoxypyridine (4) bespreken.

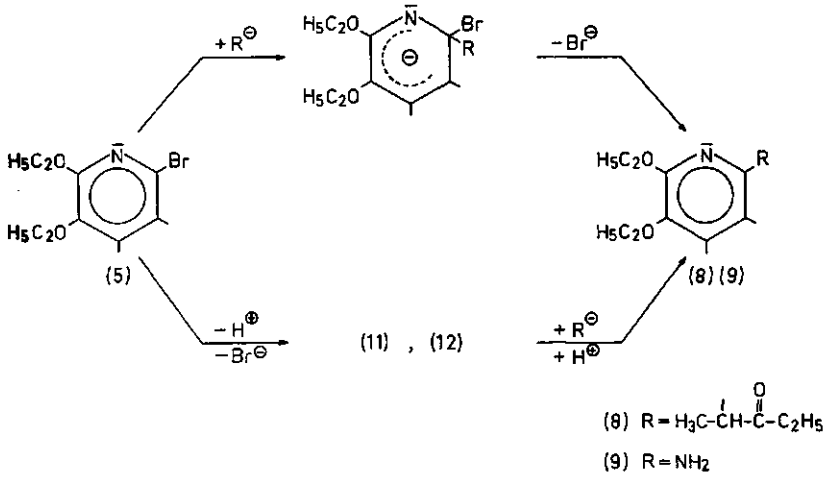
6.3.1. *2-Broom-5,6-diethoxypyridine (5)*

Bij het blanco-experiment van 2-broom-5,6-diethoxypyridine (5) met het kaliumzout van 3-pentanon in vloeibare ammoniak bij —33° treedt een geringe omzetting van het substraat in 5,6-diethoxy-2-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (8) op.

Bij omzetting van (5) volgens Werkwijze 1 (zie 2.2.1.) met kaliumamide en het kaliumzout van 3-pentanon werden naast een hoeveelheid uitgangsstof een viertal reactieprodukten gevonden. Het hoofdprodukt is 2-amino-5,6-diethoxypyridine (9), welke stof ook bij de reactie zonder de didehydrovanger wordt gevormd (zie tabel 6). Daarnaast wordt een hoeveelheid 5,6-diethoxy-2-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (8) gevormd.

Hoewel geen nauwkeurige opbrengstbepalingen werden uitgevoerd, kan op grond van de gaschromatografische analyses geconcludeerd worden, dat drie- tot viermaal zoveel (8) werd gevormd als bij het blanco-experiment. Er is dus een duidelijke positieve invloed van kaliumamide op de vorming van (8).

Tevens werd een kleine hoeveelheid 5,6-diethoxy-2-ethylpyridine (10) gevonden, vermoedelijk ontstaan uit (8) onder invloed van het kaliumamide (zie schema 4.4.).



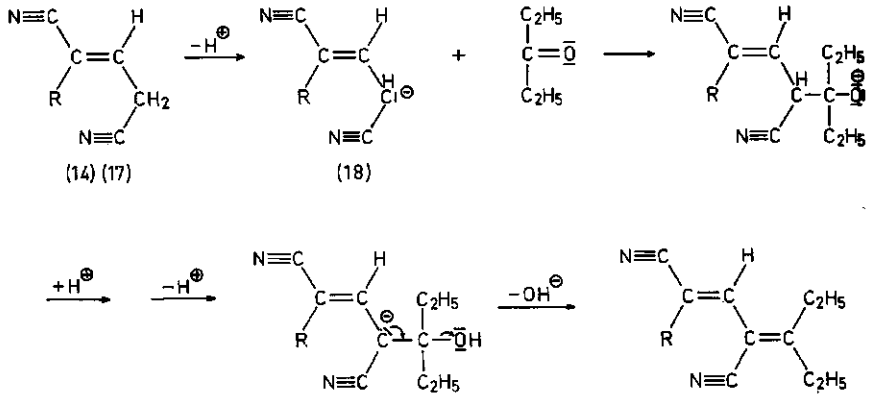
Schema 6.2.

Op grond van deze gegevens kan geconcludeerd worden, dat onder deze reactiecondities 2-broom-5,6-diethoxypyridine gedeeltelijk reageert volgens een normale substitutiereactie (AE) op de 2-plaats, maar dat daarnaast een reactie verloopt, waarbij vermoedelijk een didehydropyridinederivaat een rol speelt. Of dit 5,6-diethoxy-2,4- dan wel 5,6-diethoxy-2,3-didehydropyridine ((11) en (12)) is, kan met de uitgevoerde experimenten niet worden vastgesteld.

De structuur van het vierde reactieprodukt (13) dat in een ongeveer even grote hoeveelheid als (8) wordt gevormd, werd als volgt bepaald. De verbinding bevatte volgens het IR-spectrum een cyaanfunctie. Het PMR-spectrum vertoonde absorpties van twee ethylgroepen en een ethoxygroep en daarnaast een absorptie van een waterstofatoom aan een olefinisch koolstofatoom. Uit een spectrometrische bepaling van de exacte massa werd voor (13) de molecuulformule $C_{12}H_{16}N_2O$ gevonden. Het UV-spectrum liet een λ_{max} bij 278 nm zien en vertoonde geen sterke absorpties bij lagere golflengten, waaruit bleek, dat (13) geen aromaat was.

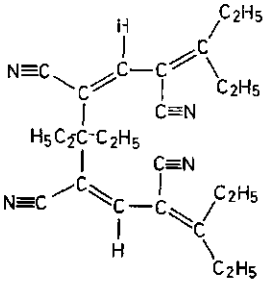
Op grond van deze gegevens werd geconcludeerd dat (13) 1,3-dicyaan-1-ethoxy-4-ethyl-1,3-hexadiëen is.

Wat het mechanisme betreft, het lijkt waarschijnlijk dat het 3-pentanon het uit (5) gevormde produkt afvangt, dat bij de aminering zonder didehydrovanger polymeriseert, nl. 1,3-dicyaan-1-ethoxy-1-propeen (14). Deze veronderstelling wordt gesteund door het feit dat bij behandeling van 2-amino-6-broompyridine (15) met kaliumamide in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon *trans*-1,3-dicyaan-4-ethyl-1,3-hexadiëen (16) wordt verkregen, dat slechts van (13) verschilt doordat de daarin voorkomende ethoxygroep door een waterstofatoom is vervangen. Het is bekend dat (15) met kaliumamide tot *trans*-1,3-dicyaanpropeen (17) reageert (STREEF en DEN HERTOG, 1969). In schema 6.3. wordt aangegeven hoe waarschijnlijk (17) en (14) met 3-pentanon condenseren tot respectievelijk (16) en (13).



SCHEMA 6.3.

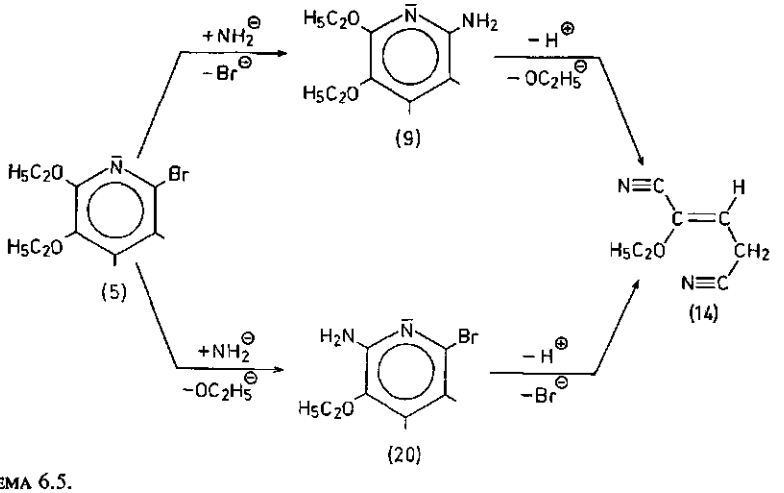
Bij de reactie van 2-amino-6-broompyridine (15) met kaliumamide en het kaliumzout van 3-pentanon werd nog een verbinding geïsoleerd nl. 4,6,8,10-tetracyaan-3,7,7,11-tetraethyl-3,5,8,10-tridecatetraeen (19), waarvan de structuur op grond van de PMR-, IR- en massaspectra en de elementairanalyse werd vastgesteld (zie schema 6.4.). Deze verbinding zou kunnen ontstaan door een Michael-additie van het anion (18) van 1,3-dicyaanpropeen (zie schema 6.3.) aan C_4 van 1,3-dicyaan-4-ethyl-1,3-hexadiëen (16), waarna nog tweemaal een condensatie met pentanon plaats kan vinden, analoog aan het mechanisme in schema 6.3..



(19)

SCHEMA 6.4.

Het is nog niet opgehelderd of 1,3-dicyaan-1-ethoxy-1-propeen (14) uit 2-broom-5,6-diethoxypyridine (5) ontstaat via 2-amino-5,6-diethoxypyridine (9) dan wel via 6-amino-2-broom-5-ethoxypyridine (20) (vergelijk: STREEF en DEN HERTOG, 1969).



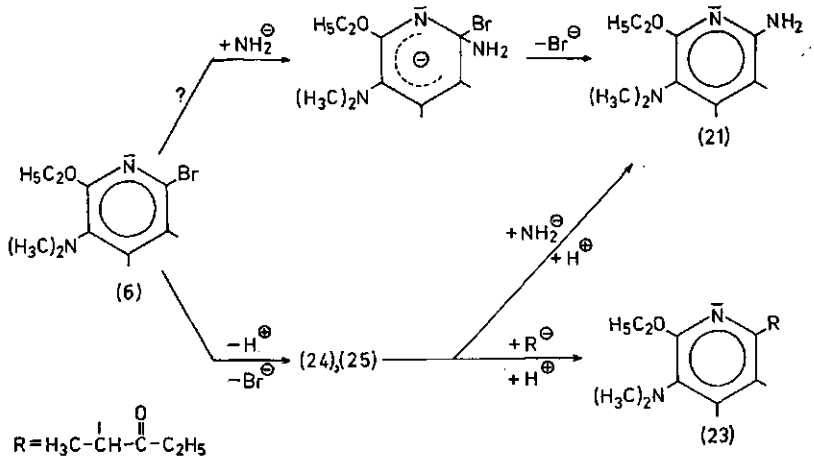
SCHEMA 6.5.

6.3.2. *2-Broom-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (6)*

In het reactiemengsel van het blanco-experiment van 2-broom-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (6) met het kaliumzout van 3-pentanon in

vloeibare ammoniak kon naast de uitgangsstof geen andere verbinding aangetoond worden. Wanneer dit experiment echter wordt uitgevoerd in aanwezigheid van kaliumamide volgens Werkwijze 1 (zie 2.2.1.), dan wordt naast 2-amino-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (21), welke stof ook bij de aminering zonder didehydrovanger wordt gevormd, tevens 5-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-2-ethylpyridine (22) en 5-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-2-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (23) gevonden.

Er werd geen nauwkeurige kwantitatieve analyse van het reactiemengsel uitgevoerd, maar op grond van het gaschromatografisch onderzoek kwam wel vast te staan, dat (22) en (23) in ongeveer even grote gewichtshoeveelheden werden gevormd, terwijl de hoeveelheid van 2-amino-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (21) overeenkomt met de hoeveelheid van (22) en (23) tezamen. Ook hier is dus een duidelijke invloed van het kaliumamide op de vorming van (22) en (23) waarneembaar, waarbij (22) ontstaat uit (23) volgens de reeds eerder gesignaleerde afbraak (zie schema 4.4.). Of hierbij 5-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-2,3- of 5-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-2,4-didehydropyridine ((24) of (25)) een rol speelt, is niet vast te stellen met de uitgevoerde experimenten. Daar bij het blanco-experiment geen omzetting wordt gevonden lijkt het waarschijnlijk, dat normale substitutie (AE) op de 2-plaats in het substraat bij de vorming van 2-amino-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (21) geen belangrijke rol zal spelen, hetgeen verklaard kan worden door het grote +M-effect van de N,N-dimethylaminogroep, dat additie op de 2-plaats tegenwerkt.



SCHEMA 6.6.

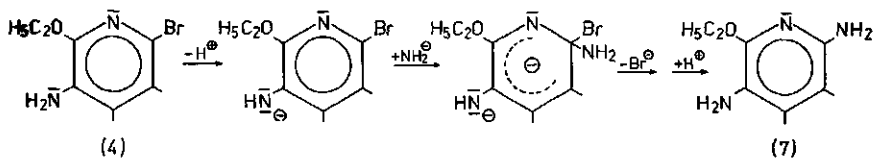
6.3.3. *5-Amino-2-broom-6-ethoxypyridine (4)*

Reactie van 5-amino-2-broom-6-ethoxypyridine (4) met het kaliumzout van 3-pentanon in vloeibare ammoniak gedurende 72 uur gaf geen omzetting.

Onder deze reactiecondities is de aminogroep niet gedeprotoneerd, zodat deze desactivering van het substraat bij dit blanco-experiment geen invloed heeft.

Wordt de reactie uitgevoerd met kaliumamide erbij volgens Werkwijze 1 (zie 2.2.1.), dan blijkt het reactiemengsel naast de uitgangsstof slechts 2,5-diamino-6-ethoxypyridine (7) te bevatten. Het ontbreken van produkten, waarin de 3-oxo-2-pentylgroep aanwezig is, sluit een reactiemechanisme via een didehydropyridinederivaat uit. Dit bevestigt de veronderstelling uit 6.2.2., dat de protonen aan de pyridinering door de negatieve lading van de NH^--groep zo sterk gebonden zijn, dat zij door het kaliumamide niet afgesplitst kunnen worden, zodat de vorming van een didehydro-intermediair niet kan plaatsvinden.

De vorming van 2,5-diamino-6-ethoxypyridine (7) verloopt kennelijk volgens een zeer trage AE-reactie op de 2-plaats.



SCHEMA 6.7.

6.4. SAMENVATTING

Van de in de inleiding van dit hoofdstuk genoemde verbindingen blijken er twee, nl. 2-broom-5,6-diethoxypyridine (5) en 2-broom-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (6) via een didehydropyridinederivaat te reageren bij reactie met kaliumamide in vloeibare ammoniak. Of dit 2,4- dan wel 2,3-didehydropyridinederivaten zijn, kon niet uitgemaakt worden, daar bij beide reacties slechts één reactieprodukt ontstaat: respectievelijk 2-amino-5,6-diëthoxypyridine (9) en 2-amino-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (21). Gezien de resultaten van de experimenten beschreven in hoofdstuk 5 en de verwachte grotere stabiliteit van het 2,4-didehydropyridinederivaat in vergelijking met het 2,3-didehydropyridinederivaat (zie 1.2.) (ADAM e.a., 1969) lijkt het waarschijnlijk dat ook hier 2,4-didehydropyridinederivaten als tussenprodukten voorkomen. De substituenten op de 5-plaats bevorderen eenzijdige additie aan deze tussenprodukten op de 2-plaats.

Daarnaast reageert (5) en misschien (6) ook volgens een normale substitutie (AE) op de 2-plaats. Dit laatste mechanisme lijkt het enige te zijn, dat bij de aminering van 5-amino-2-broom-6-ethoxypyridine (4) optreedt.

De reactie van 2-broom-6-ethoxy-5-fluorpyridine (1) met kaliumamide in vloeibare ammoniak verloopt sterk afwijkend. Het hoofdprodukt, 4-ethoxy-5-fluor-2-methylpyrimidine (2) wordt kennelijk gevormd door additie van amide op de 4-plaats, gevolgd door een ringtransformatie.

6.5. EXPERIMENTEEL GEDEELTE

6.5.1. *Amineringen*

6.5.1.1. Uitvoering

De amineringen van 2-broom-6-ethoxy-5-fluorpyridine (1), 2-broom-5,6-diethoxypyridine (5), 2-broom-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (6) en 5-amino-2-broom-6-ethoxypyridine (4) werden uitgevoerd zoals werd beschreven in 2.1.1. en 2.1.2.. De amineringen van (1) en (4) werden uitgevoerd in 50 ml en die van (5) in 70 i.p.v. 80 ml vloeibare ammoniak. De aminering van (4) werd uitgevoerd met 5 mmol kaliumamide per mmol substraat. Reactietijden voor (1) en (4): 72 uur; voor (5): 4 uur en voor (6): 10 min..

6.5.1.2. Gaschromatografische analyse

Het reactiemengsel van de aminering van (1) werd onderzocht op K 189 (170°, $F_o(N_2)$ 85 ml/min). Met 3-broom-2-chloorpyridine (26) als marker werden de hoeveelheden bepaald van de uitgangsstof (1) en het reactieprodukt 4-ethoxy-5-fluor-2-methylpyrimidine (2). De hoeveelheden van 2-amino-6-ethoxy-5-fluorpyridine (3) en 5-amino-2-broom-6-ethoxypyridine (4) werden geschat.
Rendementen: (1) ~ 5%; (2) 40–45% en (3) en (4) ~ 1%.
Retentietijden (min): (2) 1,7; (1) 5,5; (26) 7,5; (3) 10 en (4) 40.

Het reactiemengsel van de aminering van (5) werd onderzocht op K 196 (155°, $F_o(N_2)$ 100 ml/min). De opbrengst van het reactieprodukt 2-amino-5,6-diethoxypyridine (9) werd bepaald met 4-amino-2-ethoxypyridine (27) als marker. Resultaat: 60–65% (9).
Retentietijden (min): (27) 5,3; (5) 7,7 en (9) 9,2.

Het reactiemengsel van de aminering van (6) werd onderzocht op K 216 (170°, $F_o(N_2)$ 60 ml/min). Met de ethylester van p-aminobenzoëzuur (28) als marker werd de opbrengst bepaald van het reactieprodukt 2-amino-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (21). Resultaat: 60–65% (21).
Retentietijden (min): (21) 5,0; (6) 6,8 en (28) 9,5.

Het reactiemengsel van de aminering van (4) werd onderzocht op K 124 (170°, $F_o(N_2)$ 100 ml/min). In het reactiemengsel werd naast de uitgangsstof (4) als enige produkt 2,5-diamino-6-ethoxypyridine (7) gevonden.

Retentietijden (min): (7) 5,2 en (4) 7,6. De opbrengst van (7) werd met kolomchromatografie bepaald (zie 6.5.1.3.4.).

6.5.1.3. Isolatie en identificatie van de reactieprodukten

6.5.1.3.1. 2-Broom-6-ethoxy-5-fluorpyridine (1)

Uit het reactiemengsel van de aminering van (1) werd via preparatieve DLC met silicagel als vaste fase en chloroform als loopvloeistof 4-ethoxy-5-fluor-2-methylpyrimidine (2) geïsoleerd (R_f (2): 0,26). Het is een vaste verbinding met de karakteristieke geur van een halogeenpyrimidine. Smpt. (2): 75–76° (uit petroleumether 40–60).
Het massaspectrum van (2) vertoonde een piek voor het moleculairion met een m/e-waarde van 156. In het IR-spectrum van (2) werden geen amino-absorpties waargenomen. Het PMR-spectrum, opgenomen in $CDCl_3$, vertoonde absorpties van een ethoxygroep en een doublet voor de methylgroep (δ 2,50) met een koppelingsconstante van 1 cps. Deze koppeling wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het fluoratoom. Het H_6 signaal werd gevonden bij δ 8,10 ($J_{6,F}$ = 3 cps). Deze gegevens bevestigen de aan (2) toegekende structuur. De beide andere reactieprodukten werden op microschaal met preparatieve GLC geïsoleerd met K 189 (zie 6.5.1.2.). De structuur van 5-amino-2-broom-6-ethoxypyridine (4) werd vastgesteld door de PMR- en IR-spectra te vergelijken met die van een authentiek preparaat (zie 6.5.1.4.1.).
De structuur van 2-amino-6-ethoxy-5-fluorpyridine (3) werd vastgesteld op grond van de

massa-, IR- en PMR-spectra. Het massaspectrum van (3) vertoonde een moleculairion-piek met een m/e-waarde van 156. In het IR-spectrum werden amino-absorpties waargenomen. Het PMR-spectrum, opgenomen in $CDCl_3$, vertoonde naast de signalen van de ethoxygroep een amino-absorptie (breed) bij δ 4,1, een dubbel doublet van H_3 bij δ 5,90 ($J_{3,4}$ = 8,0 cps en $J_{3,F}$ = 2,0 cps) en een dubbel doublet van H_4 bij δ 7,05 ($J_{4,3}$ = 8,0 cps en $J_{4,F}$ = 10,0 cps).

6.5.1.3.2. 2-Broom-5,6-diethoxypyridine (5)

Het reactieprodukt verkregen bij de aminering van (5), 2-amino-5,6-diethoxypyridine (9), werd geïsoleerd via preparatieve GLC met K 196 (zie 6.5.1.2.). De stof werd geïdentificeerd door vergelijking van de PMR- en IR-spectra met die van een authentiek preparaat (zie 6.5.1.4.5.).

6.5.1.3.3. 2-Broom-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (6)

Het reactieprodukt, 2-amino-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (21), van de aminering van (6) werd geïsoleerd door preparatieve DLC (met silicagel als vaste fase en chloroform/ethylacetaat (1:1) als loopvloeistof). R_f (21): 0,40.
Na sublimeren (80°/13 mm) werd een vaste stof verkregen. Smpt. (21): 60–61°.
De structuur van (21) werd vastgesteld m.b.v. de massa-, PMR- en IR-spectra. In het massaspectrum werd een moleculairion-piek gevonden bij m/e 181. Het IR-spectrum vertoonde karakteristieke amino-absorpties. Het PMR-spectrum vertoonde naast de signalen van de ethoxygroep een singulet van de dimethylaminogroep bij δ 2,70, een breed singulet van de aminogroep bij δ 4,10 en twee doubletten van respectievelijk H_3 (δ 6,00) en H_4 (δ 7,00) met een koppelingsconstante van 8 cps.

6.5.1.3.4. 5-Amino-2-broom-6-ethoxypyridine (4)

Uit het reactiemengsel van de aminering van (4) werden via kolomchromatografie (met silicagel als vaste fase en ether als loopvloeistof) de uitgangsstof (4) en 2,5-diamino-6-ethoxypyridine (7) geïsoleerd.

Rendement: 35–40% (7) naast 20–25% onomgezet uitgangsmateriaal (4). De PMR- en IR-spectra van (7) waren identiek met die van een authentiek preparaat van 2,5-diamino-6-ethoxypyridine (7) (zie 6.5.1.4.6.).

6.5.1.4. Synthese van de uitgangs- en referentieverbindingen

6.5.1.4.1. 5-Amino-2-broom-6-ethoxypyridine (4)

Voor deze synthese werd uitgegaan van 3-amino-2,6-dibroompyridine (29) (Von Schickh e.a., 1936). Daartoe werd in 120 ml absolute ethanol 3,3 g natrium opgelost. Aan deze oplossing werd 18 g (29) toegevoegd. Dit mengsel werd in zes dichtgesmolten buizen gedurende 6 uur op 140° verhit. Na afdampen van de alcohol werd het residu opgenomen in water en geëxtraheerd met ether. Na afdampen van de ether werd 5-amino-2-broom-6-ethoxypyridine (4) verkregen. Smpt. (4): 79–80° (uit petroleumether 60–80). Rendement: 65–70%. De IR- en PMR-spectra bevestigden de structuur. Deze spectra zijn duidelijk afwijkend van de spectra van het isomere 3-amino-2-broom-6-ethoxypyridine (30) (Den Hertog en Jouwersma, 1953). Smpt. (30): 75–75,5°.
Mengsmeltpunt (4) en (30): ~ 48°.
Ook het massaspectrum bevestigde de structuur van (4).

6.5.1.4.2. 2-Broom-6-ethoxy-5-fluorpyridine (1)

2-Broom-6-ethoxy-5-fluorpyridine werd analoog aan 2-broom-6-ethoxy-3-fluorpyridine (5.5.1.5.1.) gesynthetiseerd, uitgaande van 5-amino-2-broom-6-ethoxypyridine (4).

Smpt. van het tetrafluorboraat van (4): 150–160° onder ontleding. Smpt. 2-broom-6-ethoxypyridine-5-diazoniumtetrafluorboraat (31): 160–165° onder ontleding.
Voor de ontleding van (31) werd deze verbinding gemengd met een vijftienvoudige hoeveelheid zuiver zand en voorzichtig verwarmd tot 165°. Na 45 minuten was de ontleding volledig. Dit mengsel werd met stoom gedestilleerd (zie verder 5.5.1.5.1.). Kpt. (1): 96–98°/15 mm. Smpt. (1): 23–25°.
Rendement: 35–40%.
Elementairanalyse: Gevonden : C 38,0; H 3,5
Berekend voor C_7H_7BrFNO (M 220, 05): C 38,20; H 3,21.
PMR- en IR-spectra bevestigden de structuur van (1).

6.5.1.4.3. 2-Broom-5,6-diethoxypyridine (5)

Voor de synthese van (5) werd uitgegeaan van 6-amino-2-broom-3-ethoxypyridine (32) (zie 5.5.1.5.2.). Aan een oplossing van 7,1 g (32) in 50 ml broomwaterstof (48% in water) werd 5,3 ml broom toegedruppeld bij –5 tot 0°. De oranje slurry werd gediazoteerd bij dezelfde temperatuur met 6,1 g natriumnitriet in 11 ml water. Na 0,5 uur roeren bij 0° werd opgewarmd tot 25°. Vervolgens werd het reactiemengsel onder koelen alkalisch gemaakt met een geconc. natriumhydroxide-oplossing. Het rode mengsel werd met natriumsulfiet ontkleurd. Het gevormde 2,6-dibroom-3-ethoxypyridine (33) werd met stoom gedestilleerd. Via kolomchromatografie over een silicagel kolom met chloroform/benzeen (3:1) als loopvloeistof werd (33) gezuiverd.
Smpt. (33): 66–67° (uit petroleumether 40–60). Rendement: 70–75%.

Door 3 g (33) gedurende 3,5 uur te koken met 6 g natriumhydroxide in 60 ml absolute ethanol werd na stoomdestillatie en extractie met ether 2-broom-5,6-diethoxypyridine (5) verkregen. Het isomeer 2-broom-3,6-diethoxypyridine werd vrijwel niet gevormd en kon door kristallisatie verwijderd worden. Smpt. (5): 28,5–30° (uit petroleumether 40–60).
Rendement: 75–80%.
Elementairanalyse: Gevonden : C 43,9; H 5,0
Berekend voor $C_9H_{12}BrNO_2$ (M 246,11): C 43,92; H 4,92.
PMR- en IR-spectra bevestigden de structuur van (5).

6.5.1.4.4. 2-Broom-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (6)

Analoog aan de synthese van 2-broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (zie 5.5.1.5.5.) werd (6) bereid uit 5-amino-2-broom-6-ethoxypyridine (4) (6.5.1.4.1.). Reactietemperatuur 80°. Kpt. (6): 101-103°/0,5 mm. Rendement: 55–60%.
De structuur van (6) werd bevestigd door PMR-, IR- en massaspectra.

6.5.1.4.5. 2-Amino-5,6-diethoxypyridine (9)

2-Amino-5,6-diethoxypyridine (9) werd verkregen door 2-amino-6-broom-5-ethoxypyridine (32) (zie 5.5.1.5.2.) met natriumethanolaat te verhitten. Daartoe werd 2 g (32) met een oplossing van 0,5 g natrium in 20 ml ethanol gedurende 15 uur op 170° verhit in een dichtgesmolten buis. Na afdampen van de alcohol en opnemen in water werd het onzuivere (9) geëxtraheerd. Het produkt werd gezuiverd via preparatieve DLC (silicagel als vaste fase en chloroform/ethylacetaat (4:1) als loopvloeistof). Het reactieprodukt ontleedde vrij snel bij kamertemperatuur.

Smpt. (9): 32–35° (uit petroleumether 40–60). Rendement: 50–55%. PMR-, IR- en massaspectra bevestigden de structuur van (9).

6.5.1.4.6. 2,5-Diamino-6-ethoxypyridine (7)

Voor de synthese van (7) werd 0,5 g 5-amino-2-broom-6-ethoxypyridine (4) (zie 6.5.1.4.1.) met 40 ml bij 0° met ammoniak verzadigde ammonia en 100 mg kopersulfaat gedurende 72 uur verhit op 120° in een dichtgesmolten buis. Het verkregen reactiemengsel werd geëxtraheerd. (7) Werd gezuiverd met een silicagel kolom en ether als loopvloeistof.

Smpt. (7): 39–41° (uit petroleumether 40–60). Rendement: 45–50%. Deze verbinding is zeer instabiel en kleurt snel paars aan de lucht. PMR-, IR- en massaspectra bevestigden de structuur van (7).

6.5.2. *Aminering van 5-gesubstitueerde 2-broom-6-ethoxypyridinen in aanwezigheid van didehydrovangers*

6.5.2.1. Uitvoering

De amineringen van 2-broom-5,6-diethoxypyridine (5), 2-broom-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (6) en 5-amino-2-broom-6-ethoxypyridine (4) werden uitgevoerd in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon als didehydrovanger volgens Werkwijze 1 (zie 2.2.1. en 2.2.5.). Bij de reactie met (6) was evenwel per mmol substraat 3 mmol kaliumamide aanwezig. Bij de reactie met (4) werd gewerkt in 50 ml ammoniak en was per mmol substraat 4 mmol van het kaliumzout van 3-pentanon en 5 mmol kaliumamide aanwezig. Reactietijden (uur): (5) 3,5; (6) 2 en (4) 72. De blanco-experimenten werden op overeenkomstige wijze uitgevoerd (zie 2.2.3. en 2.2.5.).

De aminering van 2-amino-6-broompyridine (15) met kaliumamide en het kaliumzout van 3-pentanon werd als volgt uitgevoerd: In 80 ml vloeibare ammoniak werd 52,5 mmol kalium opgelost (zie 2.1.1.). Aan deze oplossing werd 5 mmol (15), opgelost in 40 mmol 3-pentanon, toegedruppeld in 5 minuten. Na 15 minuten werd de reactie gestopt door toevoegen van 80 mmol ammoniumchloride. Opwerking als beschreven in 2.1.2..

6.5.2.2. Gaschromatografische analyse

6.5.2.2.1. 2-Broom-5,6-diethoxypyridine (5)

Het reactiemengsel van de aminering van (5) in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon werd onderzocht op K 196 (180°, $F_o(N_2)$ 60 ml/min). Naast weinig uitgangsstof werden in het reactiemengsel 2-amino-5,6-diethoxypyridine (9), 5,6-diethoxy-2-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (8), 5,6-diethoxy-2-ethylpyridine (10) en 1,3-dicyaan-1-ethoxy-4-ethyl-1,3-hexadiëen (13) aangetoond. In het reactiemengsel van het blanco-experiment werd naast de uitgangsstof een kleine hoeveelheid (8) aangetoond. De resultaten van deze analyse werden beschreven in 6.3.1..
Retentietijden (min): (10) 2,1; (5) 5,8; (9) 6,8; (13) 8,3 en (8) 15,5.

6.5.2.2.2. 2-Amino-6-broompyridine (15)

Het reactiemengsel van de aminering van (15) in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon werd onderzocht op K 196 (170°, $F_o(N_2)$ 55 ml/min). In het reactiemengsel kon gaschromatografisch slechts één product worden aangetoond en wel *trans*-1,3-dicyaan-4-ethyl-1,3-hexadiëen (16).
Retentietijden (min): (15) 8,0 en (16) 9,5.

6.5.2.2.3. 2-Broom-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (6)

Het reactiemengsel van de aminering van (6) in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon werd onderzocht op K 201 (180°, $F_o(N_2)$ 55 ml/min). Het substraat was volledig omgezet. In het reactiemengsel werden 2-amino-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (21), 5-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-2-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (23) en 5-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-2-ethylpyridine (22) aangetoond. In het reactiemengsel van het blanco-experiment werden naast de uitgangsstof geen andere verbindingen aangetoond. De resultaten van deze analyse werden beschreven in 6.3.2..
Retentietijden (min): (22) 4,3; (21) 9,2; (6) 10,7 en (23) 23,5.

6.5.2.2.4. 5-Amino-2-broom-6-ethoxypyridine (4)

In het reactiemengsel van de aminering van (4) in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon konden geen andere produkten worden aangetoond dan 2,5-diamino-6-ethoxypyridine (7) op K 124 (170°, $F_o(N_2)$ 100 ml/min).
Retentietijden (min): (7) 5,2 en (4) 7,6.
Ook met DLC (silicagel als vaste fase en ether als loopvloeistof) werden geen nieuwe produkten gevonden. R_f-waarden: (7) 0,60 en (4) 0,95.

6.5.2.3. Isolatie en identificatie van de reactieprodukten

6.5.2.3.1. 2-Broom-5,6-diethoxypyridine (5)

Het reactiemengsel van de aminering van (5) in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon werd gescheiden in een neutrale (R_1), een zwak basische (R_2) en een basische fractie (R_3) (zie 4.7.3.1.). In fractie R_1 werden de produkten (8) en (13) en een kleine hoeveelheid van (10) gevonden. Fractie R_2 bevatte de rest van (10) en een deel van (7). De rest van (7) werd gevonden in R_3. De reactieprodukten (8), (10) en (13) werden met K 196 (zie 6.5.2.2.1.) op microschaal geïsoleerd.

Het massaspectrum van (8) had een moleculairion-piek met een m/e-waarde van 251. Het fragmentatieprodukt ontstaan door afsplitsing van een propionylgroep werd als een belangrijke piek waargenomen bij m/e 194. Het IR-spectrum vertoonde een sterke carbonylabsorptie (1715 cm^{-1}). Het PMR-spectrum vertoonde karakteristieke signalen voor de 3-oxo-2-pentylgroep en voor twee ethoxygroepen. Verder werden twee doubletten gevonden bij δ 6,65 (H_3) en 7,00 (H_4) met een koppelingsconstante van 8 cps. Op deze gronden werd (8) geïdentificeerd als 5,6-diethoxy-2-(3-oxo-2-pentyl)pyridine.

Het massaspectrum van (10) gaf een moleculairion-piek met een m/e-waarde van 195. In het PMR-spectrum werden signalen gevonden voor een ethylgroep en twee ethoxygroepen. Verder twee doubletten bij δ 6,60 (H_3) en 6,95 (H_4) met een koppelingsconstante van 8 cps. Op deze gronden en de aanwezigheid in het reactiemengsel van (8), precursor van (10), werd (10) geïdentificeerd als 5,6-diethoxy-2-ethylpyridine.

Van (13) werd de exacte massa bepaald: 204,1255. Dit stemt overeen met $C_{12}H_{16}N_2O$ (204,1262). Het IR-spectrum vertoonde o.a. een cyaanabsorptie (2210 cm^{-1}) en geen amino- of carbonylabsorpties. In het PMR-spectrum, opgenomen in $CDCl_3$, werden de signalen voor een ethoxygroep en twee ethylgroepen gevonden en een singulet voor één proton bij δ 5,90. In het UV-spectrum, opgenomen in cyclohexaan, werd een absorptie waargenomen met een λ_{max} bij 278 nm. Mede op grond van de vorming van (16) (zie 6.5.2.3.2.) uit 2-amino-6-broompyridine (15) onder vergelijkbare reactiecondities, werd aangenomen dat (13) 1,3-dicyaan-1-ethoxy-4-ethyl-1,3-hexadiëen is (zie 6.3.1.).

6.5.2.3.2. 2-Amino-6-broompyridine (15)

Bij onderzoek van het reactiemengsel van de aminering van (15) in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon met DLC (silicagel als vaste fase en trichloorethyleen/ethylacetaat (85:15) als loopvloeistof) werd een tweede produkt (19) aangetoond naast het gaschromatografisch aangetoonde produkt (16) (zie 6.5.2.2.2.). R_f-waarden: (16) 0,64 en (19) 0,44.
Deze produkten werden geïsoleerd met kolomchromatografie met silicagel (DLC-kwaliteit; zie 2.3.) als vaste fase en trichloorethyleen/ethylacetaat (85:15) als loopvloeistof. Kolomlengte 13 cm en kolomdoorsnede 5 cm. De vloeistof werd met 0,1 atm. overdruk door de kolom geperst. Het reactieprodukt (19) is een vaste stof. Smpt. (19): 113,5–115° (uit benzeen/petroleumether 60–80 (1:1)).
Rendement: 25–30% (16) en 45–50% (19).

Van (16) werd de exacte massa bepaald: 160,1007. Dit stemt overeen met $C_{10}H_{12}N_2$ (160,1000). Het IR-spectrum vertoonde een cyaanabsorptie (2210 cm^{-1}). Daarnaast werd een absorptie waargenomen, die wijst op een ethyleengroep met twee transstandige waterstof-

atomen (950 cm^{-1}). In het PMR-spectrum werden de signalen van twee ethylgroepen gevonden en daarnaast twee doubletten bij δ 5,80 en 7,30 (elk ter grootte van 1 proton) met een koppelingsconstante van 16 cps (transstandig aan dubbele binding). Het UV-spectrum, opgenomen in cyclohexaan, vertoonde een absorptie met een λ_{max} bij 264 nm. Op grond hiervan werd aangenomen dat (16) *trans*-1,3-dicyaan-4-ethyl-1,3-hexadiëen is (zie 6.3.1.).

Van het reactieprodukt (19) werden eveneens massa-, IR-, UV- en PMR-spectra opgenomen. Het massaspectrum vertoonde een moleculairion-piek bij m/e 388.

Elementairanalyse (19):

Gevonden : C 77,0; H 8,3; N 14,5.

Berekend voor $C_{25}H_{32}N_4$ (M 388,54): C 77,28; H 8,30; N 14,42.

Het IR-spectrum vertoonde een cyaanabsorptie (2210 cm^{-1}). In het UV-spectrum, opgenomen in heptaan/ethanol (4:1), werd absorptie waargenomen met een λ_{max} bij 277 nm. Het PMR-spectrum vertoonde de signalen van drie ethylgroepen: drie tripletten bij δ 0,95; 1,15 en 1,25 en drie quartetten bij δ 1,95; 2,45 en 2,65, met koppelingsconstanten van 7 cps en verder nog een singulet ter grootte van één proton bij δ 6,85. De resultaten van de elementairanalyse, het massa- en het PMR-spectrum wijzen op een symmetrisch molecuul. Op grond van deze gegevens en een reactiemechanisme voor de vorming van (19) (zie 6.3.1.) werd aangenomen, dat (19) 4,6,8,10-tetracyaan-3,7,7,11-tetraethyl-3,5,8,10-tridecatetraeen is.

6.5.2.3.3. 2-Broom-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (6)

De reactieprodukten van de aminering van (6), uitgevoerd in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon, werden geïsoleerd met preparatieve DLC, silicagel als vaste fase en een mengsel van trichloorethyleen/ether (95:5) als loopvloeistof.

R_f-waarden: 2-amino-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine (21) 0,15; 5-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-2-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (23) 0,55 en 5-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-2-ethylpyridine (22) 0,70. Het massaspectrum van (23) vertoonde een moleculairion-piek bij m/e 250. In het IR-spectrum van (23) werd een sterke carbonylabsorptie gevonden bij 1710 cm^{-1}. Het PMR-spectrum vertoonde karakteristieke signalen van een ethoxy-, een N,N-dimethylamino- en een 3-oxo-2-pentylgroep. Verder werden twee doubletten, δ 6,60 (H_3) en 6,95 (H_4), waargenomen met een koppelingsconstante van 7,5 cps. Deze gegevens bevestigen de aan (23) toegekende structuur.

In het massaspectrum van (22) werd een moleculairion-piek gevonden bij m/e 194. In het PMR-spectrum werden karakteristieke absorpties gevonden voor een ethoxy-, een N,N-dimethylamino- en een ethylgroep. Daarnaast vertoonde dit spectrum twee doubletten, δ 6,55 (H_3) en 6,95 (H_4), met een koppelingsconstante van 7,5 cps. Mede op grond van de aanwezigheid van (23) in het reactiemengsel, bevestigen deze gegevens de aan (22) toegekende structuur.

7. EXPERIMENTEN OVER DE AMINERING VAN 2-HALOGEEN-3-ETHOXYPYRIDINEN MET KALIUMAMIDE AL DAN NIET IN AANWEZIGHEID VAN EEN DIDEHYDROVANGER

7.1. Inleiding

Bij de experimenten beschreven in de hoofdstukken 4, 5 en 6 werd steeds uitgegaan van derivaten van 2-halogeenpyridinen, waarin een ethoxygroep op de 6-plaats aanwezig was. De vraag rijst in hoeverre het voorkomen van de ethoxygroep (of een andere alkoxygroep (Boer en Den Hertog, 1969)) op C_6 essentieel is voor het optreden van 2,4-didehydropyridinederivaten als tussenprodukten bij de aminering van 2-halogeenpyridinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak.

Een oriënterend experiment met 2-broompyridine (1), dus met een substraat waarin geen tweede substituent voorkomt, met kaliumamide en het kaliumzout van 3-pentanon toonde aan dat hierbij 2-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (2) werd gevormd. Bij het blanco-experiment gebeurde dit echter ook en de hoeveelheid van (2) in het reactiemengsel is in dit geval ongeveer even groot als bij de reactie in aanwezigheid van kaliumamide. Hier moet dus aan een normale substitutiereactie (AE) gedacht worden.

Nu werd de aminering van derivaten van 2-halogeenpyridine, waarin op de 3-plaats een ethoxygroep voorkomt, onderzocht. Invoering van de ethoxygroep op de 3-plaats in 2-broompyridine zou een gunstig effect kunnen hebben, doordat het proton op de 4-plaats door het inductief effect van de ethoxygroep zuurder wordt en dus goed in het basisch milieu afgesplitst zal kunnen worden, waarna het gevormde anion waarschijnlijk gemakkelijk in 3-ethoxy-2,4-didehydropyridine zal overgaan.

De aminering van 2-broom-3-ethoxypyridine (3) met kaliumamide in vloeibare ammoniak werd reeds eerder onderzocht met als resultaat, dat 2-amino-3-ethoxypyridine (4) als enige reactieprodukt in een rendement van 85–90% zou worden gevormd (Den Hertog e.a., 1963). Dit onderzoek werd niettemin herhaald en uitgebreid.

7.2. Aminering van 2-broom- en 2-jood-3-ethoxypyridine ((3) en (5))

Als de aminering van 2-broom-3-ethoxypyridine (3) volgens een EA-mechanisme zou verlopen, waarbij 3-ethoxy-2,4-didehydropyridine (6) als tussenprodukt voorkomt, dan kan een verhoging van de kaliumamideconcentratie een gunstige invloed hebben op de vorming van 4-amino-3-ethoxypyridine (7) als wordt aangenomen dat onder de condities waarbij Den Hertog e.a. (1963) werkten nog hoofdzakelijk ammoniakadditie aan (6) plaatsvindt. Een minder

selectieve additie aan (6) door amide-ionen zou de vorming van (7) begunstigen. De aminering van 2-broom-3-ethoxypyridine (3) werd uitgevoerd bij kaliumamideconcentraties van 3,0 en 0,17 mol/l. De verhouding substraat:kaliumamide was respectievelijk 1:75 en 1:4. Dezelfde experimenten werden uitgevoerd met 3-ethoxy-2-joodpyridine (5) als substraat. De resultaten zijn samengevat in tabel 7.

TABEL 7. Aminering van 2-broom-3-ethoxypyridine (3) en 3-ethoxy-2-joodpyridine (5) met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij -33°. Reactietijd: 10 minuten.

Substraat	Beginconcentratie KNH_2(mol/l)	Reactieprodukten (%)	
		2-Amino-3-ethoxypyridine (4)	4-Amino-3-ethoxypyridine (7)
(3)	0,17	85–90	~ 1
(3)	3,0	50–55	7–10
(5)	0,17	40–45	< 1
(5)	3,0	10–15	1–3

Uit de gegevens van tabel 7 blijkt dat ook bij betrekkelijk lage kaliumamideconcentratie uit 2-broom-3-ethoxypyridine (3), zij het in zeer geringe hoeveelheid, wel degelijk 4-amino-3-ethoxypyridine (7) wordt gevormd. De hoeveelheid van (7) neemt echter in belangrijke mate toe, wanneer bij een hoge kaliumamideconcentratie wordt gewerkt. De hoeveelheid 2-amino-3-ethoxypyridine (4) gevormd in het experiment bij hoge kaliumamideconcentratie is echter sterker afgenomen. Er verlopen onder deze omstandigheden kennelijk nevenreacties waarbij produkten worden gevormd, die niet gaschromatografisch aantoonbaar zijn.

Dit speelt bij de aminering van 3-ethoxy-2-joodpyridine (5) een nog grotere rol. De stofbalans bij aminering van (5) met 0,17 mol/l kaliumamide in vloeibare ammoniak is al niet hoog, maar bij 3,0 mol/l is de stofbalans zo laag, dat hieruit nauwelijks conclusies zijn te trekken. Wel blijkt ook hier bij de hogere kaliumamideconcentratie een grotere hoeveelheid (7) gevormd te worden.

De resultaten van de amineringsexperimenten met 2-broom-3-ethoxypyridine (3) lijken de veronderstelling, dat (3) mogelijk voor een deel via 3-ethoxy-2,4-didehydropyridine (6) reageert, te bevestigen.

Hier is in het concentratiegebied van 0,17 tot 3,0 mol/l kaliumamide nog een grote invloed van een verhoging van de kaliumamideconcentratie merkbaar op de vorming van 4-amino-3-ethoxypyridine, wat dan een gevolg zou moeten zijn van een toenemende additie van amide-ionen in plaats van ammoniak aan (6) bij hogere kaliumamideconcentraties. Bij de aminering van 2-broom-6-ethoxypyridine (8) leidt verhoging van de kaliumamideconcentratie boven 0,1 mol/l niet tot de vorming van meer 4-amino-2-ethoxypyridine. Het is nog niet duidelijk wat de oorzaak van dit verschil is.

7.3. Aminering van 2-broom-3-ethoxypyridine (3) in aanwezigheid van een didehydrovanger

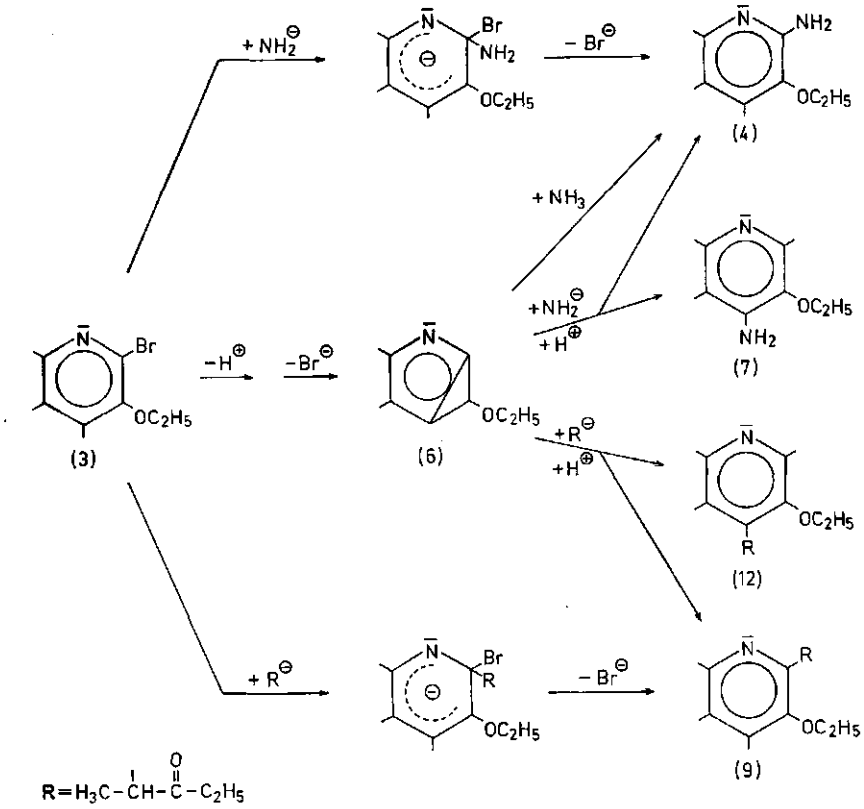
De aminering van 2-broom-3-ethoxypyridine (3) werd uitgevoerd met het kaliumzout van 3-pentanon als didehydrovanger.

Bij het blanco-experiment ontstond een zeer kleine hoeveelheid 3-ethoxy-2-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (9). Bij de omzetting van (3) met kaliumamide en het kaliumzout van 3-pentanon volgens Werkwijze 1 (zie 2.2.1.) werden naast 2-amino-3-ethoxypyridine (4) nog vier andere produkten gevormd. Dit zijn 3-ethoxy-2- en 3-ethoxy-4-ethylpyridine ((10) en (11)) en 3-ethoxy-2- en 3-ethoxy-4-(3-oxo-2-pentyl)pyridine ((9) en (12)). In het reactiemengsel was ook nog een kleine hoeveelheid onveranderd uitgangsmateriaal aanwezig. Er werd geen nauwkeurige kwantitatieve analyse van het reactiemengsel uitgevoerd, maar op grond van het gaschromatografisch onderzoek van het reactiemengsel lijkt de hoeveelheid van de door additie van het anion van 3-pentanon verkregen reactieprodukten ongeveer tweemaal zo groot als de hoeveelheid 2-amino-3-ethoxypyridine (4).

De verhouding van de hoeveelheden van (9) en (10) enerzijds en (11) en (12) anderzijds is ongeveer 2:1. Het kaliumamide bevordert in dit geval duidelijk de vorming van de produkten waarin in eerste instantie de 3-oxo-2-pentylgroep is ingevoerd, waarbij ook (10) en (11) behoren, die uit respectievelijk (9) en (12) ontstaan door een afbraakreactie onder invloed van het kaliumamide (zie schema 4.4.).

Deze resultaten bevestigen de hypothese, uitgesproken in 7.2., dat de aminering van 2-broom-3-ethoxypyridine (3) met kaliumamide in vloeibare ammoniak verloopt volgens een mechanisme, waarbij 3-ethoxy-2,4-didehydropyridine (6) als tussenprodukt optreedt. Daarnaast treedt kennelijk ook normale substitutie (AE) op. Waarom echter bij de aminering in aanwezigheid van het anion van 3-pentanon wel betrekkelijk veel (12) en vrijwel geen 4-amino-3-ethoxypyridine (7) wordt gevormd is niet geheel duidelijk. Een mogelijke verklaring zou kunnen zijn, dat de vorming van 3-ethoxy-2,4-didehydropyridine (6) zeer snel verloopt, zodat het kaliumamide dat in de buurt is als het substraat in het reactiemengsel komt, wordt verbruikt voor de vorming van (6). Dit effect wordt nog versterkt door het feit dat het substraat als hydrobromide wordt toegevoegd, wat een extra consumptie van het kaliumamide inhoudt. Dit heeft tot gevolg dat voor de additie aan (6) alleen het selectief op de 2-plaats adderende ammoniak en het weinig selectieve 3-oxo-2-pentylanion overblijven. Een meer uitgebreid onderzoek in deze richting moet hier uitsluitsel over kunnen geven.

Schema 7.1. geeft een overzicht van de hiervoor beschreven reactiemechanismen.



SCHEMA 7.1.

7.4. EXPERIMENTEEL GEDEELTE

7.4.1. *Aminering van 2-halogeen-3-ethoxypyridinen*

7.4.1.1. Uitvoering

De amineringen van 2-broom- en 2-jood-3-ethoxypyridine ((3) en (5)) met een beginconcentratie van het kaliumamide van 0,17 mol/l werden uitgevoerd volgens het voorschrift beschreven in 2.1.1. en 2.1.2.. Bij de aminering van (3) werd echter gestart met 5 mmol kaliumamide per mmol substraat omdat (3) als hydrobromide aan het reactiemengsel werd toegevoegd. De reacties werden uitgevoerd in 120 ml vloeibare ammoniak (vlg. PIETERSE, 1962). Reactietijd voor beide reacties: 10 minuten.

Voor de amineringen van (3) en (5) met een 3 molair kaliumamide-oplossing werd resp. 76 en 75 mmol kalium opgelost in 25 ml vloeibare ammoniak (zie 2.1.1.). Aan deze oplossing werd 1 mmol substraat toegevoegd.
Reactietijd voor beide reacties: 10 minuten. De reacties werden gestopt door toevoegen van 110 mmol ammoniumchloride.

7.4.1.2. Gaschromatografische analyse

Alle reactiemengsels werden onderzocht op K 197 (200°, $F_o(N_2)$ 50 ml/min). De opbrengst van de reactieprodukten 2- en 4-amino-3-ethoxypyridine ((4) en (7)) werd bepaald met p-broomaniline (13) als marker. De resultaten werden vermeld in tabel 7.

Retentietijden: (4) 3,7; (13) 7,5 en (7) 11,2.

7.4.1.3. Isolatie en identificatie van de reactieprodukten

De reactieprodukten van de amineringen werden met kolomchromatografie geïsoleerd. Hierbij werd silicagel (activiteitsgraad III) als vaste fase en methanol als loopvloeistof gebruikt. De verkregen produkten werden geïdentificeerd door vergelijking van de IR- en PMR-spectra met die van authentieke preparaten (zie 7.4.1.4.).

7.4.1.4. Synthese van de uitgangs- en referentieverbindingen

2-Broom-3-ethoxypyridinehydrobromide (14) werd bereid volgens het voorschrift van DEN HERTOG e.a. (1949). Smpt. (14): 185–188° onder ontleding (uit ethanol).

Elementairanalyse: Gevonden : C 29,4; H 3,3
Berekend voor $C_7H_9Br_2NO$ (M 282,98): C 29,70; H 3,21.

3-Ethoxy-2-joodpyridine (5) werd gesynthetiseerd uitgaande van 2-amino-3-ethoxypyridine (4) analoog aan de synthese van 2-jood-6-ethoxypyridine uit 2-amino-6-ethoxypyridine (zie 4.7.1.3.). Kpt. (5): 136–137°/4,5 mm. Smpt. (5): 32–33° (uit petroleumether 40–60/tolueen (1:1)). Rendement: 30–35%.

Elementairanalyse: Gevonden : C 32,2; H 3,3
Berekend voor C_7H_8INO (M 249,06): C 33,76; H 3,24.

PMR- en massaspectra bevestigden de structuur van (5).

2-Amino-3-ethoxypyridine (4) werd verkregen uit 3-ethoxy-2-nitropyridine (DEN HERTOG e.a., 1949) door reductie met ijzer en azijnzuur zoals beschreven voor de reductie van 2-broom-6-ethoxy-3-nitropyridine (DEN HERTOG en JOUWERSMA, 1953). Smpt. (4): 85–86,5° (uit benzeen/petroleumether 60–80 (1:1)) (vgl. DEN HERTOG e.a., 1951).

Elementairanalyse: Gevonden : C 60,7; H 7,3
Berekend voor $C_7H_{10}N_2O$ (M 138,17): C 60,85; H 7,29.

4-Amino-3-ethoxypyridine (7) werd gesynthetiseerd zoals beschreven door DEN HERTOG e.a. (1951). Smpt. (7): 55,5–58° (uit benzeen/petroleumether 40–60 (1:1)).

Elementairanalyse: Gevonden : C 60,5; H 7,2
Berekend voor $C_7H_{10}N_2O$ (M 138,17): C 60,85; H 7,29.

7.4.2. *Aminering van 2-broom-3-ethoxypyridine (3) in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon*

7.4.2.1. Uitvoering

De aminering van (3), uitgevoerd in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon, werd uitgevoerd volgens Werkwijze 1 (zie 2.2.1. en 2.2.5.). Hierbij was 1 mmol kaliumamide per mmol substraat extra aanwezig ter neutralisatie van het broomwaterstof, daar het substraat als hydrobromide aan het reactiemengsel werd toegevoegd.

Reactietijd: 2 uur.

Het blanco-experiment werd uitgevoerd, zoals werd beschreven in 2.2.3., met dien verstande dat ook hier per mmol substraat 1 mmol kalium en 1 mmol 3-pentanon extra werden toegevoegd ter neutralisatie van het broomwaterstof van het substraat.

7.4.2.2. Gaschromatografische analyse

De verkregen reactiemengsels (7.4.2.1.) werden geanalyseerd met K 227 (220°, $F_o(N_2)$ 120 ml/min). In het reactiemengsel van het blanco-experiment werd naast veel uitgangsstof (3) een kleine hoeveelheid 3-ethoxy-2-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (9) gevonden. Het reactie-

mengsel van de aminering uitgevoerd in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon bevatte naast de uitgangsstof (3) en 2-amino-3-ethoxypyridine (4) ook 3-ethoxy-2-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (9), 3-ethoxy-4-(3-oxo-2-pentyl)pyridine (12), 3-ethoxy-2-ethylpyridine (10) en 3-ethoxy-4-ethylpyridine (11). De resultaten werden vermeld in 7.3..
Retentietijden (min): (10) 7,5; (11) 9,8; (4) 16,0; (3) 22,7; (9) 37,0 en (12) 42,0.

7.4.2.3. Isolatie en identificatie van de reactieprodukten

De reactieprodukten van de aminering van (3), uitgevoerd in aanwezigheid van het kaliumzout van 3-pentanon, werden geïsoleerd met preparatieve GLC op K 227 (zie 7.4.2.2.).

Het massaspectrum van (9) vertoonde een moleculairion-piek bij m/e 207. In het IR-spectrum werd een carbonylabsorptie waargenomen bij 1715 cm^{-1}. In het PMR-spectrum, opgenomen in $CDCl_3$, werden, naast de karakteristieke signalen van de ethoxy- en de 3-oxo-2-pentylgroep, een doublet ter grootte van twee protonen (H_4 en H_5) bij δ 7,20 (J = 3 cps) en een triplet ter grootte van één proton (H_6) bij δ 8,20 (J = 3 cps) gevonden.
Het PMR-spectrum, opgenomen in hexadeuteroaceton, liet voor H_6 een dubbel doublet zien bij δ 8,15 ($J_{6,5}$ = 4,5 cps; $J_{6,4}$ = 2 cps) en voor H_4 en H_5 een gecompliceerd signaal bij δ 7,35, dat geïnterpreteerd kan worden als het spectrum van twee orthostandige protonen met een bijna gelijke chemische verschuiving, opgesplitst door een derde proton (H_6). De koppelingsconstante tussen het 4- en het 5-proton bedraagt 8,5 cps. In $CDCl_3$ hebben H_4 en H_5 kennelijk dezelfde chemische verschuiving en tevens dezelfde koppelingsconstante met H_6. (Vgl.: ZANGER, 1972). Deze gegevens bevestigen de aan (9) toegekende structuur.

Het PMR-spectrum van (10), opgenomen in $CDCl_3$, vertoonde, naast signalen voor de ethyl- en de ethoxygroep, een doublet voor H_4 en H_5 (J = 3,5 cps) bij δ 6,05 en een triplet voor H_6 (J = 3,5 cps) bij δ 8,10. Ook hier hebben H_4 en H_5 kennelijk dezelfde chemische verschuiving en een gelijke koppelingsconstante met H_6. Op grond van deze gegevens en de aanwezigheid van (9) in het reactiemengsel werd (10) geïdentificeerd als 3-ethoxy-2-ethylpyridine.

Het massaspectrum van (12) gaf een moleculairion-piek bij m/e 207. Het IR-spectrum van (12) vertoonde een carbonylabsorptie bij 1715 cm^{-1}. In het PMR-spectrum van (12), opgenomen in $CDCl_3$, werden signalen waargenomen voor de ethoxy- en de 3-oxo-2-pentylgroep. Voor H_5 werd een doublet gevonden bij δ 7,05 ($J_{5,6}$ = 4,5 cps). Voor H_2 en H_6 werd een breed signaal gevonden bij δ 8,20. Deze gegevens bevestigen de aan (12) toegekende structuur.

Het PMR-spectrum van (11), opgenomen in $CDCl_3$, vertoonde, naast de signalen van een ethyl- en een ethoxygroep, een doublet bij δ 7,05 (H_5) ($J_{5,6}$ = 4,5 cps) en een breed signaal bij δ 8,15 voor H_2 en H_6. Op grond van deze gegevens en de aanwezigheid van (12) in het reactiemengsel werd (11) geïdentificeerd als 3-ethoxy-4-ethylpyridine.

8. SLOTBESCHOUWING

Na de bespreking van het gedrag van elk der al dan niet gesubstitueerde 2-halogeen-6-ethoxypyridinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak (zie hoofdstuk 4–7) zullen in dit hoofdstuk de verkregen resultaten met elkaar vergeleken worden. Tevens zal getracht worden te verklaren, waarom het gedrag van 3- en 5-fluor-2-broom-6-ethoxypyridine afwijkt van dat der andere door ons onderzochte verbindingen.

Uit het onderzoek van de amineringen van de 2-halogeen-6-ethoxypyridinen bleek, dat 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine voor een groot deel volgens een EA-mechanisme reageren, waarbij 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine als tussenprodukt optreedt en dat deze substraten daarnaast omgezet worden volgens een AE-proces. Laatstgenoemd proces speelt bij de aminering van 2-broom-6-ethoxypyridine een belangrijker rol dan bij die van 2-jood-6-ethoxypyridine. 2-Chloor-6-ethoxypyridine reageert niet volgens een EA-, maar wel volgens een AE-mechanisme. Daarnaast verloopt een ringtransformatiereactie, die wordt ingeleid door additie van amide aan C_4. Voor een bespreking van het verschil in reactiviteit tussen de chloorverbinding enerzijds en de broom- en de joodverbinding anderzijds wordt verwezen naar 4.2..

Op de 3-plaats door de ethoxygroep of de N,N-dimethylaminogroep gesubstitueerde 2-broom-6-ethoxypyridinen reageren waarschijnlijk volgens een EA-mechanisme via 3-gesubstitueerde 6-ethoxy-2,4-didehydropyridinen als tussenprodukten. Het is echter niet uitgesloten dat bij de aminering van deze verbindingen tevens normale substitutiereacties (AE) verlopen.

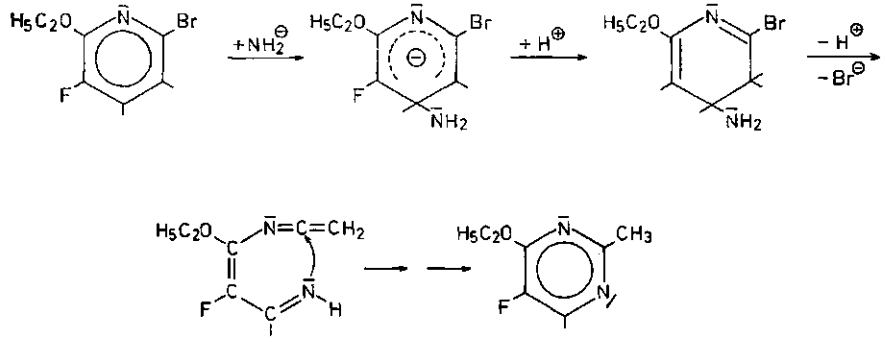
Ook de amineringen van door deze groepen op de 5-plaats gesubstitueerde 2-broom-6-ethoxypyridinen verlopen voor een belangrijk deel volgens een EA-proces. Daar in de reactiemengsels geen 4-aminoderivaten konden worden aangetoond, werd geen directe aanwijzing verkregen voor het optreden van 5-gesubstitueerde 6-ethoxy-2,4-didehydropyridinen als tussenprodukten. Daar de alternatieve tussenprodukten, nl. 2,3-didehydropyridinederivaten vermoedelijk veel minder stabiel zullen zijn (ADAM e.a., 1969) lijkt het echter waarschijnlijk dat eveneens bij deze reacties 2,4-didehydropyridinederivaten tussenprodukten zijn.

De amineringen van 2-broom- en 2-jood-3-ethoxypyridine lijken ook voor een belangrijk deel te verlopen volgens een EA-mechanisme met 3-ethoxy-2,4-didehydropyridine als tussenprodukt. Hierbij wordt echter vrijwel uitsluitend 2-amino-3-ethoxypyridine gevormd. Wordt het experiment uitgevoerd met het kaliumzout van 3-pentanon als didehydrovanger, dan wordt naast 3-ethoxy-2-(3-oxo-2-pentyl)pyridine een aanzienlijke hoeveelheid 3-ethoxy-4-(3-oxo-2-pentyl)pyridine gevonden.

Wat de omzetting van 5-amino-2-broom-6-ethoxypyridine met kaliumamide betreft, dit substraat verliest in het reactiemilieu een proton van de aminogroep, waardoor protonabstractie van de pyridinering, de inleidende reactie-

stap voor didehydropyridinevorming, wordt belemmerd. De reactie verloopt dan kennelijk volgens een uiterst trage normale substitutie (AE) (zie 6.2.2. en 6.3.3.).

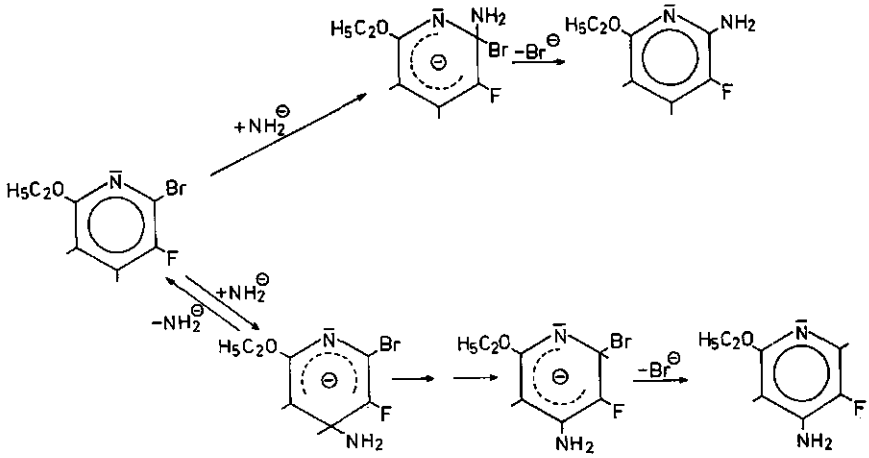
Bij de aminering van 2-broom-6-ethoxy-5-fluorpyridine wordt als hoofdprodukt 4-ethoxy-2-methyl-5-fluorpyrimidine gevormd. Het reactiemengsel kleurde na toevoegen van het substraat aan de kaliumamide-oplossing in vloeibare ammoniak zeer snel donkerbruin, wat op ionvorming wijst, hetzij door protonafsplitsing van C_4, hetzij door vorming van een adduct van het substraat en een amide-ion aan C_4. Indien het 2-broom-6-ethoxy-5-fluor-4-pyridylanion zou worden gevormd, dan is niet in te zien waarom dit substraat niet in 6-ethoxy-5-fluor-2,4-didehydropyridine zou overgaan. De afsplitsing van het bromide-ion wordt wel tegengewerkt door het —I-effect van het fluoratoom, maar gezien de afstand van deze substituent tot het broomatoom zal dit effect weinig invloed hebben. Vorming van een adduct lijkt dus waarschijnlijker. Dit adduct reageert dan langzaam verder zoals is aangegeven in schema 8.1.. De protonering van dit adduct op C_3 zal waarschijnlijk de trage stap zijn in de volgende reactiestappen.



SCHEMA 8.1.

Bij de aminering van 2-broom-6-ethoxy-3-fluorpyridine worden 2- en 4-amino-6-ethoxy-3-fluorpyridine gevormd. Uit een reactie van dit substraat met kaliumamide in aanwezigheid van kaliumthiofenolaat bleek dat de vorming van deze aminoprodukten niet of nauwelijks verloopt via 6-ethoxy-3-fluor-2,4-didehydropyridine als tussenprodukt. Bij deze amineringen werd ook direct na toevoegen van het substraat aan de kaliumamide-oplossing een intense bruine kleur waargenomen, vermoedelijk door vorming van een adduct van een amide-ion aan C_4 van het substraat, zoals ook bij de aminering van 2-broom-6-ethoxy-5-fluorpyridine wordt verondersteld. Dit adduct reageert nu niet verder tot een pyrimidinederivaat, zoals de 5-fluorverbinding doet. Het verkeert waarschijnlijk in evenwicht met het substraat, dat een AE-omzetting ondergaat, welk proces door de elektronenzuigende werking van het fluoratoom wordt bevorderd. De vorming van 4-amino-6-ethoxy-3-fluorpyridine zou kunnen verlopen door een protonverhuizing van C_4 naar C_2 in het adduct, gevolgd door een

afsplitsing van het broomatoom als anion (zie schema 8.2.). Deze omzetting kan bij het 5-fluorderivaat ook verlopen. Daarbij werd echter geen 4-amino-6-ethoxy-5-fluorpyridine gevormd, zodat over de vorming van het 4-amino-derivaat uit 2-broom-6-ethoxy-3-fluorpyridine geen uitspraak kan worden gedaan.



SCHEMA 8.2.

Aan welke voorwaarden moet nu een halogeenpyridinederivaat voldoen, wil het met kaliumamide in vloeibare ammoniak volgens een EA-mechanisme reageren, waarbij een 2,4-didehydropyridinederivaat als tussenprodukt optreedt?

In de eerste plaats dient het halogeen zich op de 2- en niet op de 4-plaats in de pyridinering te bevinden, aangezien protonabstractie van C_2 niet gemakkelijk zal verlopen (TUPITSYN en SEMENOVA, 1962).

Als halogeen komen broom en jodium, maar niet chloor in aanmerking. De experimenten over de aminering van 2-chloor-6-ethoxypyridine toonden immers aan, dat in het primair gevormde 2-chloor-6-ethoxy-4-pyridyl-anion chloor niet als anion kan worden afgesplitst, zodat geen 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine wordt gevormd (zie 4.2.).

Ten tweede dient op de 3-, de 5-(?) of de 6-plaats een substituent in het 2-halogeenpyridine aanwezig te zijn.

Ten derde: Wat het karakter van deze substituent betreft, gevonden is dat een ethoxygroep, dus een substituent met een matig —I-effect en een vrij groot +M-effect, een gunstige invloed heeft op de vorming van 2,4-didehydropyridinederivaten.

STREEF en DEN HERTOG (1969) onderzochten een groot aantal 6-gesubstitueerde 2-broompyridinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak. Bij die verbindingen waarbij op de 6-plaats een fenoxy-, een m-ethoxyfenoxy-, een p-ethoxyfenoxy- of een p-fluorfenoxygroep, dus een substituent met een groot —I- en een groot +M-effect aanwezig was, werden 2- èn 4-aminoderivaten gevormd. Er werd niet nagegaan of deze produkten via

een 2,4-didehydropyridinederivaat ontstaan, maar deze mogelijkheid wordt zeker niet uitgesloten. De hoofdprodukten bij deze reacties zijn echter pyrimidinederivaten, gevormd door additie van amide-ionen aan C_4 gevolgd door een ringtransformatie (zie 1.1.6.1.).

De aanwezigheid in 2-broom-6-ethoxypyridine van een substituent met een middelmatig —I-effect en een groot +M-effect (ethoxy) of met een zwak (—)I-effect en een zeer groot +M-effect (N,N-dimethylamino) op de 3- of de 5-plaats belemmert het verloop van de aminering via een 2,4-didehydropyridinederivaat niet. Is evenwel op de 3- of de 5-plaats een fluoratoom (groot —I- en +M-effect) aanwezig, dan blijft de vorming van een 2,4-didehydropyridinederivaat uit, maar reacties, waarschijnlijk ingeleid door additie van een amide-ion aan C_4, vinden plaats. Dit is in overeenstemming met de resultaten van STREEF en DEN HERTOG (1969).

Bij de addities aan 2,4-didehydropyridinen wordt in het algemeen het nucleofiel bij voorkeur aan C_2 gebonden. Dit zou zijn te verklaren doordat de 2-plaats in de didehydroverbinding de laagste elektronendichtheid heeft, waardoor de additie aan deze plaats voor het nucleofiel het meest aantrekkelijk is. Bovendien is het 4-pyridylanion gevormd na additie op de 2-plaats stabieler dan het 2-pyridylanion gevormd na additie op de 4-plaats (ADAM e.a., 1969). Daar naast de omzetting van de substraten via 2,4-didehydropyridinen waarschijnlijk ook een normale substitutie (AE) een rol speelt bij de vorming van de 2-aminopyridinen kan echter geen goed beeld verkregen worden van de verhouding waarin de 2- en 4-aminoprodukten ontstaan bij de addities aan de 2,4-didehydropyridinen.

Uitgaande van de produktverhouding verkregen bij de aminering van 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine kan een indruk worden verkregen van de invloed van een extra substituent aan C_3 of C_5 in 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine op de additie aan dit intermediair. De invloed van zo'n substituent op de additie aan het 2,4-didehydropyridinederivaat kan in drie effecten worden opgesplitst, nl. een inductief, een mesomeer en een sterisch effect (ROBERTS e.a., 1956b; DE GRAAFF e.a., 1965). Het mesomeer effect is echter in deze gevallen niet van belang, daar deze invloed op de 2- en de 4-plaats vrijwel gelijk zal zijn. Als de extra substituent zich op de 3-plaats bevindt zullen ook de beide andere effecten op C_2 en C_4 een zelfde invloed uitoefenen.

Bij de additie aan 3,6-diethoxy-2,4-didehydropyridine, waarschijnlijk als tussenprodukt gevormd bij de aminering van 2-broom-3,6-diethoxypyridine, lijkt evenwel de ethoxygroep aan C_3, zij het in beperkte mate, het additiepatroon ten gunste van de vorming van 4-amino-3,6-diethoxypyridine te beïnvloeden. Mogelijk is dit een gevolg van een grotere bijdrage van de additie van amide-ionen dan van ammoniak aan dit intermediair dan bij de additie aan 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine het geval is.

Men zou kunnen aannemen, dat de ethoxygroep op de 5-plaats in het 5,6-diethoxy-2,4-didehydropyridine, het mogelijke tussenprodukt bij de aminering van 2-broom-5,6-diethoxypyridine, een uitgesproken richteffect naar C_2

heeft. De oorzaak hiervan kan gezocht worden in het —I-effect van de ethoxygroep, dat een extra stabilisatie geeft aan het in eerste instantie gevormde 2-amino-5,6-diethoxy-4-pyridylanion bij additie van een amide-ion aan C_2 van 5,6-diethoxy-2,4-didehydropyridine.

De additie aan 5-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-2,4-didehydropyridine, vermoedelijk als tussenprodukt gevormd bij de aminering van 2-broom-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine, vindt ook eenzijdig plaats aan C_2. De N,N-dimethylaminogroep heeft slechts een zwak (—)I-effect, zodat tengevolge hiervan weinig invloed op de additie verwacht kan worden. De eenzijdige additie wordt in dit geval waarschijnlijk veroorzaakt door een sterische belemmering van additie aan C_4 van 5-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-2,4-didehydropyridine. Gezien de slechte stofbalans bij de aminering van 2-broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine is het zeer de vraag of de waargenomen verhouding van 2- en 4-amino-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine ook maar enigszins overeenkomt met de verhouding, waarin deze produkten worden gevormd bij de additie aan de extra binding, daar deze verbindingen in het reactiemilieu waarschijnlijk met verschillende snelheden ontleden.

Voor de vorming van vrijwel uitsluitend 2-amino-3-ethoxypyridine uit 3-ethoxy-2,4-didehydropyridine, terwijl de additie van het 3-oxo-2-pentylanion aan dit tussenprodukt, dat vermoedelijk wordt gevormd bij de aminering van 2-broom- en 2-jood-3-ethoxypyridine, veel minder specifiek verloopt, is door het beperkte experimentele materiaal nog geen sluitende verklaring gevonden (zie 7.2. en 7.3.).

Het bovenstaande laat zich aldus samenvatten:

Bij de aminering van 2-broom- en 2-jood-6-ethoxypyridine werden duidelijke aanwijzingen verkregen voor het optreden van 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine als tussenprodukt.

De amineringen van een aantal gesubstitueerde 2-broom-6-ethoxypyridinen en van enkele 2-halogeen-3-ethoxypyridinen werden eveneens, zij het minder uitgebreid, bestudeerd. Hierbij werden aanwijzingen verkregen dat een aantal van deze verbindingen zouden kunnen reageren via 2,4-didehydropyridinederivaten, nl. 2-broom-3,6-diethoxypyridine, 2-broom-3-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine, 2-broom-5,6-diethoxypyridine, 2-broom-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine, 2-broom-3-ethoxypyridine en 2-jood-3-ethoxypyridine.

Het moet niet uitgesloten geacht worden, dat ook een aantal verbindingen, waarvan werd aangenomen dat zij met kaliumamide in vloeibare ammoniak worden omgezet volgens een AE-mechanisme, maar die nog niet nader werden onderzocht, ook volgens een EA-mechanisme reageren via 2,4-didehydropyridinederivaten als tussenprodukten. Hierbij wordt door eenzijdige additie aan deze intermediairen de indruk gewekt, dat een directe substitutie heeft plaatsgevonden. Hierbij kan o.a. gedacht worden aan de aminering van 2-broom-5-ethoxypyridine, waarbij uitsluitend 2-amino-5-ethoxypyridine wordt gevormd (DEN HERTOG e.a., 1963).

9. SUMMARY

In this thesis an investigation is described on the mechanisms of aminations of derivatives of 2-halogenopyridines with potassium amide in which part of the reaction products contain the amino group occupying the position meta to the leaving halogen atom. Special attention is paid to the possibility that 2,4-didehydropyridine derivatives occur as reaction intermediates.

In the introduction a survey is given of all types of reactions recorded in the literature, occurring when halogenopyridines are treated with strong bases. From stability calculations of the various didehydropyridines the conclusion can be drawn that in some reactions 2,4-didehydropyridines might act as intermediates (Chapter 1).

Subsequently the various procedures for carrying out reactions and the analytical methods used are described (Chapter 2).

First results are given of experiments on the amination of some monohalogenopyridines with potassium amide in liquid ammonia, occurring via 3,4-didehydropyridine as an intermediate, in the presence of other nucleophiles in order to test whether these substances might act as 'didehydro scavengers' (Chapter 3).

Thereupon results of reactions of a series of 2-halogeno-6-ethoxypyridines with potassium amide in liquid ammonia with or without didehydro scavengers are reported. 2-Chloro-6-ethoxypyridine reacts very slowly with potassium amide producing about equal amounts of 2-amino-6-ethoxypyridine and 4-ethoxy-2-methylpyrimidine. This pyrimidine derivative is obviously formed analogous to 4-phenoxy-2-methylpyrimidine from 2-bromo-6-phenoxypyridine with potassium amide: the amide ion attacks the substrate at carbon atom 4, then the ring is opened between carbon atoms 3 and 4 to an intermediate which by ring closure turns into a pyrimidine derivative. From 2-bromo- and 2-iodo-6-ethoxypyridine 2-amino- and 4-amino-6-ethoxypyridine were obtained as main products. The aminations of the bromo and the iodo compounds mentioned above were also carried out in different reaction conditions i.e. various concentrations of potassium amide and in the presence of several didehydro scavengers. From the results obtained, the probability of a route via 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine as intermediate is discussed (Chapter 4).

Amination reactions of several 3-substituted 2-bromo-6-ethoxypyridines are described in the next chapter. In some experiments didehydro scavengers were used.

When reacting 2-bromo-3,6-diethoxypyridine and 2-bromo-3-N,N-dimethyl-

amino-6-ethoxypyridine with potassium amide in liquid ammonia the product with the amino group on carbon atom 4 appeared to be formed together with the 2-amino compound. In the presence of a didehydro scavenger products containing the substituent derived from this scavenger at the 2- and the 4-position are formed from these substrates together with the amino derivatives. It is likely that in these aminations 2,4-didehydropyridines are involved as intermediates. Likewise, on reacting 2-bromo-6-ethoxy-3-fluoropyridine with potassium amide 2- and 4-amino-6-ethoxy-3-fluoropyridine are formed. In the presence of the thiophenoxide ion as a didehydro scavenger no other products are found. Thus, here a combination of addition-elimination processes is supposed to occur (Chapter 5).

In investigations on the aminations of some 5-substituted 2-bromo-6-ethoxypyridines it was established that the 2-amino derivatives and never the 4-amino compounds are formed. From the 5-ethoxy, 5-N,N-dimethylamino and 5-amino derivative in each reaction the 2-amino derivative is obtained as sole product. In the presence of the 3-oxo-2-pentyl anion the following results were obtained:

In 2-bromo-5,6-diethoxypyridine the 3-oxo-2-pentyl group is introduced into the 2-position. Furthermore 1,3-dicyano-1-ethoxy-4-ethyl-1,3-hexadiene is formed as a by-product.

From 2-bromo-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine only 5-N,N-dimethylamino-6-ethoxy-2-(3-oxo-2-pentyl)pyridine results.

5-Amino-2-bromo-6-ethoxypyridine gives in the presence of 3-pentanone no other products than those formed when the ketone is not added to the reaction mixture.

Thus, whereas didehydro reaction intermediates may be involved to a certain extent in the aminations of 2-bromo-5,6-diethoxypyridine and 2-bromo-5-N,N-dimethylamino-6-ethoxypyridine, the reaction of 5-amino-2-bromo-6-ethoxypyridine probably proceeds by an addition-elimination mechanism only.

2-Bromo-6-ethoxy-5-fluoropyridine gives a totally different reaction mixture on amination. The main product in this case is 4-ethoxy-5-fluoro-2-methylpyrimidine, formed according to the mechanism playing a role in the amination of 2-chloro-6-ethoxypyridine (Chapter 6).

The next chapter (7) gives a survey of the aminations of some 3-ethoxy-2-halogenopyridines. Information has been obtained that the reactions of both 2-bromo-3-ethoxy- and 3-ethoxy-2-iodopyridine might occur via 3-ethoxy-2,4-didehydropyridine as an intermediate.

Finally the results mentioned in the preceding chapters are listed and some general conclusions are drawn (Chapter 8).

10. LITERATUUR

ABRAMOVITCH, R., SINGER, G. M. en VINUTHA, A. R. (1967). Chem. Commun., 55.
ADAM, W., GRIMISON, A. en HOFFMANN, R. (1969). J. Amer. Chem. Soc. **91**, 2590.
BIE, D. A. DE en GEURTSEN, G. (1968). Ongepubliceerd resultaat.
BOER, H. en HERTOG, H. J. DEN (1969). Tetrahedron Letters, 1943.
BROWN, E. V. en BURKE, H. T. (1955). J. Amer. Chem. Soc. **77**, 6053.
BUNNETT, J. F. en BROTHERTON, T. K. (1958). J. Org. Chem. **23**, 904.
BUNNETT, J. F. en KIM, J. K. (1973). J. Amer. Chem. Soc. **95**, 2254.
DOES, L. VAN DER en HERTOG, H. J. DEN (1972). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **91**, 1403.
GRAAFF, G. B. R. DE, HERTOG, H. J. DEN en MELGER, W. Ch. (1965). Tetrahedron Letters, 963.
HEISZWOLF, G. J. en KLOOSTERZIEL, H. (1970). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **89**, 1153.
HERTOG, H. J. DEN en BUURMAN, D. J. (1967). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **86**, 187.
HERTOG, H. J. DEN en BUURMAN, D. J. (1972a). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **91**, 841.
HERTOG, H. J. DEN en BUURMAN, D. J. (1972b). Ongepubliceerd resultaat.
HERTOG, H. J. DEN en BUURMAN, D. J. (1973). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **92**, 304.
HERTOG, H. J. DEN en JOUWERSMA, C. (1953). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **72**, 125.
HERTOG, H. J. DEN, JOUWERSMA, C., WAL, A. A. VAN DER en WILLEBRANDS-SCHOGT, Mevr. E. C. C. (1949). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **68**, 275.
HERTOG, H. J. DEN, KOLDER, C. R. en COMBÉ, W. P. (1951). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **70**, 591.
HERTOG, H. J. DEN, MARTENS, R. J., PLAS, H. C. VAN DER en BON, J. (1966). Tetrahedron Letters, 4325.
HERTOG, H. J. DEN, PIETERSE, M. J. en BUURMAN, D. J. (1963). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **82**, 1173.
HERTOG, H. J. DEN en PLAS, H. C. VAN DER (1969), in H. G. VIEHE: 'Chemistry of Acetylenes' (New York), 1149.
HERTOG, H. J. DEN, PLAS, H. C. VAN DER, PIETERSE, M. J. en STREEF, J. W. (1965). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **84**, 1569.
HERTOG, H. J. DEN, STREEF, J. W. en VEKEMANS, F. C. A. (1972). Ongepubliceerd resultaat.
HERTOG, H. J. DEN en WIBAUT, J. P. (1936). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **55**, 122.
HOFFMANN, R. W. (1967). 'Dehydrobenzene and Cycloalkynes' (New York and London).
JONES, H. L. en BEVERIDGE, D. L. (1964). Tetrahedron Letters, 1577.
KAMMINGA, W. J. (1943). Proefschrift, Amsterdam.
KEULEMANS, A. I. M. (1959). 'Gas Chromatography' (2nd ed., New York), 34.
KOENIGS, E. en GREINER, H. (1931). Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 1049.
LANS, H. N. M. VAN DER (1973). Proefschrift, Leiden.
LANS, H. N. M. VAN DER, HERTOG H. J. DEN en VELDHUIZEN, A. VAN (1971). Tetrahedron Letters, 1875.
LEAKE, W. W. en LEVINE, R. (1959a). J. Amer. Chem. Soc. **81**, 1169.
LEAKE, W. W. en LEVINE, R. (1959b). J. Amer. Chem. Soc. **81**, 1627.
LEVINE, R. en LEAKE, W. W. (1955). Science **121**, 780.
MARTENS, R. J. (1966). Proefschrift, Leiden.
MARTENS, R. J. en HERTOG, H. J. DEN (1964). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **83**, 621.
MARTENS, R. J., HERTOG, H. J. DEN en AMMERS, M. VAN (1964). Tetrahedron Letters, 3207.
MILLER, A. D., OSUCH, C., GOLDBERG, N. N. en LEVINE, R. (1956). J. Amer. Chem. Soc. **78**, 674.
OSUCH, C. en LEVINE, R. (1957). J. Org. Chem. **22**, 939.
PIETERSE, M. J. (1962). Proefschrift, Amsterdam.
PIETERSE, M. J. en HERTOG, H. J. DEN (1961). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **80**, 1376.
PIETERSE, M. J. en HERTOG, H. J. DEN (1962). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **81**, 855.

PLAS, H. C. VAN DER, HIJWEGEN, T. en HERTOG, H. J. DEN (1965). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **84**, 53.
RENSHAW, R. en CONN, R. C. (1937). J. Amer. Chem. Soc. **59**, 297.
ROBERTS, J. D., SEMENOW, D. A., SIMMONS, H. E. en CARLSMITH, L. A. (1956a). J. Amer. Chem. Soc. **78**, 601.
ROBERTS, J. D., SIMMONS, H. E., CARLSMITH, L. A. en VAUGHAN, C. W. (1953). J. Amer. Chem. Soc. **75**, 3290.
ROBERTS, J. D., VAUGHAN, C. W., CARLSMITH, L. A. en SEMENOW, D. A. (1956b). J. Amer. Chem. Soc. **78**, 611.
ROELFSEMA, W. A. (1972). Meded. Landbouwhogeschool Wageningen **72**–5.
ROELFSEMA, W. A. en HERTOG, H. J. DEN (1967). Tetrahedron Letters, 5089.
SCARDIGLIA, F. en ROBERTS, J. D. (1958). Tetrahedron **3**, 197.
SCHICKH, O. VON, BINZ, A. en SCHULZ, A. (1936). Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2593.
SHEPHERD, R. G. en FEDRICK, J. L. (1965), in: A. R. Katritzky: 'Advances in Heterocyclic Chemistry' (New York) **4**, 145.
STREEF, J. W. en HERTOG, H. J. DEN (1966). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **85**, 803.
STREEF, J. W. en HERTOG, H. J. DEN (1969). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **88**, 1391.
TUPITSYN, I. F. en SEMENOVA, N. K. (1962). Tr. Gos. Inst. Prikl. Khim. **49**, 120. Chem. Abstr.**60**, 6721b (1964).
VALK, J. DE en PLAS, H. C. VAN DER (1971). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **90**, 1239.
VALK, J. DE en PLAS, H. C. VAN DER (1972). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **91**, 1414.
VRIJHOF, P. en HERTOG, H. J. DEN (1973). Ongepubliceerd resultaat.
WRIGHT, R. E. en BERGSTROM, F. W. (1936). J. Org. Chem. **1**, 179.
ZANGER, M. (1972). Org. Magn. Resonance **4**, 1.
ZOEST, W. J. VAN en HERTOG, H. J. DEN (1973). Ongepubliceerd resultaat.
ZOLTEWICZ, J. A. en NISI, C. (1969). J. Org. Chem. **34**, 765.

CURRICULUM VITAE

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

Na het behalen van het diploma H.B.S.-B aan het Johannes Calvijn Lyceum te Rotterdam in juni 1957 begon ik in september van dat jaar met de scheikundestudie aan de Technische Hogeschool te Delft. Het kandidaatsexamen, studierichting III, werd in juni 1963 afgelegd. De studie werd voortgezet onder leiding van de hoogleraren Dr. Ir. B. M. Wepster en Dr. H. C. Beyerman (organische chemie) en Drs. W. Berends (biochemie). Het ingenieursexamen werd in januari 1965 afgelegd.

Sinds februari 1965 ben ik als wetenschappelijk medewerker verbonden aan het Laboratorium voor Organische Chemie van de Landbouwhogeschool te Wageningen, aanvankelijk in dienst van Z.W.O., vanaf 1 januari 1966 van de Landbouwhogeschool.

Onder leiding van Prof. Dr. H. J. den Hertog werd na de reactiviteit van 2(3)-benzoyl-3(2)-halogeenpyridinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak te hebben bestudeerd, het in dit proefschrift beschreven onderzoek uitgevoerd. Daarnaast werd assistentie verleend op practica voor studenten in verschillende studiefasen.

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

Een aantal personen wil ik met name noemen.

Ik dank mijn promotor, Prof. Dr. H. J. den Hertog, voor diens stimulerende invloed bij de bewerking van dit proefschrift.

Mijn dank gaat uit naar Mevrouw Drs. C. T. de Jonge-Vleugel en de Heren J. van Barneveld, H. Dijkman en Ir. C. B. Lugt voor hun assistentie bij de uitvoering van een aantal experimenten.

Mevrouw M. Snell-Prins en de Heren B. H. J. van Amersfoort en A. Schuchhard wil ik danken voor het typen van het manuscript en het verzorgen van de tekeningen.