NN 8201 611 C

TERT-BUTOXYLERING VAN HALOGEENPYRIDINEN

BIBLIOTHEEK DER LANDBOUWHOGESCHOOL WAGENINGEN

W. J. VAN ZOEST

NN08201.611

TERT-BUTOXYLERING VAN HALOGEENPYRIDINEN

Dit proefschrift met stellingen van

WILLEM JOHAN VAN ZOEST

scheikundig ingenieur, geboren te Nijmegen op 28 maart 1942, 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, 20 november 1974

547.822.5:542.955:547.214'132-36

W. J. VAN ZOEST

TERT-BUTOXYLERING VAN 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. IR.
J. P. H. VAN DER WANT, HOOGLERAAR IN DE VIROLOGIE,
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP VRIJDAG 7 FEBRUARI 1975
DES NAMIDDAGS TE VIER UUR IN DE AULA
VAN DE LANDBOUWHOGESCHOOL TE WAGENINGEN

H. VEENMAN & ZONEN B.V. – WAGENINGEN – 1975

Dit proefschrift verschijnt ook als
Mededelingen Landbouwhogeschool Wageningen 75–1 (1975)

STELLINGEN

I

HALES' verklaring van het gevonden verschil in reactiviteit van 1-chloor- en 1-broomnaftaleen t.o.v. thiomethoxide, is gebaseerd op een onjuiste interpretatie van de experimentele gegevens.

R. H. HALES, J. S. BRADSHAW en D. R. PRATT, J. Org. Chem. 36, 314 (1971).
Dit proefschrift.

II

De door ZOLTEWICZ en SALE opgestelde mechanistische verklaringen voor de reacties van 3-chloor-, 3-broom-en 3-joodpyridine met kaliloog, zijn aan bedenkingen onderhevig.

J. A. ZOLTEWICZ en A. A. SALE, J. Org. Chem. 36, 1455 (1971).
Dit proefschrift.

III

De interpretatie die CZUBA en WOŹNIAK van de omzettingen van 3- en 4-chloor- en 3- en 4-broom-1,6-naftyridine met kaliumamide in vloeibare ammoniak hebben gegeven, zijn aanvechtbaar.

W. CZUBA en M. WOŹNIAK, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 93, 143 (1974).

IV

De veronderstelling van TAN en GASPER dat de compacte conformatie van een copolymeer van acrylzuur en van de ethylester van acrylzuur in een mengsel van isopropylalcohol en water (4:1) bij lage dissociatiegraad mogelijk veroorzaakt wordt door waterstofbruggen tussen de carboxylgroepen, is niet in overeenstemming met hun waarnemingen.

J. S. TAN en S. P. GASPER, Macromolecules 6, 741 (1973).

V

De door FRANK en HAGENMAIER voor peptidesynthese gekozen dragermaterialen bevatten te sterk uiteenlopende gehalten aan chloormethylgroepen en aan het eerste aminozuur om juiste conclusies over optimale reactiecondities mogelijk te maken.

H. FRANK en H. HAGENMAIER, Tetrahedron 30, 2523 (1974).

VI

De interpretatie die JONES geeft van zijn proeven over de remming door cyanide-ionen van de terminale oxidases van *Azotobacter vinelandii*, is aan kritiek onderhevig.

C. W. JONES, FEBS letters 36, 347 (1973).

VII

De bewering van DI NUNNO e.a. dat de cinesubstitutie in methoxydehalogeneringsreacties van enige halogeenbenzofurazanen volgens het eliminatie-additie mechanisme verloopt, is onvoldoende gefundeerd.

L. DI NUNNO, S. FLORIO en P. E. TODESCO, J. Chem. Soc. Perkin II, 1171 (1974).

VIII

In het door WAGNER en OEHLMANN aangegeven verloop van de omzetting van 2-carbamoylbenzothiazool-N-oxide in 2-benzothiazolon is te weinig aandacht geschonken aan de rol die het gebruikte fosforoxychloride speelt.

K. WAGNER en L. OEHLMANN, Chem. Ber. 107, 305 (1974).

IX

Het door NEWKOME e.a. waargenomen verschil in reactiviteit van enige halogeenpyridinen t.o.v. het anion van methyl(methylsulfinylmethyl)sulfide vraagt om een andere dan door genoemde onderzoekers gegeven verklaring.

G. R. NEWKOME, J. M. ROBINSON en J. D. SAUER, J. Chem. Soc. (Chem. Commun.), 410 (1974).

X

Het verdient aanbeveling voortaan alleen die activiteiten als sport te kwalificeren, waarbij uitsluitend het menselijk lichaam als energiebron fungeert.

Proefschrift van W. J. VAN ZOEST
Wageningen, 7 februari 1975

Aan mijn ouders
Nieky
Andrea en Stefanie

INHOUD

1. INLEIDING 1
1.1. Inwerking van zuurstofhoudende basen op halogeenarenen 1
1.1.1. Inwerking van hydroxiden op halogeenarenen 1
1.1.2. Inwerking van alkoxiden op halogeenarenen 4
1.1.2.1. Reacties in protisch milieu 4
1.1.2.2. Reacties in aprotisch milieu 4
1.1.2.3. Functie van dimethylsulfoxide (DMSO) als verdunningsmiddel 6
1.1.2.3.1. Effect van DMSO op anionen 6
1.1.2.3.2. Reacties van uit DMSO gevormde anionen 9
1.1.2.3.3. Additiereacties van DMSO in aanwezigheid van base 11
1.1.2.3.4. Reactie van DMSO bij afwezigheid van base 13
1.2. Inwerking van zuurstofhoudende basen op halogeenhetarenen 13
1.2.1. Inwerking van hydroxiden op halogeenhetarenen 13
1.2.2. Inwerking van alkoxiden op halogeenhetarenen 15
1.3. Doel en opzet van het onderzoek 16

2. UITVOERING VAN DE EXPERIMENTEN; ANALYSEMETHODEN 17
2.1. Reacties 17
2.1.1. Inwerking van kalium-*tert*-butoxide op monohalogeenpyridinen in DMSO 17
2.1.1.1. Uitvoering van de reacties 17
2.1.1.2. Opwerking 18
2.1.2. Inwerking van kalium-*tert*-butoxide op monohalogeenpyridinen en derivaten in DMSO in aanwezigheid van een didehydrovanger 18
2.1.2.1. Uitvoering van de reacties 18
2.1.2.2. Opwerking 18
2.1.3. Inwerking van kalium-*tert*-butoxide op monohalogeenpryridinen in *tert*-butylalcohol, THF of furan 19
2.1.3.1. Uitvoering van de reacties 19
2.1.3.2. Opwerking 19
2.1.4. Inwerking van kalium-*tert*-butoxide op monohalogeenpyridinen in *tert*-butylalcohol in aanwezigheid van kaliumthiofenoxide 19
2.1.4.1. Uitvoering van de reacties 19
2.1.4.2. Opwerking 20
2.1.5. Inwerking van kaliumthiofenoxide op monohalogeenpyridinen en derivaten in DMSO 20
2.1.5.1. Uitvoering van de reacties 20
2.1.5.2. Opwerking 20
2.2. Analyse van de reactiemengsels en identificatie van de reactieprodukten . . 20

3. INWERKING VAN KALIUM-*TERT*-BUTOXIDE OP 3- EN 4-HALOGEENPYRIDINEN 22
3.1. Resultaten 22
3.2. Discussie 22
3.2.1. Algemene opmerkingen 22
3.2.2. Vormingswijze van hoofd- en bijprodukten 25
3.2.2.1. Vorming van 3- en 4-hydroxypyridine 25
3.2.2.2. Vorming van de *tert*-butoxypyridinen en de verbindingen (13), (14) en (15) 26
3.2.2.2.1. Vorming van 3- en 4-*tert*-butoxypyridine 26
3.2.2.2.2. Vorming van 4-hydroxy-3-(methylthio)pyridine 27
3.2.2.2.3. Vorming van 1-(4'-pyridyl)-4-pyridon en 4-aminopyridine 28

3.2.2.2.4. Het ontbreken van (methylthio)pyridinen als reactieprodukten 28
3.2.2.3. Vorming van pyridine 29
3.2.3. Reactieverloop in zijn afhankelijkheid van aard en plaats van het halogeenatoom in het substraat 29
3.2.4. Invloed van het reactiemedium op het verloop van de omzettingen 31
3.2.4.1. Algemene opmerkingen 31
3.2.4.2. Vorming van de reactieprodukten 31
3.2.4.2.1. Vorming der hydroxypyridinen 32
3.2.4.2.2. Omzettingen volgens het AE-mechanisme 32
3.2.4.2.3. Omzettingen volgens EA-mechanismen 33
3.2.4.3. Effect van de vervanging van DMSO door *tert*-butylalcohol 33
3.2.4.4. *tert*-Butoxylering als synthetische methode 34
3.3. Experimenteel gedeelte 34
3.3.1. *tert*-Butoxylering van 3- en 4-halogeenpyridinen in DMSO 34
3.3.1.1. Uitvoering 34
3.3.1.2. Analyse 34
3.3.1.3. Reactieprodukten 35
3.3.2. *tert*-Butoxylering van 3- en 4-fluor- en -broompyridine in *tert*-butylalcohol 35
3.3.3. *tert*-Butoxylering van 3-fluorpyridine in THF 36
3.3.4. Hydroxylering van 3-broompyridine in DMSO 36
3.3.5. Stabiliteit van 3-*tert*-butoxypyridine 36
3.3.6. Synthese van de uitgangs- en referentieverbindingen 37
3.3.6.1. Synthese van de uitgangsverbindingen 37
3.3.6.2. Synthese van de referentieverbindingen 37

4. INWERKING VAN KALIUM-*TERT*-BUTOXIDE OP 3- EN 4-HALOGEENPYRIDINEN IN AANWEZIGHEID VAN KALIUMTHIOFENOXIDE 38
4.1. Inleiding 38
4.2. Resultaten 38
4.3. Discussie 39
4.3.1. Algemene opmerkingen 39
4.3.1.1. Reacties met fenoxide als didehydrovanger 39
4.3.1.2. Reacties met thiofenoxide als didehydrovanger 40
4.3.2. Vormingswijze van hoofd- en bijprodukten 43
4.3.2.1. Al dan niet overgaan van 3- of 4-*tert*-butoxypyridine in 3- of 4-(fenylthio)-pyridine, eventueel in een reversibele reactie 43
4.3.2.2. Vorming van 3- en 4-(fenylthio)pyridine uit 3- en 4-halogeenpyridinen door inwerking van thiofenoxide 44
4.3.3. Reactieverloop in zijn afhankelijkheid van aard en plaats van het halogeenatoom in het substraat 45
4.3.4. Invloed van het reactiemedium op het verloop van de omzettingen 46
4.3.4.1. Effect van de vervanging van DMSO door *tert*-butylalcohol 47
4.4. Experimenteel gedeelte 47
4.4.1. *tert*-Butoxylering van 3- en 4-halogeenpyridinen in DMSO in aanwezigheid van kaliumfenoxide 47
4.4.2. *tert*-Butoxylering van 3- en 4-halogeenpyridinen in DMSO in aanwezigheid van kaliumthiofenoxide 47
4.4.2.1. Uitvoering 48
4.4.2.2. Analyse 48
4.4.2.3. Reactieprodukten 48
4.4.3. *tert*-Butoxylering van 3- en 4-fluor- en -broompyridine in *tert*-butylalcohol in aanwezigheid van kaliumthiofenoxide 48
4.4.4. Inwerking van kaliumthiofenoxide in DMSO op 3- en 4-halogeenpyridinen 49
4.4.5. Stabiliteit van de reactieprodukten in DMSO 49
4.4.5.1. Stabiliteit van 3- en 4-fenoxypyridine 49

4.4.5.2. Stabiliteit van 3- en 4-*tert*-butoxypyridine en van 3- en 4-(fenylthio)pyridine 49
4.4.6. Synthese van de uitgangs- en referentieverbindingen 49
4.4.6.1. Synthese van de uitgangsverbindingen 49
4.4.6.2. Synthese van de referentieverbindingen 50

5. INWERKING VAN KALIUM-*TERT*-BUTOXIDE OP 2-HALOGEENPYRIDINEN 51
5.1. Resultaten 51
5.2. Discussie 51
5.2.1. Algemene opmerkingen 51
5.2.2. Vormingswijze van hoofd- en bijprodukten 53
5.2.2.1. Vorming van 2-*tert*-butoxypyridine 53
5.2.2.2. Vorming van 2-hydroxypyridine 53
5.2.2.3. Vorming van 2-(methylthio)pyridine 53
5.2.2.4. Vorming van de gemethyleerde 2-hydroxypyridinen 54
5.2.3. Reactieverloop in zijn afhankelijkheid van de aard van het halogeenatoom in het substraat 56
5.2.4. Invloed van het reactiemedium op het verloop van de reacties 57
5.2.4.1. Algemene opmerkingen 58
5.2.4.2. Vorming van 2-hydroxypyridine 58
5.2.4.3. Effect van de vervanging van DMSO door *tert*-butylalcohol 59
5.2.4.4. Betekenis van *tert*-butoxylering voor synthesen 59
5.3. Experimenteel gedeelte 59
5.3.1. *tert*-Butoxylering van 2-halogeenpyridinen in DMSO 59
5.3.1.1. Uitvoering 59
5.3.1.2. Gaschromatografische analyse 59
5.3.1.3. Reactieprodukten 60
5.3.2. *tert*-Butoxylering van 2-halogeenpyridinen in *tert*-butylalcohol 60
5.3.3. *tert*-Butoxylering van 2-broompyridine in THF 61
5.3.4. Hydroxylering van 2-fluor- en 2-broompyridine in *tert*-butylalcohol of DMSO 61
5.3.5. Stabiliteit van 2-*tert*-butoxypyridine 61
5.3.6. Ondersteunende experimenten 61
5.3.7. Synthese van de uitgangs- en referentieverbindingen 62
5.3.7.1. Synthese van de uitgangsverbindingen 62
5.3.7.2. Synthese van de referentieverbindingen 62

6. INWERKING VAN KALIUM-*TERT*-BUTOXIDE EN KALIUMTHIOFENOXIDE OP 2-HALOGEENPYRIDINEN 64
6.1. Inleiding 64
6.2. Onderzoek naar het optreden van een EA-mechanisme 64
6.3. Resultaten 65
6.4. Discussie 65
6.4.1. Algemene opmerkingen 65
6.4.2. Vormingswijze van hoofd- en bijprodukten 66
6.4.2.1. Al dan niet overgaan van 2-*tert*-butoxypyridine in 2-(fenylthio)pyridine, eventueel in een reversibele reactie 66
6.4.2.2. Vorming van 2-(fenylthio)pyridine uit 2-halogeenpyridinen door inwerking van kaliumthiofenoxide 67
6.4.3. Reactieverloop in zijn afhankelijkheid van de aard van het halogeenatoom in het substraat 67
6.4.4. De invloed van het reactiemedium op het verloop van de omzettingen . . . 68
6.4.4.1. Effect van de vervanging van DMSO door *tert*-butylalcohol 68
6.5. Experimenteel gedeelte 68

6.5.1. *tert*-Butoxylering van 2-broompyridine in DMSO in aanwezigheid van fenoxide . . . 68
6.5.2. *tert*-Butoxylering van 2-halogeenpyridinen in DMSO in aanwezigheid van thiofenoxide . . . 69
6.5.2.1. Uitvoering . . . 69
6.5.2.2. Analyse . . . 69
6.5.3. Reactieprodukten . . . 69
6.5.4. *tert*-Butoxylering van 2-fluor- en 2-broompyridine in *tert*-butylalcohol in aanwezigheid van kaliumthiofenoxide . . . 69
6.5.5. Inwerking van kaliumthiofenoxide in DMSO op 2-halogeenpyridinen . . . 70
6.5.6. Stabiliteit van de reactieprodukten in DMSO . . . 70
6.5.7. Synthese van de uitgangs- en referentieverbindingen . . . 70
6.5.7.1. Synthese van de uitgangsverbindingen . . . 70
6.5.7.2. Synthese van de referentieverbindingen . . . 70

7. INWERKING VAN KALIUM-*TERT*-BUTOXIDE EN KALIUMTHIOFENOXIDE OP ENIGE BROOMETHOXYPYRIDINEN IN DMSO . . . 71
7.1. Inleiding . . . 71
7.2. Resultaten . . . 72
7.3. Discussie . . . 74
7.3.1. Algemene opmerkingen . . . 74
7.3.2. Vormingswijze van hoofd- en bijprodukten . . . 75
7.3.2.1. Al dan niet overgaan van *tert*-butoxyethoxypyridinen in ethoxy(fenylthio)-pyridinen, eventueel in een reversibele reactie . . . 75
7.3.2.2. Vorming van ethoxy(fenylthio)pyridinen uit broomethoxypyridinen door inwerking van thiofenoxide . . . 75
7.3.3. Reactieverloop in zijn afhankelijkheid van de plaats van broomatoom en ethoxygroep . . . 76
7.4. Experimenteel gedeelte . . . 77
7.4.1. *tert*-Butoxylering van enige broomethoxypyridinen in DMSO in aanwezigheid van thiofenoxide . . . 77
7.4.1.1. Uitvoering . . . 77
7.4.1.2. Analyse . . . 77
7.4.2. Reactieprodukten . . . 78
7.4.3. Inwerking van kaliumthiofenoxide in DMSO op enige broomethoxypyridinen . . . 78
7.4.4. Synthese van de uitgangs- en referentieverbindingen . . . 79
7.4.4.1. Synthese van de uitgangsverbindingen . . . 79
7.4.4.2. Synthese van de referentieverbindingen . . .

8. VERGELIJKING VAN DE INWERKING VAN KALIUM-*TERT*-BUTOXIDE OP HALOGEENPYRIDINEN MET DIE VAN ANDERE BASEN . . . 81
8.1. Basische en nucleofiele eigenschappen van de verschillende reagentia . . . 81
8.2. Reacties van halogeenpyridinen met sterke basen . . . 81
8.2.1. Al dan niet naast elkaar verlopende mechanismen . . . 83
8.2.1.1. Reacties van 3- en 4-halogeenpyridinen . . . 83
8.2.1.2. Reacties van 2-halogeenpyridinen . . . 84
8.2.2. Competitie bij inwerking van twee verschillende basen op halogeenpyridinen . . . 86
8.2.3. 'Additieverhouding' aan de drievoudige binding . . . 86
8.3. Vergelijking van de inwerking van kalium-*tert*-butoxide en kaliumhydroxide op halogeenpyridinen . . . 88

9. SUMMARY . . . 89

10. LITERATUUR . . . 92

1. INLEIDING

In de afgelopen kwart eeuw is intensief speurwerk verricht over het verloop van reacties van halogeenarenen en halogeenhetarenen met sterk basische of nucleofiele reagentia. Omstreeks 1950 begonnen ROBERTS e.a. en HUISGEN e.a. met uitvoerige mechanistische studies over omzettingen van halogeenbenzenen en -naftalenen en derivaten van deze verbindingen met kaliumamide en fenyllithium (zie voor overzichten van deze onderzoekingen ROBERTS e.a. (1953, 1956a), HUISGEN en RIST (1954, 1955)).

Voortbouwend op dit werk begonnen DEN HERTOG e.a. en KAUFFMANN e.a. in 1960 met onderzoekingen over het gedrag van halogeenhetarenen met stikstof als heteroatoom in basisch milieu, enige jaren later VAN DER PLAS e.a. over halogeenhetarenen met tenminste 2 heteroatomen in het ringsysteem (overzichtsartikelen: DEN HERTOG en VAN DER PLAS (1965, 1969), KAUFFMANN e.a. (1965, 1971)).

In de onderzoekingen over de reactiviteit van halogeenhetarenen werden in hoofdzaak kaliumamide en lithiumpiperidide als reagentia gebruikt (voor overzichten van de waargenomen reactietypen zie o.m. BOER (diss. 1973) en VRIJHOF (diss. 1974)). Over omzettingen van genoemde substraten met basen, waarvan de negatieve lading in de anionen op zuurstof is geconcentreerd, is naar verhouding weinig werk gedaan. In dit proefschrift wordt een uitvoerige studie over de inwerking van kalium-*tert*-butoxide op halogeenpyridinen beschreven.

Aan een meer gedetailleerde uiteenzetting van de doelstelling van dit onderzoek (zie 1.3.), gaat een beschouwing vooraf over wat bekend was ten tijde van het begin van het onderzoek betreffende het verloop van de reacties van zuurstofhoudende basen met halogeenarenen en -hetarenen en wat sindsdien door anderen is gevonden.

1.1. INWERKING VAN ZUURSTOFHOUDENDE BASEN OP HALOGEENARENEN

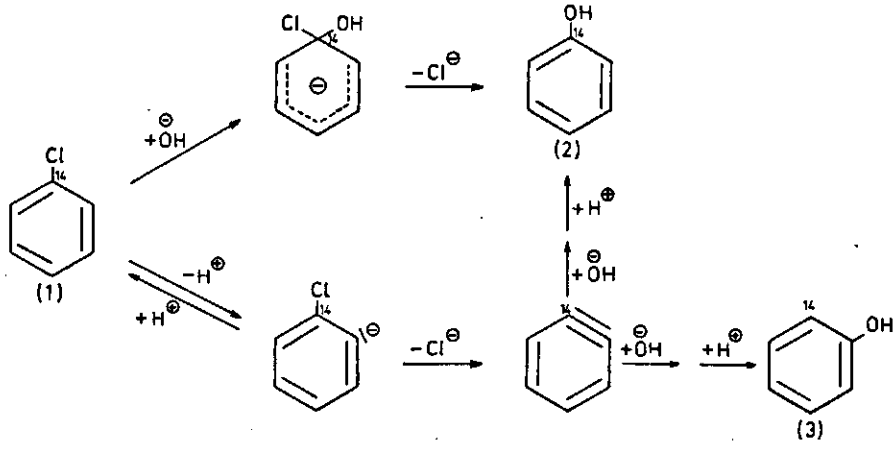
1.1.1. *Inwerking van hydroxiden op halogeenarenen*

Lang voordat door de groepen van ROBERTS (1953, 1956a, 1956b) en HUISGEN (1954, 1955) het 1,2-didehydrobenzeen ('benzyn') als reactie-intermediair gepostuleerd werd, waren reacties bekend waarbij dit deeltje als intermediair optreedt, bijv. de reeds in 1864 door KEKULÉ gevonden vorming van fenol door behandeling van natriumbenzeensulfonaat met gesmolten alkali. In feite was 1864 het geboortejaar van het mechanisme, waarin een deeltje als het benzyn als intermediair wordt gevormd, het eliminatie-additie (EA) mechanisme en het was een zuurstofhoudende base, die daarbij als reagens werd gebruikt. Had in deze eerste periode van de klassieke organische chemie op grond van de beschikbare experimentele gegevens over de bereiding van fenol niet tot een dergelijk mechanisme besloten kunnen worden, dit had wel gekund ter verklaring

van de vorming van resorcinol door verhitting van de drie isomere broombenzeensulfonaten met alkali (LIMPRICHT, 1874) en ook van het ontstaan van mengsels van isomere kresolen door de inwerking bij hoge temperatuur van alkali op elk der isomere chloortoluenen (MEYER, 1914; MEHARG e.a., 1932; SHREVE e.a., 1946), maar daarvoor was de tijd blijkbaar nog niet rijp, hoewel incidenteel in 1902 een didehydroaromaat als intermediair werd genoemd door STOERMER en KAHLERT dat gevormd zou worden bij de omzetting van 3-broomcumaron met natriumethoxide in 2-ethoxycumaron, zoals later is gebleken ten onrechte.

In 1956 werd door ROBERTS c.s. het mechanisme van reacties van halogeenbenzeen met loog grondig onderzocht en wel door chloorbenzeen-1-^{14}C (1) met een 4M oplossing van natriumhydroxide in water gedurende 2 uur onder schudden te verhitten (molaire verhouding substraat:reagens = 1:6). Bij 340°C ontstonden naast elkaar fenol-1-^{14}C (2) en fenol-2-^{14}C (3) in een totale opbrengst van 79% en een verhouding van 58:42 (BOTTINI en ROBERTS, 1957). Aldus werd op overtuigende wijze bewezen, dat hier een eliminatie-additie (EA) mechanisme plaatsvond met didehydrobenzeen als tussenprodukt, zoals dat ook bij de inwerking van kaliumamide op chloorbenzeen-1-^{14}C gevonden was (ROBERTS e.a., 1956a), in het geval van de fenolvorming echter naast een additie-eliminatie (AE) mechanisme. Het verloop van deze reactie bleek sterk afhankelijk van de reactie-omstandigheden te zijn. Immers, hydroxylering van (1) door verhitten met 6M natriumhydroxide-oplossing in water op 330°C gedurende 2,5 uur onder schudden leverde slechts 14% bijdrage volgens het EA-mechanisme bij een hoog totaal rendement aan fenol. Het reactieverloop wordt weergegeven in schema 1.1..

In een uitvoerig onderzoek hebben BOTTINI en ROBERTS (1957) het gedrag van isomere halogeentoluenen, uitgezonderd de fluorverbindingen, bij inwerking van hydroxide-oplossing op 340°C onderzocht, onder dezelfde reactieomstandigheden als bij de hydroxylering van (1). Zowel uit de *o*- als uit de



Schema 1.1.

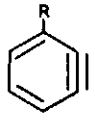
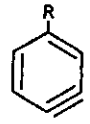
p-chloor-, -broom- en -joodtoluenen werden identieke mengsels aan *o*- en *m*-kresolen respectievelijk *m*- en *p*-kresolen geïsoleerd. De verhouding van de hoeveelheden gevormde isomeren bedroeg zowel voor *o*- : *m*- als voor *m*- : *p*- ongeveer 50 : 50. Deze onafhankelijkheid van de aard van het halogeenatoom in genoemde substraten wees op een reactieverloop volgens het EA-mechanisme en wel voor 100%. Uitgaande van de *m*-halogeentoluenen werden alle 3 isomere kresolen gevormd, maar wat het *m*-kresol betreft, dit isomeer werd afhankelijk van de aard van het halogeenatoom in verschillende hoeveelheden volgens het AE-proces verkregen: uit *m*-chloortolueen 24%, uit *m*-broomtolueen 10% en uit *m*-joodtolueen 24%.

Bij zorgvuldige herhaling van oudere onderzoekingen over de reacties van alle isomere halogeenfenolen met gesmolten natrium- of kaliumhydroxide op 320–380 °C met vaak tegenstrijdige resultaten, bleek, dat onafhankelijk van de aard van de halogeenatomen mengsels van isomere dihydroxybenzenen van dezelfde samenstelling werden gevormd. Daaruit kon geconcluceerd worden dat de vorming van genoemde produkten geheel volgens het EA-mechanisme verloopt. De additieverhoudingen aan de drievoudige band, beïnvloed door het richtend effect van de O^--groep, waren volgens dit onderzoek als volgt: 59 : 41 (*o*- : *m*-) (ook uit *m*-halogeenfenolen!) en 75 : 25 (*m*- : *p*-) (JUNG, diss. 1962).

De richteffecten op de additie aan de drievoudige binding van de CH_3- en O^--groep bij de hierboven beschreven proeven en ter vergelijking bij de reacties van dezelfde substraten met kaliumamide in vloeibare ammoniak (volgens experimenten van DE GRAAFF e.a. (1965)) zijn hieronder samengevat in tabel 1.

Uit de weergegeven resultaten blijkt duidelijk dat de additie van het nucleofiel aan de drievoudige band als gevolg van de invloed van een substituent in amineringsreacties veel specifieker verloopt dan in hydroxyleringsreacties.

TABEL 1.

R	 *o*:*m*		 *m*:*p*	
	$NaOH + H_2O$ 340 °C	$KNH_2 + NH_3$ −33 °C	$NaOH + H_2O$ 340 °C	$KNH_2 + NH_3$ −33 °C
CH_3	50:50*	57:43	50:50	58:42
	NaOH 320–380 °C	$KNH_2 + NH_3$ −33 °C	NaOH 320–380 °C	$KNH_2 + NH_3$ −33 °C
O^-	59:41	87:13	75:25	100:0

* Naar mijn mening kan uit de gegevens van BOTTINI en ROBERTS niet geconcludeerd worden dat er een – zij het geringe – preferentie voor additie van hydroxyl aan het *ortho*-koolstofatoom zou bestaan.

1.1.2. *Inwerking van alkoxiden op halogeenarenen*

1.1.2.1. Reacties in protisch milieu

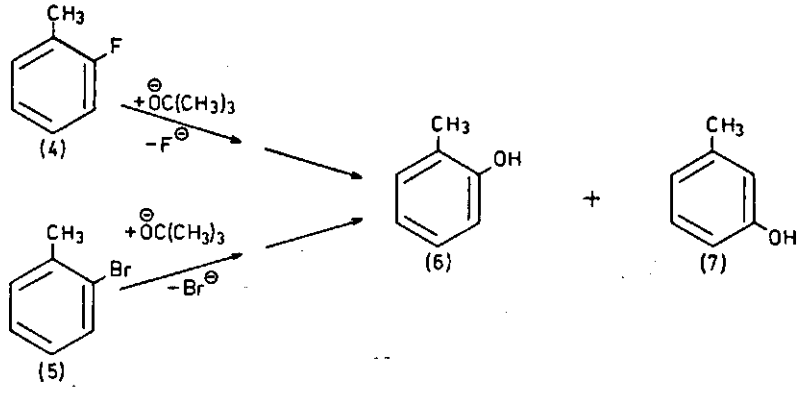
In de literatuur zijn vele experimenten over reacties van halogeenarenen met alkoxiden beschreven. Kinetisch onderzoek naar de reactiviteit als functie van de aard van het halogeenatoom stond daarbij veelal centraal. In de substraten werden verder variaties aangebracht bijv. door invoering van sterk activerende nitrogroepen, teneinde na te gaan welk effect dit teweeg zou brengen op de reactiesnelheid van de verschillende halogeenverbindingen (zie het overzicht gegeven door MILLER (1968)). De reacties lijken volgens het normale additie-eliminatie mechanisme te verlopen. Daarnaast kon in geen enkel geval een ander mechanisme worden aangetoond, mede door een beperking in de keuze van de reactieomstandigheden.

1.1.2.2. Reacties in aprotisch milieu

Een van de eerste voorbeelden van een dergelijke reactie was de bereiding van ethers uit halogeenarenen door gebruik van *tert*-butoxide als reagens in DMSO als oplosmiddel. Zo werd uit broombenzeen *tert*-butylfenylether bereid (SAHYUN en CRAM, 1965).
Aangenomen kan worden dat deze reactie volgens het EA-mechanisme verloopt; daarnaast trad veel teervorming op.

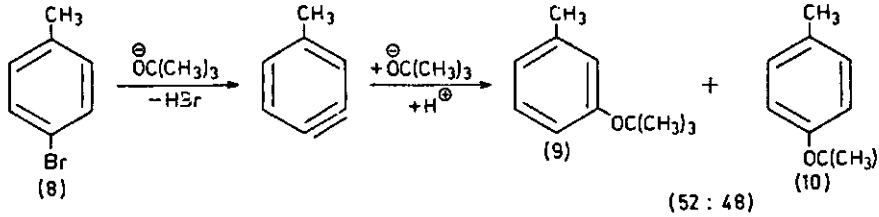
Inwerking van kalium-*tert*-butoxide in DMSO op *o*-fluor- en *o*-broomtolueen ((4) en (5)) resulteerde in de vorming van zowel *o*- als *m*-gesubstitueerde toluenen (CRAM e.a. (1960); zie schema 1.2.). Als reactieprodukten werden *o*- en *m*-kresol ((6) en (7)) aangetroffen volgens de onderzoekers door ontleding van primair gevormde *tert*-butoxytoluenen tijdens de analyse. Uit (4) werd 97% (6) en slechts 3% (7) gevormd. De verhouding (6):(7) verkregen uit (5) bedroeg 1:4; dus hier trad het EA-mechanisme meer op de voorgrond.

Een reactieverloop via een gesubstitueerd 1,2-didehydrobenzeen werd eveneens geconstateerd wanneer gesubstitueerde halogeenbenzenen, al dan niet



Schema 1.2.

opgelost in het inerte *tert*-butylbenzeen, door inwerking van kalium-*tert*-butoxide werden omgezet in mengsels van isomere aryl-*tert*-butylethers (bijv. (9) en (10) uit *p*-broomtolueen (8), zie schema 1.3.; CADOGAN e.a. (1967)). De *o*-derivaten werden slechts in geringe opbrengsten gevormd, waarschijnlijk als gevolg van sterische belemmering.

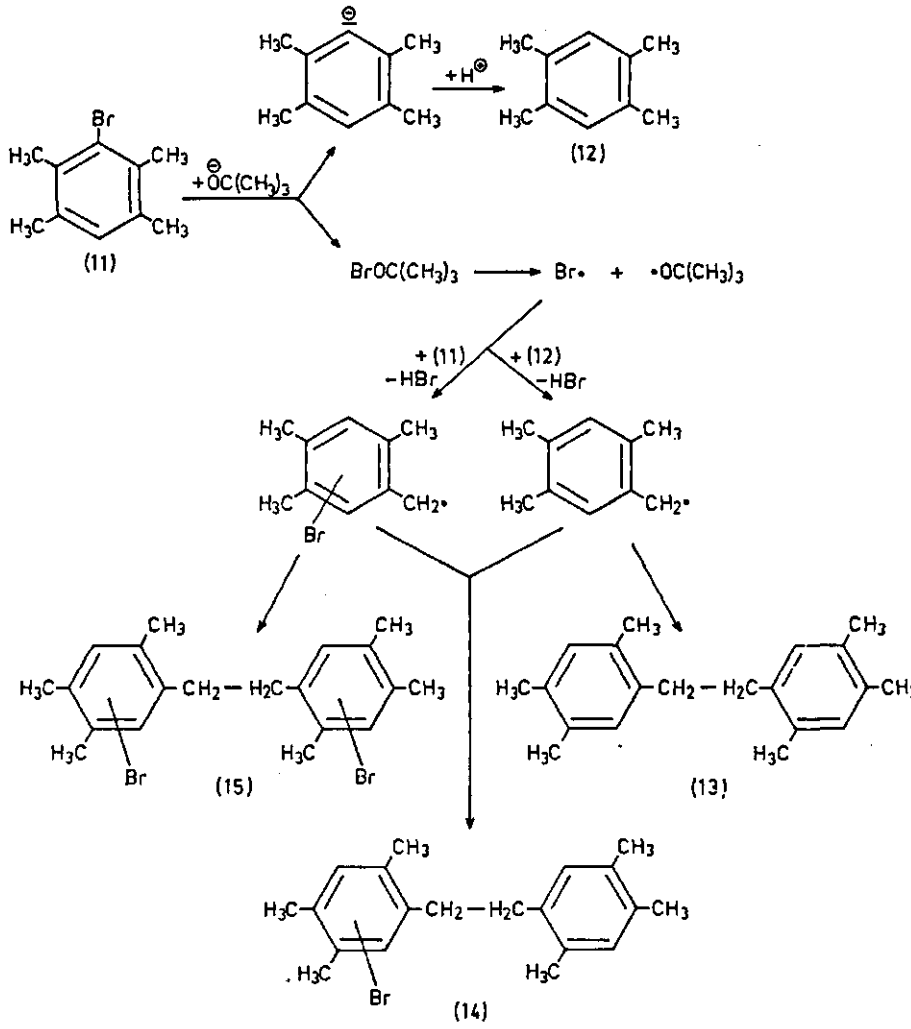


Schema 1.3.

Inwerking van vast kalium-*tert*-butoxide op broomdureen (11) leverde voor 34% dureen (12), voor 1% 2,4,5,2',4',5'-hexamethylbibenzyl (13) en voor 19% een mengsel van mono- en dibroomhexamethylbibenzyl ((14) en (15)) (CADOGAN e.a., 1971). Naast een ionair mechanisme werd als alternatief een mechanisme voorgesteld waarin radicalen een rol speelden en dat werd geïnitiëerd door homolytische splitsing van *tert*-butylhypobromiet welke verbinding door dehalogenering van (11) door een nucleofiele aanval van *tert*-butoxide op het broomatoom ontstond (zie schema 1.4.; PEARSON en BUEHLER (1974)).

Omzetting van 4-broom[2.2]paracyclofaan (16) met kalium-*tert*-butoxide in DMSO leidde tot de vorming van 4-*tert*-butoxy[2.2]paracyclofaan (17), 4-hydroxy[2.2]paracyclofaan (18), alsmede 4-hydroxy-5-(methylthio)[2.2]paracyclofaan (19) en een produkt (20) (CRAM en DAY, 1966). De vorming van produkten (19) en (20) betekende een uitstekende ruggesteun voor het voorgestelde EA-mechanisme. Het door CRAM en DAY gepostuleerde reactieverloop is weergegeven in schema 1.5.. Op de deelname van DMSO en methylsulfinylcarbanion aan de reactie gaan we onder 1.1.2.3. nader in.

Bij het zoeken naar een goede synthese voor *tert*-butylnaftylethers werd door BRADSHAW en zijn school (1968, 1971, 1972a, 1972b) een uitvoerige studie gemaakt van het gedrag van halogeennaftalenen in een oplossing van kalium-*tert*-butoxide in DMSO. De omzetting van 1- en 2-fluornaftaleen bleek uitsluitend volgens het AE-mechanisme te verlopen, resulterend in de vorming van hydroxy- en *tert*-butoxynaftalenen. Alle overige halogeennaftalenen ((21) en (22)) gaven onafhankelijk van de plaats van het halogeenatoom in het ringsysteem een groot aantal reactieprodukten, waaronder 1-*tert*-butoxy- en 1-hydroxynaftaleen ((23) en (24)) enerzijds en 2-*tert*-butoxy- en 2-hydroxynaftaleen ((25) en (26)) anderzijds steeds in de verhouding 0,35 :1. Dit wees op een verloop volgens het EA-mechanisme (zie schema 1.6.). De vorming van een aantal andere produkten gaf niet alleen een bevestiging van dit mechanisme, maar toonde tevens aan dat de reactie vrijwel uitsluitend verliep via het 1,2-didehydronaftaleen (27) als intermediair.

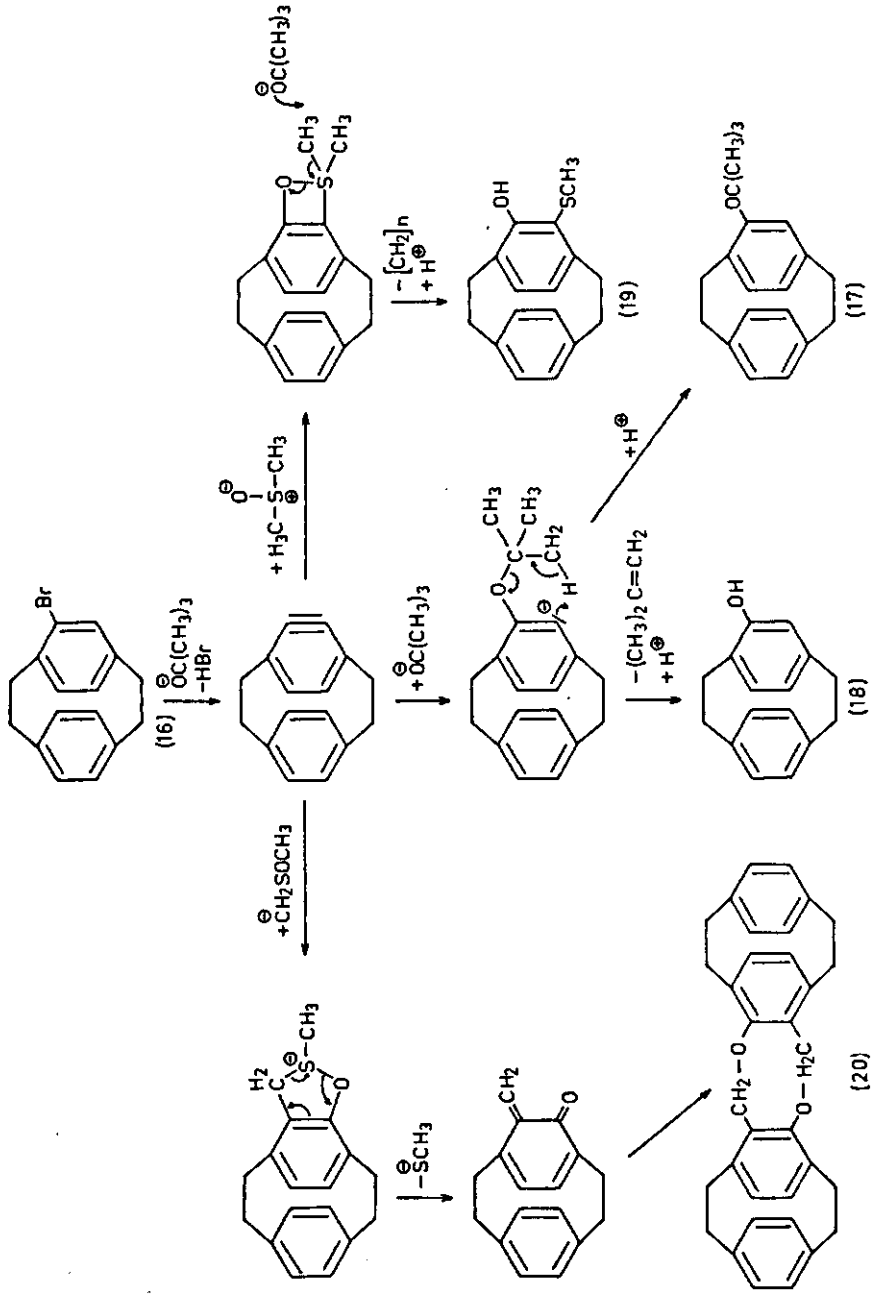


Schema 1.4.

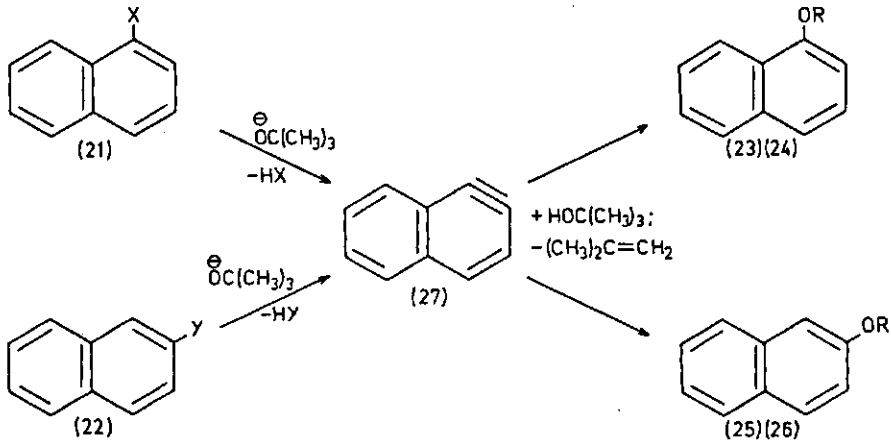
1.1.2.3. Functie van dimethylsulfoxide (DMSO) als verdunningsmiddel

1.1.2.3.1. Effect van DMSO op anionen

DMSO heeft een hoge diëlectrische constante, een groot dipoolmoment, bezit weinig zure waterstofatomen en kan daardoor niet als donor voor waterstofbruggen fungeren, maar uiteraard wel – en in sterke mate – als acceptor. Deze eigenschappen nu hebben verstrekkende gevolgen voor het basisch en nucleofiel gedrag van in DMSO opgeloste anionen. Is de solvatatie van kationen, zeker de kleinere, over het algemeen wat beter dan in protische oplosmiddelen, anio-



Schema 1.5.



X = Cl, Br, J : (21)
Y = Cl, Br, J : (22)

R = C(CH3)3 : (23),(25)
R = H : (24),(26)

Schema 1.6.

nen worden daarentegen minder sterk gesolvateerd – en wel des te minder naarmate het anion harder is – en zijn daardoor aanzienlijk nucleofieler. Het basisch karakter van de anionen komt ook veel sterker naar voren. Zo heeft een 0,01M oplossing van tetramethylammoniumhydroxide in water een pH = H_- = 12,0. In 99,6 mol % DMSO (waarin zich dus nog slechts 0,4 mol% water bevindt) is H_- = 26,2, terwijl de H_--waarde voor zuiver DMSO 29,5 bedraagt (DOLMAN en STEWART, 1967). Dit betekent dus dat 'kleine verontreinigingen' in oplossingen van alkoxiden in DMSO de basiciteit van de oplossingen in zeer belangrijke mate kunnen beïnvloeden. De sterke toename van de thermodynamische basiciteit van het hydroxide-ion, zoals hierboven beschreven is voor de oplossing van tetramethylammoniumhydroxide in water/DMSO mengsels, wordt verklaard door: a) een verlaging van de waterconcentratie; daardoor treedt verschuiving op in het evenwicht met het indicatorsysteem, dat werd toegevoegd voor de bepaling van de H_--waarde, b) een beïnvloeding van de activiteitscoëfficiënten van de in genoemd evenwicht voorkomende deeltjes en c) een afname van de solvatatie van het hydroxide-ion door water vanwege de concurrerende solvatatie van water door DMSO als gevolg van de vorming van zeer sterke waterstofbruggen. Wat betreft de kinetische basiciteit van o.a. alkoxiden in DMSO kunnen we opmerken dat de reactiesnelheden van zuur-base reacties, bijv. H/D-uitwisselingen, isomerisaties, racemisaties t.o.v. die in protische oplosmiddelen aanzienlijk toenemen. Deze stijging is niet alléén het gevolg van de desolvatatie van de anionen, stabilisatie van overgangstoestanden en de scheiding van ionenparen, maar ook van de z.g. oplosmiddelreorganisatie. Dit laatste houdt in dat gedurende de carbanionvorming door het alkoxide volledige hergroepering van oplosmiddelmoleculen moet plaatsvinden. Dit is voor een protisch oplosmiddel dat waterstofbruggen vormt tussen de eigen mole-

culen en met het anion zowel als het substraat, energetisch veel ongunstiger dan voor aprotische oplosmiddelen.

De solvatatie van kalium-*tert*-butoxide in DMSO is niet van dien aard, dat vorming van ionenparen uitgesloten mag worden (MASKORNICK (1972); zie ook de uitvoerige studie van EXNER en STEINER (1974)).

Overigens kan het gebruik van DMSO als oplosmiddel tot ingewikkelder reactiemengsels leiden ten gevolge van de vorming van nieuwe anionen en deelname van het oplosmiddel zelf aan de reacties.

1.1.2.3.2. Reacties van uit DMSO gevormde anionen

Door sterke basen wordt DMSO gedeeltelijk in het methylsulfinylcarbanion omgezet. De mate van deprotonering van DMSO, veroorzaakt door daarin opgelost kalium-*tert*-butoxide, werd bepaald door meting van de evenwichtsconstanten van de in schema 1.7. weergegeven systemen. Trifenylmethaan/

$$\overset{\ominus}{O}C(CH_3)_3 + CH_3SOCH_3 \overset{K_1}{\rightleftharpoons} HOC(CH_3)_3 + \overset{\ominus}{C}H_2SOCH_3$$

$$\overset{\ominus}{C}H_2SOCH_3 + HC(C_6H_5)_3 \overset{K_2}{\rightleftharpoons} CH_3SOCH_3 + \overset{\ominus}{C}(C_6H_5)_3$$

$$\overset{\ominus}{O}C(CH_3)_3 + HC(C_6H_5)_3 \overset{K_3}{\rightleftharpoons} HOC(CH_3)_3 + \overset{\ominus}{C}(C_6H_5)_3$$

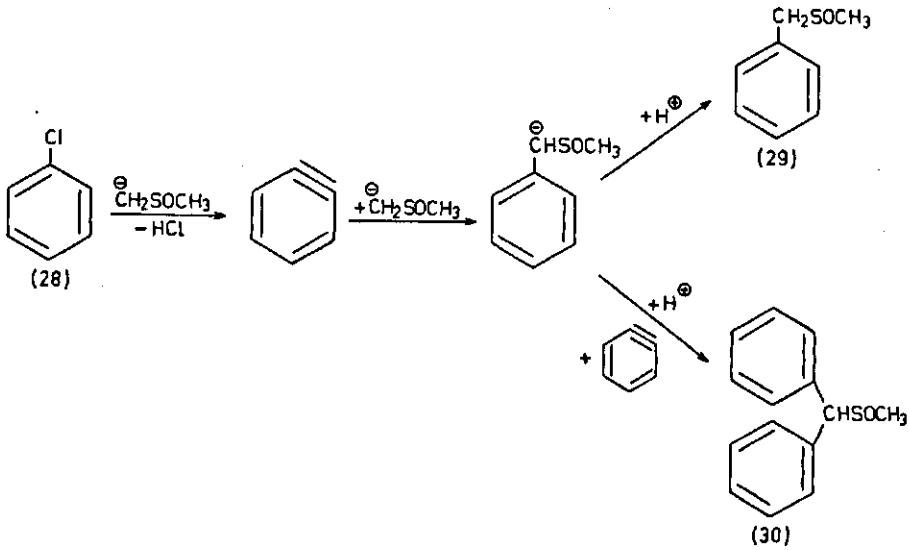
Schema 1.7.

-methide werd gebruikt als indicatorsysteem. De opgegeven evenwichtsconstanten variëren sterk in getalwaarde, in geringe mate als gevolg van de gebruikte meetmethode, maar vooral door de grote spreiding in concentraties van de anionen, die door de diverse onderzoekers werden toegepast. In ieder geval kunnen bij hogere concentraties van kalium-*tert*-butoxide in DMSO de vorming van ionenparen en verdere associaties optreden. Voor uitvoeriger informatie wordt verwezen naar de oorspronkelijke literatuur (STEINER en GILBERT, 1963; COREY en CHAYKOVSKY, 1965; LEDWITH en MCFARLANE, 1964; RITCHIE en USCHOLD, 1967 en BRAUMAN e.a., 1970).

Het methylsulfinylcarbanion kan verschillende typen reacties veroorzaken. Als voorbeelden noemen we:

a. Dehydrohalogenering van het substraat gevolgd door additie aan de drievoudige band. De inwerking van het methylsulfinylcarbanion, bereid uit DMSO met natriumhydride, werd gevonden bij reactie van chloorbenzeen (28) in dit medium. Deze omzetting resulteerde nl. in de vorming van methylbenzylsulfoxide (29) alleen, dan wel met methylbenzhydrylsulfoxide (30), al naar de concentratie van het methylsulfinylcarbanion (COREY en CHAYKOVSKY (1965); zie schema 1.8.).

Een duidelijke bevestiging van het vermogen van het methylsulfinylcarbanion om dehydrohalogeneringsreacties te bewerkstelligen werd geleverd in een onderzoek naar de omzetting van halogeentoluenen met genoemd anion in DMSO, gevormd door inwerking van natriumhydride op dit oplosmiddel, en daaropvolgende reductie met Raney-nikkel resulterende in de vorming van mengsels



Schema 1.8.

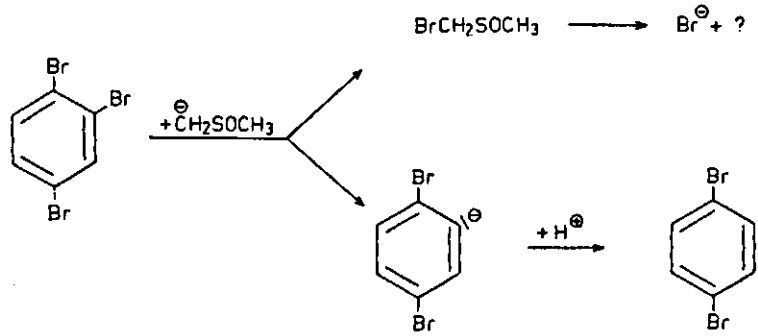
van isomere xylenen (LORENZ, 1969). Uit de verhoudingen van de isomeren kon geconcludeerd worden dat chloor- en broomtoluenen uitsluitend omgezet werden volgens het EA-mechanisme, maar fluortoluenen grotendeels volgens het AE-mechanisme.

b. Methylering. Inwerking van het methylsulfinylcarbanion in DMSO (bereid door inwerking van kalium-*tert*-butoxide of natriumhydride) op een groot aantal aromaten resulteerde in de vorming van de methylderivaten. Het mechanisme voor deze omzetting werd gepostuleerd door NOZAKI e.a. (1969). Dimethylering werd geconstateerd bij reacties met naftyridinen (HAMADA e.a., 1971). Een bijzonder reactieverloop werd waargenomen bij inwerking van het methylsulfinylcarbanion op benzo[h]chinoline-1-oxide. Uit het reactiemengsel werd fenantreen geïsoleerd, zodat ringopening en ringsluiting heeft plaatsgevonden met verwijdering van de NO-groep en onder intrede van een CH-groep uit het methylsulfinylcarbanion (HAMADA e.a., 1974). Normaliter werd in reacties van N-oxiden uitsluitend methylering waargenomen (KOBAYASHI e.a., 1971).

c. Methylering, gevolgd door elektronoverdracht. Nitrobenzeen in DMSO en *tert*-butylalcohol met een overmaat *tert*-butoxide bleek een duidelijk ESR-signaal te geven, afkomstig van het nitrobenzeenradicaalanion. Dit radicaalanion werd gevormd door reactie van nitrobenzeen met *o*- of *p*-nitrobenzylanion, zelf ontstaan door methylering van nitrobenzeen met methylsulfinylcarbanion, gevolgd door protonafsplitsing. De vorming van het als elektrondonor gepostuleerde nitrobenzylanion werd ondersteund door de vondst dat nitrobenzeen in zuurstofatmosfeer geschud met *tert*-butoxide in DMSO werd omgezet in *o*- en *p*-nitrobenzoëzuur (RUSSELL en WEINER, 1966). Vaststaat dat kalium-*tert*-butoxide in DMSO met onverzadigde, geconjugeerde ketonen en aromaten, sys-

temen waaraan het methylsulfinylcarbanion kan adderen, gemakkelijk elektronoverdracht en radicaalanionvorming geeft (RUSSELL e.a., 1963, 1971).

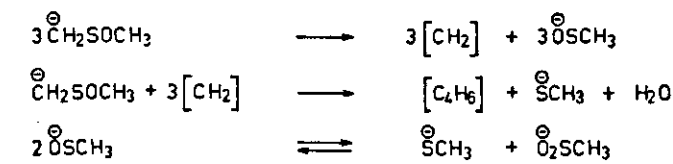
d. Dehalogenering. Polyhalogeenbenzenen worden gedehalogeneerd bij inwerking van kalium-*tert*-butoxide in *tert*-butylalcohol plus een co-oplosmiddel met 'zure' waterstofatomen (BUNNETT en VICTOR, 1968). Jood wordt gemakkelijker verwijderd dan broom, terwijl chloor tegen dehalogenering bestand bleek. Het reactieverloop wordt in schema 1.9. aangegeven.



Schema 1.9.

In vijfringen werd een overeenkomstig gedrag waargenomen bij polyhalogeenthiofenen (BARKER e.a., 1972).

e. Thermische ontleding. Het methylsulfinylcarbanion bleek bij verwarming boven 80 °C te ontleden. Daarbij ontstaan koolwaterstoffen, pentadiëenderivaten (bij de vorming waarvan 'actief methyleen' een rol speelt) en methaansulfenaat, dat disproportioneert in methylmercaptide (een goed nucleofiel!) en methaansulfinaat (schema 1.10.; PRICE en YUKUTA (1969)).



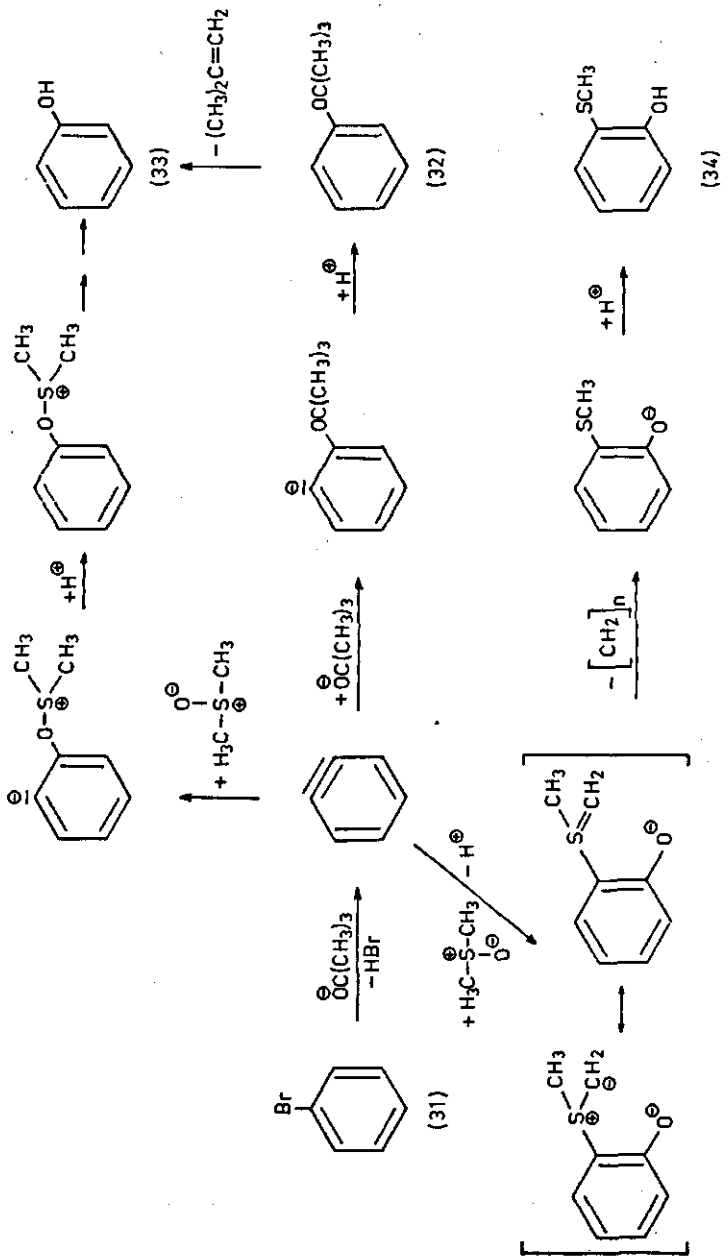
Schema 1.10.

Deelname van methylmercaptide als reactiepartner kwam o.a. tot uiting in de vorming van 1- en 2-(methylthio)naftaleen bij de inwerking van kalium-*tert*-butoxide in DMSO op 1- en 2-halogeennaftalenen (zie onder 1.1.2.2.; HALES e.a. (1971)), waarschijnlijk zowel volgens het AE- als het EA-mechanisme.

1.1.2.3.3. Additiereacties van DMSO in aanwezigheid van base

Er zijn verscheidene voorbeelden bekend van addities van DMSO aan de drievoudige band in een didehydroaromaat. Een daarvan werd reeds vermeld in schema 1.5. onder 1.1.2.2..

Een meer gedetailleerd schema geven we nu van de reactie van broombenzeen



Schema 1.11.

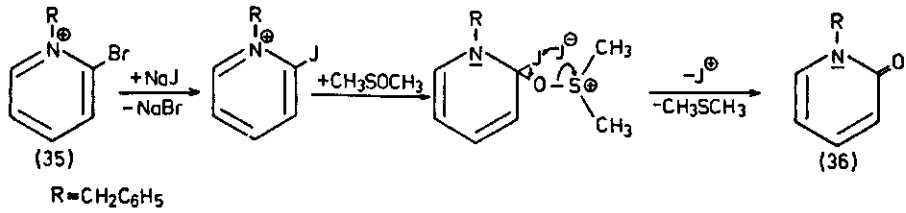
(31) met kalium-*tert*-butoxide in DMSO. Naast *tert*-butoxybenzeen (32) en fenol (33) werd het *o*-(methylthio)fenol (34) gevormd door additie van DMSO aan de drievoudige band van 1,2-didehydrobenzeen (schema 1.11.; KISE e.a. (1967)).

Een poging om uit te maken of de zuurstof in (33) voor een deel werkelijk afkomstig is van DMSO, door gebruik van kalium-*tert*-butoxide-^{18}O als base, mislukte doordat de gelabelde zuurstof uitwisselde met de zuurstof in DMSO voordat omzetting van (31) kon optreden (OAE e.a., 1967).

1.1.2.3.4. Reactie van DMSO bij afwezigheid van base

Additie van DMSO werd verkregen bij ontleding van benzeendiazonium-2-carboxylaat in dit oplosmiddel, getuige de vorming van 2-dimethylsulfoxoniumfenoxide (SZMANT en VÁZQUEZ, 1967). Door uit te gaan van 4- en 5-joodbenzeendiazonium-2-carboxylaat kon bewezen worden dat de additie van DMSO werkelijk plaatsvond aan een drievoudige band (GOMPPER e.a., 1968).

Nucleofiele aanval van DMSO leidend tot de vorming van hydroxyverbindingen werd waargenomen in reacties van 1-gesubstitueerde 2-joodpyridiniumzouten in DMSO. Chloor- en broomderivaten vertoonden de reactie alléén wanneer natriumjodide werd toegevoegd, onder meer vereist voor omzetting naar het joodderivaat. Ook chinolinederivaten gaven deze omzetting, waarbij activering door zuur en eveneens een voorafgaande omzetting naar het joodderivaat noodzakelijk bleken. Als voorbeeld wordt het mechanisme van de omzetting van 1-benzyl-2-broompyridiniumbromide (35) tot 1-benzyl-2-pyridon (36) gegeven (zie schema 1.12.; LYLE en KANE (1973)).



Schema 1.12.

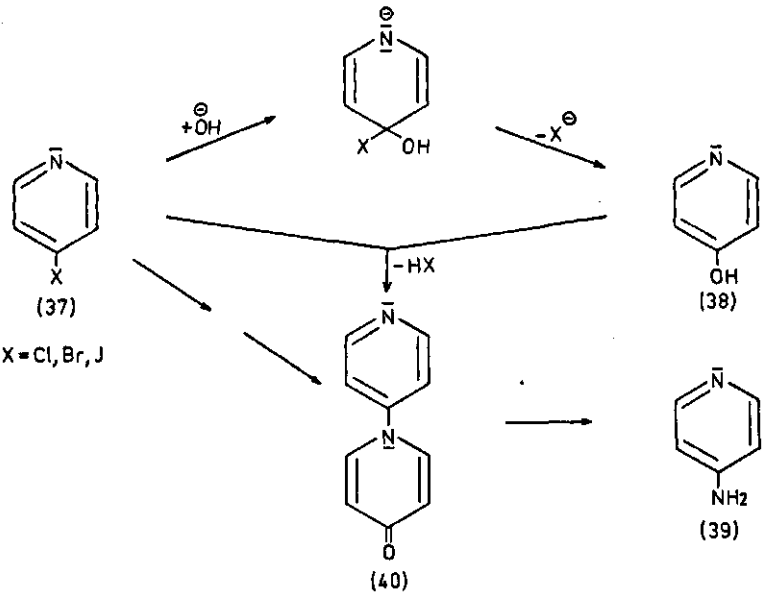
Vrije basen in de vorm van 6,7-dialkyl-4-chloorchinoline-3-carboxylaten bleken bovenvermelde reactie ook te geven. De aanwezigheid van een activerende groep op de 3-plaats is essentieel (HARRIS, 1972).

1.2. INWERKING VAN ZUURSTOFHOUDENDE BASEN OP HALOGEENHETARENEN

1.2.1. *Inwerking van hydroxiden op halogeenhetarenen*

Over deze reacties is tot dusverre nauwelijks mechanistisch onderzoek verricht. Het belangrijkste werk volgt hier. De inwerking van een 4M kaliumhydroxide-oplossing in water bij 250–350°C op halogeenpyridinen, uitgezonderd

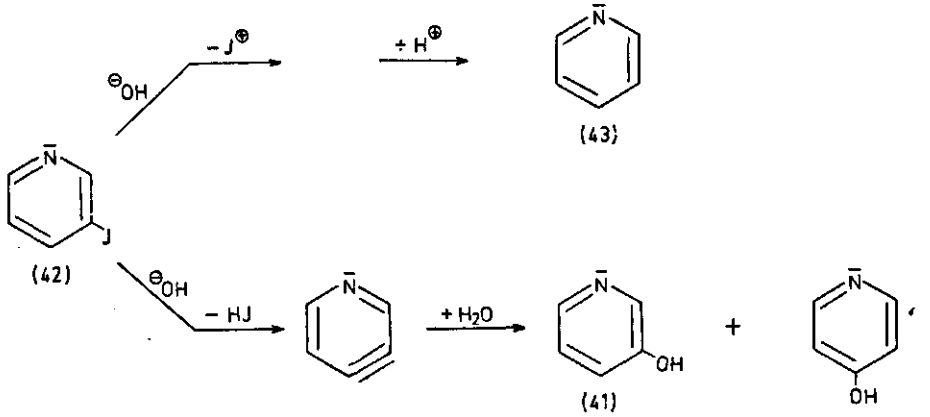
de fluorderivaten, werd grondig onderzocht door ZOLTEWICZ en SALE (1971). Hydroxylering van 2-halogeenpyridinen leidde tot de vorming van uitsluitend 2-hydroxypyridine. Ook hydroxylering van 4-halogeenpyridinen (37) leverde geen aanwijzing voor het optreden van een ander dan het AE-mechanisme voor deze substitutie. Naast 4-hydroxypyridine (38) werd overigens wel 4-aminopyridine (39) geïsoleerd, waarvan de vorming werd gedacht door ontleding van 1-(4'-pyridyl)-4-pyridon (40). Deze laatste verbinding is ontstaan uit (37) en (38) eventueel door reactie van substraatmoleculen (37) onderling, gevolgd door substitutie van de halogeen- door een hydroxylgroep. Het reactieverloop is weergegeven in schema 1.13.. De omzettingen van 3-halogeenpyridinen werden verklaard door aan te nemen dat deze reacties volgens het EA-mechanisme, naast het AE-mechanisme en eventueel halogeenverhuizing, verlopen.



Schema 1.13.

De verhoudingen 3-hydroxypyridine (41) : 4-hydroxypyridine (38) bleken èn sterk afhankelijk van de aard van het halogeenatoom èn afhankelijk van de reactietemperatuur. Het 3-joodpyridine (42) werd bovendien voor een hoog percentage omgezet in pyridine (43). De produktvorming wordt in schema 1.14. weergegeven.

In de literatuur worden verder nog enige reacties van vijfringsystemen vermeld, waarbij het EA-mechanisme een rol zou spelen. Maar steeds meer reacties in dit soort systemen blijken toch volgens andere mechanismen te verlopen. In hun overzichtsartikel betrachten DEN HERTOG en VAN DER PLAS (1969) dan ook de nodige voorzichtigheid in hun conclusie. (Zie in dit verband ook het overzichtsartikel van WITTIG (1963) en het recente werk van REINECKE en DE BIE e.a. (1973)).



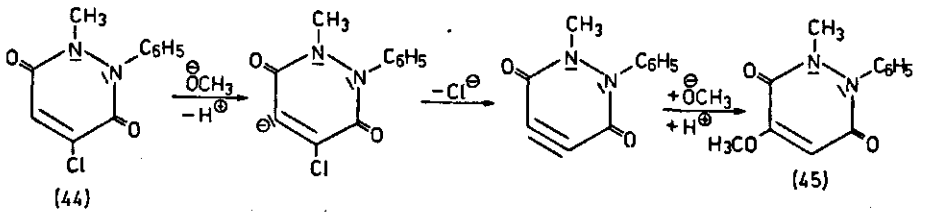
Schema 1.14.

1.2.2. *Inwerking van alkoxiden op halogeenhetarenen*

Ook van deze reacties zijn talloze voorbeelden bekend, maar werd slechts in enkele gevallen meer aandacht aan het mechanisme geschonken.

Zoals in 1.1.1. reeds werd vermeld is in 1902 voor het eerst een EA-mechanisme gepostuleerd, waarbij 2,3-didehydrocumaron (2,3-didehydrobenzofuran) als intermediair zou zijn gevormd in de reactie van 3-broomcumaron met natriumethoxide, gezien de aanwezigheid van zowel 3- als 2-ethoxycumaron in het reactiemengsel (STOERMER en KAHLERT, 1902). Het reactie-intermediair bleek ook af te vangen met tetracyclon (WITTIG, 1963). Ook hier zij echter voorzichtigheid geboden (verg. hoofdstuk 6 en 7).

Inwerking van methoxide op 4-chloor-1-methyl-2-fenylpyridazine-3,6-dion (44) gaf slechts één derivaat met de methoxygroep op de 5-plaats (45) (KAUFFMANN e.a., 1963; DRUEY e.a., 1958). Het voorgestelde reactieverloop wordt in schema 1.15. aangegeven.



Schema 1.15.

Inwerking van natriumthiofenoxide in methanol op 4-broomisochinoline gaf vorming van 4-(fenylthio)isochinoline volgens het AE-mechanisme. Toevoeging van natriummethoxide echter leverde in een snellere reactie een extra reactieprodukt nl. isochinoline (ZOLTEWICZ en OESTREICH, 1973). Een radicaalketenmechanisme werd in dit geval als reactiemechanisme voorgesteld.

Reductieve dehalogenering werd ook gevonden in de synthese van 4-methoxyisochinoline uit het broomderivaat en methoxide in methanol (BERGSTROM en RODDA, 1940).

1.3. Doel en opzet van het onderzoek

Gezien de grote diversiteit in het verloop van de reacties van halogeenhetarenen met stikstofhoudende basen (zie de inleidingen van de dissertaties van Boer (1973), Vrijhof (1974) en hoofdstuk 7 van de dissertatie van Van der Lans (1973)), en het van dat der stikstofhoudende basen afwijkende gedrag van hydroxiden en alkoxiden bij hun inwerking op halogeenaromaten (zie de paragrafen van 1.1.2. in dit hoofdstuk) leek het zinvol omzettingen van halogeenhetarenen met een alkoxide – reacties waarover nog weinig werk was gedaan (verg. 1.2.2.) – te bestuderen.

In dit proefschrift wordt nu een onderzoek beschreven over reacties van alle halogeenpyridinen en enige broomethoxypyridinen met kalium-*tert*-butoxide in DMSO. Door het grote aantal reactieve deeltjes, dat in het gekozen medium aanwezig bleek te zijn, ontstonden ingewikkelde mengsels. Om tot een eenvoudiger reactiepatroon te komen, werden sommige substraten behandeld met kalium-*tert*-butoxide in *tert*-butylalcohol als oplosmiddel (zie hoofdstuk 3 en 5).

Uitgebreid speurwerk werd verricht over reacties, waarbij een extra nucleofiel als 'didehydrovanger' was toegevoegd. Thiofenol en fenol werden daarvoor zeer geschikt bevonden (zie hoofdstuk 4, 6, en 7).

Tenslotte worden de resultaten van de omzettingen met kalium-*tert*-butoxide en met kaliumthiofenoxide in DMSO vergeleken met die van de reacties van de in ons onderzoek bestudeerde substraten met kaliumamide in vloeibare ammoniak en met lithiumpiperidide in piperidine (hoofdstuk 8).

In een voorafgaand hoofdstuk (2) worden de algemene uitvoering van de experimenten en de gebruikte analysemethoden beschreven.

Van elke door ons onderzochte reactie is getracht een mechanistische interpretatie te geven.

2. UITVOERING VAN DE EXPERIMENTEN; ANALYSEMETHODEN

2.1. Reacties

2.1.1. *Inwerking van kalium-*tert*-butoxide op monohalogeenpyridinen in DMSO*

2.1.1.1. Uitvoering van de reacties

Deze vond plaats in een kolf van 250 ml waarop een spiraalkoeler was aangesloten, terwijl een andere opening werd gebruikt voor het inbrengen van reactiecomponenten. Bovenop de spiraalkoeler was een U-vormige buis aangebracht met aan het andere uiteinde een kolf van 250 ml voor het opvangen van afgedestilleerde *tert*-butylalcohol en tevens een zijbuisje verbonden met twee driewegkranen in serie. Op een van deze driewegkranen was een stikstofcilinder aangesloten, op de andere de waterstraalluchtpomp en een kwikval, waardoor ingeleide stikstof kon ontwijken en welke tevens dienst deed als manometer. De inhoud van de reactiekolf kon magnetisch geroerd worden. De kolf werd verwarmd in een oliebad, waarin een contactthermometer was geplaatst. De aangegeven reactietemperaturen zijn die, welke met deze thermometer werden gemeten.

De kolf werd gevuld met 40–60 ml over natrium gedestilleerde *tert*-butylalcohol, waarna de gewenste hoeveelheid kalium, in het algemeen 40 mgat, werd toegevoegd. Wanneer zouten van halogeenpyridinen in reactie werden gebracht werd 10 mgat kalium extra gebruikt. Het geheel werd verwarmd op 120 °C onder krachtig roeren. Na volledig oplossen van het kalium werd de overmaat *tert*-butylalcohol verwijderd door destillatie onder verminderde druk (waterstraalluchtpomp). Het vaste kalium-*tert*-butoxide werd gedurende tenminste 1 uur op 120 °C onder vacuum verwarmd. Daarna werd het vacuum opgeheven onder inleiden van stikstof welke gezuiverd was door het gas door twee torens gevuld met kaliumhydroxidekorrels en een toren gevuld met z.g. BTS-katalysator (fijnverdeeld koper aangebracht op poreus dragermateriaal) te leiden, terwijl het oliebad op de voor het experiment gekozen temperatuur werd gebracht. Aan het vaste kalium-*tert*-butoxide werd vervolgens 30 ml over calciumhydride gedestilleerde DMSO toegevoegd, waarin door sterk roeren in minder dan een half uur het kalium-*tert*-butoxide volledig was opgelost. Dan werd zo snel mogelijk 10 mmol substraat, opgenomen in 10 ml DMSO, in de kolf gebracht. Slecht oplosbare of instabiele substraten werden in vaste toestand toegevoegd en nagespoeld met 10 ml DMSO. De reactie vond nu onder krachtig roeren plaats en werd gestopt: òf door zo snel mogelijk 100 ml water van 20 °C bij het reactiemengsel te brengen òf door de kolf in een pan met ijswater te plaatsen en nadat het reactiemengsel was gestold 100 ml ijswater toe te voegen.

2.1.1.2. Opwerking

Het reactiemengsel werd met stoom gedestilleerd, waarbij DMSO niet overgaat. Het destillaat werd met 25 ml 25% natriumhydroxide-oplossing alkalisch gemaakt en driemaal uitgeschud met ether. Het etherextract werd gedroogd op gegloeid magnesiumsulfaat, waarna de ether over een vigreux-opzet van 90 cm lengte werd afgedestilleerd. De resterende oplossing, die behalve onveranderde uitgangsstof en reactieprodukten *tert*-butylalcohol bevatten kon, werd gaschromatografisch onderzocht.

Het residu van de stoomdestillatie werd met geconcentreerd zoutzuur geneutraliseerd (pH $\sim$ 7), waarna water en DMSO werden afgedestilleerd met behulp van een filmverdamper onder verwarming tot maximaal 130°C. De resterende zoutmassa, welke naast een hoeveelheid DMSO, hydroxy- en aminopyridinen alsmede derivaten van deze verbindingen kon bevatten, werd driemaal opgekookt met aceton en eenmaal met koude ethanol behandeld. Deze fracties werden geconcentreerd met behulp van de filmverdamper, het residu opgenomen in een weinig ethanol, gefiltreerd en met preparatieve dunnelaagchromatografie op silicagel gescheiden. De verschillende daarbij verkregen 'banden' werden driemaal opgekookt met methanol. De methanolische fracties werden ingedampt aan de filmverdamper, het residu òf opgenomen in een weinig koude absolute ethanol òf opgekookt met hetzij benzeen hetzij chloroform. Na affiltreren van restanten silicagel werden de filtraten drooggedampt, de afgescheiden verbindingen geïdentificeerd en hun hoeveelheid door weging bepaald.

2.1.2. *Inwerking van kalium-*tert*-butoxide op monohalogeenpyridinen en derivaten in DMSO in aanwezigheid van een didehydrovanger*

2.1.2.1. Uitvoering van de reacties

Deze vond plaats zoals beschreven in 2.1.1.1., echter met het verschil dat in plaats van 40 mmol kalium-*tert*-butoxide met 55 mgat kalium een grotere hoeveelheid van dit zout werd gemaakt en dat na het toevoegen van de 30 ml DMSO 40 mmol thiofenol (in enkele gevallen fenol) ter bereiding van het tweede nucleofiel werd toegevoegd en 5 minuten daarna 10 mmol van het substraat opgelost in 10 ml DMSO. Alle reacties werden gestopt door toevoegen van 100 ml water.

2.1.2.2. Opwerking

Het reactiemengsel werd met stoom gedestilleerd of direct uitgeschud met ether. De laatste bewerking werd toegepast bij de experimenten met de broomethoxypyridinen als substraat, aangezien de hieruit verkregen ethoxy(fenylthio)-pyridinen weinig stoomvluchtig bleken te zijn. Het stoomdestillaat werd basisch gemaakt en met ether geëxtraheerd (verg. 2.1.1.2.). Dit etherextract en ook dat van de experimenten met broomethoxypyridinen werd verder verwerkt volgens 2.1.1.2.. De geringe hoeveelheid bij de reactie gevormd difenyldisulfide, welke in de etherextracten was terechtgekomen, was in het gaschromatogram nauwe-

lijks zichtbaar, maar verontreinigde de kolomvulling.

De alkalische waterlaag welke achterbleef na de stoomdestillatie en die difenyldisulfide en het restant thiofenoxide bevatte werd eerst tweemaal geëxtraheerd met ether, daarna met geconcentreerd zoutzuur op een pH < 1 gebracht en driemaal geëxtraheerd met ether waarbij het gevormde thiofenol werd verwijderd. De waterlaag, achtergebleven na de extractie met ether van het bij de reactie van een broomethoxypyridine gevormd mengsel, werd, uiteraard alleen na aanzuren, nog eens met ether geëxtraheerd. De na laatstgenoemde bewerkingen resterende waterlagen werden, na neutralisatie tot pH $\sim$ 7 met 25% natronloog, verder behandeld als aan het slot van 2.1.1.2. werd beschreven.

2.1.3. *Inwerking van kalium-*tert-*butoxide op monohalogeenpyridinen in* tert-*butylalcohol, THF of furan*

2.1.3.1. Uitvoering van de reacties

In een lange cariusbuis werd 30–40 ml *tert*-butylalcohol gebracht waarna 30–40 mgat kalium werd toegevoegd. Een droogbuisje met kaliumhydroxide werd op de cariusbuis geplaatst en door deze tot maximaal 120 °C te verwarmen werd het kalium opgelost. Daarna werd 10 mmol substraat toegevoegd en nagespoeld met 10 ml *tert*-butylalcohol. De cariusbuis werd nu wederom voorzien van het droogbuisje, gekoeld in een vat met koolzuur/aceton en daarna dichtgesmolten. De reactie werd uitgevoerd door in een oven te verwarmen. Bij proeven in THF en furan werd na het oplossen van het kalium in *tert*-butylalcohol 1 uur in vacuo verhit op 120 °C ter verwijdering van het oplosmiddel. Het vacuum werd opgeheven onder inleiden van zuivere stikstof, waarna 30 ml van het THF of furan werd toegevoegd en 10 mmol substraat in/met 10 ml THF of furan.

2.1.3.2. Opwerking

Het reactiemengsel werd met water en ether uit de cariusbuis gespoeld en geëxtraheerd met ether of met stoom gedestilleerd. Het stoomdestillaat werd geanalyseerd volgens 2.1.1.2., terwijl ook het extract na concentratie aan gaschromatografie werd onderworpen.

De waterlaag werd na extractie met ether/stoomdestillatie ingesteld op pH $\sim$ 7 door toevoegen van geconcentreerd zoutzuur. Met de filmverdamper werd het water verwijderd. De overblijvende massa werd gedroogd in een exsiccator onder vacuum boven kaliumhydroxide, vervolgens driemaal opgekookt met aceton en eenmaal met koude ethanol behandeld. De opgeloste reactieprodukten werden verder geïsoleerd als aangegeven in 2.1.1.2..

2.1.4. *Inwerking van kalium-*tert-*butoxide op monohalogeenpyridinen in* tert-*butylalcohol in aanwezigheid van kaliumthiofenoxide*

2.1.4.1. Uitvoering van de reacties

Kalium (45 mgat) werd in 40 ml *tert*-butylalcohol opgelost in een cariusbuis,

die voorzien was van een droogbuisje met kaliumhydroxide. De buis werd geplaatst in een oliebadje en verwarmd op maximaal 120 °C. Na oplossen van het kalium werden 30 mmol thiofenol en 10 mmol substraat toegevoegd, terwijl met 10 ml *tert*-butylalcohol werd nagespoeld. De reactie werd uitgevoerd door de cariusbuis in een oven gedurende 12 uur op 160 °C te verwarmen.

2.1.4.2. Opwerking

Het reactiemengsel werd opgewerkt volgens 2.1.3.2.. Daarbij werd het residu van de stoomdestillatie op een pH < 1 gebracht en driemaal geëxtraheerd met ether ter verwijdering van gevormd difenyldisulfide en de overmaat thiofenol. Vervolgens werd de oplossing geneutraliseerd tot pH ~ 7 en verder opgewerkt zoals aangegeven in 2.1.1.2..

2.1.5. *Inwerking van kaliumthiofenoxide op monohalogeenpyridinen en derivaten in DMSO*

2.1.5.1. Uitvoering van de reacties

Deze vond plaats zoals beschreven onder 2.1.2.1., met dien verstande dat nu steeds 5% meer thiofenol werd toegevoegd dan er aan kalium-*tert*-butoxide molair aanwezig was.

2.1.5.2. Opwerking

De opwerking van de reactiemengsels werd uitgevoerd als in 2.1.2.2..

2.2. Analyses van de reactiemengsels en identificatie van de reactieprodukten

Een kwantitatieve analyse van de met stoom vluchtige, in ether oplosbare reactieprodukten werd uitgevoerd met behulp van gaschromatografie, van de niet met stoom vluchtige en al dan niet in ether oplosbare produkten met dunnelaagchromatografie en gaschromatografie.

De reactieprodukten werden geïdentificeerd, nadat ze met (preparatieve) gaschromatografie of preparatieve dunnelaagchromatografie waren geïsoleerd, op grond van elementair analyse, IR-, PMR- en massaspectra en bij voorkeur door mengsmeltpuntsbepaling en andere vergelijkingen van de verkregen gegevens met die van authentieke preparaten.

De gaschromatografische analyses werden uitgevoerd op apparatuur geleverd door Becker (Delft) en Hewlett Packard, voorzien van katharometer- en vlamionisatie-detectie. De in tabel 2 vermelde kolommen werden voor het onderzoek gebruikt.

De dunnelaagchromatografische analyses werden uitgevoerd met silicagel (Merck (Darmstadt), GF 254) als vaste fase. Preparatieve dunnelaagchromatografie werd bedreven met silicagel (Merck (Darmstadt), PF 254) als stationaire fase en voor kolomchromatografie werd gebruikt silicagel (Woelm (Eschwege),

TABEL 2. GLC-kolommen.

Kolom nummer	Lengte (cm)	Inw. diam. (mm)	Vulling	Gewichts-verhoudingen
K 126	200	4	8,5 g Diatoport S (80–100) met Polyglycolglutaraat	100:20
K 137	190	8	47,6 g Chromosorb met soda en Polyfenylether 5-ring	100:7:30
K 138	200	4	9,4 g Chromosorb met soda en Polyfenylether 5-ring	100:5:20
K 189	200	4	8,5 g Chromosorb met soda en Polyfenylether 6-ring	100:13:20
K 196	100	3	2,4 g Chromosorb met soda en Polyfenylether 6-ring	100:7:20
K 197	100	3	2,5 g Chromosorb met soda en Polywachs 2000	100:7:20
K 200, 200D, 200F	200	3	5,2 g Chromosorb met FFAP	100:20
K 226	200	8	30,0 g Kieselguhr 40–60 met OV-17 (phenylsilicone)	100:20
K 228	200	4	9,6 g Gaschrom Q 60–80 met FFAP	100:20
K 238	200	3	11,1 g Anakrom ABS 70–80 met Polyfenylether 6-ring	100:10
K 240	200	2	3,6 g Anakrom SD 80–90 met PMPE	100:5

Kolommateriaal: K 126 tot en met 228: koper, uitgezonderd K 200D en K 200F, evenals K 238 en K 240: roestvrij staal

Act. I). Voor beide laatste scheidingsmethoden werd gebruik gemaakt van gedestilleerde handelsprodukten als loopvloeistoffen.

Van alle nog niet eerder beschreven verbindingen zijn kloppende elementair analyses verkregen.

De opgegeven smeltpunten werden bepaald met een smeltpuntsmicroscoop; ze zijn niet gecorrigeerd. De IR-spectra werden opgenomen met een Perkin Elmer spectrofotometer model 237 of met een Hitachi spectrofotometer model EPI-G3. De PMR-spectra werden opgenomen met een JEOL-C-60 PMR-spectrometer; tetramethylsilaan ($\delta = 0$) werd gebruikt als interne standaard. De massaspectra werden opgenomen op een AEI-massaspectrometer model MS 902.

3. INWERKING VAN KALIUM-*TERT*-BUTOXIDE OP 3- EN 4-HALOGEENPYRIDINEN

In dit hoofdstuk wordt een onderzoek beschreven over de inwerking van kalium-*tert*-butoxide op alle 3- en 4-monohalogeenpyridinen in DMSO, waarna de resultaten worden vergeleken met die verkregen bij behandeling van enkele substraten met kalium-*tert*-butoxide in *tert*-butylalcohol.

3.1. Resultaten

De resultaten verkregen bij *tert*-butoxylering van 3- en 4-halogeenpyridinen bij 90°C in DMSO zijn samengevat in tabel 3. De reacties werden uitgevoerd volgens de werkwijze beschreven in 2.1.1.1..

3.2. Discussie

3.2.1. *Algemene opmerkingen*

Een eerste blik op tabel 3 leert, dat de fluorpyridinen zich in hun gedrag t.o.v. de reagentia anders voordoen dan de overige halogeenpyridinen. Terwijl bij de laatste stoffen cinesubstitutie optreedt is dat bij de fluorverbindingen niet het geval. Aangenomen wordt nu dat de reacties in eerste instantie volgens twee al dan niet naast elkaar plaatsvindende mechanismen verlopen (AE en EA) en dat de daarbij gevormde *tert*-butoxypyridinen daarna voor een deel in de overeenkomstige hydroxyverbindingen worden omgezet. In schema 3.1. zijn voor de op 3- en 4-gesubstitueerde halogeenpyridinen de mogelijke wegen aangegeven. Deze hypothese sluit aan bij die voor de reacties van de halogeenpyridinen met andere basen voorgesteld.

De AE-processen verlopen respectievelijk via de adducten (17) en (19), de EA-reacties via de anionen (18) en (20) welke in 3,4-didehydropyridine (21) overgaan. Evenmin als bij andere reacties van 3-halogeenpyridinen is hier aanleiding om aan te nemen, dat een weg via een anion met het eenzame electronenpaar op de 2-plaats en het daaruit gevormde 2,3-didehydropyridine wordt gevolgd (Tupitsyn en Semenova, 1962; Abramovitch e.a., 1967; Adam e.a., 1969 en Zoltewicz e.a., 1969). Wanneer de reacties van kalium-*tert*-butoxide met een 3- en een 4-halogeenpyridine uitsluitend het EA-mechanisme zouden volgen, dus via hetzelfde intermediair (21), dan zouden reactiemengsels gevormd worden met eenzelfde verhouding van de op 3- en 4-gesubstitueerde produkten ((11) + (12)/(9) + (10)), aannemende dat (10) uit (9) en (12) uit (11) ontstaat volgens een kwantitatieve omzetting. De uitkomsten van de omzetting van 3- en 4-broompyridine ((3) en (7)) met elkaar vergelijkende kan geconcludeerd worden dat in beide gevallen het AE-mechanisme slechts een onderge-

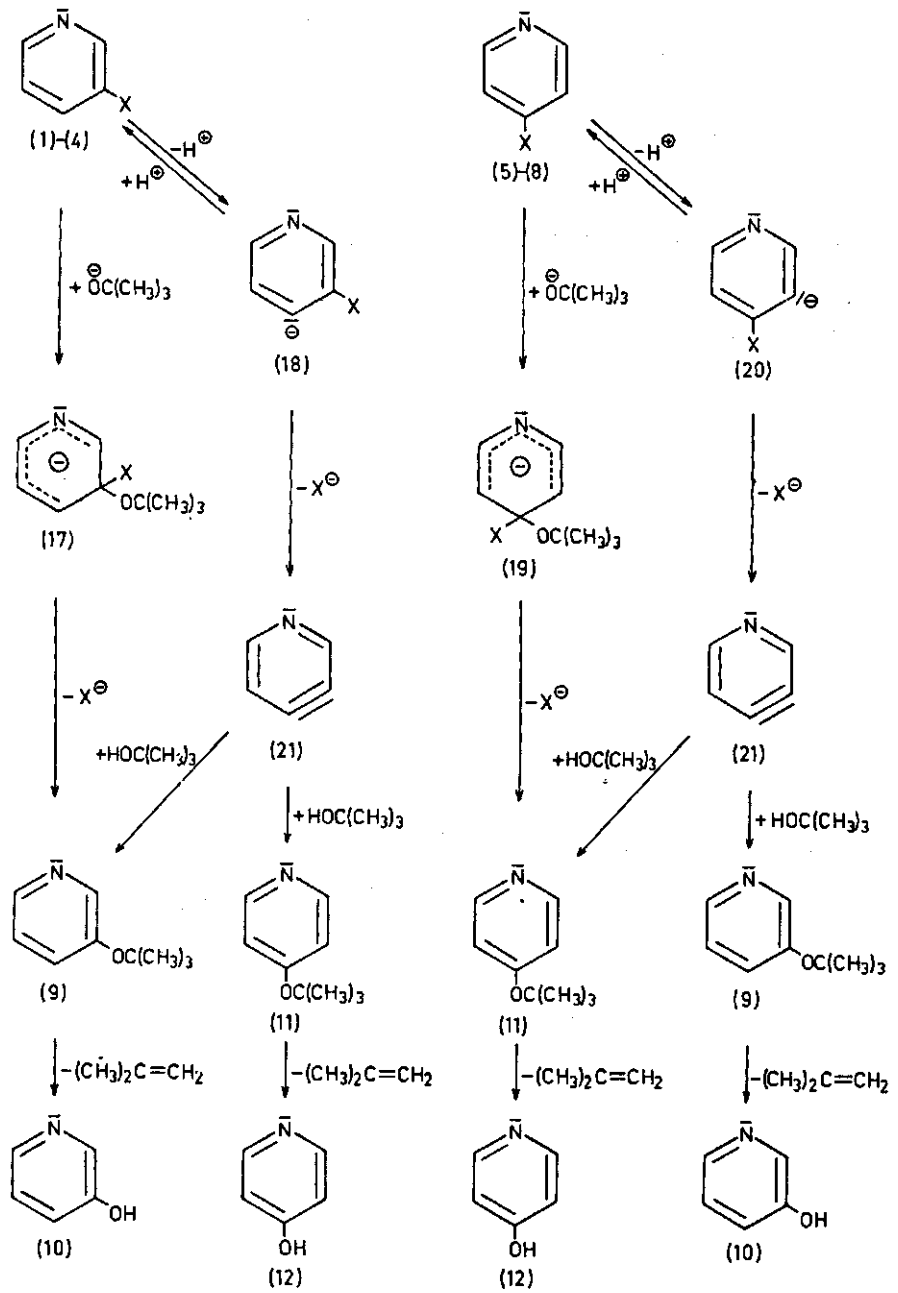
TABEL 3. Inwerking van kalium-*tert*-butoxide op 3- en 4-halogeenpyridinen (10 mmol) in DMSO bij 90°C.

Substraat	Reactiecondities				Reactieprodukten (% berekend op de hoeveelheid substraat)							
pyridinederivaten	molen kalium-*tert*-butoxide per mol substraat	volume DMSO (ml)	reactietijd (uur)	onveranderd substraat	3-*tert*-butoxypyridine (9)	3-hydroxypyridine (10)	4-*tert*-butoxypyridine (11)	4-hydroxypyridine (12)	4-hydroxy-3-(methylthio)-pyridine (13)	1-(4'-pyridyl)-4-pyridon (14)	4-aminopyridine (15)	pyridine (16)
3-F (1)	3,8	40	0,25	–	38–42	50–54	–	–	–	–	–	
3-Cl (2)	3,9	40	0,5	–	3–7	6–10	0–3	26–30	3–6	1–4	0–3	–
3-Br (3)	4,1	40	0,25	–	10–14	5–9	4–7	23–27	7–10	1–4	0–3	–
3-J (4)	3,9	40	0,25	–	10–14	+	5–8	25–29	+	1–4	0–3	+
4-F (5)	5,3	40	0,25	–	–	–	5–8	75–79	–	–	≪1	–
(5)[a]	2,7	40	1,5	–	–	–	42–46	39–43	–	–	≪1	–
4-Cl (6)	5,0	45	0,75	+	0–3	+	5–9	47–51	+	+	≪1	–
(6)[b]	2,5	110	1,5	+	0–3	2–6	27–31	29–33	0–3	0–2	0–3	–
4-Br (7)	5,1	45	0,25	–	9–13	4–8	5–8	25–29	5–8	0–2	0–3	–
4-J (8)	5,0	40	0,25	–	11–15	+	10–14	56–60	+	≪1	≪1	+

De substraten (5), (6) en (8) werden in de vorm van zoutzure zouten toegevoegd, (7) als broomwaterstofzure zout (verg. 2.1.1.1.).

[a] In deze reactie werd 4 ml *tert*-butylalcohol toegevoegd.

[b] In deze reactie werd 25 mmol (6) ingezet en 9,5 ml *tert*-butylalcohol toegevoegd.



Schema 3.1.

schikte rol speelt en dat de verhouding van de snelheden van de addities van *tert*-butoxide aan C_4 en C_3 in (21) ongeveer 2:1 zal bedragen (vergelijk de voorkeur voor de vorming van het 4-isomeer, welke ook bij andere reacties van (21) met basen is waargenomen (PIETERSE en DEN HERTOG, 1961; PIETERSE, diss. 1962). Van dit gegeven uitgaande en rekening houdende met de beperkte nauwkeurigheid van de analyses van de gecompliceerde reactiemengsels kan met meer of minder grote waarschijnlijkheid worden aangenomen,

1. dat beide fluorpyridinen ((1) en (5)) uitsluitend volgens het AE-mechanisme reageren,
2. dat de andere 3- en 4-halogeenpyridinen volgens het EA-mechanisme, maar 4-chloorpyridine (5) en, wellicht in minder sterke mate, 4-joodpyridine (8) tevens volgens het AE-mechanisme reageren.

In dit hoofdstuk zullen wij achtereenvolgens nader ingaan op de vormingswijze van de hoofd- en bijprodukten (3.2.2.), het verband tussen het reactiepatroon en de aard van het in het substraat aanwezige halogeenatoom (3.2.3.) en de invloed van het reactiemedium op het verloop van de omzettingen (3.2.4.).

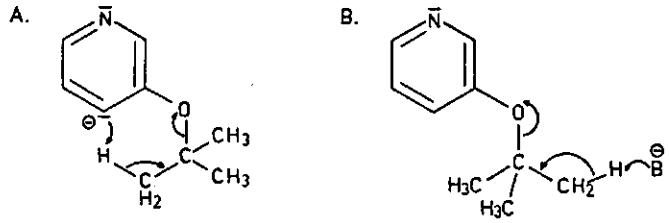
3.2.2. *Vormingswijze van hoofd- en bijprodukten*

De vorming van de uit 3- en 4-halogeenpyridinen verkregen produkten kan verklaard worden met behulp van de in 3.2.1. gepostuleerde mechanismen.

Alvorens tot de bespreking van het ontstaan van (9), (11), (13), (14), (15) en (16) over te gaan, zal de vorming van de hydroxypyridinen ((10) en (12)) worden behandeld.

3.2.2.1. Vorming van 3- en 4-hydroxypyridine ((10) en (12))

Aangenomen wordt dat de hydroxypyridinen uitsluitend door ontleding van *tert*-butoxypyridinen worden gevormd. Deze hypothese steunt op de waarneming dat bij behandeling van 3-*tert*-butoxypyridine (9) met *tert*-butoxide onder standaardcondities (zie 2.1.1.1.) het substraat voor meer dan 65% in 3-hydroxypyridine (10) overgaat. Verder op het feit, dat in een onderzoek over de reacties van 1- en 2-chloor-, -broom- en -joodnaftalenen met *tert*-butoxide in DMSO, verlopend via 1,2-didehydronaftaleen, BRADSHAW e.a. (1971) in een oriënterende proef het ontwijken van een gas hebben waargenomen, dat zij voor isobuteen hielden. In schema 3.2. wordt onder A deze isobuteenafsplitsing van een anion van 3-*tert*-butoxypyridine aangegeven. Gesteld wordt nu, gezien de aanwezigheid van 3- en 4-hydroxypyridine ((10) en (12)) naast 3- en 4-*tert*-butoxypyridine ((9) en (11)) in de reactiemengsels gevormd uit respectievelijk 3- en 4-fluorpyridine ((1) en (5)), dat ook de ontledingsroute aangegeven onder B een mogelijkheid is. Deze opvatting wordt ondersteund doordat de snelheid van de dealkylering van 4-*tert*-butoxypyridine (11) groter is dan die van het 3-isomeer (9) (verg. de samenstelling van de uit 3- en 4-fluorpyridine ((1) en (5)) gevormde mengsels (zie tabel 3) corresponderend met de grotere stabiliteit van het 'leaving' 4-pyridinolaat). Als basen komen daarbij zowel het methylsulfinylcarbanion als het *tert*-butoxide in aanmerking. Aan een derde mogelijkheid, waarbij de isobuteenafsplitsing reeds plaatsvindt in de adducten (17) of (19) (zie schema 3.1.)



Schema 3.2.

bestaat op dit moment geen behoefte ter verklaring van onze waarnemingen. Voor reacties in *tert*-butylalcohol uitgevoerd ligt dit echter anders (zie in 3.2.4. en in hoofdstuk 5).

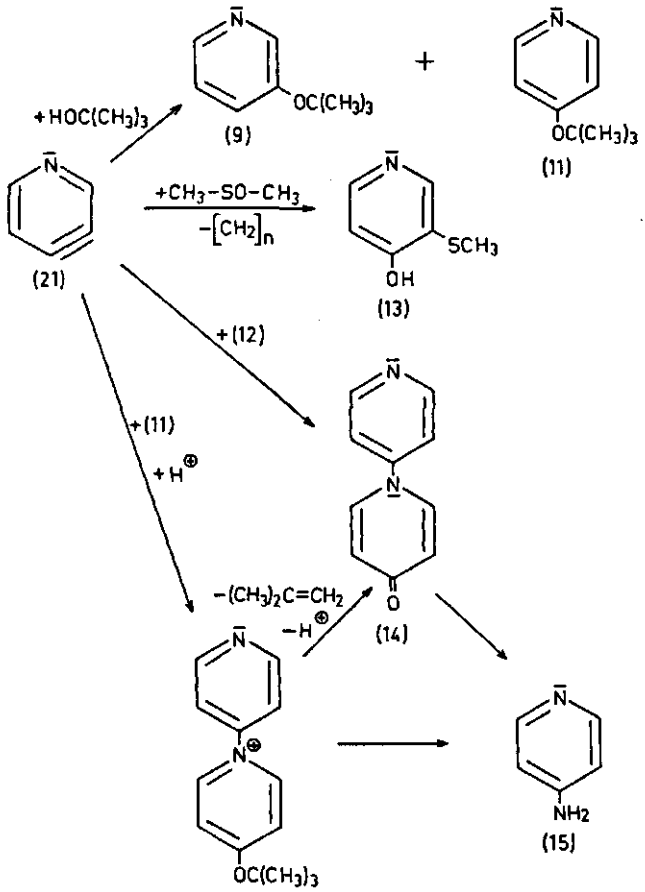
3.2.2.2. Vorming van de *tert*-butoxypyridinen ((9) en (11)) en de verbindingen (13), (14) en (15)

Het valt bij het bekijken van tabel 3 op, dat de bijprodukten (13), (14) en (15) naast (9) en (11) niet worden gevormd bij de reacties van de fluorpyridinen, die met hoog rendement volgens het AE-mechanisme verlopen, maar alleen bij die van de andere halogeenpyridinen. De omzettingen van laatstgenoemde stoffen waarvan de stofbalans veel minder gunstig is en waarbij teervorming werd waargenomen, verloopt vnl. via 3,4-didehydropyridine (21) als tussenprodukt. Het ligt nu voor de hand te overwegen of (13), (14) en (15) – en wellicht ook niet gedefiniëerd materiaal – door additie aan (21) kunnen ontstaan (zie schema 3.3.). Wij zien er van af hier verder op het verloop van de vorming van (9) en (11) volgens het AE-mechanisme in te gaan, maar willen ons beperken tot een bespreking van wat door additie aan de drievoudige binding in (21) kan worden gevormd.

3,4-Didehydropyridine (21) kan in principe ontstaan als gevolg van halogeenwaterstofonttrekking door *tert*-butoxide en door methylsulfinylcarbanion, welke laatste base door inwerking van de eerste op DMSO wordt gevormd. Het is niet bekend in welke mate beide basen een rol spelen. Sporen kaliumhydroxide, welke gemakkelijk in het reactiemedium kunnen voorkomen en in principe ook tot dehydrohalogenering zouden kunnen bijdragen, hebben vrijwel geen invloed vanwege de zeer geringe oplosbaarheid van kaliumhydroxide in DMSO. Immers, na behandeling van 3-broompyridine (3) met kaliumhydroxide onder standaardcondities, zoals beschreven in 2.1.1.1., werd 91–95% van het uitgangsmateriaal teruggewonnen; de aanwezigheid van een uiterst geringe hoeveelheid 4-hydroxy-3-(methylthio)pyridine (13) wees erop dat toch nog enig (21) was gevormd.

3.2.2.2.1. Vorming van 3- en 4-*tert*-butoxypyridine ((9) en (11))

De beide *tert*-butoxypyridinen ((9) en (11)) kunnen uit (21) verkregen worden door additie van *tert*-butoxide en wellicht van *tert*-butylalcohol aan de extra binding. Gezien de sterke solvatatie van *tert*-butylalcohol door DMSO, lijkt het echter waarschijnlijk, dat de vorming van (9) en (11) nagenoeg uitsluitend



Schema 3.3.

plaatsvindt door additie van *tert*-butoxide. Daar bij behandeling van 3-broompyridine (3) onder standaardcondities (zie 2.1.1.1.) na 1,5 min reeds 98% van het substraat is omgezet, is de additie aan (21) een snel proces. Om de vorming van bijprodukten door addities aan (21) van andere componenten dan kalium-*tert*-butoxide te vermijden dient een behoorlijke hoeveelheid van genoemde base aanwezig te zijn. Dit heeft echter tengevolge, dat een deel van (9) en (11) verloren gaat door dealkylering.

3.2.2.2.2. Vorming van 4-hydroxy-3-(methylthio)pyridine (13)

Aangenomen wordt dat (13) is ontstaan door additie van DMSO aan de drievoudige band van 3,4-didehydropyridine (21). Het verloop van een dergelijke additie is weergegeven in schema 1.11. in 1.1.2.3.3.. Aanwijzingen voor het ontstaan van het isomere 3-hydroxy-4-(methylthio)pyridine werden niet verkregen. Gezien de lage opbrengsten aan (13) en het de O naar de 4-plaats en de S naar de 3-plaats richtende effect van het ringstikstofatoom bij de additie van het

zwak nucleofiele DMSO is het begrijpelijk, dat dit isomeer niet kon worden aangetoond. Het is opmerkelijk dat evenals bij de additie aan didehydrobenzeen in een oplossing van kalium-*tert*-butoxide in DMSO ook hier de additie van de base overweegt (verg. KISE e.a., 1967).

3.2.2.2.3. Vorming van 1-(4'-pyridyl)-4-pyridon (14) en 4-aminopyridine (15)

De vorming van (14) vindt naar wij aannemen plaats door nucleofiele aanval van het anion van 4-hydroxypyridine (12) en wellicht ook van 4-*tert*-butoxypyridine (11), op 3,4-didehydropyridine (21) met voorkeur voor aanhechting op de 4-plaats. Uit het reactieprodukt van (11) met (21) moet nog isobuteenafsplitsing plaatsvinden. Het lijkt waarschijnlijk dat (15) uit (14) ontstaat door de welbekende ontleding van deze stof in basisch milieu. Produkten die wijzen op een additie van (11) en (12) aan C_3 van (21) en produkten afkomstig van een aanval van het anion van 3-hydroxypyridine (10) en eventueel 3-*tert*-butoxypyridine (9) op de 4-plaats in (21) zijn niet geïsoleerd. Dat dit niet is gebeurd, kan behalve met de voorkeur voor additie op de 4-plaats in verband worden gebracht met het sterker basisch karakter van de 4-gesubstitueerde pyridinederivaten en hun vermogen in de stabiele pyridonstructuur over te gaan. Het zou uiteraard mogelijk zijn, dat een deel van het gevormde 4-aminopyridine (15) uit deze reactieprodukten is ontstaan. Verbinding (15) kan ook verder reageren met (21), maar daarvoor kon evenmin een overtuigend experimenteel bewijs worden gevonden. Opgemerkt zij voorts dat het anion van 4-hydroxypyridine (12), uitsluitend reageert als N-nucleofiel en niet als O-nucleofiel. In de omzetting van 1- en 2-halogeennaftalenen met kalium-*tert*-butoxide in DMSO reageert naftoxide wel als O-nucleofiel met 1,2-didehydronaftaleen maar hier ontbreekt uiteraard de mogelijkheid tot aanhechting als N-nucleofiel (BRADSHAW en HALES, 1971; HALES e.a., 1971). Het anion van (12) is blijkbaar niet voldoende O-nucleofiel (vergelijk het gedrag van fenoxide in hoofdstuk 4).

Naast de hierboven beschreven vorming van (14) en (15) sluiten wij een weg volgens het AE-mechanisme niet geheel uit. (Dit geldt in ieder geval voor de vorming van een geringe hoeveelheid (15) in de reactie van 4-fluorpyridine (5)).

3.2.2.2.4. Het ontbreken van (methylthio)pyridinen als reactieprodukten

Een opvallend verschil tussen onze resultaten en die verkregen in het in 3.2.2.2.3. vermelde onderzoek aan 1- en 2-halogeennaftalenen verricht, is het nagenoeg ontbreken van 3- en 4-(methylthio)pyridine in onze reactiemengsels, terwijl bij voldoende hoge concentratie aan het zachte nucleofiel thiomethoxide zeker reactie met het zachte intermediair (21) verwacht mag worden. Dat zou kunnen komen doordat de concentratie aan thiomethoxide onder standaardcondities te laag zou zijn om te kunnen concurreren met de andere aanwezige nucleofielen. De concentratie aan thiomethoxide kan echter wel stijgen als methylering van de substraten door methylsulfinylcarbanion optreedt (zie in 1.1.2.3.2. onder b), omdat daarbij methaansulfenaat wordt gevormd, dat disproportioneert in ondermeer thiomethoxide. In tegenstelling tot de 3- en 4-halogeenpyridinen leverden de 2-halogeenpyridinen – het fluorderivaat uitge-

sloten – wel gemethyleerde reactieprodukten onder standaardcondities voor *tert*-butoxyleringsreacties en tevens trad daarbij de vorming van 2-(methylthio)-pyridine in isoleerbare hoeveelheden op (zie verder hoofdstuk 5).

3.2.2.3. Vorming van pyridine (16)

Pyridine (16) ontstaat alleen door reductieve dehalogenering uit 3- en 4-joodpyridine ((4) en (8)). Het mechanisme voor deze reactie wordt geacht overeenkomstig het voorstel van BUNNETT en VICTOR (1968) te verlopen (zie schema 1.9.), met dien verstande dat de bromonium-ion-afsplitsing ook kan plaatsvinden door nucleofiele substitutie met *tert*-butoxide. Een radicaalanionmechanisme wordt van de hand gewezen op grond van het achterwege blijven van methyleringsreacties (zie 1.1.2.3.2. onder c; RUSSELL en WEINER (1966)).

3.2.3. *Reactieverloop in zijn afhankelijkheid van aard en plaats van het halogeenatoom in het substraat*

In 3.2.1. zijn conclusies vermeld omtrent de mechanismen van de al dan niet naast elkaar verlopende processen op grond van de samenstelling van de reactiemengsels. Wij willen in deze paragraaf trachten verband te leggen tussen de voorgestelde mechanismen en wat in de literatuur bekend is over de inwerking van nucleofielen op door verschillende halogeenatomen gesubstitueerde aromaten. Zoals bekend is het gedrag van F-, Cl-, Br- en J-aromaten t.o.v. nucleofielen afhankelijk van tal van factoren zoals de structuur van het substraat, de aard van het reagens, het gekozen medium, concentraties van de componenten en de temperatuur. Daarvan hangt af welk mechanisme wordt gevolgd en als verwante substraten onder dezelfde reactie-omstandigheden éénzelfde mechanisme volgen, de relatieve snelheden waarmee zij worden omgezet.

In ons onderzoek hebben wij voorlopig aangenomen dat substitutie en cinesubstitutie volgens 2 mechanismen (AE en EA) al dan niet naast elkaar verlopen. Voor de interpretatie van de resultaten zijn we verder uitgegaan van het volgende:

1. De reactiesnelheden van omzettingen van geactiveerde halogeenaromaten, waartoe de halogeenpyridinen kunnen worden gerekend, met harde nucleofielen volgens het AE-mechanisme dalen in de volgorde F > Cl > Br > J (verg. MARCH (1968) en MILLER (1968)).
2. De snelheden van reacties als die van de anionen (18) en (20), waarbij zowel de reprotoneringssnelheid als de dehalogeneringssnelheid een rol spelen, nemen af volgens: Br > J > Cl ≫ F (zie HOFFMANN (1967)).
3. 4-Halogeenpyridinen reageren sneller met nucleofielen volgens het AE-mechanisme dan 3-halogeenpyridinen.

Werd in dit oriënterende onderzoek over de snelheden van de omzettingen van elk der substraten slechts gevonden dat 3- en 4-chloorpyridine ((2) en (6)) aanzienlijk langzamer reageren dan de broom- en joodpyridinen, uit de beschikbare gegevens kan wèl opgemaakt worden hoe bij elk der substraten de verhouding is van de snelheden waarmee zij volgens AE- en EA-mechanisme reageren.

De fluorverbindingen reageren met *tert*-butoxide uitsluitend volgens het AE-mechanisme. Dit is vanzelfsprekend voor *4-fluorpyridine* (5): het halogeen op de 4-positie de beste leaving substituent bij AE met harde nucleofielen en geen mogelijkheid tot afsplitsing van fluoride uit het uit (5) gevormde anion (20), waardoor 3,4-didehydropyridine (21) zou ontstaan. Wij laten in het midden of het adduct (19) behalve uit (5) ook uit het met (5) in reversibel verband voorkomend anion (20) zou kunnen worden gevormd. Wat *3-fluorpyridine* (1) betreft, de positie van het halogeenatoom in deze stof is weliswaar minder gunstig voor een omzetting volgens het AE-mechanisme dan in (5), maar een weg volgens het EA-mechanisme is ook hier geblokkeerd doordat het zonder twijfel gevormde anion (18) niet in de didehydroverbinding (21) kan overgaan. Het is opmerkelijk dat (18) zich niet aan het sterk positieve koolstofatoom C_4 hecht, zoals dat bij de aminering van 3-fluorpyridine (1) met kaliumamide in vloeibare ammoniak, zij het onder geheel andere reactie-omstandigheden, gebeurt.

Chloorpyridinen kunnen zowel volgens het AE- als het EA-mechanisme reageren. Het chlooratoom neemt in de AE-reeks (F > Cl > Br > J) nog een gunstige plaats in, terwijl uit de carbanionen (18) en (20) het chloride-ion zij het langzaam kan worden afgesplitst: Br > J > Cl ≫ F. Met onze verwachting is dus in overeenstemming, dat zowel 3- als 4-chloorpyridine ((2) en (6)) volgens het EA-mechanisme reageren, maar (6), met het halogeenatoom op de voor het AE-mechanisme gunstige 4-plaats, ook via het adduct (19).

Waar 3-broompyridine (3) reeds in 1,5 min 98% conversie geeft en van 3-joodpyridine (4) op goede gronden vermoed wordt dat de reactiesnelheid weinig afwijkt van die van (3) – vergelijk in dit verband de reacties waarbij fenoxide als extra nucleofiel werd toegevoegd, waarvan de resultaten zijn vermeld in tabel 5 in hoofdstuk 4 – blijkt 3-chloorpyridine (2) na 15 min onder overigens dezelfde condities voor slechts 80% omgezet. Wij onderkennen in dit snelheidspatroon als functie van het halogeenatoom een typische arynvolgorde.

Het gedrag van de isomere *broompyridinen* laat zich gemakkelijk verklaren, lettende op de plaats van het broom in de beide zojuist vermelde reeksen: in hoofdzaak EA. Niet uit te sluiten is dat 4-broompyridine (7) in geringe mate directe substitutie zou ondergaan.

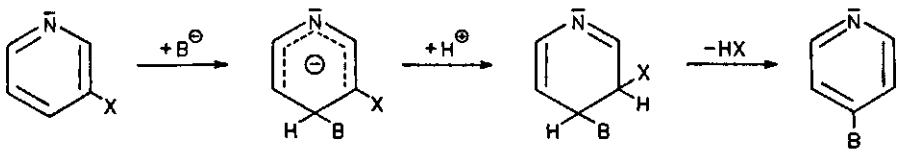
Tenslotte de *joodpyridinen*. Deze verbindingen zijn weinig geneigd tot een reactieverloop volgens het AE-mechanisme, maar in redelijke mate tot omzetting volgens het EA-proces. Daarmee is in overeenstemming dat 3-joodpyridine (4) evenals 3-broompyridine (3) volgens het EA-mechanisme reageert, maar 4-joodpyridine (8), zij het in mindere mate dan 4-chloorpyridine (6), tevens volgens de AE-route.

De hier geconstateerde overeenstemming tussen experimentele resultaten en basisgegevens vindt verder steun in de experimenten, waarbij naast *tert*-butoxide ook thiofenoxide aanwezig is (zie hoofdstuk 4).

Er zij hier op gewezen, dat de vorming van 3,4-didehydropyridine (21) uit de chloor-, broom- en joodpyridinen nog eens wordt bevestigd doordat alleen uit deze stoffen 4-hydroxy-3-(methylthio)pyridine (13) en 1-(4'-pyridyl)-4-pyridon

(14) worden gevormd.

In de laatste jaren is het z.g. abnormale additie-eliminatie (AE_a) mechanisme ter verklaring van cinesubstituties in de discussie betrokken. Bij de inwerking van basen op halogeenpyridinen waaruit 3,4-didehydropyridine (21) kan worden gevormd, zijn in geen enkel geval gegevens verkregen, die er op zouden wijzen dat een dergelijk proces (waarvan in schema 3.4. een voorbeeld is gegeven) zou optreden.



Schema 3.4.

In dit onderzoek zijn nergens overtuigende aanwijzingen verkregen, dat dit mechanisme een 'bijrol' zou vervullen, tenzij men daarbij zou denken aan de uit het zowel tot een reactieverloop volgens het AE- als volgens het EA-mechanisme matig geneigde 3-chloorpyridine (2) om de wel wat grote hoeveelheden op 4-gesubstitueerde produkten te verklaren.

3.2.4. *Invloed van het reactiemedium op het verloop van de omzettingen*

Afgezien van veranderingen in concentraties van de reactiecomponenten in het DMSO-medium, die in de vorige paragrafen reeds ter sprake kwamen, werd onderzocht, wat het effect van verandering van het medium door vervanging van DMSO als oplosmiddel door *tert*-butylalcohol zou zijn.

De resultaten verkregen bij *tert*-butoxylering van enige 3- en 4-halogeenpyridinen in *tert*-butylalcohol zijn samengevat in tabel 4. De reacties werden uitgevoerd volgens de werkwijze beschreven in 2.1.3.1..

3.2.4.1. Algemene opmerkingen

Beschouwing van de resultaten van de reacties van 3- en 4-fluor- en -broompyridinen ((1), (5), (3) en (7)) met *tert*-butoxide in *tert*-butylalcohol leert dat ook in dit geval de fluorpyridinen uitsluitend volgens het AE-mechanisme reageren, dat in afwijking van de *tert*-butoxylering in DMSO 4-broompyridine (7) zich als (5) gedraagt en dat alleen voor 3-broompyridine (3) welke stof een aantal cinesubstitutieprodukten geeft een reactieverloop volgens het EA-mechanisme mag worden aangenomen. Ook voor de bespreking van het reactieverloop in *tert*-butylalcohol verwijzen wij naar de schema's 3.1. en 3.3..

3.2.4.2. Vorming van de reactieprodukten

Het ontstaan van de geïsoleerde reactieprodukten kan voor het grootste gedeelte verklaard worden op basis van het AE-mechanisme en het EA-mechanisme als initiëel proces met uitzondering van de vorming van hydroxypyridinen.

TABEL 4. Inwerking van kalium-*tert*-butoxide op enige 3- en 4-halogeenpyridinen in 45 ml *tert*-butylalcohol gedurende 12 uur.

Substraat	Reactiecondities			Reactieprodukten (% berekend op de hoeveelheid substraat)					
pyridinederivaten	molen kalium-*tert*-butoxide per mol substraat	concentratie substraat (mol/l)	reactietemperatuur (°C)	3-*tert*-butoxypyridine (9)	3-hydroxypyridine (10)	4-*tert*-butoxypyridine (11)	4-hydroxypyridine (12)	1-(4'-pyridyl)-4-pyridon (14)	4-aminopyridine (15)
3-F (1)	3,1	0,23	160	55–59	35–39	–	–	–	–
3-Br (3)[a]	1,5	0,07	160	+	(+)	–	+	+	+[b]
4-F (5)	2,9	0,14	120	–	–	16–20	15–19	20–25	10–20[c]
4-Br (7)	4,3	0,07	120	–	–	+	30–34	6–10	20–30[c]

[a] De reactietijd bedroeg 16 uur.
[b] Een zeer groot scala aan reactieprodukten werd verkregen, waaronder de aangegeven verbindingen in uiterst geringe hoeveelheden.
[c] Naar ruwe schatting.
Substraat (5) werd toegevoegd in de vorm van het zoutzure zout, (7) als broomwaterstofzure zout.

3.2.4.2.1. Vorming der hydroxypyridinen

Aangezien een experiment waarin 3-*tert*-butoxypyridine (9) met kalium-*tert*-butoxide in *tert*-butylalcohol werd verhit, uitwees dat (9), anders dan in DMSO, stabiel is, wordt voor deze reactie van 3-fluorpyridine (1) een ontleding van de *tert*-butoxygroep in het adduct (17) (zie schema 3.1.) aangenomen. In hoofdstuk 5 wordt uitgebreid op dit mechanisme ingegaan. Het is waarschijnlijk mogelijk dat het ook een rol speelt bij de ontleding van 4-*tert*-butoxypyridine (11).

3.2.4.2.2. Omzettingen volgens het AE-mechanisme

De reacties van (1) en (5) waren bijzonder schoon wanneer ze uitgevoerd werden volgens de standaardprocedure (zie 2.1.3.1.). De reactie van (7) verliep eerst zonder teervorming bij verlaging van de concentraties van *tert*-butoxide en substraat, zonder aantasting overigens van de overmaat base t.o.v. substraat.

Uit de reactiemengsels van 4-fluor- en 4-broompyridine ((5) en (7)) wordt relatief weinig 4-*tert*-butoxypyridine (11) geïsoleerd ondanks de lage reactietemperatuur. De hoge opbrengsten aan (14) en (15) worden niet alléén toegeschreven aan de verminderde nucleofiele eigenschappen van *tert*-butoxide, maar ook aan de uitvoeringsvorm van de reacties in *tert*-butylalcohol, daar vanwege de slechte oplosbaarheid van de als zouten toegevoegde substraten in het reac-

tiemedium bij lage temperatuur, vermoedelijk niet geneutraliseerd uitgangsmateriaal heeft gereageerd met vrije base en daaruit reeds gevormd (11) en (12).

3.2.4.2.3. Omzettingen volgens EA-mechanismen

Een additie aan (21) treedt gezien de vorming van cinesubstitutieprodukten alléén op in de reactie van 3-broompyridine (3). Een oriënterend experiment met 3-joodpyridine (4) gaf overigens een identiek resultaat.

Het reactiemengsel van (3) was zeer gecompliceerd. Het enige stoomvluchtige materiaal werd gevormd door een geringe hoeveelheid 3-*tert*-butoxypyridine (9), terwijl uit de waterlaag met behulp van preparatieve DLC zeven stoffen werden geïsoleerd, waaronder met zekerheid geïdentificeerd konden worden: 4-hydroxypyridine (12), 1-(4'-pyridyl)-4-pyridon (14) en 4-aminopyridine (15). Een andere verbinding met dezelfde massa als (14) maar een hogere R_f-waarde is waarschijnlijk 1-(3'-pyridyl)-4-pyridon, terwijl daarnaast nog drie stoffen werden geïsoleerd met duidelijk verschillende R_f-waarden, doch dezelfde massa (M = 248). Gedacht wordt hierbij aan verbindingen gevormd uit (15) en 1-(4'-pyridyl)-4-iminopyridine, ontstaan uit (15) en (21), door reacties met (21) leidend tot de vorming van systemen met totaal drie pyridineringen. De opbrengst aan elk der reactieprodukten is zeer klein, de afzonderlijk geïsoleerde verbindingen bevatten veelal teerachtig materiaal, terwijl sommige banden te dicht bij elkaar lagen voor een goede scheiding.

Opgemerkt dient te worden dat wij dit experiment uitgevoerd hebben met drastisch verlaagde concentraties aan *tert*-butoxide en substraat en de overmaat base t.o.v. substraat ook verminderd hebben, hiertoe node gedwongen doordat gebruik van de standaardconcentraties (zie 2.1.3.1.) leidde tot vorming van grote klonten teerachtig materiaal. Ook onder de milde condities trad sterke verkleuring op en nog enige teervorming. Additie van *tert*-butylalcohol aan (21) verloopt dus blijkbaar zeer slecht. De hoge temperatuur was beslist noodzakelijk voor de volledige conversie van (3).

Onze resultaten steken opvallend af bij de goede opbrengsten aan (10) en (12) verkregen bij behandeling van 3-halogeenpyridinen met 4M kaliumhydroxideoplossing in water bij 250–350°C, waarbij vooral uitgaande van (3) en (4), merkwaardig genoeg, toch een belangrijke rol van het EA-mechanisme op het totale reactiegebeuren wordt voorgesteld (ZOLTEWICZ en SALE, 1971).

3.2.4.3. Effect van de vervanging van DMSO door *tert*-butylalcohol

De basische en nucleofiele eigenschappen van *tert*-butoxide in de overeenkomstige alcohol zijn aanzienlijk geringer dan in DMSO: de pK_a-waarde ligt 10 eenheden lager en de solvatatie van het anion is door waterstofbrugvorming sterk toegenomen.

In dit licht bezien zijn de resultaten door ons verkregen volkomen volgens verwachting. Niet eens zo zeer voor de fluorverbindingen, want deze substraten vertonen toch al in sterker basisch milieu uitsluitend neiging tot omzetting volgens het AE-mechanisme, maar meer voor 4-broompyridine (7), dat behalve

tot een reactieverloop volgens de EA-route ook geneigd is tot reactie volgens het AE-mechanisme, waar nu door verlaging van de basiciteit van het reagens het reactieverloop volgens het EA-mechanisme volledig wordt geblokkeerd.

Door weinig neiging tot een reactieverloop volgens het AE-mechanisme kan 3-broompyridine (3) nog reageren via (21), waarvoor wel temperatuurverhoging tot 160 °C vereist is om een voldoende reactief reagens voor dehydrobromering te verkrijgen.

3.2.4.4. *tert*-Butoxylering als synthetische methode

De fluorverbindingen ((1) en (5)) zijn geschikte substraten voor de synthese van 3- en 4-*tert*-butoxypyridine ((9) en (11)). Daarbij kan (9) gesynthetiseerd worden in DMSO, *tert*-butylalcohol en THF, (11) bij voorkeur in DMSO. Gebruikte reactie-omstandigheden en resultaten verkregen bij omzetting van (1) in de eerste twee oplosmiddelen zijn vermeld in de tabellen 3 en 4, terwijl de omzetting in THF werd uitgevoerd bij 100–120 °C gedurende 12 uur, resulterend in 80 % (9).

3.3. Experimenteel gedeelte

3.3.1. *tert-Butoxylering van 3- en 4-halogeenpyridinen in DMSO*

3.3.1.1. Uitvoering

De *tert*-butoxyleringen van alle 3- en 4-halogeenpyridinen ((1)–(8)) in DMSO werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.1.1. en de verkregen reactiemengsels werden opgewerkt zoals beschreven in 2.1.1.2.. Zowel gegevens ter aanvulling van het algemene voorschrift als afwijkingen daarvan zijn in tabel 3 vermeld.

3.3.1.2. Analyse

GLC-analyses van de etherextracten van de reactiemengsels van de *tert*-butoxyleringen van 3- en 4-halogeenpyridinen ((1)–(8)) werden o.m. uitgevoerd met K 200F (150 °C, $F_0(N_2)$ 30 ml/min) met (3) als marker. Relatieve retentietijden: (3) 1,0; 3-*tert*-butoxypyridine (9) 1,5 en 4-*tert*-butoxypyridine (11) 1,9. De opbrengsten zijn vermeld in tabel 3.

Behalve de aangegeven kolom werden voor de analyses van (9) en (11), ook verkregen uit andere dan de hier genoemde omzettingen met *tert*-butoxide, en eventueel onomgezet substraat, gebruikt: K 200 (130 °C) en K 228 (165 °C) (evenals K 200F voorzien van FFAP als stationaire fase) en K 138 (140 °C), K 189 (150 °C) en K 196 (120 °C) (voorzien van Polyfenylether 5- of 6-ring als stationaire fase). Analyse van (9) en (11) met (3) als marker op bijv. K 138 (140 °C, $F_0(N_2)$ 100 ml/min) gaf als relatieve retentietijden: (3) 1,0; (9) 2,0 en (11) 2,8.

DLC-analyses van de in water oplosbare reactieprodukten werden uitgevoerd op silicagel als stationaire fase en ethanol, methanol of methanol/benzeen (1 :1) als loopvloeistof.

Voorbeeld van een analyse door dunnelaagchromatografie: Reactieprodukten uit het reactiemengsel van 3-broompyridine (3) werden gechromatografeerd met ethanol als loopvloeistof. Verkregen werden vier duidelijk zichtbare banden met R_f-waarden I 0,89, II 0,69, III 0,57 en IV 0,35. Het onderste gedeelte van de platen werd door teerachtig materiaal sterk gekleurd, waardoor daar aanwezige banden moeilijk zichtbaar waren. De banden met R_f-waarden $<$ 0,15 werden opnieuw op silicagel gechromatografeerd nu met methanol als loopmiddel. Er werden twee banden verkregen met R_f-waarden V 0,39 en VI 0,16. De produkten I–VI bleken, zoals beschreven in 3.3.1.3., 3-hydroxypyridine (10), een onzuivere stof, met één component

waarvan M = 141 (in te kleine hoeveelheid voor verdere zuivering en identificatie), 4-hydroxy-3-(methylthio)pyridine (13), 4-hydroxypyridine (12), 1-(4'-pyridyl)-4-pyridon (14) en 4-aminopyridine (15).

De opbrengsten zijn vermeld in tabel 3.

3.3.1.3. Reactieprodukten

*3-*tert*-Butoxypyridine (9).* Synthese door *tert*-butoxylering van 3-broompyridine (3). Afgescheiden door preparatieve GLC met K 137 (160 °C). Vloeistof, n_D^{20} 1,491. Identificatie o.m. door PMR-spectrum ($CDCl_3$): δ 8,20–8,40, m, 2H (H_2 en H_6); δ 7,00–7,50, m, 2H (H_4 en H_5) en δ 1,37, s, 9H (*tert*-butylgroep).

*4-*tert*-Butoxypyridine (11).* Synthese en isolatie als die van (9). Vloeistof, n_D^{20} 1,498. Identificatie o.m. door PMR-spectrum ($CDCl_3$): δ 8,60, dd, 2H, $J_{2,5}$ = 1,5 en $J_{2,3}$ = 5,0 cps (H_2 en H_6); δ 6,85, dd, 2H, $J_{5,2}$ = 1,5 en $J_{3,2}$ = 5,0 cps (H_3 en H_5) en δ 1,45, s, 9H (*tert*-butylgroep).

Pyridine (16). Synthese door *tert*-butoxylering van uitsluitend 3- en 4-joodpyridine ((4) en (8)). Identificatie vond plaats op grond van overeenstemming van retentietijden bij gebruik van K 138 (145 °C) en K 200F (120 °C) met die van een authentieke preparaat.

4-(Methylthio)pyridine. Synthese door *tert*-butoxylering van waarschijnlijk alle 3- en 4-halogeenpyridinen, uitgezonderd 3-fluorpyridine (1). Slechts in sporen aanwezig. Voorkomen werd aannemelijk op grond van overeenstemming van retentietijd bij gebruik van K 238 (180 °C) met die van een authentiek preparaat.

4-Aminopyridine (15). Synthese door *tert*-butoxylering van alle 3- en 4-halogeenpyridinen, behalve 3-fluorpyridine (1). Afgescheiden met preparatieve DLC op silicagel en methanol als loopvloeistof. Identificatie vond plaats mede op grond van overeenstemming van retentietijd bij gebruik van K 197 (180 °C) met die van een authentiek preparaat.

Onomgezet uitgangsmateriaal in het etherextract van het reactiemengsel van de *tert*-butoxylering van 4-chloorpyridine (6) werd afgescheiden met GLC op K 200 (130 °C); de retentietijd was in overeenstemming met die van een authentiek preparaat. De afgescheiden vloeistof werd na een nacht vast (polymerisatie). Het PMR-spectrum bevestigde de structuur van de vloeistof.

De met dunnelaagchromatografie gescheiden en daarna geïsoleerde reactieprodukten uit de omzetting van 3-broompyridine (3) met *tert*-butoxide zijn:

3-Hydroxypyridine (10). Smpt.: 123,5–126,5 °C (gesublimeerd materiaal). Smpt. pikraat: 203,5–205,5 °C (uit ethanol); mengsmeltpunt met een authentiek preparaat gaf geen depressie. IR- en massaspectra bevestigden de structuur van (10).

4-Hydroxy-3-(methylthio)pyridine (13). Massaspectrum: m/e 141 (M), m/e 126 ($M-CH_3$), m/e 108 en m/e 98. De verbinding bevatte zwavel. Zuivering: opgekookt met benzeen; residu opgenomen in chloroform en petroleumether (80–100) toegevoegd, waarna zich een witte, kristallijne stof afscheidde met smpt.: 148,5–150,0 °C. PMR-spectrum ($DMSO-D_6$): δ 7,65, dd, 1H, $J_{6,5}$ = 6,5 en $J_{6,2}$ = 1,5 cps (H_6); δ 7,45, d, 1H, $J_{2,6}$ = 1,5 cps (H_2); δ 6,05, d, 1H, $J_{5,6}$ = 6,5 cps (H_5) en δ 2,27, s, 3H (methylgroep). Het IR-spectrum ($CHCl_3$) vertoonde karakteristieke absorpties o.a. bij 3210 en 1640 cm^{-1} (pyridonstructuur).

4-Hydroxypyridine (12). Smpt.: 145,0–145,5 °C (gesublimeerd materiaal). Het IR-spectrum was identiek met dat van een authentiek preparaat. Het massaspectrum bevestigde de structuur van (12).

1-(4'-Pyridyl)-4-pyridon (14). Massaspectrum: m/e 172 (M) en m/e 144 (M-CO). Smpt.: 181,5–182,5 °C (uit benzeen). PMR- en IR-spectra waren identiek met die van een authentiek preparaat (BROEKMAN, diss. 1955).

4-Aminopyridine (15). Massaspectrum: m/e 94 (M) en m/e 67 (M-HCN). Smpt.: 158,0–159,5 °C (uit petroleumether (80–100)). Mengsmeltpunt met een authentiek preparaat gaf geen depressie. Het IR-spectrum was identiek met dat van een authentiek preparaat.

3.3.2. tert-*Butoxylering van 3- en 4-fluor- en -broompyridine in* tert-*butylalcohol*

De *tert*-butoxyleringen van 3- en 4-fluor- en -broompyridine ((1), (5), (3), en (7)) werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.3.1. en de verkregen reactiemengsels werden opgewerkt

zoals beschreven in 2.1.3.2.. Zowel gegevens ter aanvulling van het algemene voorschrift als afwijkingen daarvan zijn in tabel 4 vermeld.

GLC-analyses van de etherextracten van de reactiemengsels van de *tert*-butoxyleringen van 3- en 4-fluorpyridine ((1) en (5)) werden uitgevoerd zoals in 3.3.1.2. vermeld.
De opbrengsten zijn vermeld in tabel 4.

DLC-analyses van de in water oplosbare reactieprodukten werden uitgevoerd op silicagel als stationaire fase en methanol als loopvloeistof. Uit de reactiemengsels van de *tert*-butoxyleringen van 4-fluor- en 4-broompyridine ((5) en (7)) werden drie banden verkregen met R_f-waarden: 0,48, 0,31 en 0,13. De uit betreffende banden geïsoleerde verbindingen werden geïdentificeerd als respectievelijk: 4-hydroxypyridine (12), 1-(4'pyridyl)-4-pyridon (14) en 4-aminopyridine (15) op grond van hun smeltpunten, massaspectra en analoog chromatografische gedrag in vergelijking met reactieprodukten van de *tert*-butoxylering van 3-broompyridine (3) (zie 3.3.1.2. en 3.3.1.3.). De opbrengsten zijn vermeld in tabel 4.

Omzetting van 3-fluorpyridine (1) leverde alleen 3-hydroxypyridine (10) dat werd geïsoleerd volgens het voorschrift in 2.1.3.2. beschreven en dat door opkoken met benzeen gescheiden werd van de zoutresten. Opbrengst vermeld in tabel 4.

De reactieprodukten van de *tert*-butoxylering van 3-broompyridine (3) werden wederom gescheiden met DLC op silicagel als stationaire fase en methanol als loopvloeistof. Verkregen werden zeven banden met R_f-waarden: I 0,73, II 0,57, III 0,46, IV 0,40, V 0,32, VI 0,17 en VII 0,00. Op grond van hun massaspectra en DLC-analogieën met reactiemengsels van (3) in DMSO (verg. 3.3.1.2. en 3.3.1.3.) en van (5) en (7) in *tert*-butylalcohol konden geïdentificeerd worden: 4-hydroxypyridine (12) (II) en 4-aminopyridine (15) (VI), terwijl band V o.a. 1-4'-pyridyl)-4-pyridon (14) bevatte. Vermoedelijk verder aanwezig: 1-(3'-pyridyl)-4-pyridon, 1-(4'-pyridyl)-4-iminopyridine en verbindingen opgebouwd uit drie pyridineringen (M = 248). De opbrengsten van alle reactieprodukten uit (3) waren zeer laag en de afzonderlijke componenten waren veelal onzuiver.

3.3.3. tert-*Butoxylering van 3-fluorpyridine (1) in THF*

De *tert*-butoxylering van (1) in THF werd uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.3.1. en opgewerkt zoals beschreven in 2.1.3.2..

Uitgegaan werd van 1,5 g (1) (16,0 mmol) en 44,8 mmol kalium-*tert*-butoxide (bereid uit 1,75 g kalium en *tert*-butylalcohol). De reactie werd uitgevoerd in 60 ml THF op 120°C gedurende 12 uur.

GLC-analyse van het etherextract van het reactiemengsel van de *tert*-butoxylering van (1) werd uitgevoerd zoals in 3.3.1.2. vermeld. Opbrengst: 78–82% (9).

3.3.4. *Hydroxylering van 3-broompyridine (3) in DMSO*

De hydroxylering van (3) werd uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.1.1., afgezien van de bereiding van de base en het verkregen reactiemengsel werd opgewerkt zoals beschreven in 2.1.1.2.. Uitgegaan werd van 2,28 g kaliumhydroxide (40,7 mmol) en 1,5 g (3) (10,1 mmol). De reactie werd uitgevoerd in 40 ml DMSO gedurende 15 min op 90°C.

GLC-analyse van het etherextract van het reactiemengsel van de hydroxylering werd uitgevoerd zoals in 3.3.1.2. vermeld. Opbrengst: 91–95% (3).

DLC-analyse op silicagel als stationaire fase en methanol als loopvloeistof gaf een band met R_f-waarde: 0,68. Het daaruit geïsoleerde produkt kon geïdentificeerd worden als 4-hydroxy-3-(methylthio)pyridine (13) op grond van het massaspectrum en analogie met het reactieprodukt van de *tert*-butoxylering van (3) in DMSO (verg. 3.3.1.2. en 3.3.1.3.). De opbrengst was gering.

3.3.5. *Stabiliteit van 3-*tert-*butoxypyridine* (9)

Behandeling van (9) met *tert*-butoxide in DMSO (experiment 1) en *tert*-butylalcohol (experiment 2) werd uitgevoerd volgens de voorschriften zoals beschreven in respectievelijk 2.1.1.1. en 2.1.3.1.. Voor het testen van de thermische stabiliteit van (9) (experiment 3) werd het voor-

schrift van de *tert*-butoxylering in DMSO gevolgd, zonder gebruik van de base.
Experiment 1: De reactie werd uitgevoerd met 1,06 g (9) (7,0 mmol) en 26,3 mmol *tert*-butoxide (bereid uit 1,03 g kalium en *tert*-butylalcohol) in 35 ml DMSO gedurende 15 min op 90 °C.
Experiment 2: De reactie werd uitgevoerd met 0,73 g (9) (4,9 mmol) en 0,57 g kalium (14,6 mgat) in 22,5 ml *tert*-butylalcohol gedurende 12 uur op 120 °C.
Experiment 3: 1,00 g (9) (6,65 mmol) werd verwarmd in 40 ml DMSO gedurende 15 min op 90 °C.

GLC-analyses van de etherextracten van de reactiemengsels van de experimenten 1–3 werden uitgevoerd zoals in 3.3.1.2. vermeld. Opbrengsten aan (9): experiment 1: 38–42%; experiment 2: ~ 100% en experiment 3: ~ 100%.

3.3.6. *Synthese van de uitgangs- en referentieverbindingen*

3.3.6.1. Synthese van de uitgangsverbindingen

3-Fluorpyridine (1) werd bereid uit 3-aminopyridine (TALIK en TALIK, 1964). Kpt.: 105,5–106,5 °C; n_D^{20} 1,474.

3-Chloorpyridine (2) werd bereid uit 3-aminopyridine (RÄTH, 1931). Kpt.: 142–144 °C; n_D^{20} 1,532.

3-Broompyridine (3) werd bereid uit pyridine (DEN HERTOG e.a., 1962). Kpt.: 57,0–57,7 °C/12 mm; n_D^{20} 1,571.

3-Joodpyridine (4) werd bereid uit 3-aminopyridine (RÄTH, 1931). Smpt.: 53,0–53,5 °C (uit ethanol/water (1:2)).

4-Fluorpyridine (5) werd bereid uit 4-aminopyridine (MARTENS, diss. 1966).

4-Chloorpyridine (6) werd bereid uit 4-hydroxypyridine (WIBAUT en BROEKMAN, 1939).

4-Broompyridine (7) werd bereid uit 4-aminopyridine (MURRAY en LANGHAM, 1966).

De verbindingen (5) en (6) werden omgezet in de zoutzure zouten, (7) in het broomwaterstofzure zout. (De elementair analyses van deze uitgangsstoffen waren bevredigend).

4-Joodpyridine (8) werd bereid uit 4-chloorpyridine-hydrochloride (KAMMINGA, diss. 1943). Smpt.: 101–102 °C (onder ontleding) (uit ethanol/water (1:1)).

3.3.6.2. Synthese van de referentieverbindingen

3-tert-*Butoxypyridine* (9) werd in grotere hoeveelheden bereid door opwerking van verschillende reactiemengsels verkregen door *tert*-butoxylering van 3-fluorpyridine (1). Uit (1) kan in DMSO maximaal 65% (9) bereid worden volgens de werkwijze beschreven in 2.1.1.1. en reactie gedurende 15 min op 90 °C. Kpt.: 93,5–95,0 °C/17 mm; n_D^{20} 1,491.

4-tert-*Butoxypyridine* (11) werd op groter schaal bereid volgens de werkwijze beschreven in 2.1.1.1., door inwerking van 124 mmol *tert*-butoxide (bereid uit 4,86 g kalium en *tert*-butylalcohol) op 6,75 g 4-fluorpyridine (5) (50,6 mmol; als hydrochloride) in 215 ml DMSO en 15 g *tert*-butylalcohol onder verwarming op 90 °C gedurende 1,5 uur. Na opwerking (volgens voorschrift in 2.1.1.2. beschreven) werd verkregen 4,28 g (11) (56% opbrengst). Kpt.: 98,0–98,5 °C/15,5 mm); n_D^{20} 1,498.

4-(Methylthio)pyridine werd bereid door inwerking van 92 mmol kaliumthiomethoxide (bereid door inleiden van methylmercaptaan in een oplossing van 92 mmol kalium-*tert*-butoxide in 100 ml DMSO (bereid volgens 2.1.1.1.), waaraan een weinig trifenylmethaan was toegevoegd) op 4,5 gram 4-chloorpyridine (6) (30,3 mmol; als hydrochloride) gedurende 3,75 uur op 90 °C. Het reactiemengsel werd opgewerkt volgens het voorschrift vermeld in 2.1.1.2.. Verkregen werd 1,3 g 4-(methylthio)pyridine (35% opbrengst). Kpt.:114,5–115,5 °C/19 mm; n_D^{20} 1,596.

4. INWERKING VAN KALIUM-*TERT*-BUTOXIDE OP 3- EN 4-HALOGEENPYRIDINEN IN AANWEZIGHEID VAN KALIUMTHIOFENOXIDE

4.1. Inleiding

In dit hoofdstuk worden *tert*-butoxyleringsreacties behandeld van 3- en 4-halogeenpyridinen, waarbij aan het reagens een extra nucleofiel was toegevoegd, een zogenaamde 'didehydrovanger'. Dit meer speciaal met de bedoeling onze kennis van het verloop van de reacties volgens het EA-mechanisme uit te breiden.

Een ideale didehydrovanger moet aan de volgende voorwaarden voldoen:

1. Hij moet uitsluitend reageren met de didehydroverbinding, maar mag deze niet vrijmaken uit het uitgangsmateriaal. Zijn basische eigenschappen moeten dus achterblijven bij die van de 'didehydrovormer'.
2. Om aan de 'zachte' didehydroverbinding te kunnen adderen moet hij liefst een zacht nucleofiel zijn.
3. Met het oog op de interpretatie der experimenten mogen de produkten verkregen door inwerking van de vanger op de didehydroverbinding in het reactiemedium niet overgaan in stoffen die ook door inwerking van de didehydrovormer op het substraat worden gevormd en mag de didehydrovanger met het substraat niet volgens een ander mechanisme bijv. AE of AE_a reageren.

Als didehydrovangers worden in de literatuur meermalen genoemd:

a. furan, dat echter alleen bruikbaar is voor additie aan *ortho*-didehydroverbindingen. Deze vanger werd toegepast o.a. bij het aantonen van de vorming van de volgende intermediairen: 1,2-didehydrobenzeen (o.m. door Wittig en Pohmer (1955) bij de inwerking van lithiumamalgaam op *o*-fluor-broombenzeen in aanwezigheid van furan), 2,3-didehydropyridine (bij de inwerking van lithiumamalgaam op 3-broom-2-chloorpyridine (Martens en Den Hertog, 1962)) en 3,4-didehydropyridine (bij de inwerking van kaliumamide op 3-broompyridine (Van Zoest en Den Hertog, 1974)),
b. thiofenoxide, dat zowel met *ortho*- als *meta*-didehydroverbindingen kan reageren; gebruikt voor het aantonen van 1,2-didehydrobenzeen (bij de inwerking van kaliumamide op broombenzeen (Scardiglia en Roberts, 1958)), 3,4-didehydropyridine en derivaten van 2,4-didehydropyridine (bij de inwerking van kaliumamide op respectievelijk 3-broompyridine en 2-broom-6-ethoxypyridine (Boer, diss. 1973)).

4.2. Resultaten

De resultaten verkregen bij *tert*-butoxylering van 3- en 4-halogeenpyridinen in DMSO in aanwezigheid van fenoxide en thiofenoxide als didehydrovangers zijn samengevat in een tweetal tabellen, die van de 3-halogeenpyridinen met

TABEL 5. Inwerking van kalium-*tert*-butoxide en kaliumfenoxide op 3-halogeenpyridinen (10 mmol) in DMSO (40 ml) gedurende 15 min.

Substraat	Reactiecondities			Reactieprodukten (% berekend op de hoeveelheid substraat)				
pyridinederivaten	molen kalium-*tert*-butoxide per mol substraat	molen fenoxide per mol substraat	reactietemperatuur (°C)	onveranderd substraat	3-*tert*-butoxypyridine (9)	4-*tert*-butoxypyridine (10)	3-fenoxypyridine (11)	4-fenoxypyridine (12)
3-F (1)	1,2	3,0	90	47–51	34–38	–	–	–
3-Cl (2)	1,4	3,7	120	15–19	–	–	12–16	9–13
3-Br (3)	1,5	3,9	90	–	+	+	24–28	30–34
3-J (4)	1,7	4,1	90	–	+	+	18–22	23–27

fenoxide in tabel 5 en die van alle 3- en 4-halogeenpyridinen met thiofenoxide als extra nucleofiel in tabel 6. De reacties werden uitgevoerd volgens de werkwijze beschreven in 2.1.2.1..

4.3. DISCUSSIE

4.3.1. *Algemene opmerkingen*

4.3.1.1. Reacties met fenoxide als didehydrovanger

In een eerste beschouwing van tabel 5, waarin de resultaten van reacties met uitsluitend 3-halogeenpyridinen zijn vermeld, uitgevoerd om de bruikbaarheid van het fenoxide als didehydrovanger te testen, valt het verschil in gedrag op van 3-fluorpyridine (1) in vergelijking met dat van de overige 3-halogeenpyridinen, niet alleen doordat geen cinesubstitutieprodukten zijn gevormd, maar vooral door de voorkeur van (1) voor omzetting met *tert*-butoxide.

Dit gegeven en het feit dat 3-broom- en 3-joodpyridine ((3) en (4)) omgezet worden in 3- en 4-fenoxypyridine ((11) en (12)) in een totale opbrengst van ruim 60% geven de indruk dat deze didehydrovanger bruikbaar is, daar tevens werd vastgesteld dat (3) en (4) niet reageren met fenoxide alleen, onder condities die verder gelijk zijn aan die in de competitiereacties.

Fenoxide addeert aan de drievoudige binding van 3,4-didehydropyridine (20) bij voorkeur aan C_4. Als er rekening mee wordt gehouden dat (11) en (12) onder milde reactie-omstandigheden voor resp. 20% en 40% ontleden, komen wij op een verhoudingsgetal = ~ 1,5.

Het gedrag van 3-chloorpyridine (2) wijkt af door de geringe reactiviteit van dit substraat; de opbrengsten aan (11) en (12) zijn laag als gevolg van de noodzakelijke hoge reactietemperatuur.

In een oriënterend experiment gaf 4-broompyridine (7) vrijwel dezelfde resultaten als 3-broompyridine (3).

Alhoewel hier reeds een bewijs voor het verloop van de *tert*-butoxyleringen volgens resp. het AE- en het EA-mechanisme is geleverd, meenden wij dat de opbrengsten aan de met fenoxide 'gevangen' produkten te laag waren om duidelijke conclusies te kunnen trekken. Daarom werd besloten het onderzoek voort te zetten met gebruik van een sterker nucleofiel en minder basisch reagens, namelijk thiofenoxide.

4.3.1.2. Reacties met thiofenoxide als didehydrovanger

Beschouwing van de resultaten uit de competitiereacties met thiofenoxide, bijeengebracht in tabel 6, leert dat onze verwachtingen bewaarheid zijn.

TABEL 6. Inwerking van kalium-*tert*-butoxide en kaliumthiofenoxide op 3- en 4-halogeenpyridinen (10 mmol) in DMSO (40 ml) bij 90 °C.

Experiment	Substraat		Reactiecondities				Reactieprodukten (% berekend op de hoeveelheid substraat)				
	pyridinederivaten		molen kalium-*tert*-butoxide per mol substraat	molen kaliumthiofenoxide per mol substraat	reactietijd (uur)	onveranderd substraat	3-*tert*-butoxypyridine (9)	4-*tert*-butoxypyridine (10)	3-(fenylthio)pyridine (13)	4-(fenylthio)pyridine (14)	4-hydroxypyridine (16)
1	3-F	(1)	1,6	4,0	1,5	23–27	49–53	–	+	–	–
2		(1)	1,5	3,9	5	11–15	43–47	–	0–3	–	–
3	3-Cl	(2)	1,5	3,9	24	+	–	–	30–34	0–4	10–14
4	3-Br	(3)	1,6	4,2	0,25	–	+	+	43–47	45–49	+
5		(3)	1,4	4,1	1,5	–	+	+	43–47	45–49	+
6		(3)[a]	1,6	4,1	1,5	–	–	–	45–49	+	+
7	3-J	(4)	2,1	4,0	1,5	–	+	+	47–51	32–36	+
8	4-F	(5)	3,0	4,1	1,5	–	–	55–59	–	8–12	16–20
9	4-Cl	(6)	2,4	4,0	1,5	–	(+)	8–12	+	59–63	14–18
10	4-Br	(7)	2,6	4,2	0,25	–	+	+	26–30	56–60	+
11		(7)	2,5	4,2	1,5	–	+	+	36–40	51–55	+
12	4-J	(8)	2,5	4,0	1,5	–	+	+	24–28	56–60	+

[a] Dit experiment werd uitgevoerd bij 120 °C.
In de experimenten 8 en 9 bedroeg het volume DMSO 60 ml, in 11 zelfs 65 ml.
De substraten (5), (6) en (8) werden toegevoegd in de vorm van de zoutzure zouten, (7) als broomwaterstofzure zout.
Substraat (8) werd als vaste stof toegevoegd.

De beide fluorverbindingen ((1) en (5)) onderscheiden zich wederom opvallend van de overige 3- en 4-halogeenpyridinen door een reactieverloop uitsluitend volgens het AE-mechanisme en omzetting van 3-fluorpyridine (1), nagenoeg volledig, en van 4-fluorpyridine (5), grotendeels, met *tert*-butoxide, ondanks de lage concentratie waarin dit anion t.o.v. thiofenoxide voorkomt. Substraat (5) is te reactief om in de competitiereactie dezelfde selectiviteit te tonen als (3).

De overige 3- en 4-halogeenpyridinen reageren in meer of mindere mate volgens het EA-mechanisme gezien de vorming van zowel 3- als 4-(fenylthio)-pyridine ((13) en (14)). Een bijzonder hoge totale opbrengst aan (13) en (14) (ruim 90%) werd verkregen bij behandeling van 3-broompyridine (3), terwijl daarnaast geringe hoeveelheden aan 3- en 4-*tert*-butoxypyridine ((9) en (10)) en 4-hydroxypyridine (16) werden aangetoond, zodat tot een reactieverloop voor 100% volgens het EA-mechanisme geconcludeerd mag worden.

In schema 4.1. zijn voor de 3- en 4-halogeenpyridinen de mogelijke reactiewegen aangegeven.

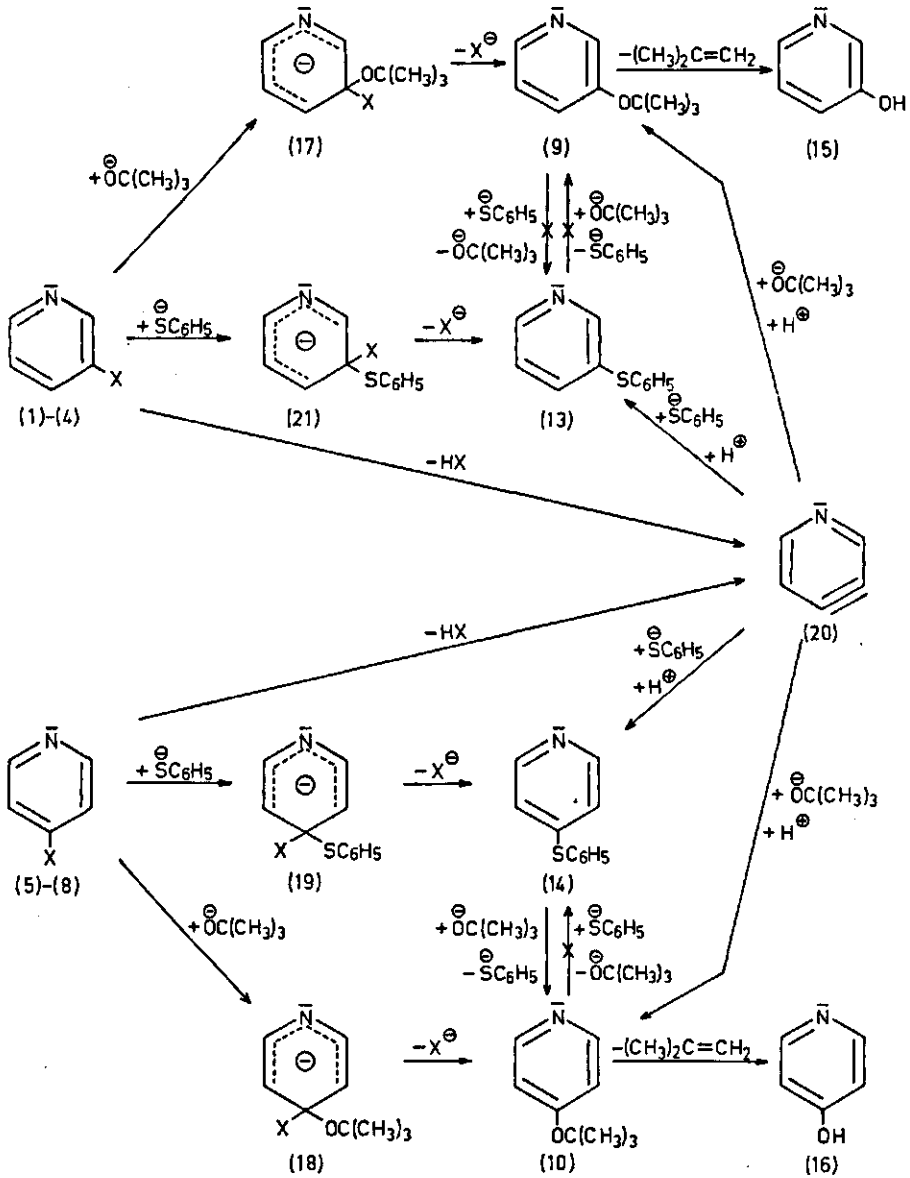
De additieverhouding van thiofenoxide aan intermediair gevormd 3,4-didehydropyridine (20) in de reactie van (3) bedraagt weinig meer dan 1:1, waaruit blijkt dat thiofenoxide een zeer effectief reagens is voor het afvangen van (20). Een dergelijk gedrag is in overeenstemming met het HSAB-principe, daar de combinatie van het 'zachte' nucleofiel met het 'zachte' intermediair (20) gunstig is (PEARSON, 1968).

Het 3-joodpyridine (4) geeft bij een hoge totale opbrengst aan vangprodukten een voorkeur voor 3-(fenylthio)pyridine (13), waaruit tot een reactieverloop volgens het AE-mechanisme via adduct (21) zou kunnen worden geconcludeerd. De omzetting van 3-chloorpyridine (2) wijkt af vanwege de geringe reactiesnelheid zowel van het EA- als het AE-proces.

De omzettingen van de beide fluorverbindingen ((1) en (5)) verlopen respectievelijk via adduct (17) en de adducten (18) en (19). Een reactieverloop via beide laatste adducten wordt ook voorgesteld voor de omzetting van 4-chloorpyridine (6).

Behandeling van 4-broom- en 4-joodpyridine ((7) en (8)) leidt tenslotte tot produkten, voor het grootste gedeelte gevormd volgens het EA-mechanisme en voor een kleiner deel volgens het AE-mechanisme via adduct (19). Zo ontstaat belangrijk meer (14) dan (13).

In het voorgaande werden conclusies getrokken uit de resultaten, vermeld in tabel 6, uitgaande van de veronderstelling dat thiofenoxide een ideale didehydrovanger is en dus voldoet aan de eisen in 4.1. gesteld. Terloops werd reeds opgemerkt dat een AE-reactie met thiofenoxide, vooral op de 4-plaats tot de mogelijkheden gerekend moet worden, waarmede niet voldaan is aan een van de voorwaarden voor de ideale didehydrovanger. Het spreekt vanzelf dat ook bewezen moet worden dat thiofenoxide wel voldoet aan de overige eisen wil de bruikbaarheid ervan niet teveel aan waarde inboeten. Daaraan zal in 4.3.2. bij de bespreking van de vormingswijze van de hoofd- en bijprodukten aandacht worden geschonken.



Schema 4.1.

In paragraaf 4.3.3. wordt nader ingegaan op het reactieverloop in afhankelijkheid van aard en plaats van het halogeenatoom in het substraat, terwijl in 4.3.4. de resultaten van enige reacties uitgevoerd in *tert*-butylalcohol vergeleken zullen worden met die verkregen in DMSO.

4.3.2. *Vormingswijze van hoofd- en bijprodukten*

Voor de vorming van 3- en 4-*tert*-butoxypyridine ((9) en (10)) volgens het AE-mechanisme (uit fluorverbindingen) of additie aan 3,4-didehydropyridine (20), 3- en 4-hydroxypyridine ((15) en (16)) door dealkylering van (9) en (10) en pyridine (22) door reductieve dehalogenering van joodpyridinen wordt verwezen naar de discussie in hoofdstuk 3.

4.3.2.1. Al dan niet overgaan van 3- of 4-*tert*-butoxypyridine ((9) of (10)) in 3- of 4-(fenylthio)pyridine ((13) of (14)), eventueel in een reversibele reactie

Het is zeer aannemelijk dat 3- en 4-(fenylthio)pyridine ((13) en (14)) in de competitiereacties ontstaan door additie aan intermediair gevormd 3,4-didehydropyridine (20) of door een AE-reactie, met thiofenoxide op een daartoe geschikte plaats in de ring. Belangrijk is echter nog te weten of en zo ja in hoeverre *tert*-butoxypyridinen als voorlopers zijn opgetreden bij de vorming van (13) en (14) en tevens in hoeverre deze substraten ((13) en (14)) stabiel zijn t.o.v. *tert*-butoxide.

Deze vraag kan bijna volledig beantwoord worden met de gegevens vermeld in tabel 6:

1. Omzetting van 3-broompyridine (3) gaf dezelfde opbrengsten aan (13) en (14) bij reactietijden van 0,25 en 1,5 uur (experimenten 4 en 5). Zowel (13) als (14) zijn dus stabiel onder de condities van deze competitiereacties bij 90 °C. Verhoging van de reactietemperatuur tot 120 °C gaf uitsluitend ontleding van (14) (experiment 6).
2. In de reactie van 3-fluorpyridine (1) (experimenten 1 en 2) werd naast een hoog percentage 3-*tert*-butoxypyridine (9) slechts bij lange reactietijd een zeer geringe hoeveelheid 3-(fenylthio)pyridine (13) aangetoond, waaruit blijkt dat (9) onder de reactiecondities nagenoeg niet reageert met thiofenoxide. Ontleding van (9) door dealkylering kan natuurlijk wel plaatsvinden.

Omzetting van 4-*tert*-butoxypyridine (10) met thiofenoxide kan echter niet uitgesloten worden op grond van het resultaat van experiment 8. Mede op grond van het ontbreken van dit laatste gegeven werden substraten (9), (10), (13) en (14) met *tert*-butoxide en thiofenoxide onder standaardcondities behandeld. Wel wordt er hier nogmaals op gewezen dat in deze experimenten de proefomstandigheden nooit volledig benaderd worden. Bovendien zijn de reacties uitgevoerd met een substraatconcentratie = 0,22 mol/l, terwijl de hoogste concentratie aan een van de substraten, in dit geval (14), gevonden werd in experiment 10 en 0,15 mol/l bedroeg.

Bij omzetting nu van 3-*tert*-butoxypyridine (9) bleek 77–81 % (9) onveranderd en werd géén 3-(fenylthio)pyridine (13) gevormd. Het substraat is alleen gedealkyleerd tot 3-hydroxypyridine (15). Ook 4-*tert*-butoxypyridine (10) gaf géén 4-(fenylthio)pyridine (14), maar bleef voor 59–63 % onveranderd en ontleedde door dealkylering naar 4-hydroxypyridine (16) voor 31–34 %. De *tert*-butoxygroep wordt dus ook op de reactieve 4-plaats niet verwijderd volgens een AE-reactie met thiofenoxide.

Van de beide (fenylthio)pyridinen leverde het 3-isomeer (13) 100% uitgangsmateriaal terug en is dus volledig inert, maar het 4-isomeer (14) kan reageren met *tert*-butoxide gezien de vorming van 10–14% (16), bij 71–75% onveranderd uitgangsmateriaal, terwijl enig 4-*tert*-butoxypyridine (10) werd aangetoond. De 4-plaats in (14) is dus reactief genoeg voor een aanval van *tert*-butoxide. Dit gebeurt dus ook in experiment 5, doch in geringe mate.

4.3.2.2. Vorming van 3- en 4-(fenylthio)pyridine ((13) en (14)) uit 3- en 4-halogeenpyridinen door inwerking van thiofenoxide

De resultaten van de omzetting van 3-chloor-, 3-broom- en 3-joodpyridine ((2), (3) en (4)) met thiofenoxide, uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.5.1., zijn vermeld in tabel 7.

TABEL 7. Inwerking van kaliumthiofenoxide op 3-halogeenpyridinen (5 mmol) in DMSO (20 ml).

Substraat	Reactiecondities			onveranderd substraat	Reactieprodukt (% berekend op de hoeveelheid substraat)
pyridinederivaten	molen kaliumthiofenoxide per mol substraat	reactietijd (uur)	reactietemperatuur (°C)		3-(fenylthio)pyridine (13)
3-Cl (2)	4,1	1,5	120	+	0–4
(2)	4,0	24	120	+	26–30
3-Br (3)	4,0	24	120	+	93–97
3-J (4)	4,1	24	120	–	100
(4)	4,0	1,5	90	+	2–6

Beschouwing van deze gegevens leert dat de reacties van genoemde substraten uitsluitend verlopen volgens het AE-mechanisme en begrijpelijkerwijs moeizaam vanwege de plaats van het halogeen in het ringsysteem. Thiofenoxide kan dus ook géén 3,4-didehydropyridine (20) vrijmaken uit de betreffende substraten. Opvallend is hier de reactiviteitsvolgorde voor de halogeenatomen: J > Br > Cl, dus tegengesteld aan die bij reacties met harde nucleofielen. Het zachte goed polariseerbare thiofenoxide reageert bij voorkeur met halogeenaromaten, waarin het halogeenatoom eveneens sterk polariseerbaar is.

De reactie van 3-joodpyridine (4) onder condities vergelijkbaar met de meeste competitiereacties – dus 1,5 uur reactie op 90°C – geeft slechts 2–6% 3-(fenylthio)pyridine (13), zodat een belangrijke deelname van het AE-proces met thiofenoxide niet te verwachten is. Een reactie uitgevoerd met 4-broompyridine (7) bij 90°C gaf volledige omzetting met thiofenoxide binnen 15 min, zodat we hier wel degelijk sterke concurrentie van het AE-proces, met thiofenoxide, met het EA-proces mogen verwachten.

Tenslotte zij opgemerkt dat de overmaat thiofenol, die resteert na deprotonering van het grootste deel ter vorming van thiofenoxide, in een snelle reactie

met DMSO omgezet wordt in difenyldisulfide, water en dimethylsulfide (verg. WALLACE (1964)).

4.3.3. *Reactieverloop in zijn afhankelijkheid van de aard en plaats van het halogeenatoom in het substraat*

Wat *3-broompyridine* (3) betreft, in 4.3.1.2. werd reeds geconcludeerd dat de omzetting van deze stof voor 100% verloopt via 3,4-didehydropyridine (20). In de proef met *tert*-butoxide en thiofenoxide wordt een verhouding van 3- en 4-gesubstitueerde reactieprodukten gevonden die nadert tot 1:1, een verhouding die voor de additie aan de drievoudige band van een didehydroverbinding met een uitgesproken nucleofiele didehydrovanger te verwachten zou zijn, als hier tenminste van een 'ideale' didehydrovanger sprake is. Dat dit inderdaad het geval is, werd in 4.3.2.1. en 4.3.2.2. aangetoond: (3) reageert met thiofenoxide niet volgens een AE-proces, gaat niet in (20) over en 3-(fenylthio)pyridine (13) is in het milieu stabiel. Dat juist 3-broompyridine (3) het meest regelmatige verloop in de competitiereactie vertoont, d.w.z. hoge opbrengst aan (fenylthio)-pyridinen ((13) en (14)) en een tot 1:1 naderende additieverhouding van dit zachte nucleofiel aan de extra binding in 3,4-didehydropyridine (20), is begrijpelijk gezien de uitgesproken voorkeur van (3) voor een reactie via (20), die met grote snelheid verloopt.

Voor *4-broompyridine* (7) treedt nu een AE-reactie op naast de omzetting volgens het EA-mechanisme. Vooral substitutie van grote, sterk polariseerbare halogeenatomen wordt door thiofenoxide gemakkelijk uitgevoerd en op de 4-plaats is het ringsysteem voldoende geschikt voor AE-reacties, waardoor het thiofenoxide in staat is het reactieverloop volgens het EA-mechanisme gedeeltelijk te doorkruisen. Mede doordat (7) veelal als vaste stof (broomwaterstofzure zout) werd toegevoegd aan het reagens ontstonden schommelingen in de opbrengstpercentages aan (13) en (14).

Bij *3-chloorpyridine* (2), een stof die weinig geneigd is tot een snelle omzetting volgens het EA-mechanisme, maar nog veel minder tot een reactieverloop volgens het AE-mechanisme, vindt de vorming van (20) zo langzaam plaats, dat relatief meer additie van *tert*-butoxide dan van thiofenoxide aan (20) plaatsvindt. Bovendien treden ontledingsreacties van *tert*-butoxypyridinen en (14) op. Hierdoor wordt zoveel *tert*-butoxide verbruikt dat de concentratie te laag wordt voor volledige omzetting van het substraat, zelfs bij verlenging van de reactieduur tot 64 uur. Wanneer de reactie bij 120°C gedurende 1 uur werd uitgevoerd, werd 36–40% (13) en 13–17% (14) geïsoleerd. Het is moeilijk om uit deze proeven iets anders op te maken dan dat het hier zeer langzaam verlopende processen betreft, waarin initiëel het EA-mechanisme gevolgd wordt.

Het ligt in de lijn der verwachtingen dat de omzetting van *4-chloorpyridine* (6) in geringe mate volgens het EA-mechanisme verloopt. Is de dehydrochlorering in het 3-isomeer al een langzaam proces, in het 4-derivaat wordt de AE-reactie sterk bevorderd t.o.v. genoemd mechanisme door de gunstige positie voor AE en het gebruikte, goede nucleofiel.

Bij de joodpyridinen mogen we een meer op dat van de broompyridinen

gelijkend gedrag verwachten gezien de grotere neiging van de joodverbindingen tot een reactieverloop volgens het EA-mechanisme. Echter in de reactie van *3-joodpyridine* (4) wordt relatief te veel 3-(fenylthio)pyridine (13) gevonden, hetgeen toch aan een directe substitutie doet denken. Volgens een AE-proces met thiofenoxide waartoe een jodiumverbinding meer dan de corresponderende broomverbinding neigt? Of volgens een radicaalproces, mede gezien het feit dat ook enig pyridine (22) in het reactiemengsel werd aangetoond? Verder werd aangetoond dat (14) ontleedde in betreffende reactie, dit in tegenstelling tot (13) :opbrengst aan (14) na 15 min: 41–45%; na 1 uur: 38–42% en na 1,5 uur: 32–36%.

Bij de omzetting van *4-joodpyridine* (8) treedt zoals verwacht weer deelname van thiofenoxide in een rechtstreekse AE-reactie op.

De beide *fluorpyridinen* ((1) en (5)) tenslotte worden wederom uitsluitend volgens het AE-mechanisme omgezet, in overeenstemming met onze verwachtingen voor dergelijke substraten, die totaal géén neiging vertonen tot het afsplitsen van fluorwaterstofzuur. De omzetting van (1) en (5) met een hard nucleofiel als *tert*-butoxide is sterk begunstigd boven die met het zachte thiofenoxide. Dit laatste nucleofiel kan in de reactie van (5) concurreren met *tert*-butoxide vanwege de gunstige plaats voor een AE-reactie.

4.3.4. *Invloed van het reactiemedium op het verloop van de omzettingen*

Voor het effect dat verandering van DMSO in *tert*-butylalcohol teweegbrengt ten aanzien van de reactiviteit van *tert*-butoxide wordt verwezen naar 3.2.4.3..

TABEL 8. Inwerking van kalium-*tert*-butoxide en kaliumthiofenoxide op enige 3- en 4-halogeenpyridinen in 45 ml *tert*-butylalcohol bij 160 °C gedurende 12 uur.

Substraat	Reactie-condities				Reactieprodukten (% berekend op de hoeveelheid substraat)					
pyridinederivaten	molen kalium-*tert*-butoxide per mol substraat	molen kaliumthiofenoxide per mol substraat	concentratie substraat (mol/l)	onveranderd substraat	3-*tert*-butoxypyridine (9)	4-*tert*-butoxypyridine (10)	3-(fenylthio)pyridine (13)	4-(fenylthio)pyridine (14)	3-hydroxypyridine (15)	4-hydroxypyridine (16)
3-F (1)	1,5	2,9	0,23	5–9	53–57	—	2–6	—	29–33	—
3-Br (3)	1,7	3,9	0,08	—	—	—	34–38	25–29	(+)	8–12
4-F (5)	2,9	3,3	0,10	—	—	—	—	27–31	—	55–59
4-Br (7)	3,1	4,3	0,07	—	—	—	—	59–63	—	n.b.

De substraten (5) en (7) werden toegevoegd in de vorm van respectievelijk het zoutzure en het broomwaterstofzure zout.
n.b.: Opbrengst werd niet bepaald.

De resultaten van de competitiereacties van 3-fluor-, 3-broom-, 4-fluor- en 4-broompyridine ((1), (3), (5) en (7)) zijn vermeld in tabel 8. De reacties werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.4.1., door verhitting op 160 °C gedurende 12 uur.

4.3.4.1. Effect van de vervanging van DMSO door *tert*-butylalcohol

De fluorpyridinen reageren evenals bij de proeven in DMSO uitsluitend volgens het AE-mechanisme. In de reactie van (1) wordt naast een hoge opbrengst aan 3-*tert*-butoxypyridine (9) en 3-hydroxypyridine (15) wederom een gering percentage 3-(fenylthio)pyridine (13) gevormd. In de reactie van 4-fluorpyridine (5) is de selectiviteit voor *tert*-butoxide in dit medium blijkbaar geringer.

In de omzetting van 3-broompyridine (3) vinden we een duidelijker bewijs voor het EA-mechanisme dan bij de door ons uitgevoerde proeven zonder thiofenoxide. Over de additieverhouding aan (20) (het lijkt op 1:1) kan hier niets met zekerheid worden gezegd, daar een AE-reactie op (3) niet onmogelijk is en over de stabiliteit van vooral 4-(fenylthio)pyridine (14) geen gegevens beschikbaar zijn.

Tenslotte levert 4-broompyridine (7) uitsluitend reactieprodukten die op het AE-mechanisme wijzen.

Deze resultaten samenvattend kan gezegd worden dat bij 3-broompyridine (3) ook in *tert*-butylalcohol het EA-mechanisme overheerst. Echter bij de reactie van 4-broompyridine (7) blijft dit mechanisme volledig achter bij het AE-proces (verg. de omzetting van (7) in DMSO).

4.4. Experimenteel gedeelte

4.4.1. tert-*Butoxylering van 3- en 4-halogeenpyridinen in DMSO in aanwezigheid van kaliumfenoxide*

De *tert*-butoxyleringen van alle 3-halogeenpyridinen en 4-broompyridine ((1)–(4), (7)) in DMSO in aanwezigheid van kaliumfenoxide werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.2.1. en de verkregen reactiemengsels werden opgewerkt zoals beschreven in 2.1.2.2.. Zowel gegevens ter aanvulling van het algemene voorschrift als afwijkingen daarvan zijn in tabel 5 vermeld.

De omzetting van 4-broompyridine (7) werd uitgevoerd uitgaande van 1,19 g (7) (5,0 mmol; als hydrobromide), 35,3 mmol *tert*-butoxide (bereid uit 1,38 g kalium en *tert*-butylalcohol) en 1,88 g fenol (20,0 mmol). Verder analoog aan de omzettingen van de 3-halogeenpyridinen.

GLC-analyses van de etherextracten van de reactiemengsels van de *tert*-butoxyleringen van ((2)–(4) en (7)) in aanwezigheid van kaliumfenoxide werden uitgevoerd met K 126 (180 °C, $F_0(N_2)$ 100 ml/min) voor 3- en 4-fenoxypyridine ((11) en (12)) en onomgezet (2). Relatieve retentietijden: 2-fenoxypyridine (marker) 1,0; (11) 1,1 en (12) 1,3. K 138 (140 °C) werd gebruikt voor analyse van 3-*tert*-butoxypyridine (9) en onomgezet (1), uit de omzetting van (1) (zie 3.3.1.2.). Met gebruik van K 138 werden ook aanwijzingen verkregen voor de aanwezigheid van (9) en (10) in de etherextracten van (3), (4) en (7).

De opbrengsten zijn vermeld in tabel 5; uit (7) werd verkregen: 24–28 % (11) en 25–29 % (12).

4.4.2. tert-*Butoxylering van 3- en 4-halogeenpyridinen in DMSO in aanwezigheid van kaliumthiofenoxide*

4.4.2.1. Uitvoering

De *tert*-butoxyleringen van alle 3- en 4-halogeenpyridinen ((1)–(8)) in DMSO in aanwezigheid van kaliumthiofenoxide werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.2.1. en de verkregen reactiemengsels werden opgewerkt zoals beschreven in 2.1.2.2.. Zowel gegevens ter aanvulling van het algemene voorschrift als afwijkingen daarvan zijn in tabel 6 vermeld.

4.4.2.2. Analyse

GLC-analyses van de etherextracten van de reactiemengsels van de *tert*-butoxyleringen van (1)–(8) in aanwezigheid van thiofenoxide werden uitgevoerd o.m. op K 200 (195 °C, $F_0(N_2)$ 65 ml/min) met 2-fenoxypyridine als marker. Als relatieve retentietijden werden gevonden: 2-fenoxypyridine 1,0; 3-(fenylthio)pyridine (13) 2,3 en 4-(fenylthio)pyridine (14) 2,5. Ook gebruikt werd K 228 (205 °C). K 200 (120 °C) werd gebruikt voor analyse van 3- en 4-*tert*-butoxypyridine ((9) en (10)) (zie 3.3.1.2.). Met gebruik van deze kolom werden aanwijzingen verkregen voor de aanwezigheid van (9) en (10) in de etherextracten afkomstig van (2)–(4) en (6)–(8).

Opgemerkt zij hier dat de gaschromatografische scheiding van 3- en 4-(fenylthio)pyridine ((13) en(14)) op de aangegeven kolommen na verloop van tijd zoveel slechter werd, dat overgang op het gebruik van een geheel nieuwe kolom noodzakelijk was. Vernieuwing van de vulling alléén gaf namelijk een relatief slechter resultaat dan oorspronkelijk werd verkregen.

DLC-analyses van de in water oplosbare produkten uit een aantal reactiemengsels van *tert*-butoxyleringen in aanwezigheid van thiofenoxide werden uitgevoerd op silicagel als stationaire fase en methanol als loopvloeistof (verg. 3.3.1.2., o.m. voor de identificatie). Alléén 4-hydroxypyridine (16) werd geïsoleerd; de opbrengsten zijn vermeld in tabel 6. (Overige produkten uit reacties verlopend volgens EA-mechanismen, in al dan niet geringe opbrengsten, werden niet bepaald).

4.4.2.3. Reactieprodukten

3-(Fenylthio)pyridine (13). Synthese door *tert*-butoxylering van 3-chloorpyridine (2) in aanwezigheid van thiofenoxide. Gescheiden met preparatieve DLC op silicagel als stationaire fase en benzeen/ethylacetaat (1:1) als loopvloeistof. R_f-waarde: 0,70. Verder opwerking volgens 2.1.1.2.. Het IR-spectrum was identiek met dat van een authentiek preparaat (bereid onder omstandigheden waarbij alleen een AE-proces op kon treden).

4-(Fenylthio)pyridine (14). Synthese, scheiding en isolatie als voor (13). R_f-waarde: 0,53. Het IR-spectrum was identiek met dat van een authentiek preparaat.

Pyridine (22). Synthese door *tert*-butoxylering in aanwezigheid van thiofenoxide van uitsluitend 3- en 4-joodpyridine ((4) en (8)). Identificatie vond plaats op grond van overeenstemming van retentietijd bij gebruik van K 200F (110 °C) met die van een authentiek preparaat (zie ook 3.3.1.3.).

Onomgezet uitgangsmateriaal in het etherextract van het reactiemengsel van 3-chloorpyridine (2) werd afgescheiden met GLC op K 200F (110 °C). Het massaspectrum bevestigde de structuur van de afgescheiden vloeistof.

4.4.3. tert-*Butoxylering van 3- en 4-fluor- en -broompyridine in* tert-*butylalcohol in aanwezigheid van kaliumthiofenoxide*

De *tert*-butoxyleringen van 3- en 4-fluor- en -broompyridine ((1), (5), (3) en (7)) in *tert*-butylalcohol en in aanwezigheid van kaliumthiofenoxide werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.4.1. en de verkregen reactiemengsels werden opgewerkt zoals beschreven in 2.1.4.2.. Zowel gegevens ter aanvulling van het algemene voorschrift als afwijkingen daarvan zijn in tabel 8 vermeld.

GLC-analyses van de etherextracten van de reactiemengsels van de *tert*-butoxyleringen van (1), (3), (5) en (7) in aanwezigheid van thiofenoxide werden uitgevoerd zoals in 4.4.2.2. vermeld. De opbrengsten zijn in tabel 8 vermeld.

DLC-analyses van de in water oplosbare reactieprodukten van de *tert*-butoxylering van (3)

in aanwezigheid van thiofenoxide werd uitgevoerd op silicagel als stationaire fase en methanol als loopvloeistof (verg. 3.3.1.2.). Geïsoleerd werd 4-hydroxypyridine (16). Uit de waterlagen van (1) en (5) werd eveneens (16) geïsoleerd, nu echter volgens het voorschrift in 2.1.3.2. vermeld. Het geïsoleerde, ruwe (16) werd opgekookt met chloroform ter verwijdering van silicagel. De opbrengsten aan (16) zijn vermeld in tabel 8.

4.4.4. *Inwerking van kaliumthiofenoxide in DMSO op 3- en 4-halogeenpyridinen*

De reacties van 3-chloor-, 3-broom-, 3-jood- en 4-broompyridine ((2), (3), (4) en (7)) in DMSO met kaliumthiofenoxide werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.5.1. en de verkregen reactiemengsels werden opgewerkt zoals beschreven in 2.1.5.2.. Zowel gegevens ter aanvulling van het algemene voorschrift als afwijkingen daarvan zijn in tabel 7 vermeld.

De omzetting van (7) met thiofenoxide in DMSO werd uitgevoerd met 2,40 g (7) (10,1 mmol; als hydrobromide), 38,8 mmol *tert*-butoxide (bereid uit 1,52 g kalium en *tert*-butylalcohol) en 5,0 g thiofenol (45,4 mmol). De reactie werd uitgevoerd in 40 ml DMSO gedurende 15 min op 90 °C.

GLC-analyses van de etherextracten van de reactiemengsels van de inwerking van kaliumthiofenoxide op (2), (3), (4) en (7) werden uitgevoerd zoals in 4.4.2.2. vermeld. Ook K 200F (220 °C) werd gebruikt. De opbrengsten aan 3-(fenylthio)pyridine (13) zijn vermeld in tabel 7. De opbrengst aan 4-(fenylthio)pyridine (14) uit (7) bedroeg ~ 100 %.

4.4.5. *Stabiliteit van de reactieprodukten in DMSO*

4.4.5.1. Stabiliteit van 3- en 4-fenoxypyridine ((11) en (12))

Inwerking van kalium-*tert*-butoxide op (11) en (12) in DMSO werd uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.1.1. en de reactiemengsels werden opgewerkt zoals beschreven in 2.1.1.2.. Molaire hoeveelheden substraat: *tert*-butoxide waren in de omzettingen van (11) 3,0 : 4,4 en (12) 2,9 : 4,9. De reacties werden uitgevoerd in 40 ml DMSO gedurende 15 min op 90 °C.

GLC-analyses van de reactiemengsels van de inwerking van *tert*-butoxide op (11) en (12) werden uitgevoerd zoals in 4.4.2.2. beschreven. De opbrengsten bedroegen: 78–82 % (11) en 56–60 % (12).

4.4.5.2. Stabiliteit van 3- en 4-*tert*-butoxypyridine ((9) en (10)) en van 3- en 4-(fenylthio)pyridine ((13) en (14))

Inwerking van kalium-*tert*-butoxide en kaliumthiofenoxide op (9), (10), (13) en (14) in DMSO werd uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.2.1. en de reactiemengsels werden opgewerkt zoals beschreven in 2.1.2.2.. Molaire hoeveelheden substraat : kalium-*tert*-butoxide : thiofenol waren in de omzettingen van (9) 5,0 : 27,4 : 20,0; (10) 5,0 : 26,9 : 20,0; (13) 5,1 : 30,4 : 20,0 en (14) 5,0 : 27,1 : 20,0. De reacties werden uitgevoerd in 22,5 ml DMSO gedurende 1,5 uur op 90 °C.

GLC-analyses van de reactiemengsels van de inwerking van *tert*-butoxide en thiofenoxide op (9), (10), (13) en (14) werden uitgevoerd zoals in 4.4.2.2. vermeld. De opbrengsten bedroegen: 77–81 % (9); 59–63 % (10); 100 % (13) en 71–75 % (14). Uit (14) werd enig (10) gevormd.

DLC-analyses van de in water oplosbare reactieprodukten uit omzettingen van (10) en (14) verkregen, werden uitgevoerd op silicagel als stationaire fase en methanol als loopvloeistof (verg. 3.3.1.2.). De opbrengsten aan (16) bedroegen: 31–34 % uit (10) en 10–14 % uit (14).

4.4.6. *Synthese van de uitgangs- en referentieverbindingen*

4.4.6.1. Synthese van de uitgangsverbindingen

De synthesen van alle 3- en 4-halogeenpyridinen zijn vermeld in 3.3.6.1..

4.4.6.2. Synthese van de referentieverbindingen

De synthesen van *3- en 4-*tert-*butoxypyridine* ((9) en (10)) zijn vermeld in 3.3.6.2..

3-Fenoxypyridine (11) werd bereid uit 3-joodpyridine (RENSHAW en CONN, 1937). Kpt.: 138–139 °C/13 mm. Smpt. pikraat: 128–130 °C (uit ethanol).

4-Fenoxypyridine (12) werd bereid uit 4-pyridylpyridiniumchloride-hydrochloride (KOENIGS en GREINER, 1931). Kpt.: 140–142 °C/14 mm. Smpt. pikraat: 170–172 °C (uit ethanol).

3-(Fenylthio)pyridine (13) werd bereid door verwarming van 1,2 g 3-broompyridine (3) (7,6 mmol), 10,9 mmol natriumethoxide (bereid uit 0,25 g natrium en 15 ml absolute ethanol; de overmaat ethanol werd niet afgedampt), 3,75 ml thiofenol en enig koperpoeder in een cariusbuis gedurende 15 uur op 180 °C. Het reactiemengsel werd verdund met water en geëxtraheerd met ether. De etherische oplossing werd geschud met verdund zoutzuur, waarbij difenyldisulfide in de etherlaag achterbleef. De zure waterlaag werd basisch gemaakt en geëxtraheerd met ether. Opwerking leverde een olie, die werd gedestilleerd onder vacuum. Kpt.: 102,5–103,5 °C/0,25 mm; n_D^{20} 1,634. Opbrengst: 20% (13). Smpt. pikraat: 128–129 °C (uit ethanol).
(Veel hogere opbrengsten worden verkregen bij inwerking van kaliumthiofenoxide op bijv. (3) of (4) in DMSO zoals vermeld in tabel 7. Beide omzettingen verlopen sneller en bij lagere temperatuur).

4-(Fenylthio)pyridine (14) werd bereid volgens het voorschrift zoals beschreven in 2.1.5.1.. De reactie werd uitgevoerd met 9,97 g 4-broompyridine (7) (41,0 mmol; als hydrobromide), 156,0 mmol *tert*-butoxide (bereid uit 6,1 g kalium en *tert*-butylalcohol) en 17,6 g thiofenol (160,0 mmol) in 160 ml DMSO gedurende 15 min op 90 °C. De opwerking werd uitgevoerd zoals voor (13) werd beschreven. Verkregen werd een olie, die werd gedestilleerd onder vacuum. Kpt.: 126,0–127,0 °C/1,2 mm; n_D^{20} 1,637. Opbrengst: 75% (14). Smpt. pikraat: 166–168 °C (uit ethanol).

5. INWERKING VAN KALIUM-*TERT*-BUTOXIDE OP 2-HALOGEENPYRIDINEN

In dit hoofdstuk worden de resultaten besproken, die zijn verkregen in een onderzoek naar de inwerking van kalium-*tert*-butoxide op 2-halogeenpyridinen in DMSO. Deze zullen wederom vergeleken worden met de uitkomsten, verkregen bij inwerking van kalium-*tert*-butoxide in *tert*-butylalcohol op genoemde substraten.

5.1. Resultaten

De resultaten van de *tert*-butoxyleringsreacties met 2-halogeenpyridinen bij 90 °C in DMSO zijn samengevat in tabel 9. De reacties werden uitgevoerd volgens de werkwijze beschreven in 2.1.1.1..

5.2. Discussie

5.2.1. *Algemene opmerkingen*

Beschouwing van tabel 9 leert dat er ook nu een opvallend verschil optreedt tussen 2-fluorpyridine (1) en de overige 2-halogeenpyridinen ((2)–(4)) in hun gedrag t.o.v. *tert*-butoxide in DMSO. Bij geen dezer reacties vindt *ortho*-cine-substitutie plaats; het verschil bestaat echter daarin, dat uit 2-fluorpyridine (1), behalve 2-*tert*-butoxypyridine (5) en 2-hydroxypyridine (6) geen nevenproduk-

Tabel 9. Inwerking van kalium-*tert*-butoxide op 2-halogeenpyridinen in DMSO (40 ml) op 90 °C gedurende 0,25 uur.

Substraat	Reactie-condities		Reactieprodukten (% berekend op de hoeveelheid substraat)				
pyridinederivaten	molen kalium-*tert*-butoxide per mol substraat	onveranderd substraat	2-*tert*-butoxypyridine (5)	2-hydroxypyridine (6)	2-(methylthio)pyridine (7)	2-hydroxy-4-methylpyridine (8)	2-hydroxy-6-methylpyridine (9)
2-F (1)	3,9	—	69–73	18–22	—	—	—
2-Cl (2)	3,9	—	37–41	13–17	2–6	3–7	2–6
2-Br (3)	3,9	—	37–41	13–17	4–8	3–7	1–5
2-J (4)	4,0	—	32–36	9–13	2–6	0–4	0–4

ten zoals 2-(methylthio)pyridine (7), 2-hydroxy-4-methylpyridine (8) en 2-hydroxy-6-methylpyridine (9) worden gevormd. Bij de bespreking van het verband tussen reactieverloop en aard van het halogeenatoom zal op dit feit nader worden ingegaan.

Hoewel de 2-halogeenpyridinen uitsluitend 2-gesubstitueerde pyridinederivaten leveren, waaronder de beide digesubstitueerde derivaten (8) en (9), mag niet zonder meer geconcludeerd worden dat hier alléén sprake is van een reactieverloop volgens het AE-mechanisme.

Van het ANRORS-mechanisme (*A*dditie *N*ucleofiel *R*ing *O*pening *R*ing *S*luiting) kan hier natuurlijk geen sprake zijn.

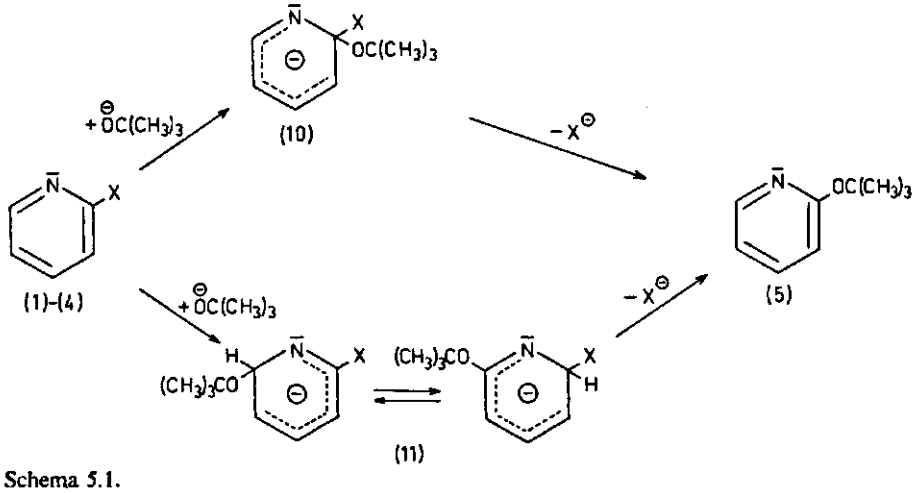
Dit mechanisme treedt op bijv. bij de reactie van 4-broom-6-fenylpyrimidine met kaliumamide in vloeibare ammoniak, waarbij 4-amino-6-fenylpyrimidine wordt gevormd. Uitvoering van deze aminering met uitgangsmateriaal dat een hoger percentage ^{15}N bevatte, gevolgd door omzetting van de verkregen aminoverbinding in het overeenkomstige broomderivaat, leverde een broomverbinding met een lager ^{15}N-gehalte dan dat van het substraat. Hieruit werd besloten tot een mechanisme, waarbij het amide-ion zich aan C_2 hecht, de ring opengaat en zich daarna weer sluit, waarbij de niet met ^{15}N verrijkte stikstof van het aan C_2 gebonden amino-ion in de ring treedt onder vorming van het eindprodukt (De Valk en Van der Plas, 1971).

Een dergelijk mechanisme kan hier natuurlijk niet gevolgd worden bij de vorming van (5) en (6). Wel zou zich een *tert*-butoxide-ion aan C_6 van 2-halogeenpyridinen kunnen hechten en de ring kunnen opengaan, maar een daaropvolgende ringsluiting onder vorming van een pyridinederivaat is niet mogelijk. Door aanval van het methylsulfinylcarbanion zou aldus (*o*-aminofenyl)methylsulfoxide kunnen ontstaan, maar deze verbinding is in het reactiemengsel niet aangetoond. Bij aminering van 2-broompyridine (3) treedt het ANRORS-mechanisme overigens ook niet op (Den Hertog e.a., 1974).

Evenmin wordt gedacht aan een EA-proces via 2,3-, 2,4-, 2,5- of 2,6-didehydropyridine. Als een der drie eerstgenoemde verbindingen als intermediair optrad zou door additie aan de extra binding toch wel enig 3- of 4-*tert*-butoxypyridine moeten zijn gevormd, maar geen van deze beide verbindingen is aangetoond. Een substitutie via 2,6-didehydropyridine, die alleen tot een α-*tert*-butoxypyridine zou leiden wordt uitgesloten op grond van stabiliteitsberekeningen aan de verschillende didehydropyridinen uitgevoerd, welke erop wijzen dat dit intermediair het minst stabiel is van de zes mogelijke didehydropyridinen (Adam e.a., 1969) en in het geval, waar deze verbinding ooit als intermediair is voorgesteld, de aminering van 2-halogeenpyridinen met lithiumpiperidide (Kauffmann, 1965), bleken andere omzettingen plaats te vinden (Van der Lans e.a., 1971; Van der Lans, diss. 1973). In hoofdstuk 6 worden proeven beschreven met een didehydrovanger, waaruit blijkt, dat een EA-proces onwaarschijnlijk is.

Dan resteert behalve een reactieverloop volgens het AE-mechanisme via adduct (10) het AE_a-mechanisme via adduct (11) (zie schema 5.1.).

Uit de gegevens van tabel 9 is het niet mogelijk uit te maken of en in welke mate het laatstgenoemde mechanisme naast het normale AE-proces een rol speelt.



Schema 5.1.

In de hieropvolgende paragrafen zal achtereenvolgens ingegaan worden op de vormingswijze van hoofd- en bijprodukten (5.2.2.) en wederom op het verband tussen het reactiepatroon en de aard van het halogeenatoom in het substraat (5.2.3.) en de invloed van het reactiemedium op het verloop van de reacties (5.2.4.).

5.2.2. *Vormingswijze van hoofd- en bijprodukten*

5.2.2.1. Vorming van 2-*tert*-butoxypyridine (5)

De vorming van (5) kan verklaard worden op basis van de in schema 5.1. weergegeven mechanismen. Behandeling van (5) onder standaardcondities (zie 2.1.1.1.) leverde ruim 80% uitgangsmateriaal terug, zodat (5) de meest stabiele verbinding van de drie isomere mono-*tert*-butoxypyridinen is.

5.2.2.2. Vorming van 2-hydroxypyridine (6)

Aangenomen wordt dat (6) in de *tert*-butoxyleringsreacties ontstaat door ontleding van (5) en eventueel van de adducten (10) en (11). Behandeling van 2-broompyridine (3) met kaliumhydroxide onder standaardcondities (zie 2.1. 1.1.) leverde nl. 94–98% onveranderd substraat terug, zodat sporen kaliumhydroxide, ongetwijfeld aanwezig in het reactiemedium, geen enkele bijdrage leveren aan de vorming van (6). Daar verder behandeling van 2-*tert*-butoxypyridine (5) met *tert*-butoxide slechts geringe ontleding geeft (zie 5.2.2.1.), moet afbraak van de *tert*-butoxygroep in een eerder stadium dan in het eindprodukt (5) opgetreden zijn, dus reeds in (10) en (11). In paragraaf 5.2.4.2. zal hierop nader worden ingegaan.

5.2.2.3. Vorming van 2-(methylthio)pyridine (7)

De vorming van (7) kan in principe evenals die van (5) verklaard worden volgens een AE-mechanisme. Opmerkelijk is dat een reactieprodukt ontstaan

door inwerking van thiomethoxide alléén op 2-halogeenpyridinen – uitgezonderd 2-fluorpyridine – en niet op 3- en 4-halogeenpyridinen in redelijke hoeveelheid kan worden geïsoleerd. De concentratie aan thiomethoxide is bij de *tert*-butoxyleringen van de 2-halogeenverbindingen blijkbaar voldoende om met succes te kunnen concurreren met de andere aanwezige nucleofielen in het medium.

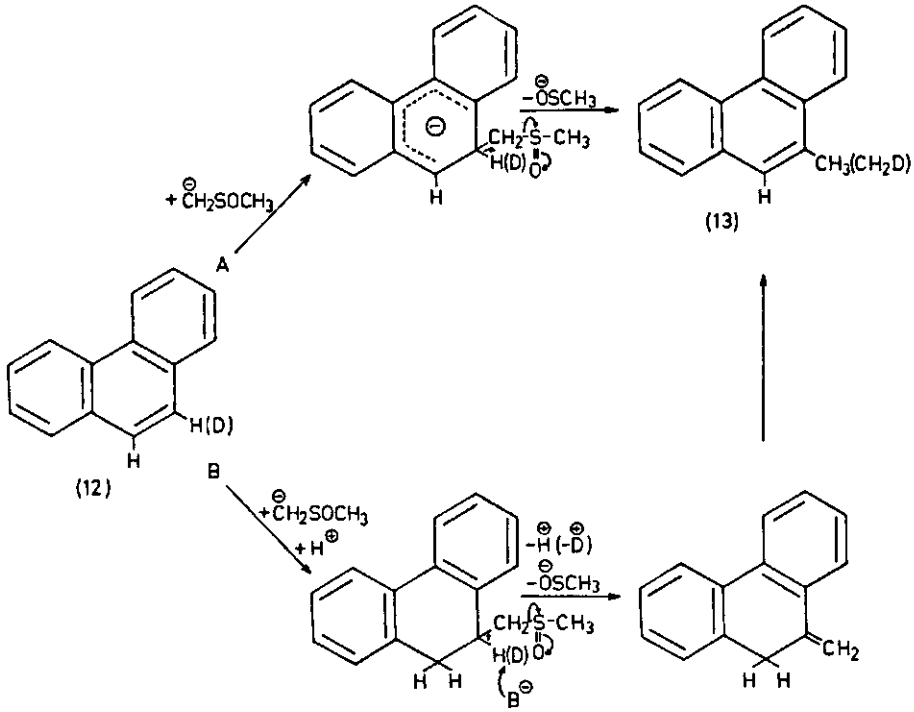
5.2.2.4. Vorming van de gemethyleerde 2-hydroxypyridinen ((8) en (9))

Een eerste voorbeeld van de rol die het methylsulfinylcarbanion kan spelen in het verloop van de *tert*-butoxyleringsreacties kwam in ons onderzoek tot uiting in de vorming van 2-hydroxy-4-methylpyridine (8) en 2-hydroxy-6-methylpyridine (9).

Voor het verloop van de methyleringsreactie wordt een mechanisme voorgesteld, uitgewerkt o.a. door NOZAKI e.a. (1966).

NOZAKI e.a. vonden dat behandeling van een groot aantal aromaten (zonder halogeensubstituent overigens) met methylsulfinylcarbanion in DMSO resulteerde in de vorming van de overeenkomstige methylderivaten (zie 1.1.2.3.2. onder b). Zo leverde fenantreen (12) het 9-methylfenantreen (13). Door uitvoering van de reactie met 9-deuterofenantreen kon een beeld gevormd worden van het reactieverloop (zie schema 5.2.).

Het gevormde 9-methylfenantreen (13) had ruwweg 50% verlaging van het deuteriumgehalte ondergaan bij een totale opbrengst van 87%, zodat route B als de juiste beschrijving van het reactieverloop werd aangenomen.



Schema 5.2.

Het in schema 5.2. weergegeven mechanisme wordt op de *tert*-butoxylering van 2-halogeenpyridinen toepasbaar geacht op grond van het volgende.

Inwerking van *tert*-butoxide in DMSO op halogeennaftalenen, uitgezonderd de fluorderivaten, leverde naast de vorming van naftaleen de methylderivaten 1- en 2-methylnaftaleen en 1,2-dimethylnaftaleen (BRADSHAW e.a., 1971). De methylering werd voorgesteld te verlopen volgens een aanval van het methylsulfinylcarbanion op naftaleen als initiëel proces. Dus géén additie van methylsulfinylcarbanion aan 1,2-didehydronaftaleen als inleidende stap.

Verder zijn vele voorbeelden bekend van de additie van een carbanion aan halogeenaza-aromaten, waarbij het halogeen tijdens de reactie niet uittreedt (voorbeeld: vorming van 3,3'-difluor-4,4'-bipyridine en 3,3'-difluor-2,4'-bipyridine uit 3-fluorpyridine bij behandeling met kaliumamide in vloeibare ammoniak (MARTENS e.a., 1964; MARTENS, diss. 1966)).

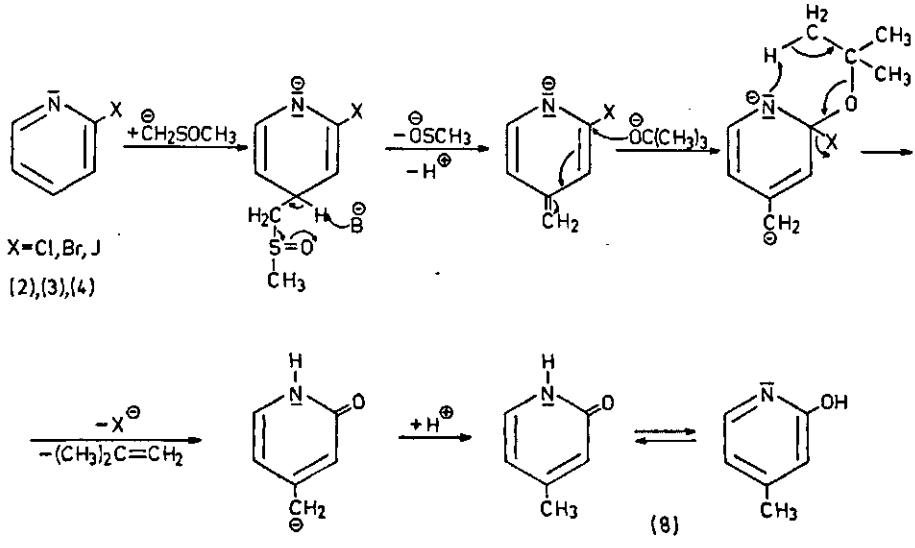
Bij het opstellen van een mechanisme voor de vorming van de gemethyleerde 2-hydroxypyridinen (8) en (9) moet verder met de volgende waarnemingen rekening gehouden worden:

1. Daar bij de *tert*-butoxylering van 2-fluorpyridine (1) wel 20% 2-hydroxypyridine (6) wordt gevormd naast 70% 2-*tert*-butoxypyridine (5), maar geen methylderivaten, kan geconcludeerd worden dat de methyleringsreactie niet na, maar voor de substitutie van het halogeenatoom door *tert*-butoxide moet plaatsvinden.
2. Bij nauwkeurige analyse van het uit 2-broompyridine (3) gevormde reactiemengsel konden nagenoeg geen 2-broom-4-methyl- of 2-broom-6-methylpyridine, noch overeenkomstige gemethyleerde *tert*-butoxyderivaten worden aangetoond. In een oriënterend experiment werd uit 2-broom-4-methylpyridine onder standaardcondities (zie 2.1.1.1., reactietijd 0,5 uur) daarentegen ~ 15% 2-*tert*-butoxy-4-methylpyridine verkregen. Uit deze gegevens kan geconcludeerd worden dat de methyleringsreactie waarschijnlijk nog niet voltooid is, voordat substitutie van het halogeenatoom plaatsvindt.

Op grond van de genoemde argumenten wordt nu het in schema 5.3. weergegeven mechanisme als voorbeeld voor de vorming van hydroxymethylpyridinen voorgesteld.

Verdere steun voor het gegeven mechanisme kan gevonden worden in de door ons aangetoonde vorming van een gemethyleerd hydroxychinoline bij behandeling van 2-broomchinoline met *tert*-butoxide onder de gebruikelijke condities. Dat gemethyleerde hydroxypyridinen niet konden worden aangetoond in de reactiemengsels verkregen bij de *tert*-butoxylering van 3- en 4-halogeenpyridinen is begrijpelijk daar in deze gevallen de vorming van *tert*-butoxy- en hydroxypyridinen relatief sneller verloopt.

Het verlopen van de methyleringsreacties heeft tot gevolg dat methaansulfenaat (CH_3SO^-) in grotere hoeveelheden vrijkomt, dan bij thermische ontleding van het methylsulfinylcarbanion het geval is. Ontleding daarvan levert naast methaansulfinaat ($CH_3SO_2^-$) het thiomethoxide in dusdanige hoeveelheden dat concurrentie met andere nucleofielen mogelijk blijkt, gezien de vorming van ~ 5% 2-(methylthio)pyridine (7) uit de substraten (2)–(4). Het ontbreken



Schema 5.3.

van aantoonbare hoeveelheden (methylthio)pyridinen bij de omzetting van 3- en 4-halogeenpyridinen is een aanwijzing dat géén methylering is opgetreden.

5.2.3. *Reactieverloop in zijn afhankelijkheid van de aard van het halogeenatoom in het substraat*

In paragraaf 5.2.1. werden een tweetal mechanismen, al dan niet naast elkaar verlopend, geopperd als verklaring voor de reacties van 2-halogeenpyridinen met *tert*-butoxide in DMSO. Ingaande op de afhankelijkheid van het reactieverloop van de aard van het halogeenatoom, moet o.i. de *tert*-butoxylering van 2-fluorpyridine (1) volgens het AE-mechanisme verlopen. Immers uit hoofdstuk 3 is bekend dat 3- en 4-fluorpyridine met *tert*-butoxide uitsluitend volgens dit mechanisme worden omgezet in de overeenkomstige *tert*-butoxypyridinen en de daaruit gevormde hydroxypyridinen en tevens dat de omzetting van 3-fluorpyridine met een redelijke snelheid verloopt, in ieder geval sneller dan die van 3-chloorpyridine, dat grotendeels volgens het EA-mechanisme reageert. Daar de 2-plaats geschikter is voor een AE-reactie dan de 3-plaats, kan aangenomen worden dat (1) in de *tert*-butoxyleringsreactie volledig reageert volgens het AE-mechanisme. Deze hypothese wordt gesteund door het gedrag van 2-halogeenpyridinen met lithiumpiperidide en piperidine in ether. Terwijl deze base in 2-broompyridine (3) hoofdzakelijk op C_6 aanvalt getuige de vorming van stereoisomere 1-cyaan-4-piperidino-1,3-butadiënen, 8-cyaanchinoline en veel teerachtig materiaal, naast een weinig 2-piperidinopyridine (VAN DER LANS, diss. 1973; VAN DER LANS en DEN HERTOG, 1973) gaat 2-fluorpyridine (1) echter in hoge opbrengst (tot 97%!) volgens het AE-mechanisme in 2-piperidinopyridine over (KAUFFMANN en BOETTCHER, 1962).

Verder wordt aangenomen dat de voorkeur van fluorpyridinen tot reactie met harde nucleofielen zoals duidelijk wordt geïllustreerd in de competitiereacties vermeld in hoofdstuk 4, de oorzaak is voor het volledig achterwege blijven van de vorming van 2-(methylthio)pyridine (7) èn van de methylering door het methylsulfinylcarbanion.

De andere 2-halogeenpyridinen ((2), (3) en (4)) volgen waarschijnlijk dezelfde reactiemechanismen gezien de identieke samenstelling van de reactiemengsels. In tegenstelling tot de *tert*-butoxylering van 2-fluorpyridine (1) geven de reacties van deze halogeenpyridinen mengsels, bij de opwerking waarvan, vooral bij aanzuren tot pH < 7, enige teervorming werd waargenomen. De rendementen aan gedefiniëerde produkten zijn lager; 2-joodpyridine (4) geeft de laagste totale opbrengst, maar er werd geen pyridine aangetoond.

Of bij de omzetting van (2), (3) en (4) met *tert*-butoxide sprake is van een reactieverloop volgens het AE_a-mechanisme kon niet worden uitgemaakt. De daarbij als nevenproces optredende ringopening tot butadiëenderivaten zou een verklaring kunnen geven voor de onvolledige stofbalansen en de geconstateerde teervorming.

Dat in de reacties van (2), (3) en (4) concurrentie van methylsulfinylcarbanion en vooral van thiomethoxide met *tert*-butoxide kan optreden is in overeenstemming met de aard van de halogeenatomen in deze substraten. Immers verwacht mag worden dat de snelheid voor nucleofiele substitutie met het harde nucleofiel *tert*-butoxide op deze geactiveerde aromaten afneemt in de volgorde: F $>$ Cl $>$ Br $>$ J, terwijl de substitutie met grotere, polariseerbare anionen in de regel beter gaat in omgekeerde volgorde (verg. onder meer met de reacties van kaliumthiofenoxide vermeld in hoofdstuk 4 en 6).

5.2.4. *Invloed van het reactiemedium op het verloop van de reacties*

Ook uitgaande van de 2-halogeenpyridinen werd onderzocht wat het effect zou zijn van vervanging van het oplosmiddel DMSO door *tert*-butylalcohol op het verloop van de omzettingen.

De resultaten van de *tert*-butoxyleringsreacties met genoemde substraten zijn samengebracht in tabel 10. De reacties werden uitgevoerd zoals beschreven is in 2.1.3.1..

TABEL 10. Inwerking van kalium-*tert*-butoxide (30 mmol) op 2-halogeenpyridinen (10 mmol) in *tert*-butylalcohol (45 ml) op 120°C gedurende 12 uur.

Substraat		Reactieprodukten (% berekend op de hoeveelheid substraat)	
pyridine-derivaten	onveranderd substraat	2-*tert*-butoxy-pyridine (5)	2-hydroxy-pyridine (6)
2-F (1)	–	81–85	11–15
2-Cl (2)	31–35	48–52	14–18
2-Br (3)	25–29	50–54	13–17
2-J (4)	38–42	30–34	16–20[a]

[a] Het geïsoleerde 2-hydroxypyridine (6) bleek onzuiver.

TABEL 11. Inwerking van kalium-*tert*-butoxide en/of kaliumhydroxide op 2-fluor- en 2-broompyridine ((1) en (3)) (10 mmol) in *tert*-butylalcohol (45 ml) op 120°C gedurende 12 uur.

Substraat	Reactiecondities			Reactieprodukten (% berekend op de hoeveelheid substraat)	
pyridine-derivaten	molen kalium-*tert*-butoxide per mol substraat	molen kalium-hydroxide per mol substraat	onveranderd substraat	2-*tert*-butoxy-pyridine (5)	2-hydroxy-pyridine (6)
2-F (1)	–	3,0	–	2–6	83–87
2-Br (3)	–	3,1	30–34	0–2	58–62
2-Br (3)	3,0	3,0	–	3–6	84–88

Ten einde na te gaan of sporen kaliumhydroxide enige invloed zouden hebben uitgeoefend op de omzettingen van de 2-halogeenpyridinen werden 2-fluor- en 2-broompyridine ((1) en (3)) behandeld met hydroxide alléén of in combinatie met *tert*-butoxide. De resultaten van deze reacties zijn vermeld in tabel 11. De uitvoering geschiedde eveneens volgens de werkwijze in 2.1.3.1. beschreven.

5.2.4.1. Algemene opmerkingen

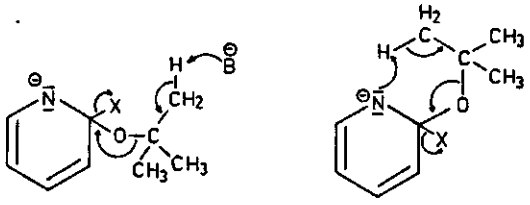
Ter verklaring van de resultaten van de reacties van 2-halogeenpyridinen met *tert*-butoxide of hydroxide in *tert*-butylalcohol, bestaat geen behoefte tot de aanname van een ander dan het AE-mechanisme voor de vorming van de verkregen reactieprodukten. De substraten verschillen alleen in de snelheid van hun reacties met basen en vertonen wat betreft hun omzettingssnelheden als functie van het halogeenatoom het normale patroon voor AE-reacties van harde nucleofielen met geactiveerde halogeenaromaten.

5.2.4.2. Vorming van 2-hydroxypyridine (6)

Een rechtstreekse vorming van (6) door inwerking van sporen kaliumhydroxide, die in het *tert*-butoxyleringsreagens aanwezig kunnen zijn, kan niet uitgesloten worden, daar deze base, wanneer alleen aanwezig, bij benadering even snel reageert met bijv. 2-broompyridine (3) als het *tert*-butoxide. De gevonden percentages aan (6) lijken ons te hoog om aldus verklaard te worden.

Behandeling van 2-*tert*-butoxypyridine (5) met zowel *tert*-butoxide als hydroxide onder standaardcondities (zie 2.1.3.1.) gaf géén ontleding onder vorming van (6). Dit betekent dat bij de omzetting van de 2-halogeenpyridinen met *tert*-butoxide een ander ontledingsmechanisme optreedt, dat sterk afhankelijk is van de aard van het halogeenatoom. Voorgesteld wordt dat de afbraak van de *tert*-butoxygroep reeds plaatsvindt in het adduct (14), zoals aangegeven in schema 5.4..

Ontleding van (14) door base lijkt voor de grotere halogeenatomen op sterische gronden een aantrekkelijk proces, waarbij de C-X bandbreuk het moeilijkst verloopt bij het fluoratoom. Een andere mogelijkheid is wellicht de door het ringstikstofatoom geïnitiëerde isobuteenafsplitsing, die bij fluor dan voor een lager percentage op zou treden als gevolg van de lagere elektronendichtheid



(14)

X = F,Cl,Br,J

Schema 5.4.

op het stikstofatoom door de grotere inductief zuigende werking van het fluoratoom.

5.2.4.3. Effect van de vervanging DMSO door *tert*-butylalcohol

Daar bij de reacties van de 2-halogeenpyridinen met *tert*-butoxide in DMSO al weinig of geen waarde wordt toegekend aan een reactieverloop anders dan volgens AE-mechanismen is te verwachten dat in *tert*-butylalcohol dit mechanisme uitsluitend zal optreden.

5.2.4.4. Betekenis van *tert*-butoxylering voor synthesen

De hoge opbrengsten aan 2-*tert*-butoxypyridine (5) en de gemakkelijke scheiding van het enige bijprodukt (2-hydroxypyridine (6)) maken de *tert*-butoxyleringsreacties van 2-halogeenpyridinen tot een geschikte syntheseroute voor (5). Dit geldt eveneens voor een aantal gesubstitueerde 2-halogeenpyridinen. De *tert*-butoxylering in DMSO wordt bij voorkeur uitgevoerd met 2-fluorpyridine (1) als substraat. Goede opbrengsten aan (5) werden ook verkregen bij omzetting van 2-broompyridine (3) met vast kalium-*tert*-butoxide en tevens bij behandeling met *tert*-butoxide in THF door verwarming op 100 °C gedurende 12 uur; uit de laatste reactie werd 61 - 65 % (5) verkregen.

5.3. Experimenteel gedeelte

5.3.1. tert-*Butoxylering van 2-halogeenpyridinen in DMSO*

5.3.1.1. Uitvoering

De *tert*-butoxyleringen van alle 2-halogeenpyridinen ((1)–(4)) werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.1.1. en de verkregen reactiemengsels werden opgewerkt zoals beschreven in 2.1.1.2.. Zowel gegevens ter aanvulling van het algemene voorschrift als afwijkingen daarvan zijn in tabel 9 vermeld.

5.3.1.2. Gaschromatografische analyse

GLC-analyses van de etherextracten van de reactiemengsels van de *tert*-butoxyleringen van 2-fluor-, 2-chloor-, 2-broom- en 2-joodpyridine ((1)–(4)) werden uitgevoerd op K 200F (140 °C) met 2-chloorpyridine (2) als marker. Relatieve retentietijden: (2) 1,0; 2-*tert*-butoxypyridine (5) 0,4 en 2-(methylthio)pyridine (7) 2,0. Ook gebruikt werd K 200 (90 °C).

GLC-analyses van de in water oplosbare reactieprodukten van de *tert*-butoxyleringen van (1)–(4) werden allen uitgevoerd op K 200F (210 °C) met 2-fenoxypyridine als marker. Relatieve retentietijden: 2-fenoxypyridine 1,0; 2-hydroxy-6-methylpyridine (9) 1,5; 2-hydroxypyridine (6) 1,6 en 2-hydroxy-4-methylpyridine (8) 2,5. De opbrengsten zijn vermeld in tabel 9.

5.3.1.3. Reactieprodukten

*2-*tert*-Butoxypyridine* (5). Synthese door *tert*-butoxylering van 2-broompyridine (3). Afgescheiden door preparatieve GLC met K 137 (140 °C). Vloeistof, n_D^{20} 1,487.

Identificatie o.m. door PMR-spectrum (CCl_4): δ 7,97, dd, 1H, $J_{6,5}$ = 4,5 en $J_{6,4}$ = 1,5 cps (H_6); δ 7,37, m, 1H, $J_{4,6}$ = 1,5, $J_{4,3}$ = 6,5 en $J_{4,5}$ = 6,5 cps (H_4); δ 6,65, t, 1H, $J_{5,4}$ = 6,5 en $J_{5,6}$ = 4,5 cps (H_5); δ 6,52, d, 1H, $J_{3,4}$ = 6,5 cps (H_3) en δ 1,55, s, 9H (*tert*-butylgroep).

2-(Methylthio)pyridine (7). Synthese en isolatie als van (5). Vloeistof, n_D^{20} 1,590. Identificatie: PMR- en IR-spectra waren identiek met die van een authentiek preparaat.

2-Hydroxypyridine (6). Synthese als van (5). Afgescheiden door GLC op K 200 (200 °C). PMR-spectrum was identiek met dat van een authentiek preparaat. Het massaspectrum bevestigde de structuur van (6). Behalve pieken met m/e 95 en m/e 67 afkomstig van (6), waren twee kleine pieken aanwezig met m/e 109 en m/e 80; deze verontreiniging werd geïdentificeerd als 2-hydroxy-6-methylpyridine (9). Uit het PMR-spectrum van (6) werd een zwakke aanwijzing voor (9) verkregen. De retentietijd van (6) op K 200F (210 °C) was identiek met die van een authentiek preparaat.

2-Hydroxy-4-methylpyridine (8). Synthese als van (5). Afgescheiden door GLC op K 200 (215 °C). Massaspectrum: m/e 109 (M), m/e 81 en m/e 80 (M-HCO). Er was een geringe hoeveelheid 2-hydroxypyridine aanwezig (m/e 95). (Het massaspectrum van zuiver (8) geeft de volgende pieken met m/e 109 (M), m/e 94 ($M-CH_3$), m/e 81 en m/e 80 (M-HCO)). De retentietijd van (8) op de genoemde GLC kolom was identiek met die van een authentiek preparaat.

2-Hydroxy-6-methylpyridine (9). Synthese als van (5). Afgescheiden door GLC op K 200 (200 °C), als verontreiniging van 2-hydroxypyridine (6), waarvan het niet afdoende te scheiden is. De retentietijd van (9) op genoemde GLC kolom was identiek met die van een authentiek preparaat. (Het massaspectrum van zuiver (9) geeft hetzelfde afbraakpatroon als dat van (8)).

(DLC-scheiding op silicagel met benzeen/methanol (1:1) als loopvloeistof gaf slechtere resultaten voor de scheiding van (6), (8) en (9) dan de GLC-scheiding, zeker wat betreft de scheiding van (6) en (8). R_f-waarden van de zuivere stoffen bedroegen in genoemde loopvloeistof: 0,67 (6), 0,69 (8) en 0,71 (9)).

5.3.2. tert-*Butoxylering van 2-halogeenpyridinen in* tert-*butylalcohol*

De *tert*-butoxyleringen van alle 2-halogeenpyridinen ((1)–(4)) werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.3.1. en de verkregen reactiemengsels werden opgewerkt zoals beschreven in 2.1.3.2.. Zowel gegevens ter aanvulling van het algemene voorschrift als afwijkingen daarvan zijn in tabel 10 vermeld.

GLC-analyses van de etherextracten van de reactiemengsels van de *tert*-butoxyleringen van 2-fluor-, 2-chloor-, 2-broom- en 2-joodpyridine ((1)–(4)) werden uitgevoerd op K 200 (120 °C) met (2) of (3) als marker. Relatieve retentietijden: (5) 0,4; (2) 1,0; (3) 2,0; (4) 4,2. De opbrengsten zijn vermeld in tabel 10.

Het in water oplosbare reactieprodukt 2-hydroxypyridine (6), gevormd in de *tert*-butoxyleringen van (1)–(4) in *tert*-butylalcohol, werd geïsoleerd volgens het voorschrift in 2.1.3.2. beschreven en door de resterende, gedroogde zoutmassa op te koken met benzeen. Na afdampen van het oplosmiddel en drogen van het residu werd het gewicht ervan bepaald. Het geïsoleerde materiaal, bijv. uit de omzetting van (3) verkregen, werd geïdentificeerd op grond van het smeltpunt (Smpt.: 106–107,5 °C), terwijl het mengsmeltpunt met een authentiek preparaat géén depressie gaf en het IR-spectrum, dat identiek was met dat van een authentiek preparaat. De opbrengsten zijn vermeld in tabel 10.

5.3.3. tert-*Butoxylering van 2-broompyridine (3) in THF*

De *tert*-butoxylering van (3) in THF werd uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.3.1. en opgewerkt zoals beschreven in 2.1.3.2.. De reactie werd uitgevoerd met 1,5 g (3) (9,5 mmol) en 32,8 mmol *tert*-butoxide (bereid uit 1,28 g kalium en *tert*-butylalcohol) in 40 ml THF gedurende 12 uur op 100 °C.

GLC-analyse van het etherextract van de *tert*-butoxylering van (3) werd uitgevoerd op K 196 (105 °C, $F_0(N_2)$ 100 ml/min) met 3-broompyridine als marker. Relatieve retentietijden: (5) 0,6 en 3-broompyridine 1,0. Opbrengst: 61–65 % (5).

5.3.4. *Hydroxylering van 2-fluor- en 2-broompyridine ((1) en (3)) in* tert-*butylalcohol of DMSO*

De hydroxyleringen van 2-fluor- en 2-broompyridine ((1) en (3)) in *tert*-butylalcohol werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.3.1. met gebruik van kaliumhydroxide als base i.p.v. *tert*-butoxide en de verkregen reactiemengsels werden opgewerkt zoals beschreven in 2.1.3.2.. Voor de omzetting van 2-broompyridine (3) met beide basen werd wel kalium-*tert*-butoxide bereid zoals in 2.1.3.1. beschreven. Zowel gegevens ter aanvulling van het algemene voorschrift als afwijkingen daarvan zijn in tabel 11 vermeld.

De hydroxylering van 2-broompyridine (3) in DMSO werd uitgevoerd volgens het voorschrift zoals beschreven in 2.1.1.1., met i.p.v. *tert*-butoxide kaliumhydroxide als base en het reactiemengsel werd opgewerkt zoals beschreven in 2.1.1.2.. De reactie werd uitgevoerd met 1,58 g (3) (10,0 mmol), 2,25 g kaliumhydroxide (40,0 mmol) in 40 ml DMSO gedurende 15 min op 90 °C.

GLC-analyses van de reactiemengsels van de hydroxyleringen (eventueel met *tert*-butoxylering) van 2-fluor- en 2-broompyridine ((1) en (3)) in *tert*-butylalcohol werden uitgevoerd op K 238 (180 °C) met (3) of (2) als marker. Relatieve retentietijden: 2-*tert*-butoxypyridine (5) 0,8; (2) 1,0 en (3) 1,8. De opbrengsten zijn vermeld in tabel 11. De opbrengst aan teruggewonnen uitgangsmateriaal (3) uit de omzetting van (3) met kaliumhydroxide in DMSO werd bepaald op K 189 (140 °C). Opbrengst: 94–98 % (3).

Het in water oplosbare reactieprodukt 2-hydroxypyridine (6) werd geïsoleerd en geanalyseerd als vermeld in 5.3.2.. De opbrengsten zijn vermeld in tabel 11.

5.3.5. *Stabiliteit van 2-*tert-*butoxypyridine* (5)

Behandeling van (5) met *tert*-butoxide in DMSO (experiment 1) en *tert*-butylalcohol (experiment 2) werd uitgevoerd volgens het voorschrift zoals beschreven in respectievelijk 2.1.1.1. en 2.1.3.1. en de reactiemengsels werden opgewerkt zoals werd beschreven in respectievelijk 2.1.1.2. en 2.1.3.2.. Behandeling van (5) met kaliumhydroxide in *tert*-butylalcohol (experiment 3) werd uitgevoerd volgens 2.1.3.1., zonder *tert*-butoxide en opwerking volgens 2.1.3.2..

Experiment 1: De reactie werd uitgevoerd met 1,52 g (5) (10,1 mmol) en 40,4 mmol *tert*-butoxide (bereid uit 1,58 g kalium en *tert*-butylalcohol) in 40 ml DMSO gedurende 15 min op 90 °C.

Experiment 2: De reactie werd uitgevoerd met 0,59 g (5) (3,9 mmol) en 14,8 mmol *tert*-butoxide (bereid uit 0,58 g kalium en *tert*-butylalcohol) in 25 ml *tert*-butylalcohol gedurende 12 uur op 120 °C.

Experiment 3: De reactie werd uitgevoerd met 0,71 g (5) (4,7 mmol) en 0,89 g kaliumhydroxide (15,9 mmol) in 22,5 ml *tert*-butylalcohol gedurende 12 uur op 120 °C.

GLC-analyses van de etherextracten van de reactiemengsels van de experimenten 1–3 werden uitgevoerd op K 138 en K 189 (120 °C) met 3-broompyridine als marker. Relatieve retentietijden: (5) 0,7 en 3-broompyridine 1,0. Opbrengsten aan (5): experiment 1: 78–82 %; experiment 2: ~ 100 % en experiment 3: 96–100 %.

5.3.6. *Ondersteunende experimenten*

De oriënterende *tert*-butoxyleringen van 2-broom-4-methylpyridine en 2-broomchinoline in DMSO werden uitgevoerd volgens het voorschrift in 2.1.1.1. beschreven en de reactiemeng-

sels werden opgewerkt zoals beschreven in 2.1.1.2.. De reacties werden uitgevoerd met respectievelijk 1,74 g 2-broom-4-methylpyridine (10,1 mmol) en 40,4 mmol *tert*-butoxide (uit 1,58 g kalium en *tert*-butylalcohol) en 2,08 g 2-broomchinoline (9,9 mmol) en 40,7 mmol *tert*-butoxide (uit 1,59 g kalium en *tert*-butylalcohol) door verwarming op 90 °C in 40 ml DMSO gedurende 0,5 uur.

GLC-analyses van de etherextracten van de reactiemengsels van de omzettingen van beide substraten werden uitgevoerd op K 200 op 125 °C respectievelijk 155 °C. Opbrengsten: ~ 15% 2-*tert*-butoxy-4-methylpyridine en ~ 30% 2-*tert*-butoxychinoline.

In een oriënterende DLC-analyse van de in water oplosbare reactieprodukten uit de omzetting van 2-broomchinoline met *tert*-butoxide op silicagel als stationaire fase en methanol als loopvloeistof werd een slechte scheiding verkregen. Wel werd met behulp van massaspectrometrie het voorkomen van waarschijnlijk 2-hydroxy-4-methylchinoline naast 2-hydroxychinoline aannemelijk gemaakt (m/e 159 (M) en m/e 130 (M-HCO), respectievelijk m/e 145 (M) en m/e 117 (M-CO)).

5.3.7. *Synthese van de uitgangs- en referentieverbindingen*

5.3.7.1. Synthese van de uitgangsverbindingen

2-Fluorpyridine (1) werd bereid uit 2-aminopyridine (KAMMINGA, diss. 1943). Kpt.: 121,5–122,5°C; n_D^{20} 1,467.

2-Chloorpyridine (2) werd bereid uit 2-aminopyridine (TSCHITSCHIBABIN en RJASANZEW, 1916). Kpt.: 54,0–55,5 °C/11 mm; n_D^{20} 1,533.

2-Broompyridine (3) werd bereid uit pyridine (DEN HERTOG en WIBAUT, 1932). Kpt.: 72,0–73,0 °C/11 mm; n_D^{20} 1,571.

2-Joodpyridine (4) werd bereid uit 2-aminopyridine (LA BASTIDE, diss. 1927). Kpt.: 97,0–98,0 °C/14 mm; n_D^{20} 1,637.

2-Broom-3-methylpyridine werd bereid uit 2-amino-3-methylpyridine (CASE, 1946). Kpt.: 96–98 °C/16,5 mm; n_D^{20} 1,568.

2-Broom-4-methylpyridine werd bereid uit 2-amino-4-methylpyridine (CASE, 1946). Kpt.: 104,5–105,0 °C/18 mm; n_D^{20} 1,562.

2-Broom-5-methylpyridine werd bereid uit 2-amino-5-methylpyridine (CASE, 1946). Smpt.: 43,5–44,5 °C (uit petroleumether (40–60)).

2-Broom-6-methylpyridine werd bereid uit 2-amino-6-methylpyridine (CASE, 1946). Kpt.: 94,0–94,5 °C/18 mm; n_D^{20} 1,562.

2-Broomchinoline werd bereid uit 2-hydroxychinoline (DEN HERTOG en BUURMAN, 1967). Smpt.: 49,0–50,5 °C (uit ethanol).

5.3.7.2. Synthese van de referentieverbindingen

2-tert-*Butoxypyridine* (5). De synthese van (5) werd uitgevoerd in een rondbodem van 500 ml voorzien van koeler en droogbuisje met kaliumhydroxide korrels, uitgaande van 246 mmol *tert*-butoxide (bereid uit 9,61 g kalium door oplossen in 225 ml *tert*-butylalcohol; de overmaat hiervan werd niet afgedampt) en 20,5 g 2-broompyridine (3) (130 mmol) door verwarming onder terugvloeikoeling gedurende 18 uur. Aan het reactiemengsel werd water toegevoegd, waarna het werd gedestilleerd met stoom. Het stoomdestillaat werd geëxtraheerd met ether. Uit de etherische oplossing werd (5) verkregen, als een olie, die door vacuumdestillatie werd gezuiverd. Kpt.: 64,0–65,5 °C/13 mm; n_D^{20} 1,487. Opbrengst: 65%.

2-Hydroxypyridine (6). Cilag-Chemie. Smpt. 107,0–108,0 °C (uit benzeen).

2-(Methylthio)pyridine (7). Deze synthese werd uitgevoerd analoog aan die van 4-(methylthio)pyridine (zie 3.3.6.2.). De reactie werd uitgevoerd met 4,68 g 2-broompyridine (3) (29,6 mmol) en 60,3 mmol kaliumthiomethoxide (bereid uit kalium-*tert*-butoxide, gevormd uit 2,36 g kalium en *tert*-butylalcohol) in 120 ml DMSO gedurende 5 uur op 90 °C. Verkregen werd 2,34 g (6) met kpt.: 77,0–77,5 °C/11 mm; n_D^{20} 1,590. Opbrengst: 63%.

2-Hydroxy-4-methylpyridine (8). Deze verbinding werd bereid uit 2-amino-4-methylpyridine (TJEENK WILLINK en WIBAUT, 1934). Smpt.: 130,5–131,0 °C (uit benzeen).

2-Hydroxy-6-methylpyridine (9). Deze verbinding werd bereid uit 2-amino-6-methylpyridine (TJEENK WILLINK en WIBAUT, 1934). Smpt.: 160,0–160,2 °C (uit benzeen).

2-tert-*Butoxy-3-methylpyridine*. Deze verbinding werd bereid volgens de werkwijze beschreven in 2.1.3.1.. De reactie werd uitgevoerd in 3 cariusbuizen met in totaal 80,8 mmol kalium-*tert*-butoxide (bereid uit 3,15 g kalium), 5,1 g 2-broom-3-methylpyridine (30 mmol) in 90 ml *tert*-butylalcohol en enig koperpoeder. Verwarmd werd op 150 °C gedurende 15 uur. De opwerking werd uitgevoerd volgens het voorschrift in 2.1.3.2. beschreven. Verkregen werd 1,98 g onzuivere olie. Vacuumdestillatie gaf 1,23 g zuiver produkt (Opbrengst: 25%). Kpt.: 76,5–77,5 °C/16,5 mm; n_D^{20} 1,484.
PMR-spectrum ($CDCl_3$): δ 7,83, dd, 1H, $J_{6,4}$ = 1,5 en $J_{6,5}$ = 5,0 cps (H_6); δ 7,21, dd, 1H, $J_{4,6}$ = 1,5 en $J_{4,5}$ = 7,0 cps (H_4); δ 6,59, dd, $J_{5,4}$ = 7,0 en $J_{5,6}$ = 5,0 cps (H_5); δ 2,10, s, 3H (methylgroep) en δ 1,57, s, 9H (*tert*-butylgroep).

2-tert-*Butoxy-4-methylpyridine*. Deze verbinding werd gesynthetiseerd volgens het voorschrift voor 2-*tert*-butoxy-3-methylpyridine hierboven beschreven. De reactie werd uitgevoerd met 84,0 mmol kalium-*tert*-butoxide (uit 3,28 g kalium), 5,1 g 2-broom-4-methylpyridine (30,0 mmol) in 90 ml *tert*-butylalcohol. Verkregen werd 2,18 g zuiver produkt (opbrengst: 44%).
Kpt.: 85,0–85,5 °C/16,5 mm; n_D^{20} 1,485.
PMR-spectrum ($CDCl_3$): δ 7,91, d, 1H, $J_{6,5}$ = 5,0 cps (H_6); δ 6,55, d, 1H, $J_{5,6}$ = 5,0 cps (H_5); δ 6,41, s, 1H (H_3); δ 2,23, s, 3H (methylgroep) en δ 1,58, s, 9H (*tert*-butylgroep).

2-tert-*Butoxy-5-methylpyridine*. Deze verbinding werd bereid volgens het voorschrift voor 2-*tert*-butoxy-3-methylpyridine. De reactie werd uitgevoerd met 86,0 mmol kalium-*tert*-butoxide (uit 3,37 g kalium), 5,2 g 2-broom-5-methylpyridine (30,2 mmol) in 90 ml *tert*-butylalcohol. Verkregen werd 0,87 mg zuiver produkt (opbrengst: ~ 20%) (geïsoleerd m.b.v. preparatieve GLC). Kpt.: 81,0–81,5 °C/12,5 mm; n_D^{20} 1,486.
PMR-spectrum ($CDCl_3$); δ 7,95, d, 1H, $J_{6,4}$ = 2,3 cps (H_6); δ 7,35, dd, 1H, $J_{4,3}$ = 8,0 en $J_{4,6}$ = 2,3 cps (H_4); δ 6,56, d, 1H, $J_{3,4}$ = 8,0 cps (H_3); δ 2,23, s, 3H (methylgroep) en δ 1,59, s, 9H (*tert*-butylgroep).

2-tert-*Butoxy-6-methylpyridine*. Deze verbinding werd bereid volgens het voorschrift voor 2-*tert*-butoxy-3-methylpyridine. De reactie werd uitgevoerd met 42,2 mmol kalium-*tert*-butoxide (uit 1,65 g kalium), 3,50 g 2-broom-6-methylpyridine (20,3 mmol) in 50 ml *tert*-butylalcohol in een cariusbuis 12 uur op 160 °C. Verkregen werd 1,48 g zuiver produkt (opbrengst: 45%). Kpt.: 74,0–74,5 °C/15 mm; n_D^{20} 1,480.
PMR-spectrum ($CDCl_3$): δ 7,29, t, 1H, $J_{4,5}$ = 7,0 en $J_{4,3}$ = 7,5 cps (H_4); δ 6,55, d, 1H, $J_{5,4}$ = 7,0 cps (H_5); δ 6,35, d, 1H, $J_{3,4}$ = 7,5 cps (H_3); δ 2,38, s, 3H (methylgroep) en δ 1,56, s, 9H (*tert*-butylgroep).

2-tert-*Butoxychinoline*. Deze verbinding werd bereid volgens het voorschrift voor 2-*tert*-butoxypyridine (5). Deze reactie werd uitgevoerd met 8,0 g 2-broomchinoline (38,5 mmol) en 81,8 mmol *tert*-butoxide (bereid uit 3,17 g kalium en 85 ml *tert*-butylalcohol; overmaat werd niet afgedampt). Verkregen werd 4,13 g zuiver produkt (opbrengst: 60%). Kpt.: 129,5–130,5 °C/11 mm; n_D^{20} 1,563.
PMR-spectrum ($CDCl_3$): δ 7,92, d, 1H, $J_{4,3}$ = 8,5 cps (H_4); δ 6,81, d, 1H, $J_{3,4}$ = 8,5 cps (H_3); δ 1,78, s, 9H (*tert*-butylgroep) en δ 7,20–8,00, m, 4H (benzeenring).

6. INWERKING VAN KALIUM-*TERT*-BUTOXIDE EN KALIUMTHIOFENOXIDE OP 2-HALOGEENPYRIDINEN

6.1. INLEIDING

In dit hoofdstuk wordt de inwerking van kalium-*tert*-butoxide op 2-halogeenpyridinen in aanwezigheid van thiofenoxide besproken.

Uit de samenstelling van de reactiemengsels verkregen door behandeling van 2-halogeenpyridinen met kalium-*tert*-butoxide kon niet zonder meer worden geconcludeerd volgens welke mechanismen deze processen verlopen, daar uitsluitend 2-gesubstitueerde pyridinederivaten ontstaan. Deze stoffen kunnen in principe zowel volgens het AE- als het EA-mechanisme worden gevormd, in het laatste geval door eenzijdige additie aan de extra binding.

Eerst werd een onderzoek naar het al dan niet optreden van het EA-mechanisme ingesteld. Zoals in het vorige hoofdstuk reeds werd uiteengezet, lijkt dit mechanisme onwaarschijnlijk. Door gebruik te maken van een didehydrovanger werd nu bij 2-broompyridine, de stof die meer dan de andere 2-halogeenverbindingen tot een EA-proces geneigd is, nagegaan of dit mechanisme kan worden uitgesloten. Bij gebruik van furan als vanger van een *ortho*-didehydroverbinding bij de omzetting van 2-broompyridine (3) met *tert*-butoxide werd geen 2,3-didehydropyridine afgevangen, terwijl uit de reactie van 3-broompyridine met genoemd reagens wel een vangprodukt werd geïsoleerd (VAN ZOEST en DEN HERTOG, 1974).

Als ook voor het vangen van *meta*- of *para*-didehydroverbindingen bruikbare vangers werden fenol en thiofenol toegepast. Daarbij bleek fenol meer geschikt te zijn dan thiofenol. Aan onze bespreking over het gedrag van 2-halogeenpyridinen in een oplossing van kalium-*tert*-butoxide en thiofenoxide in DMSO is daarom een paragraaf (6.2.) toegevoegd, waarin op de vraag van het al dan niet optreden van het EA-mechanisme wordt ingegaan.

6.2. ONDERZOEK NAAR HET OPTREDEN VAN EEN EA-MECHANISME

De *tert*-butoxylering van 2-broompyridine (3) opgelost in DMSO in aanwezigheid van fenoxide leverde na 0,5 uur reageren onder standaardcondities (zie 2.1.2.1.) 0–4% 2-fenoxypyridine, naast 11–15% 2-*tert*-butoxypyridine (5) en 50% onveranderd uitgangsmateriaal. Reactie van (3) met alleen fenoxide gedurende dezelfde reactietijd gaf géén afwijking van de hoeveelheid 2-fenoxypyridine: ook nu werd 0–4% gevonden. Deze resultaten wijzen erop, dat een didehydropyridine niet of nauwelijks als een intermediair kan voorkomen.

TABEL 12. Inwerking van kalium-*tert*-butoxide en kaliumthiofenoxide op 2-halogeenpyridinen (10 mmol) in DMSO (40 ml) op 90°C gedurende 1,5 uur.

Substraat	Reactiecondities			Reactieprodukten (% berekend op de hoeveelheid substraat)		
pyridinederivaten	molen kalium-*tert*-butoxide per mol substraat	molen kalium-thiofenoxide per mol substraat	onveranderd substraat	2-*tert*-butoxypyridine (5)	2-hydroxypyridine (6)	2-(fenylthio)-pyridine (7)
2-F (1)	1,5	3,9	–	48–52	n.b.	–
2-Cl (2)	1,4	4,0	42–46	12–16	13–17	4–8
2-Br (3)	2,0	4,2	+*	19–23	12–16	30–34
2-J (4)	1,5	4,1	–	4–8	n.b.	66–70

n.b.: Opbrengst werd niet bepaald.
* Het percentage resterend uitgangsmateriaal was gering.

6.3. RESULTATEN

De resultaten verkregen bij inwerking van kalium-*tert*-butoxide en kaliumthiofenoxide op 2-halogeenpyridinen in DMSO zijn samengevat in tabel 12. De reacties werden uitgevoerd volgens de werkwijze beschreven in 2.1.2.1..

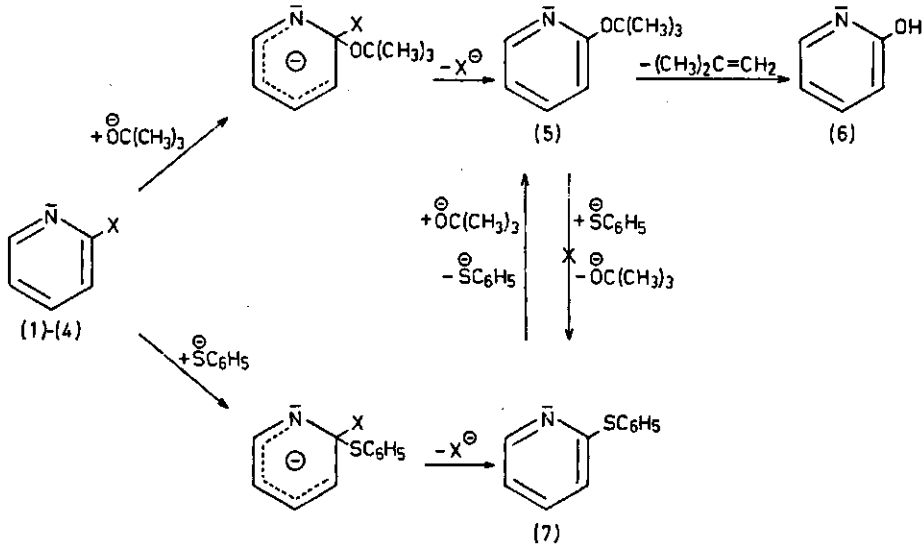
6.4. DISCUSSIE

6.4.1. *Algemene opmerkingen*

Bij een beschouwing van de resultaten vermeld in tabel 12 valt wederom op het bestaan van verschil tussen het gedrag van het fluorderivaat en dat van de overige halogeenpyridinen wat betreft de voorkeur van 2-fluorpyridine (1) voor reactie met het 'harde' *tert*-butoxide; daarnaast, dat de hoeveelheid 2-(fenylthio)pyridine (7) in de reeks Cl < Br < J sterk toeneemt. Mogelijke reactiewegen hebben wij weergegeven in schema 6.1..

Vergelijking van de uitkomsten opgenomen in tabel 12 met die van de reacties van de 2-halogeenpyridinen met kaliumthiofenoxide als enig nucleofiel (zie tabel 13) maakt het niet mogelijk een conclusie te trekken over het geheel uitblijven van een EA-proces zoals dat wel uit de proeven met fenoxide gedaan kon worden (zie 6.2.), maar het lijkt daar toch wel op te wijzen.

In een volgende paragraaf (6.4.2.) bij de bespreking van de vormingswijze van hoofd- en bijprodukten, zal nader ingegaan worden op de stabiliteit van de in de competitiereacties gevormde produkten. Daarna wordt het reactieverloop in zijn afhankelijkheid van de aard van het halogeenatoom in het substraat besproken (6.4.3.) en in de laatste paragraaf (6.4.4.) komt het effect van verandering van het reactiemedium op het reactieverloop ter sprake.



Schema 6.1.

6.4.2. *Vormingswijze van hoofd- en bijprodukten*

Voor de vorming van 2-*tert*-butoxypyridine (5) en het dealkyleringsprodukt hiervan, 2-hydroxypyridine (6), wordt verwezen naar de desbetreffende paragraaf in de discussie van hoofdstuk 5 (zie 5.2.2.2.).

In de reactiemengsels van de competitie-experimenten werden geen gemethyleerde verbindingen of 2-(methylthio)pyridine aangetoond. Dit kan verklaard worden doordat de concentratie van het methylsulfinylcarbanion onder de hier geldende condities te laag zal zijn om met de voor substituties van Cl, Br en J op de 2-plaats zeer reactieve thiofenoxide-ionen te kunnen concurreren.

6.4.2.1. Al dan niet overgaan van 2-*tert*-butoxypyridine (5) in 2-(fenylthio)pyridine (7), eventueel in een reversibele reactie

De gegevens vermeld in tabel 12 dragen ertoe bij om een indruk te verkrijgen over de stabiliteit van (5) onder de condities van de competitiereacties. In de reactie van 2-fluorpyridine (1) werd namelijk naast 50% (5) géén 2-(fenylthio)-pyridine (7) gevonden, zodat overgang van (5) in (7) niet optreedt. Dit resultaat werd bevestigd door (5) te laten reageren met *tert*-butoxide en thiofenoxide. Na 1,5 uur werd 90–94% uitgangsmateriaal geïsoleerd, géén (7) aangetoond, maar wel enige ontleding in (6) door dealkylering. Behandeling van (7) op dezelfde wijze als (5) leverde 88–92% uitgangsmateriaal terug en daarnaast vorming van (5) en (6), zodat *tert*-butoxide wel in staat is tot een geringe omzetting van 2-(fenylthio)pyridine (7), volgens het AE-mechanisme. Er bestaat géén aanwijzing voor de vorming van 2-pyridinethiol.

TABEL 13. Inwerking van kaliumthiofenoxide op 2-halogeenpyridinen (10 mmol) in DMSO (40 ml) bij 90°C gedurende 1,5 uur.

Substraat	Reactiecondities		Reactieprodukt (% berekend op de hoeveelheid substraat)
pyridinederivaten	molen kaliumthiofenoxide per mol substraat	onveranderd substraat	2-(fenylthio)pyridine (7)
2-F (1)	4,2	+	11–15
2-Cl (2)	3,8	+	12–16
2-Br (3)	4,0	+	64–68
2-J (4)	3,7	–	96–100

Inwerking van kaliumthiofenoxide op (3) gedurende 0,5 uur leverde 23–27% (7), naast 65–69% onomgezet (3).

6.4.2.2. Vorming van 2-(fenylthio)pyridine (7) uit 2-halogeenpyridinen door inwerking van kaliumthiofenoxide

De resultaten van de omzetting van alle 2-halogeenpyridinen met kaliumthiofenoxide zijn vermeld in tabel 13. De reacties werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.5.1..

Het is duidelijk dat de AE-reactie met thiofenoxide in de competitiereacties een min of meer belangrijke bijdrage kan leveren aan het reactieverloop van de verschillende substraten. De resultaten verklaren wij door rekening te houden met de omkering van de reactiviteitsvolgorde van geactiveerde halogeenaromaten bij nucleofiele substitutie van het halogeen door grote, sterk polariseerbare anionen t.o.v. de volgorde, die veelal gevonden wordt in reacties met harde nucleofielen. Bij deze reacties wordt de overmaat thiofenol snel omgezet in difenyldisulfide, water en dimethylsulfide (WALLACE, 1964).

6.4.3. *Reactieverloop in zijn afhankelijkheid van de aard van het halogeenatoom in het substraat*

Om te beginnen wordt erop gewezen dat ook in geen van deze experimenten maar een spoor van cinesubstitutie kan worden geconstateerd. Zoals eerder vermeld, onderscheidt zich ook hier het *2-fluorpyridine* (1) duidelijk van de overige substraten door uitsluitend volgens het AE-mechanisme met het harde nucleofiel te reageren.

Wat betreft de reactie van *2-broompyridine* (3) hier valt ook de lage reactiesnelheid op. Terwijl 3-broompyridine onder dezelfde omstandigheden binnen 15 min volledig in 3- en 4-(fenylthio)pyridine werd omgezet, resteerde van 2-broompyridine (3) na 90 min nog enig uitgangsmateriaal. Dit verschil is in overeenstemming met het feit, dat 3-broompyridine wèl en het 2-isomeer niet volgens een EA-mechanisme reageert en dat 2-broompyridine (3) in de reacties van de 2-halogeenpyridinen met thiofenoxide niet het snelst wordt omgezet.

In overeenstemming met de verwachting reageert *2-chloorpyridine* (2) nog langzamer met thiofenoxide, maar sneller met *tert*-butoxide (let op de lagere *tert*-butoxideconcentratie bij de proef met (2)).

TABEL 14. Inwerking van kalium-*tert*-butoxide en kaliumthiofenoxide op 2-fluor- en 2-broompyridine ((1) en (3); 10 mmol) in *tert*-butylalcohol (50 ml) bij 160°C gedurende 12 uur.

Substraat	Reactiecondities			Reactieprodukten (% berekend op de hoeveelheid substraat)		
pyridinederivaten	molen kalium-*tert*-butoxide per mol substraat	molen kalium-thiofenoxide per mol substraat	onveranderd substraat	2-*tert*-butoxypyridine (5)	2-hydroxypyridine (6)	2-(fenylthio)-pyridine (7)
2-F (1)	1,8	2,9	-	63–67	29–33	0–3
2-Br (3)	1,6	3,0	-	22–26	24–28	41–45

Juist andersom ligt dit bij *2-joodpyridine* (4): een goed verlopende AE-reactie met thiofenoxide, maar in mindere mate substitutie door het *tert*-butoxide-ion.

6.4.4. *De invloed van het reactiemedium op het verloop van de omzettingen*

De gevolgen van het gebruik van *tert*-butylalcohol in plaats van DMSO werden reeds eerder besproken in 3.2.4.3..

De resultaten van de competitiereacties van 2-fluor- en 2-broompyridine ((1) en (3)) zijn vermeld in tabel 14. De reacties werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.4.1..

6.4.4.1. Effect van de vervanging van DMSO door *tert*-butylalcohol

De *tert*-butoxylering van (1) en (3) verloopt ook in aanwezigheid van thiofenoxide in *tert*-butylalcohol volledig volgens het AE-mechanisme. De voorkeur van 2-fluorpyridine (1) voor het harde nucleofiel blijft bestaan, maar anders dan in DMSO wordt hier enig 2-(fenylthio)pyridine (7) gevormd. Het andere substraat, 2-broompyridine (3), geeft onder deze omstandigheden relatief hoge opbrengsten aan 2-*tert*-butoxypyridine (5), 2-hydroxypyridine (6) en ook aan 2-(fenylthio)pyridine (7). Uit de reactie van (1) mag geconcludeerd worden dat 2-*tert*-butoxypyridine (5) stabiel is tegenover inwerking van thiofenoxide.

6.5. EXPERIMENTEEL GEDEELTE

6.5.1. tert-*Butoxylering van 2-broompyridine (3) in DMSO in aanwezigheid van fenoxide*

De omzetting van (3) met *tert*-butoxide en fenoxide werd uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.2.1. en het reactiemengsel werd opgewerkt zoals beschreven in 2.1.2.2.. De reactie werd uitgevoerd met 1,51 g (3) (9,6 mmol), 51,1 mmol *tert*-butoxide (bereid uit 2,0 g kalium en *tert*-butylalcohol) en 3,5 g fenol (37,3 mmol) in 40 ml DMSO gedurende 30 min op 90°C.

De reactie met alleen fenoxide werd uitgevoerd met 1,51 g (3) (9,5 mmol) en 50,3 mmol fenoxide (uit 50,3 mmol *tert*-butoxide en 58,6 mmol fenol) in 40 ml DMSO gedurende 30 min op 90°C.

GLC-analyses van de etherextracten van de reactiemengsels van beide omzettingen van (3) werden uitgevoerd op K 126 met 3-fenoxypyridine als marker en K 138 met 3-chloorpyridine als marker (zie 4.4.1.).
Opbrengsten: uit de competitiereactie: 11–15% 2-*tert*-butoxypyridine (5) 49–53% (3) en 0–4% 2-fenoxypyridine; uit de reactie met alleen fenoxide werd 0–4% 2-fenoxypyridine verkregen.

6.5.2. tert-*Butoxylering van 2-halogeenpyridinen in DMSO in aanwezigheid van thiofenoxide*

6.5.2.1. Uitvoering

De *tert*-butoxyleringen van alle 2-halogeenpyridinen ((1)–(4)) in DMSO in aanwezigheid van kaliumthiofenoxide werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.2.1. en de verkregen reactiemengsels werden opgewerkt zoals beschreven in 2.1.2.2.. Zowel gegevens ter aanvulling van het algemene voorschrift als afwijkingen daarvan zijn in tabel 12 vermeld.

6.5.2.2. Analyse

GLC-analyses van de etherextracten van de reactiemengsels van de *tert*-butoxyleringen van (1)–(4) in aanwezigheid van thiofenoxide werden uitgevoerd op K 200 (195–205 °C) met 2-fenoxypyridine als marker en op dezelfde kolom (130 °C) met 3-chloorpyridine als marker voor de bepaling van 2-fenylthiopyridine (7) respectievelijk 2-*tert*-butoxypyridine (5) en onomgezet (2) (verg. 4.4.2.2. en 5.3.1.2.). Relatieve retentietijden: 2-fenoxypyridine 1,0 en (7) 2,6.

GLC-analyse van 2-hydroxypyridine (6), gevormd uit (2), werd uitgevoerd op K 200F (210 °C) (verg. 5.3.1.2.).

DLC-analyse van 2-hydroxypyridine (6), gevormd uit (3), werd uitgevoerd volgens de werkwijze beschreven in 4.4.2.2. voor 4-hydroxypyridine. Loopvloeistof: benzeen/methanol (4:1). De opbrengsten van de verschillende analyses zijn vermeld in tabel 12.

6.5.3. *Reactieprodukten*

Zowel *2-(fenylthio)pyridine* (7) als *2-hydroxypyridine* (6), gevormd in de omzettingen van (1)–(4) met *tert*-butoxide en thiofenoxide in DMSO, bleken chromatografisch enkelvoudige verbindingen (GLC en DLC) en hun R_f-waarden waren identiek met die van authentieke preparaten.

GLC-scheiding van (7) en 3- en 4-(fenylthio)pyridine verloopt overigens minder goed (relatieve retentietijden op K 200 (200 °C) bedroegen: 3-(fenylthio)pyridine 1,00; 4-(fenylthio)-pyridine 1,09 en (7) 1,14) dan de DLC-scheiding op silicagel met benzeen/ethylacetaat (3:1) als loopvloeistof (relatieve R_f-waarden: (7) 1,00, 3-(fenylthio)pyridine 0,77 en 4-(fenylthio)-pyridine 0,54).

GLC-analyse van (6) uit de *tert*-butoxylering van (2) verkregen (op K 200F) toonde duidelijk de afwezigheid van gemethyleerde 2-hydroxypyridinen aan.

De vorming van *2-tert-butoxypyridine* (5) werd reeds in 5.3.1.3. besproken.

6.5.4. tert-*Butoxylering van 2-fluor- en 2-broompyridine in* tert-*butylalcohol in aanwezigheid van kaliumthiofenoxide*

De *tert*-butoxyleringen van 2-fluor- en 2-broompyridine ((1) en (3)) in *tert*-butylalcohol en in aanwezigheid van kaliumthiofenoxide werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.4.1. en de verkregen reactiemengsels werden opgewerkt zoals beschreven in 2.1.4.2.. Zowel gegevens ter aanvulling van het algemene voorschrift als afwijkingen daarvan zijn in tabel 14 vermeld.

GLC-analyses van de etherextracten van de reactiemengsels van de *tert*-butoxyleringen van (1) en (3) in aanwezigheid van thiofenoxide werden uitgevoerd zoals in 6.5.2.2. vermeld. De opbrengsten zijn vermeld in tabel 14.

Het 2-hydroxypyridine (6) werd geïsoleerd uit de waterige reactiemengsels volgens het voorschrift beschreven in 2.1.4.2.. Het geïsoleerde ruwe (6) werd opgekookt met benzeen ter ver-

wijdering van silicagel. IR- en PMR-spectra ven het geïsoleerde materiaal waren identiek met die van een authentiek preparaat. De opbrengsten zijn vermeld in tabel 14.

6.5.5. *Inwerking van kaliumthiofenoxide in DMSO op 2-halogeenpyridinen*

De reacties van alle 2-halogeenpyridinen ((1)–(4)) in DMSO met kaliumthiofenoxide werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.5.1. en de verkregen reactiemengsels werden opgewerkt zoals beschreven in 2.1.5.2.. Zowel gegevens ter aanvulling van het algemene voorschrift als afwijkingen daarvan zijn in tabel 13 vermeld.

GLC-analyses van de etherextracten van de reactiemengsels van de inwerking van kaliumthiofenoxide op (1)–(4) werden uitgevoerd zoals in 6.5.2.2. vermeld. De opbrengsten zijn vermeld in tabel 13.

6.5.6. *Stabiliteit van de reactieprodukten in DMSO*

Inwerking van kalium-*tert*-butoxide en kaliumthiofenoxide op 2-*tert*-butoxy- en 2-(fenylthio)pyridine ((5) en (7)) werd uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.2.1. en de reactiemengsels werden opgewerkt zoals beschreven in 2.1.2.2.. Molaire hoeveelheden substraat: kalium-*tert*-butoxide: thiofenol waren in de omzettingen van (5) 5,3:27,6:20,1 en (7) 5,2:29,4:20,1. De reacties werden uitgevoerd in 22,5 ml DMSO gedurende 1,5 uur op 90°C.

GLC-analyses van de reactiemengsels van de inwerking van *tert*-butoxide en thiofenoxide op (5) en (7) werden uitgevoerd zoals beschreven in 6.5.2.2.. De opbrengsten bedroegen: 90–94% (5) en 88–92% (7). Uit (7) werd enig (5) verkregen.

6.5.7. *Synthese van de uitgangs- en referentieverbindingen*

6.5.7.1. Synthese van de uitgangsverbindingen

De synthesen van alle 2-halogeenpyridinen zijn vermeld in 5.3.7.1.

6.5.7.2. Synthese van de referentieverbindingen

De synthese van 2-tert-*butoxypyridine* (5) is vermeld in 5.3.7.2. (zie voor *2-hydroxypyridine* (6) ook 5.3.7.2.).

2-(Fenylthio)pyridine (7) werd bereid analoog aan de synthese van 3-(fenylthio) pyridine zoals in 4.4.6.2. vermeld. De reactie werd uitgevoerd in 4 cariusbuizen, met in totaal: 4,8 g (3) (30,4 mmol), 43,5 mmol natriumethoxide (door oplossen van 1,0 g natrium in 60 ml abs. ethanol; de overmaat werd niet afgedampt) en 15 ml thiofenol door verwarming gedurende 10 uur op 120°C. Geïsoleerd werd 3,93 g zuiver (7) (opbrengst: ~ 70%). Kpt.: 116–118°C/~ 0,8 mm; n_D^{20} 1,639. Smpt. pikraat: 138-139°C (uit ethanol).

7. INWERKING VAN KALIUM-*TERT*-BUTOXIDE EN KALIUMTHIOFENOXIDE OP ENIGE BROOMETHOXYPYRIDINEN IN DMSO

7.1. INLEIDING

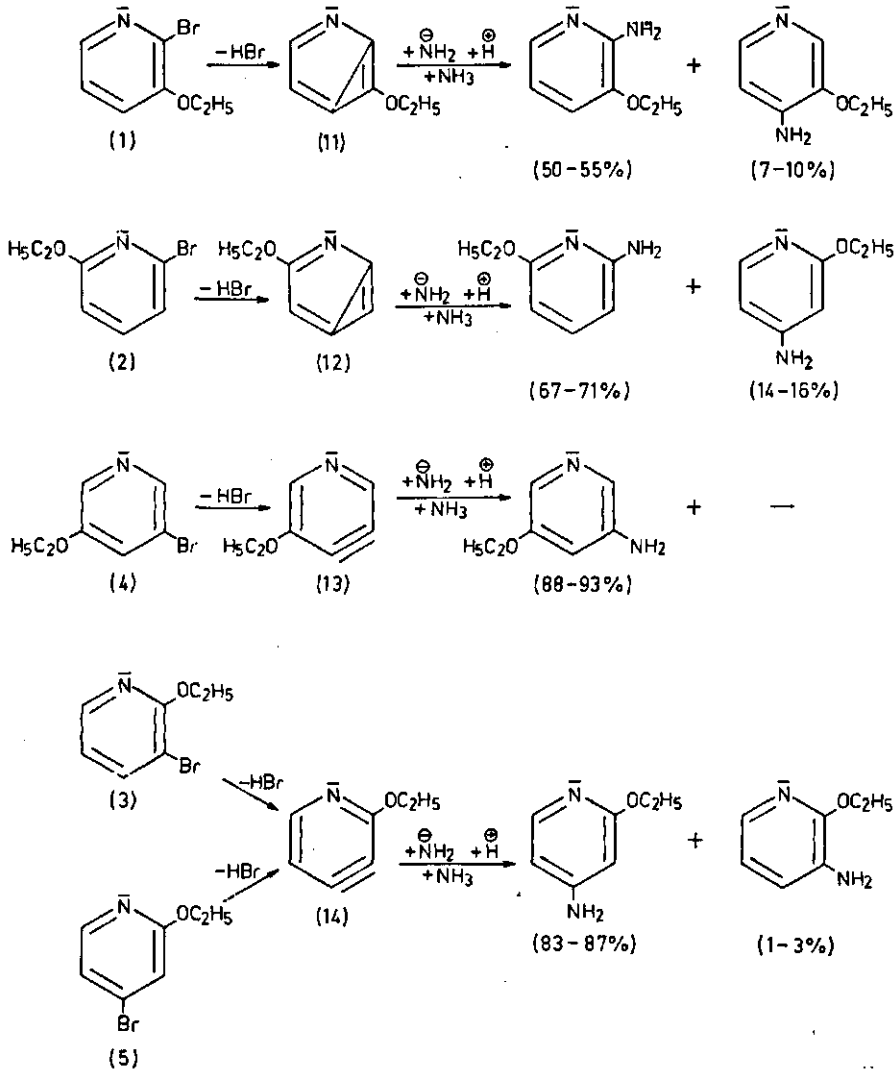
In dit hoofdstuk wordt een oriënterend onderzoek over *tert*-butoxyleringsreacties besproken van enige broomethoxypyridinen in aanwezigheid van thiofenoxide. Het doel van dit onderzoek was o.m.:

a. te onderzoeken of bepaalde substraten in het gekozen medium volgens een EA-proces via een 2,4-didehydropyridinederivaat zouden kunnen reageren.
b. na te gaan in hoeverre thiofenoxide ook bij een sterk richtend effect op de additie aan een extra binding kan concurreren met *tert*-butoxide.
c. bij toepassing van thiofenoxide als didehydrovanger in reacties van monohalogeenethoxypyridinen informatie te verkrijgen over het richtend effect van de gebruikte substituent op de additie van thiofenoxide aan de extra binding in de eventueel optredende didehydropyridinen.

Voor deze onderzoekingen zijn de broomverbindingen gekozen omdat enerzijds de neiging tot afsplitsing van broomwaterstofzuur onder vorming van de didehydroverbinding bij deze halogeenpyridinen optimaal is en anderzijds AE-reacties met thiofenoxide niet zodanig kunnen concurreren met die volgens het EA-mechanisme, dat daardoor géén duidelijke conclusies over het reactieverloop te trekken zouden zijn.

De bestudeerde broomethoxypyridinen zijn eerder omgezet met kaliumamide in vloeibare ammoniak en de mechanismen voor het verloop van hun aminering zijn duidelijk bewezen. Amineringen van 2-broom-3-ethoxypyridine (1) en 2-broom-6-ethoxypyridine (2) verlopen, in ieder geval voor een deel, volgens EA-mechanismen respectievelijk via het 3-ethoxy-2,4-didehydropyridine (11) en 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine (12) (BOER, diss. 1973). Volledig via didehydroderivaten verlopen de amineringen van 3-broom-5-ethoxypyridine (4) en 3-broom-2-ethoxy- en 4-broom-2-ethoxypyridine ((3) en (5)); de daarbij optredende intermediairen zijn respectievelijk: 5-ethoxy-3,4-didehydropyridine (13) en 2-ethoxy-3,4-didehydropyridine (14) (DEN HERTOG e.a., 1963). Het reactieverloop van de vijf broomethoxypyridinen via de genoemde reactieve tussenprodukten is weergegeven in schema 7.1..

Onder de formules van de gevormde aminoderivaten zijn de absolute opbrengsten weergegeven, waardoor enige indruk kan worden verkregen van het richtend effect van de ethoxygroep, samen met dat van het ringstikstofatoom. Daarbij dient rekening gehouden te worden met het feit dat zowel ammoniak als amide-ionen kunnen adderen. Vooral bij 2,4-didehydropyridinederivaten treedt bij lagere concentratie van amide-ionen waarschijnlijk de additie van ammoniak op de voorgrond en deze is specifieker dan die van het amide-ion, dus voornamelijk op de 2-plaats. Hierdoor is bij lage concentratie aan amide-ionen het optreden van genoemd intermediair vooral bij de aminering van (1) moeilijk te onderkennen door het ontbreken van het 4-aminoderivaat. (De concentratie aan amide-ionen bedroeg in de omzettingen van (2)–(5): 0,25–0,30 mol/l en van (1): 3,0 mol/l).



Schema 7.1.

7.2. Resultaten

De resultaten verkregen in *tert*-butoxyleringsreacties van enige broomethoxypyridinen in DMSO in aanwezigheid van thiofenoxide gedurende 1,5 uur op 90°C zijn samengevat in tabel 15. De reacties werden uitgevoerd volgens de werkwijze beschreven in 2.1.2.1..

TABEL 15. Inwerking van kalium-*tert*-butoxide en kaliumthiofenoxide op enige broomethoxypyridinen (10 mmol) in DMSO (40 ml) bij 90°C gedurende 1,5 uur.

Substraat	Reactiecondities			Reactieprodukten (% berekend op de hoeveelheid substraat)					
pyridinederivaten	molen kalium-*tert*-butoxide per mol substraat	molen kalium-thiofenoxide per mol substraat	onveranderd substraat	3-ethoxy-2-(fenylthio)-pyridine (6)	2-ethoxy-6-(fenylthio)-pyridine (7)	2-ethoxy-3-(fenylthio)-pyridine (8)	2-ethoxy-4-(fenylthio)-pyridine (9)	3-ethoxy-5-(fenylthio)-pyridine (10)	overige produkten
2-Br-3-OC_2H_5 (1)[a]	2,5	4,1	–	18–22	–	–	–	–	+[b]
2-Br-6-OC_2H_5 (2)	1,5	4,0	–	–	19–23	–	–	–	+[c]
3-Br-2-OC_2H_5 (3)	1,5	4,0	–	–	–	6–10	60–64	–	+[d]
3-Br-5-OC_2H_5 (4)	1,6	4,1	–	–	–	–	–	64–68	+[e]
4-Br-2-OC_2H_5 (5)	1,6	4,0	–	–	–	5–9	65–69	–	+[f]

[a] Substraat (1) werd in de vorm van het broomwaterstofzure zout toegevoegd (ingezet werd 5 mmol in 25 ml DMSO).
Aangetoond en eventueel geïsoleerd werden de volgende hydroxyderivaten:
[b] Uit (1): 2-broom-3-hydroxypyridine (15) (2–5%); 3-ethoxy-2-hydroxypyridine (16) (4–7%).
[c] Uit (2): Een mengsel van 2-broom-6-hydroxypyridine (17) en 2-ethoxy-6-hydroxypyridine (18) (< 2% totaal).
[d] Uit (3): (zie de produkten uit (5)): (19) (0–3%); (20) (4–6%).
[e] Uit (4): 3-(fenylthio)-5-hydroxypyridine (24) (4–7%); 3-ethoxy-5-hydroxy-4-(methylthio)pyridine (23) (6–10%) en sporen 3-ethoxy-5-hydroxypyridine (25).
[f] Uit (5): 2-ethoxy-4-hydroxy-3-(methylthio)pyridine (19) (0–3%); 2-ethoxy-4-hydroxypyridine (20) (4–6%) en een mengsel van 4-(fenylthio)-2-hydroxypyridine (22) en 4-broom-2-hydroxypyridine (21).
De opbrengsten aan *tert*-butoxyethoxypyridinen, die vooral uit (1) en (2) relatief hoog zullen liggen, zijn niet bepaald. Verder is het niet onmogelijk dat ook dihydroxypyridinen zijn gevormd.

7.3. Discussie

7.3.1. *Algemene opmerkingen*

Beschouwing van de resultaten vermeld in tabel 15 leert dat er een opvallend verschil bestaat in de opbrengsten aan ethoxy(fenylthio)pyridinen wanneer er sprake kan zijn van de vorming van een 3,4-didehydropyridinederivaat dan wel wanneer een reactieverloop volgens een 2,4-didehydropyridinederivaat kan zijn opgetreden.

Een sterke aanwijzing tot een reactieverloop volgens het EA-mechanisme wordt verkregen uit de reacties van 3-broom-2-ethoxypyridine (3) en 4-broom-2-ethoxypyridine (5), omdat in beide reacties nagenoeg dezelfde hoeveelheden 2-ethoxy-3-(fenylthio)pyridine (8) en 2-ethoxy-4-(fenylthio)pyridine (9) werden verkregen, ondanks de mogelijkheid voor (5), vanwege de gunstige plaats van het broomatoom, om in een concurrerende AE-reactie met thiofenoxide te worden omgezet. De hierbij optredende afwijking van de ongeveer gelijke additie van thiofenoxide aan C_3 en C_4 van 3,4-didehydropyridine, dat wordt gevormd uitgaande van 3-broompyridine onder vergelijkbare reactiecondities, wordt veroorzaakt door het richtend effect van de ethoxygroep, die het effect van het ringstikstofatoom versterkt.

Uitgaande van 3-broom-5-ethoxypyridine (4) werd slechts 3-ethoxy-5-(fenylthio)pyridine (10) gevormd in een opbrengst, vergelijkbaar met die verkregen bij de omzettingen van (3) en (5). Gezien de plaats van het broomatoom in (3) en (4) en het feit dat thiofenoxide in de reactie van (5) blijkbaar niet sterk concurreert met het EA-proces door reactie volgens het AE-mechanisme, kan geconcludeerd worden dat in zeer belangrijke mate, zo niet volledig, reactieverloop volgens het EA-mechanisme is opgetreden.

Anders ligt dit bij de omzettingen van de beide 2-broomverbindingen (1) en (2). Het vermoeden rijst hierbij dat géén belangrijke bijdrage wordt geleverd door EA-processen, daar op de 2-plaats een AE-reactie met thiofenoxide mogelijk is, terwijl de verkregen opbrengsten aan respectievelijk 3-ethoxy-2-(fenylthio)- en 2-ethoxy-6-(fenylthio)pyridine ((6) en (7)) aan de lage kant zijn. Naast de tot nu toe vermelde ethoxy(fenylthio)pyridinen werden ongetwijfeld *tert*-butoxyethoxypyridinen gevormd, welke echter vanwege het oriënterende karakter van dit onderzoek niet werden geanalyseerd. Wel werd gezocht naar zwavelhoudende hydroxypyridinen, omdat verondersteld werd dat de ethoxygroep in de gebruikte substraten voor een deel zou ontleden door dealkylering o.i.v. base. Daarbij werden ook andere gesubstitueerde hydroxypyridinen geïsoleerd; de verschillende verbindingen, (15)-(25), zijn vermeld in tabel 15. Speciaal wordt gewezen op de derivaten (19) en (23), ontstaan door additie van DMSO aan respectievelijk 2-ethoxy-3,4-didehydropyridine (14) en 5-ethoxy-3,4-didehydropydirine (13), daarmede een extra ondersteuning gevend voor het optreden van deze intermediairen.

Uit de resultaten van de omzetting van (1) en (2) kan pas een conclusie getrokken worden over het optreden van didehydropyridinen als bekend is in welke mate thiofenoxide alléén met de substraten kan reageren en een indruk

verkregen is over de stabiliteit van de verschillende reactieprodukten. In de volgende paragraaf (7.3.2.) wordt hierop nader ingegaan bij de bespreking van de vormingswijze van hoofd- en bijprodukten, terwijl daarna in 7.3.3. uitvoeriger ingegaan wordt op het reactieverloop als functie van de plaats van het broomatoom en de ethoxygroep.

7.3.2. *Vormingswijze van hoofd- en bijprodukten*

In ons oriënterend onderzoek is in de eerste plaats gezocht naar zwavelhoudende reactieprodukten: de in ether oplosbare verbindingen, te weten de ethoxy(fenylthio)pyridinen, terwijl alle in water achterblijvende verbindingen op de bekende wijze werden geïsoleerd, gescheiden en geïdentificeerd (zie 2.1.1.2. en 2.1.2.2.). De verbindingen zijn ontstaan door dealkylering van de ethoxy- of *tert*-butoxygroep, hetzij beide, of door afvangen met DMSO. De in ether oplosbare *tert*-butoxyethoxypyridinen werden dus niet geanalyseerd; de vorming van deze verbindingen vindt grotendeels analoog plaats aan die van de (fenylthio)pyridinen, namelijk door additie aan didehydropyridinederivaten en door AE-reacties.

7.3.2.1. Al dan niet overgaan van *tert*-butoxyethoxypyridinen in ethoxy(fenylthio)pyridinen, eventueel in een reversibele reactie

Er zijn géén experimenten uitgevoerd met *tert*-butoxyethoxypyridinen onder omstandigheden van de competitiereacties, maar gezien de algemene ervaring tot nu toe opgedaan, lijkt het onwaarschijnlijk dat de *tert*-butoxygroep in genoemde derivaten vervangen kan worden door de (fenylthio)groep. Dealkylering blijft wel een reële mogelijkheid en dat geldt ook voor de ethoxygroep.

Overgang van een (fenylthio)groep op een 3-plaats in een *tert*-butoxygroep is onmogelijk; hetzelfde proces, maar dan op de 2- en 4-plaats kan waarschijnlijk wel optreden, doch zal van weinig betekenis zijn gezien de hoge opbrengsten aan (9), uit (3) en (5) gevormd, waarbij de opbrengst aan (9) even hoog is als die aan (10) verkregen uit (4). Bovendien is, volgens de ervaring bij het in hoofdstuk 4 beschreven onderzoek opgedaan, de stabiliteit van (fenylthio)pyridinen onder omstandigheden voor de *tert*-butoxyleringsreacties in aanwezigheid van thiofenoxide groot.

Tenslotte zij hier vermeld dat nauwelijks aanwijzingen werden verkregen voor de substitutie van de ethoxygroep door *tert*-butoxide.

7.3.2.2. Vorming van ethoxy(fenylthio)pyridinen uit broomethoxypyridinen door inwerking van thiofenoxide

De resultaten van de reacties van alle in het competitieonderzoek gebruikte broomethoxypyridinen met alléén kaliumthiofenoxide zijn vermeld in tabel 16. De experimenten werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.5.1..

De resultaten zijn volgens verwachting: nauwelijks substitutie van op de voor AE-reacties weinig toegankelijke 3-plaats aanwezige broom en een redelijke omzetting op de 2-plaats, terwijl het 4-broomderivaat volledig werd omge-

TABEL 16. Inwerking van kaliumthiofenoxide op enige broomethoxypyridinen (10 mmol) in DMSO (40 ml) bij 90 °C gedurende 1,5 uur.

Substraat	Reactiecondities		Reactieprodukten (% berekend op de hoeveelheid substraat)	
pyridinederivaten	molen kaliumthiofenoxide per mol substraat	onveranderd substraat	ethoxy(fenylthio)pyridinen	
2-Br-3-OC_2H_5 (1)[a]	4,9	n.b.	38–42	3-OC_2H_5-2-SC_6H_5 (6)
2-Br-6-OC_2H_5 (2)	4,1	61–65	32–36	2-OC_2H_5-6-SC_6H_5 (7)
3-Br-2-OC_2H_5 (3)	4,0	~100	(+)	2-OC_2H_5-3-SC_6H_5 (8)
3-Br-5-OC_2H_5 (4)	4,0	n.b.	2–5	3-OC_2H_5-5-SC_6H_5 (10)
4-Br-2-OC_2H_5 (5)	4,1	–	~100[b]	2-OC_2H_5-4-SC_6H_5 (9)

n.b.: Opbrengst werd niet bepaald.
[a] Substraat (1) werd toegevoegd in de vorm van het broomwaterstofzure zout (ingezet werd 5 mmol in 20 ml DMSO).
[b] Opbrengst werd geschat.

zet. In deze laatste reactie was opbrengstbepaling met behulp van GLC niet mogelijk, doordat grote hoeveelheden difenyldisulfide aanwezig waren en de analyse stoorden. In een aantal gevallen werd tevens de hoeveelheid uitgangsmateriaal bepaald, waaruit blijkt dat de broomethoxypyridinen onder de gekozen reactiecondities niet dealkyleren. Opgemerkt zij dat thioethoxide in DMF wel ethersplitsing kan veroorzaken (FEUTRILL en MIRRINGTON, 1970).

7.3.3. *Reactieverloop in zijn afhankelijkheid van de plaats van broomatoom en ethoxygroep*

Uit het voorafgaande kan nu geconcludeerd worden dat 3-broom-5-ethoxypyridine (4) volledig wordt omgezet via 5-ethoxy-3,4-didehydropyridine (13). Opvallend zijn daarbij twee waarnemingen: het relatief hoge percentage additie van DMSO aan (13) en het sterk richtend effect van de ethoxygroep op de additie van thiofenoxide. Dit is des te opmerkelijker als men bedenkt dat thiofenoxide zo sterk nucleofiel is dat de additieverhouding aan 3,4-didehydropyridine nadert tot 1:1, d.w.z. er bestaat nauwelijks voorkeur voor additie aan C_3 of C_4 ondanks de invloed van het N-atoom. De op de 5-plaats voorkomende ethoxygroep, tussen welke en het ringstikstofatoom geen mesomere wisselwerking bestaat, overheerst dus niet alleen het richtend effect van het stikstofatoom volledig, maar richt ook de additie van het doorgaans weinig specifiek adderende thiofenoxide volledig naar de *meta*-plaats t.o.v. de ethoxygroep.

Het reactieverloop in de omzettingen van 3-broom-2-ethoxypyridine (3) en 4-broom-2-ethoxypyridine (5) kan ook voor 100% volgens het EA-mechanisme gedacht worden, zeker uitgaande van (3), terwijl uitgaande van (5) wellicht een geringe bijdrage van een AE-reactie door thiofenoxide en *tert*-butoxide wordt geleverd. Opgemerkt zij dat de bijdrage van de AE-reactie geringer is dan in de omzetting van 4-broompyridine werd gevonden (hoofdstuk 4), o.m. als gevolg

van de mesomere wisselwerking van ethoxygroep en ringstikstofatoom. Door dezelfde wisselwerking is het richtend effect van ethoxygroep en ringstikstofatoom naar de *meta*-(=4-)plaats niet zo sterk, dat uitsluitend eenzijdige additie plaatsvindt, waartoe de ethoxygroep op de 5-plaats in staat is. Het additieprodukt van DMSO geeft ook hier een goede aanvulling op de bewijsvoering voor het optreden van 2-ethoxy-3,4-didehydropyridine (14). Opmerkelijk is bij vergelijking van de additie aan (14) van amide/ammoniak en thiofenoxide, dat de laatste duidelijk iets minder specifiek verloopt.

Anders ligt het bij de beide 2-broomderivaten. De neiging van het broomatoom om samen met waterstof af te splitsen onder vorming van een 2,4-didehydropyridine wordt verworpen op grond van de lage opbrengsten aan ethoxy(fenylthio)pyridinen, zeker in het licht van de goede reactiemogelijkheden van 2-broom-3-ethoxypyridine (1) en 2-broom-6-ethoxypyridine (2) met alléén thiofenoxide. Bovendien werd géén enkele aanwijzing verkregen voor de vorming van 4-gesubstitueerde vangprodukten. De opbrengsten aan ethoxy-(fenylthio)pyridinen uit (1) en (2) beschouwend in vergelijking met die aan 2-(fenylthio)pyridine uit 2-broompyridine, onder vergelijkbare condities, verkregen, mag geconcludeerd worden dat de substraten (1) en (2) 'harder' zijn dan 2-broompyridine en daardoor in mindere mate reageren met het 'zachte' thiofenoxide.

7.4. Experimenteel gedeelte

7.4.1. tert-*Butoxylering van enige broomethoxypyridinen in DMSO in aanwezigheid van thiofenoxide*

7.4.1.1. Uitvoering

De *tert*-butoxyleringen van 2-broom-3- en 2-broom-6-ethoxy-, 3-broom-2- en 3-broom-5-ethoxy- en 4-broom-2-ethoxypyridine ((1)–(5)) in DMSO in aanwezigheid van kaliumthiofenoxide werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.2.1. en de verkregen reactiemengsels werden opgewerkt zoals beschreven in 2.1.2.2.. Zowel gegevens ter aanvulling van het algemene voorschrift als afwijkingen daarvan zijn in tabel 15 vermeld.

7.4.1.2. Analyse

GLC-analyses van de etherextracten van de reactiemengsels van de competitiereacties van (1)–(5) werden uitgevoerd op kolommen met FFAP als stationaire fase (K 200, 200D en 200F) op 215 °C met 2-fenoxy- of 3-(fenylthio)pyridine als marker. Voorbeeld: relatieve retentietijden t.o.v. 2-fenoxypyridine (=1,0): 2-ethoxy-6-(fenylthio)pyridine (7) 2,6; 2-ethoxy-3-(fenylthio)pyridine (8) 2,6 en 2-ethoxy-4-(fenylthio)pyridine (9) 3,3 en relatieve retentietijden van de overige reactieprodukten t.o.v. 3-(fenylthio)pyridine (=1,0): 3-ethoxy-5-(fenylthio)-pyridine (10) 2,6 en 3-ethoxy-2-(fenylthio)pyridine (6) 3,0. Verder werd K 240 gebruikt. Aangetoond werd dat difenyldisulfide de bepalingen niet heeft gestoord en dat de substraten volledig werden omgezet. (Difenyldisulfide komt bij aanwezigheid in kleine hoeveelheden in de reactiemengsels niet meer van de kolommen en vervuilt deze sterk). De opbrengsten zijn vermeld in tabel 15.

DLC-analyses van de in water oplosbare reactieprodukten van de *tert*-butoxyleringen van (1)–(5) werden uitgevoerd met silicagel als stationaire fase, terwijl verschillende loopvloeistof-

fen werden gebruikt, afhankelijk van de samenstelling van het reactiemengsel. Geïsoleerd konden worden uit de banden met de aangegeven R_f-waarden de volgende stoffen, die op grond van hun massaspectra geïdentificeerd werden.

Uit (1): R_f-waarden: 0,88 en 0,72 (ethanol als loopvloeistof): 2-broom-3-hydroxypyridine (15) met m/e 175, 173 (M; bevat broom) en 3-ethoxy-2-hydroxypyridine (16) met m/e 139 (M), m/e 124 ($M-CH_3$) en m/e 111 ($M-C_2H_4$).

Uit (2): R_f-waarde: 0,87 (methanol): een mengsel van 2-broom-6-hydroxypyridine (17) met m/e 175, 173 (M; bevat broom) en 2-ethoxy-6-hydroxypyridine (18) met m/e 139 (M), m/e 124 ($M-CH_3$) en m/e 111 ($M-C_2H_4$).

Uit (3): Gevonden: (19) en (20); zie de produkten uit (5).

Uit (4): R_f-waarden: 0,80, 0,62 en 0,28 (ethylacetaat): 3-(fenylthio)-5-hydroxypyridine (24) met m/e 203 (M; zwavelhoudend) en m/e 110; 3-ethoxy-5-hydroxy-4-(methylthio)pyridine (23) met m/e 185 (M; zwavelhoudend), m/e 157 ($M-C_2H_4$); sporen 3-ethoxy-5-hydroxypyridine (25) met m/e 139 (M), m/e 124 ($M-CH_3$) en m/e 111 ($M-C_2H_4$).

Uit (5): R_f-waarden: 0,86, 0,39 en 0,17 (ethylacetaat): 2-ethoxy-4-hydroxy-3-(methylthio)-pyridine (19) met m/e 185 (M; zwavelhoudend), m/e 170 ($M-CH_3$) en m/e 157 ($M-C_2H_4$); 2-ethoxy-4-hydroxypyridine (20) met m/e 139 (M), m/e 124 ($M-CH_3$) en m/e 111 ($M-C_2H_4$) en 4-broom-2-hydroxypyridine (21) met m/e 175, 173 (M; bevat broom).

De opbrengsten zijn vermeld in tabel 15. De betreffende stoffen waren veelal in te geringe hoeveelheden aanwezig voor verdere zuivering en meer gedetailleerde identificatie.

7.4.2. *Reactieprodukten*

3-Ethoxy-2-(fenylthio)pyridine (6): Synthese uit 2-broom-3-ethoxypyridine (1). Afgescheiden op K 200 (215 °C). Het IR-spectrum was identiek met dat van een authentiek preparaat.

2-Ethoxy-6-(fenylthio)pyridine (7): Synthese uit 2-broom-6-ethoxypyridine (2). Afgescheiden op K 200 (215 °C). PMR- en IR-spectra waren identiek met die van een authentiek preparaat.

2-Ethoxy-3-(fenylthio)pyridine (8): Synthese uit 3-broom-2-ethoxypyridine (3). Afgescheiden met DLC op silicagel en benzeen als loopvloeistof. PMR- en IR-spectra waren identiek met die van een authentiek preparaat.

2-Ethoxy-4-(fenylthio)pyridine (9): Synthese als van (8), evenals scheiding en identificatie.

3-Ethoxy-5-(fenylthio)pyridine (10): Synthese uit 3-broom-5-ethoxypyridine (4). Afgescheiden met DLC op silicagel en benzeen/ethylacetaat (4:1) als loopvloeistof. R_f-waarde identiek met die van een authentiek preparaat (uit (4) door reactie met thiofenoxide in ethanol). Het PMR-spectrum bevestigde de structuur van (10).

3-Ethoxy-5-hydroxy-4-(methylthio)pyridine (23): Synthese uit (4). Afgescheiden met DLC op silicagel en ethylacetaat als loopvloeistof. Smpt.: 118–120 °C (uit petroleumether (80–100)). Het IR-spectrum bevestigde de plaats van de hydroxygroep (géén pyridonstructuur). PMR-spectrum ($CDCl_3$): δ 8,03, s, 1H (H_6); δ 7,83, s, 1H (H_2); δ 2,45, s, 3H (methylgroep) en δ 4,20, q, 2H; δ 1,52, t, 3H (ethylgroep).

3-(Fenylthio)-5-hydroxypyridine (24). Synthese uit (4). Afgescheiden met DLC op silicagel en ethylacetaat als loopvloeistof. Smpt.: 145,5–146,0 °C (uit petroleumether (80–100)/benzeen (3:1)). Het PMR-spectrum bevestigde de structuur van (24).

2-Ethoxy-4-hydroxypyridine (20). Synthese uit (3) en (5). Afgescheiden met DLC op silicagel en ethylacetaat als loopvloeistof. Het PMR-spectrum bevestigde de structuur van (20). Het IR-spectrum vertoonde een zware band tussen 1590–1650 cm^{-1} (pyridonstructuur).

De overige hydroxyverbindingen zijn niet verder opgewerkt.

7.4.3. *Inwerking van kaliumthiofenoxide in DMSO op enige broomethoxypyridinen*

De reacties van de broomethoxypyridinen (1)–(5) in DMSO met kaliumthiofenoxide werden uitgevoerd zoals beschreven in 2.1.5.1. en de verkregen reactiemengsels werden opgewerkt zoals beschreven in 2.1.5.2.. Zowel gegevens ter aanvulling van het algemene voorschrift als afwijkingen daarvan zijn in tabel 16 vermeld.

GLC-analyses van de etherextracten van de reactiemengsels van de inwerking van kaliumthiofenoxide op (1)-(5) werden uitgevoerd zoals in 7.4.1.2. beschreven. De hoeveelheden onomgezet (2) en (3) werden op dezelfde soort kolom bepaald bij 150 °C, met als marker respectievelijk 2-broompyridine (relatieve rententietijden: marker 1,0 en (2) 1,26) en 3-broom-5-ethoxypyridine (5) (relatieve retentietijden: (5) 1,0 en (3) 2,2).

De opbrengsten zijn vermeld in tabel 16.

7.4.4. *Synthese van de uitgangs- en referentieverbindingen*

7.4.4.1. Synthese van de uitgangsverbindingen

2-Broom-3-ethoxypyridine (1) werd bereid uit 3-ethoxy-2-nitropyridine (DEN HERTOG e.a., 1949). Als hydrobromide; smpt.: 185–188 °C, onder ontleding (uit ethanol).

2-Broom-6-ethoxypyridine (2) werd bereid uit 2,6-dibroompyridine (VAN DER PLAS e.a., 1965). Kpt.: 105,5–107,5/25 mm; n_D^{20} 1,544.

3-Broom-2-ethoxypyridine (3) werd bereid uit 3-broom-2-chloorpyridine, als voor de omzetting van 2,3-dibroompyridine (DEN HERTOG en DE BRUYN, 1951). Kpt.: 103–106 °C/17 mm; n_D^{20} 1,547.

3-Broom-5-ethoxypyridine (4) werd bereid uit 3,5-dibroompyridine (volgens een gewijzigd voorschrift). De reactie werd uitgevoerd met 12,0 g 3,5-dibroompyridine (50,4 mmol) en 12,0 g natriumhydroxide in 75 ml ethanol door verwarming onder terugvloeikoeling gedurende tenminste vier dagen. Daarna werd de ethanol zoveel mogelijk afgedestilleerd, water toegevoegd en gedestilleerd met stoom. Verkregen werd, na de gebruikelijke opwerkingsprocedure, een olie die gezuiverd werd door destillatie onder vacuum. Kpt.: 110,5-112,5 °C/12 mm; n_D^{20} 1,556.

4-Broom-2-ethoxypyridine (5) werd bereid uit 2,4-dibroompyridine (volgens een gewijzigd voorschrift). De reactie werd uitgevoerd met 23,0 g 2,4-dibroompyridine (97 mmol) en 98 mmol vast natriumethoxide (bereid uit 2,26 g natrium en abs. ethanol) door verwarming op 140 °C gedurende 5 uur. Na afkoelen werd ijswater toegevoegd en gedestilleerd met stoom. Stoomdestillaat op gebruikelijke wijze opgewerkt. Het verkregen produkt is gezuiverd met preparatieve GLC op K 226 (180 °C). Verkregen werd 10,6 g (5) (opbrengst: 54 %); n_D^{20} 1,540.

7.4.4.2. Synthese van de referentieverbindingen

3-Ethoxy-2-(fenylthio)pyridine (6) werd bereid uit (1) volgens de methode beschreven in 2.1.5.1. en opgewerkt zoals beschreven in 2.1.5.2.. De reactie werd uitgevoerd met 5,63 g (1) (19,9 mmol), 102,6 mmol *tert*-butoxide (bereid uit 4,0 g kalium en *tert*-butylalcohol) en 12,2 g thiofenol (111,0 mmol) in 75 ml DMSO gedurende 5 uur op 90 °C. Het residu van het etherextract werd onderworpen aan een voordestillatie; tot max. 160 °C badtemperatuur bij 15 mm. Het residu werd met kolomchromatografie op silicagel gescheiden van difenyldisulfide door toepassing van gradiëntelutie met tetra/benzeen/ethylacetaat als respectievelijke loopvloeistoffen. De opgevangen fractie met (6) werd opgewerkt en leverde 2,7 g zuiver (6) (opbrengst: 59 %). Kpt.: 158,5–160,0 °C/0,9 mm. Smpt.: 105,5–106,5 °C (uit petroleumether (40–60)).

2-Ethoxy-6-(fenylthio)pyridine (7) werd bereid uit (2) volgens het voorschrift voor (6) beschreven. De reactie werd uitgevoerd met 6,0 g (2) (29,7 mmol), 119 mmol *tert*-butoxide (bereid uit 4,7 g kalium en *tert*-butylalcohol) en 14,4 g thiofenol (130 mmol) in 120 ml DMSO gedurende 5 uur op 90 °C. De voordestillatie leverde ~ 25 % uitgangsmateriaal terug. Verdere zuivering als voor (6), uitgaande van 4,7 g 'ruw' (7). Uiteindelijk verkregen: 2,46 g (7) (opbrengst: 39 %). Kpt.: 137,5–138,5 °C/1,5 mm; n_D^{20} 1,605.

2-Ethoxy-3-(fenylthio)pyridine (8) werd bereid uit 2-ethoxy-3-joodpyridine volgens het voorschrift voor de synthese van 3-(fenylthio)pyridine (zie 4.4.6.2.). De reactie werd uitgevoerd met 5,6 g substraat (22,5 mmol), 38,7 mmol natriumethoxide (uit 0,89 g natrium en 45 ml abs. ethanol) en 11 ml thiofenol. Opwerking als voor (6) leverde 0,96 g zuiver (8) (opbrengst: 18 %). Kpt.: 133,0–133,7 °C/0,9 mm; n_D^{20} 1,609.

2-Ethoxy-4-(fenylthio)pyridine (9) werd bereid uit (5) volgens het voorschrift gevolgd voor (6). De reactie werd uitgevoerd met 4,0 g (5) (19,8 mmol), 81,8 mmol *tert*-butoxide (bereid uit 3,2 g kalium en *tert*-butylalcohol) en 9,8 g thiofenol (89,3 mmol) in 80 ml DMSO gedurende 1,5 uur op 90°C. Verkregen werd 3,2 g (9) (opbrengst: 70%). Kpt.: 137,5–138,0°C/0,9 mm; n_D^{20} 1,604.

3-Ethoxy-5-(fenylthio)pyridine (10) werd bereid uit (4) aanvankelijk volgens de methode gebruikt voor de synthese van (8). De opbrengst is dan laag. Daarna is het reactieprodukt van (4) met *tert*-butoxide en thiofenoxide in DMSO (zie tabel 15) opgewerkt. Onder die condities is dus ~ 65% te verkrijgen aan (10), overigens nog niet in gezuiverde vorm. Daartoe werd preparatieve DLC op silicagel met benzeen/ethylacetaat (4:1) als loopvloeistof toegepast. Geïsoleerd werd 0,85 g (10), uit 2,0 g (4) (10,0 mmol) gevormd (opbrengst: 37%). Kpt.: 126,0–126,5°C/0,3 mm; n_D^{20} 1,606.

8. VERGELIJKING VAN DE INWERKING VAN KALIUM-*TERT*-BUTOXIDE OP HALOGEENPYRIDINEN MET DIE VAN ANDERE BASEN

In dit hoofdstuk worden uit het hier beschreven onderzoek verkregen resultaten vergeleken met die van reacties van dezelfde substraten met andere basen en wel met kaliumamide in vloeibare ammoniak, lithiumpiperidide en piperidine in ether en kaliumthiofenoxide in DMSO.

8.1. Basische en nucleofiele eigenschappen van de verschillende reagentia

De pK_a-waarde van ammoniak (bij –33 °C) bedraagt 34, die van *tert*-butylalcohol in DMSO ~29, waarbij uit dit oplosmiddel, dat een pK_a-waarde heeft van ~33, ook enige procenten methylsulfinylcarbanion worden gevormd. Daar de pK_a-waarde van piperidine hoger ligt dan die van ammoniak, zijn de beide stikstofhoudende basen dus aanzienlijk basischer dan *tert*-butoxide in DMSO. Dit uit zich bijv. in de omzettingssnelheid van 3-broompyridine. Aminering met een 0,065N oplossing in vloeibare ammoniak, waarin 4 equiv. kaliumamide, verloopt bij –70 °C volledig binnen 1,5 min (verg. Den Hertog e.a. (1974)), terwijl *tert*-butoxylering in DMSO met dezelfde overmaat base, maar een hogere concentratie aan base (1,0N) in dezelfde tijd eerst bij verwarming op 90 °C 98 % conversie van het substraat oplevert. De pK_a-waarde voor thiofenol in DMSO zal ~11 bedragen, zodat de basische eigenschappen sterk afsteken tegen die van de overige reagentia.

Van de beide stikstofhoudende basen is het piperidide-ion niet alleen sterker basisch dan het amide-ion, maar ook veel nucleofieler. Dit manifesteert zich o.a. daarin dat het piperidide-ion ook addeert aan koolstofatomen in het pyridineringsysteem, die niet door aanhechting van halogeen rechtstreeks zijn geactiveerd en dan niet alleen aan C_4 en C_2 (C_6) maar ook aan C_3. Kaliumamide reageert echter, meer dan lithiumpiperidide, in een protisch oplosmiddel, terwijl daarnaast ook de metaal-stikstofbinding van andere aard is.

Van het *tert*-butoxide-ion en in mindere mate het thiofenoxide-ion wordt door gebruik van het aprotische oplosmiddel DMSO de basiciteit versterkt en het nucleofiele karakter van beide ionen verhoogd.

8.2. Reacties van halogeenpyridinen met 'sterke' basen

De inleidende stappen van de meest interessante processen nl. die welke optreden bij inwerking van kalium-*tert*-butoxide in DMSO, kaliumthiofenoxide in DMSO, kaliumamide in vloeibare ammoniak en lithiumpiperidide in etherische

ethoxy-2,4-didehydropyridinen wordt niet verwezenlijkt door inwerking van kalium-*tert*-butoxide, maar door het minder nucleofiele en sterker basische kaliumamide (BOER en DEN HERTOG, 1969; BOER, diss. 1973).

Beide 2-broomethoxypyridinen geven met eerstgenoemde base in eerste instantie volgens het AE-mechanisme 2-*tert*-butoxyethoxypyridinen.

8.2.2. *Competitie bij inwerking van twee verschillende basen op halogeenpyridinen*

Hierover is, behalve de resultaten in ons onderzoek (zie hoofdstuk 4 en 7) slechts het volgende bekend.

Het 3-broompyridine reageert met een mengsel van kaliumamide en kaliumthiofenoxide (mol. verhouding 1:2:4; z.g. 'overpersproef') in ammoniak onder vorming van ~30% 3- en 4-(fenylthio)pyridine naast 55–60% 3- en 4-aminopyridine, terwijl bij de *tert*-butoxylering in aanwezigheid van thiofenoxide vrijwel uitsluitend 3- en 4-(fenylthio)pyridine en nagenoeg geen *tert*-butoxypyridinen ontstaan. Bij de additie aan het zachte, als intermediair gevormde 3,4-didehydropyridine weet het minder nucleofiele amide-ion zich beter te handhaven naast het thiofenoxide-ion dan het hardere *tert*-butoxide-ion. Een dergelijke tegenstelling laat zich ook vaststellen bij de reactie van 4-broompyridine met respectievelijk kaliumamide en kalium-*tert*-butoxide in aanwezigheid van thiofenoxide (mol. verhouding substraat: kaliumamide: thiofenoxide 1:3:8). Bij de amination ontstaat ongeveer 50% 3- en 4-(fenylthio)pyridine naast 35–45% 3- en 4-aminopyridine. Ook bij de competitie tijdens additie van amide en thiofenoxide (mol. verhouding substraat: kaliumamide: thiofenoxide 1:3:8) aan 6-ethoxy-2,4-didehydropyridine ontstaat naast 22–27% ethoxy(fenylthio)pyridinen 58–64% aminoethoxypyridinen (voor de competitiereacties met kaliumamide en kaliumthiofenoxide zie BOER, diss. 1973).

8.2.3. *'Additieverhouding' aan de drievoudige binding*

Afgaande op de additieverhoudingen van de verschillende basen aan de drievoudige binding, zoals vermeld in tabel 18, kunnen 2 groepen van nucleofielen onderscheiden worden: piperidide- en thiofenoxide-ionen adderen met een uiterst geringe voorkeur aan C_4 t.o.v. C_3, daarmede de mogelijke invloed van het stikstofatoom op de additie volledig negerend, terwijl amide- en *tert*-butoxide-ionen in de additiereactie zich als minder nucleofiele reagentia voordoen door een uitgesproken voorkeur voor additie aan C_4 t.o.v. C_3.

De additie aan de drievoudige band is sterk afhankelijk van het medium: thiofenoxide addeert in vloeibare ammoniak specifieker aan 3,4-didehydropyridine dan in DMSO (zie tabel 18).

Ook de additie in DMSO van thiofenoxide aan didehydropyridinen, in de kern waarvan een sterk richtende groep als bijv. ethoxyl voorkomt, verloopt niet a-specifiek.

TABEL 18. Relatieve snelheden additie nucleofiel aan de koolstofatomen van de extra binding van didehydropyridinen, optredend in reacties van broomethoxypyridinen.

Substraat	Didehydro-verbinding	Verhouding van de isomeren, verkregen door additie aan ethoxydidehydropyridinen ontstaan door inwerking van				
pyridinederivaten		kalium-*tert*-butoxide in DMSO		kaliumamide in vloeibare ammoniak		lithiumpiperidide en piperidine in ether
		add. van *tert*-butoxide	add. van thio-fenoxide	add. van amide/ ammoniak	add. van thio-fenoxide	add. van piperidide/ piperidine
3-broom	3,4-	~1:2	~1:1	1:2	1:1[a]	1:1,1
3-broom-2-ethoxy	3,4-	n.b.	~1:8	~1:30	–	–
4-broom-2-ethoxy	3,4-	n.b.	~1:10	~1:65	–	–
3-broom-5-ethoxy	3,4-	n.b.	1:0	1:0	–	–
2-broom-6-ethoxy	2,4-	–	–	4,6:1	6:1	–

[a] Dit betreft een z.g. 'overpersproef' (BOER, diss. 1973); 4-(fenylthio)pyridine kan in het reactiemilieu ontleden.
n.b.: Verhouding werd niet bepaald.

8.3. VERGELIJKING VAN DE INWERKING VAN KALIUM-*tert*-BUTOXIDE EN KALIUMHYDROXIDE OP HALOGEENPYRIDINEN

Inwerking van het zwak basische kaliumhydroxide in water op halogeenpyridinen geeft resultaten, die lijken op de door ons verkregen resultaten in de *tert*-butoxyleringen van genoemde substraten in *tert*-butylalcohol (ZOLTEWICZ en SALE, 1971).

Het beschikbare materiaal is echter minder volledig en de methode volgens welke de hydroxyleringen zijn uitgevoerd, belemmert het trekken van nauwkeurige conclusies over de mechanismen.

Het volgende staat echter wel vast. Op de 2- en 4-plaatsen, die voor AE-reacties meer geschikt zijn dan de 3-plaats, treedt met kaliumhydroxide uitsluitend reactie op volgens dit mechanisme (bij de *tert*-butoxyleringen in DMSO van 4-gesubstitueerde verbindingen gedeeltelijk EA). Op de 3-plaats verlopen AE- en EA-processen naast elkaar, ook bij 3-broompyridine, dat bij de *tert*-butoxylering waarschijnlijk alleen volgens het EA-mechanisme reageert.

9. SUMMARY

In this thesis an orientating investigation is described as a first contribution to the knowledge of the reactivities of monohalogenopyridines towards potassium *tert*-butoxide in dimethyl sulfoxide (DMSO) and *tert*-butylalcohol. It is connected with extensive studies carried out to date on the behaviour of halogeno-azahetarenes in other strongly basic media, especially potassium amide in liquid ammonia and lithium piperidide and piperidine in ether.

As an introduction a survey is given of mechanisms occurring in reactions of halogenoarenes with hydroxide and alkoxides. Furthermore the physical properties and the most important chemical reactions of the solvent DMSO, to be expected in our investigation, are discussed. Special attention is paid to reactions of the anion of DMSO and of nucleophiles formed from its thermal decomposition, with halogenoarenes and other aromatic compounds (Chapter 1).

Various procedures used for carrying out reactions and the analytical methods are described in detail (Chapter 2).

Results are given of experiments on *tert*-butoxylations of 3- and 4-halogenopyridines in DMSO.

3-Fluoropyridine yields 3-*tert*-butoxypyridine and its decomposition product 3-hydroxypyridine by the addition-elimination (AE) mechanism; 3-chloro-, 3-bromo- and 3-iodopyridine yield 3-*tert*-butoxy- and 3-hydroxypyridine together with the cinesubstitution products 4-*tert*-butoxy- and 4-hydroxypyridine by the EA-mechanism via 3,4-didehydropyridine; ratio of 3- and 4-substituted products 1:2. As by-products from the latter reactions 4-hydroxy-3-(methylthio)-pyridine, 1-(4'-pyridyl)-4-pyridone and 4-aminopyridine are isolated.

4-Fluoropyridine again only gives 4-substituted pyridines. The other 4-halogenopyridines yield the same products as obtained from the 3-halogenopyridines. The ratios of 3- and 4-substituted products are different however, 4-chloro- and 4-iodopyridine reacting by both the EA- and AE-mechanisms.

In *tert*-butylalcohol, in which solvent the basic properties of *tert*-butoxide are lower than in DMSO, 3-fluoro-, 4-fluoro- and 4-bromopyridine are converted according to the AE-process, but 3-bromopyridine according to the EA-mechanism producing 3-substituted compounds together with many substances in low yields i.e. 4-hydroxypyridine, 1-(4'-pyridyl)-4-pyridone, 4-aminopyridine and a tarry mass (Chapter 3).

tert-Butoxylations in DMSO in the presence of potassium thiophenoxide proceed as follows. From 3- and 4-fluoropyridine 3- and 4-*tert*-butoxy- and -hydroxypyridine are formed respectively by the AE-mechanism. 3-Bromopyri-

dine is transformed by *tert*-butoxide into 3,4-didehydropyridine and subsequently mainly into a mixture of 3- and 4-(phenylthio)pyridine (ratio about 1:1) bij addition of thiophenoxide to the triple bond in the intermediate. 3-Chloropyridine reacts analogously, but at a very low rate. 4-Bromo-, 3-iodo- and 4-iodopyridine react likewise via the EA-mechanism and simultaneously via the AE-process with thiophenoxide, 4-chloropyridine being converted chiefly by the latter process. The divergence in the rates of reaction with *tert*-butoxide and thiophenoxide is explained in terms of competition of more or less hard nucleophiles on more or less hard substrates.

In *tert*-butylalcohol *tert*-butoxide and thiophenoxide are less selective when converting 3-fluoro-, 4-fluoro- and 4-bromopyridine by the AE-mechanism. 3-Bromopyridine was shown to react partially via 3,4-didehydropyridine (Chapter 4).

On reacting 2-halogenopyridines with potassium *tert*-butoxide in DMSO 2-fluoropyridine is found to change into 2-*tert*-butoxy- and 2-hydroxypyridine in high yields, following the AE-pathway. The other 2-halogenopyridines give together with these products, 2-(methylthio)pyridine, 2-hydroxy-4-methyl- and 2-hydroxy-6-methylpyridine (the last-mentioned derivatives being obtained by subsequent actions of methylsulfinylcarbanion and *tert*-butoxide) in a total yield lower than that of 2-fluoropyridine, due to side reactions possibly starting with an attack at C_6. It is remarkable that the methylsulfinylcarbanion substitutes exclusively at C_4 and C_6.

From all 2-halogenopyridines in *tert*-butylalcohol exclusively 2-*tert*-butoxy- and 2-hydroxypyridine were obtained in high yields by the AE-mechanism (Chapter 5).

tert-Butoxylations of 2-bromopyridine in the presence of phenoxide showed that the occurrence of any didehydropyridine as intermediate in these reactions can be excluded. When using thiophenoxide as nucleophile, the *tert*-butoxylation did not allow its formation owing to the side reaction of thiophenoxide with the substrate by the AE-pathway. Whereas 2-fluoropyridine only yields 2-*tert*-butoxypyridine the other substrates are converted into both 2-*tert*-butoxypyridine and 2-(phenylthio)pyridine, the ratio of these compounds decreasing in the series Cl > Br > J. This result can again be explained by the fact that a hard nucleophile as *tert*-butoxide shows a preference for the hardest substrate. This hypothesis is confirmed by the observation that on conversion of 2-halogenopyridines with thiophenoxide alone, the rate of substitution at C_2 increases in the order F < Cl < Br < J.

In *tert*-butylalcohol the ratios of rates when converting 2-fluoro- and 2-bromopyridine by *tert*-butoxide and thiophenoxide respectively were diminished again (Chapter 6).

tert-Butoxylations of 3-bromo-2-ethoxy-, 4-bromo-2-ethoxy- and 3-bromo-5-ethoxypyridine in the presence of thiophenoxide yielded mixtures from which

chiefly ethoxy(phenylthio)pyridines were isolated, probably formed via ethoxy-3,4-didehydropyridines as intermediates. In spite of polarization of the triple bond by the ethoxy-group, thiophenoxide is a suitable substance for trapping the didehydropyridines. The addition of the very nucleophilic thiophenoxide on 5-ethoxy-3,4-didehydropyridine occurs exclusively at C_3, the directing effect of the ethoxy-group surpassing completely that of the ring nitrogen atom. The addition on the extra bond in 2-ethoxy-3,4-didehydropyridine also takes place, though to a small extent, at C_3. Thus, the influence of this ethoxy-group is lower due to mesomeric interaction with the ring nitrogen atom. *tert*-Butoxylations of 2-bromo-3-ethoxy- and 2-bromo-6-ethoxypyridine in DMSO in the presence of thiophenoxide yield only 3-ethoxy-2-(phenylthio)- and 2-ethoxy-6-(phenylthio)pyridine respectively. Thus it may be concluded that no reaction proceeds via *any* didehydropyridine (Cf. the aminations of these substrates with potassium amide via the ethoxy-2,4-didehydropyridines) (Chapter 7).

Finally the divergence in the course of the reactions of halogenopyridines with potassium-*tert*-butoxide, potassium amide and lithium piperidide in various solvents – a second nucleophile being present or not – is discussed (Chapter 8).

10. LITERATUUR

ABRAMOVITCH, R. A., 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.
BARKER, J. M., COUTTS, I. G. C. en HUDDLESTON, P. R. (1972). J. Chem. Soc. (Chem. Commun.), 615.
BASTIDE, G. L. C. LA (1927). Dissertatie, Amsterdam.
BERGSTROM, F. W. en RODDA, J. H. (1940). J. Amer. Chem. Soc. **62**, 3030.
BOER, H. (1973). Dissertatie, Wageningen. Meded. Landbouwhogeschool Wageningen **73-14**.
BOER, H. en HERTOG, H. J. DEN (1969). Tetrahedron Letters, 1943.
BOTTINI, A. T. en ROBERTS, J. D. (1957). J. Amer. Chem. Soc. **79**, 1458.
BRADSHAW, J. S., CHEN, E. Y., HALES, R. H. en SOUTH, J. A. (1972a). J. Org. Chem. **37**, 2051.
BRADSHAW, J. S. en HALES, R. H. (1971). J. Org. Chem. **36**, 318.
BRADSHAW, J. S., NIELSEN, N. B. en REES, D. P. (1968). J. Org. Chem. **33**, 259.
BRADSHAW, J. S., SOUTH, J. A. en HALES, R. H. (1972b). J. Org. Chem. **37**, 2381.
BRAUMAN, J. I., BRYSON, J. A., KAHL, D. C. en NELSON, N. J. (1970). J. Amer. Chem. Soc. **92**, 6679.
BROEKMAN, F. W. (1955). Dissertatie, Amsterdam.
BUNNETT, J. F. en VICTOR, R. R. (1968). J. Amer. Chem. Soc. **90**, 810.
CADOGAN, J. I. G., HALL, J. K. A. en SHARP, J. T. (1967). J. Chem. Soc. (Org.), 1860.
CADOGAN, J. I. G., HALL, J. K. A., SHARP, J. T. en ROBERTSON, A. K. (1971). Chem. Commun., 1273.
CASE, F. H. (1946). J. Amer. Chem. Soc. **86**, 2574.
COREY, E. J. en CHAYKOVSKY, M. (1965). J. Amer. Chem. Soc. **87**, 1345.
CRAM, D. J. en DAY, A. C. (1966). J. Org. Chem. **31**, 1227.
CRAM, D. J., RICKBORN, B. en KNOX, G. R. (1960). J. Amer. Chem. Soc. **82**, 6412.
DOLMAN, D. en STEWART, R. (1967). Can. J. Chem. **45**, 911.
DRUEY, J. (1958). Angew. Chem. **70**, 12.
EXNER, J. H. en STEINER, E. C. (1974). J. Amer. Chem. Soc. **96**, 1782.
FEUTRILL, G. I. en MIRRINGTON, R. N. (1970). Tetrahedron Letters, 1327.
GOMPPER, R., KUTTER, E. en SEYBOLD, G. (1968). Chem. Ber. **101**, 2340.
GRAAFF, G. B. R. DE, HERTOG, H. J. DEN en MELGER, W. Ch. (1965). Tetrahedron Letters, 963.
HALES, R. H., BRADSHAW, J. S. en PRATT, D. R. (1971). J. Org. Chem. **36**, 314.
HAMADA, Y., TAKEUCHI, I. en HIROTA, M. (1971). Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) **19**, 1751.
HAMADA, Y., TAKEUCHI, I. en HIROTA, M. (1974). Tetrahedron Letters, 495.
HARRIS, N. D. (1972). Synthesis, 625.
HERTOG, H. J. DEN, BOER, H., STREEF, J. W., VEKEMANS, F. C. A. en ZOEST, W. J. VAN (1974). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, **93**, 195.
HERTOG, H. J. DEN en BRUYN, J. DE (1951). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **70**, 182.
HERTOG, H. J. DEN en BUURMAN, D. J. (1967). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **86**, 187.
HERTOG, H. J. DEN, DOES, L. VAN DER en LANDHEER, C. A. (1962). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **81**, 864.
HERTOG, H. J. DEN, JOUWERSMA, C., WAL, A. A. VAN DER en WILLEBRANDS-SCHOGT, E. C. C. (1949). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **68**, 275.
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 (1965), in KATRITZKY, A. R.: 'Advances in Heterocyclic Chemistry' (New York) **4**, 121.
HERTOG, H. J. DEN en PLAS, H. C. VAN DER (1969), in VIEHE, H. G.: 'Chemistry of Acetylenes' (New York), 1149.
HERTOG, H. J. DEN en WIBAUT, J. P. (1932). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **51**, 381.
HOFFMANN, R. W. (1967). 'Dehydrobenzene and Cycloalkynes' (Weinheim/Bergstr.).

HUISGEN, R. en RIST, H. (1954). Naturwissenschaften 41, 358.
HUISGEN, R. en RIST, H. (1955). Ann. 594, 137.
JUNG, D. (1962). Dissertatie, München.
KAMMINGA, W. J. (1943). Dissertatie, Amsterdam.
KAUFFMANN, T. (1965). Angew. Chem. internat. Edit. 4, 543.
KAUFFMANN, T. en BOETTCHER, F.-P. (1962). Chem Ber. 95, 1528.
KAUFFMANN, T. en NÜRNBERG, R. (1967). Chem. Ber. 100, 3427.
KAUFFMANN, T. en RISBERG, A. (1963). Tetrahedron Letters, 1459.
KAUFFMANN, T. en WIRTHWEIN, R. (1971). Angew. Chem. internat. Edit. 10, 20.
KEKULÉ, A. (1867). Z. Chem., 300.
KISE, M., ASARI, T., FURUKAWA, N. en OAE, S. (1967). Chem. Ind., 276.
KOBAYASHI, Y., KUMADAKI, I., SATO, H., YOKOO, C. en MIMURA, T. (1973). Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 21, 2066.
KOENIGS, E. en GREINER, H. (1931). Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 1049.
LANS, H. N. M. VAN DER (1973). Dissertatie, Leiden.
LANS, H. N. M. VAN DER en HERTOG, H. J. DEN (1973). Tetrahedron Letters, 1887.
LANS, H. N. M. VAN DER, HERTOG, H. J. DEN en VELDHUIZEN, A. VAN (1971). Tetrahedron Letters, 1875.
LEDWITH, A. en MCFARLANE, N. (1964). Proc. Chem. Soc., 108.
LIMPRICHT, H. (1874). Ber. dtsch. chem. Ges. 7, 1349.
LORENZ, D. (1969). Z. Chem., 141.
LYLE, R. E. en KANE, M. J. (1973). J. Org. Chem. 38, 3740.
MARCH, J. (1968). 'Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure' (Tokyo).
MARTENS, R. J. (1966). Dissertatie, Leiden.
MARTENS, R. J. en HERTOG, H. J. DEN (1962). Tetrahedron Letters, 643.
MARTENS, R. J., HERTOG, H. J. DEN en AMMERS, M. VAN (1964). Tetrahedron Letters, 3207.
MASKORNICK, M. J. (1972). Tetrahedron Letters, 1797.
MEHARG, V. E. en ALLEN, I. (1932). J. Amer. Chem. Soc. 54, 2920.
MEYER, K. H. en BERGIUS, F. (1914). Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 3155.
MILLER, J. (1968). 'Aromatic Nucleophilic Substitution' (Amsterdam).
MONTE, D. DAL, SANDRI, E., NUNNO, L. DI, FLORIO, S. en TODESCO, P. E. (1971). J. Chem. Soc. (B), 2209.
MURRAY, A. en LANGHAM, W. H. (1966). J. Amer. Chem. Soc. 74, 6289.
NOZAKI, H., YAMAMOTO, Y. en NOYORI, R. (1966). Tetrahedron Letters, 1123.
OAE, S., KISE, M., FURUKAWA, N. en KHIM, Y. H. (1967). Tetrahedron Letters, 1415.
PEARSON, D. E. en BUEHLER, C. A. (1974). Chem. Rev. 74, 45.
PEARSON, R. G. (1968). J. Chem. Educ. 45, 581.
PIETERSE, M. J. (1962). Dissertatie, Amsterdam.
PIETERSE, M. J. en HERTOG, H. J. DEN (1961). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 80, 1376.
PLAS, H. C. VAN DER, HIJWEGEN, T. en HERTOG, H. J. DEN (1965). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 84, 53.
PRICE, C. C. en YUKUTA, T. (1969). J. Org. Chem. 34, 2503.
RÄTH, C. (1931). Ann. 486, 95.
REINECKE, M. G., MOHR, W. B., ADICKES, H. W., BIE, D. A. DE, PLAS, H. C. VAN DER en NIJDAM, K. (1973). J. Org. Chem. 38, 1365.
RENSHAW, R. R. en CONN, R. C. (1937). J. Amer. Chem. Soc. 59, 297.
RITCHIE, C. D. en USCHOLD, R. E. (1967). J. Amer. Chem. Soc. 89, 2960.
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.
RUSSELL, G. A. en BLANKESPOOR, R. L. (1971). Tetrahedron Letters, 4573.

RUSSELL, G. A., JANZEN, E. G. en STROM, E. T. (1963). J. Amer. Chem. Soc. **86**, 1807.
RUSSELL, G. A. en WEINER, S. A. (1966). J. Org. Chem. **31**, 248.
SAHYUN, M. R. V. en CRAM, D. J. (1965). Org. Syn. **45**, 89.
SCARDIGLIA, F. en ROBERTS, J. D. (1958). Tetrahedron **3**, 197.
SHREVE, R. N. en MARSEL, C. J. (1946). Ind. Eng. Chem. **38**, 254.
STEINER, E. C. en GILBERT, J. M. (1963). J. Amer. Chem. Soc. **85**, 3054.
STOERMER, R. en KAHLERT, B. (1902). Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 1633.
SZMANT, H. H. en VÁZQUEZ, S. (1967). Chem. Ind., 1000.
TALIK, T. en TALIK, Z. (1964). Roczniki Chem. **38**, 777.
TJEENK WILLINK, H. D. en WIBAUT, J. P. (1934). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **53**, 417.
TSCHITSCHIBABIN, A. en RJASANZEW, M. (1916II). Chem. Zentr., 228.
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.
VRIJHOF, P. (1974). Dissertatie, Wageningen. Meded. Landbouwhogeschool Wageningen **74-3**.
WALLACE, T. J. (1964). Chem. Ind., 501.
WIBAUT, J. P. en BROEKMAN, F. W. (1939). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **58**, 885.
WITTIG, G. (1963). Pure Appl. Chem. **7**, 173.
WITTIG, G. en POHMER, L. (1955). Angew. Chem. **67**, 348.
ZOEST, W. J. VAN en HERTOG, H. J. DEN (1974). Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **93**, 166.
ZOLTEWICZ, J. A., GRAHE, G. en SMITH, C. L. (1969). J. Amer. Chem. Soc. **91**, 5501.
ZOLTEWICZ, J. A. en OESTREICH, T. M. (1973). J. Amer. Chem. Soc. **95**, 6863.
ZOLTEWICZ, J. A. en SALE, A. A. (1971). J. Org. Chem. **36**, 1455.

CURRICULUM VITAE

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

Na het behalen van het diploma H.B.S.-B aan de gemeentelijke H.B.S. te Nijmegen begin juli 1959, begon ik in september van dat jaar met mijn studie in de scheikunde aan de Technische Hogeschool te Delft. Het kandidaatsexamen, studierichting III (Organische Chemie), werd afgelegd eind juni 1964. De studie werd voortgezet onder leiding van de hoogleraren Dr. H. C. Beyerman en Dr. Ir. B. M. Wepster (organische chemie) en Drs. P. J. van den Berg (chemische technologie). Het ingenieursexamen werd afgelegd eind januari 1966.

Op 1 februari 1966 trad ik in dienst bij de stichting Scheikundig Onderzoek Nederland (S.O.N.) en werd ik als wetenschappelijk medewerker toegevoegd aan de staf van Prof. Dr. H. J. den Hertog en daarmede verbonden aan het Laboratorium voor Organische Chemie van de Landbouwhogeschool te Wageningen. Sinds 1 mei 1969 ben ik in dienst van de Landbouwhogeschool, als wetenschappelijk medewerker, verbonden aan voornoemd laboratorium.

Onder leiding van Prof. Dr. H. J. den Hertog werd het in dit proefschrift beschreven onderzoek uitgevoerd. Daarnaast verleende ik assistentie op studentenpractica in verschillende studiefasen.

In november 1974 trad ik in dienst van Gist-Brocades N.V., locatie Delft.

Op deze plaats wil ik allen, die op directe of indirecte wijze hebben bijgedragen aan het totstandkomen van dit proefschrift hartelijk danken.

In de eerste plaats gaat mijn dank uit naar mijn promotor, Prof. Dr. H. J. den Hertog, voor diens stimulerende invloed bij het bewerken van dit proefschrift.

Zeer erkentelijk ben ik jegens alle leden van de vakgroep Organische Chemie voor hun waardevolle medewerking en de betoonde collegialiteit.

Mijn dank gaat uit naar de heren Ir. A. M. Havekes en M. Wanner voor hun enthousiaste medewerking bij de uitvoering van een aantal experimenten.

Voor hun hulp bij het vervaardigen van het manuscript gaat mijn dank in het bijzonder uit naar mevrouw M. Snell en de heer B. H. J. van Amersfoort, die de tekst typten en naar de heer A. Schuchhard die de tekeningen vervaardigde.

De IR-spectra werden opgenomen door de heren E. Vleeming en A. van Veldhuizen; de PMR-spectra door laatstgenoemde en Dr. P. Smit, die ook assisteerden bij de interpretatie ervan. Uitgebreide adviezen voor GLC- en DLC-analyses werden verstrekt door de heer W. Ch. Melger. De massaspectra werden opgenomen en deels geïnterpreteerd door de heren Drs. C. A. Landheer en W. P. Combé. De microanalyses werden uitgevoerd door de heren W. P. Combé en A. Koudijs.