

N.N. 0201, 580

W. S. S.

C

INWERKING VAN
KALIUMAMIDE
OP ENIGE ¹⁵N-GEMERKTE
4-HALOGEENPYRIMIDINEDERIVATEN

**BIBLIOTHEEK
DER
LANDBOUWHOGESCHOOL
GEN. FOULKENWEG 1.
WAGENINGEN**

CENTRALE LANDBOUWCATALOGUS



0000 0092 2068

m

1977-104707-03

Dit proefschrift met stellingen van Jan de Valk, doctorandus
in de Chemie, geboren te Groningen op 29 december 1943, is
goedgekeurd door de promotor, dr.H.C.van der Plas, hoogleraar
in de organische chemie.

De rector magnificus van de Landbouwhogeschool
H.A.Leniger

Wageningen, 12 maart 1973

j. de valk

INWERKING VAN
KALIUMAMIDE
OP ENIGE ^{15}N -GEMERKTE
4-HALOGEENPYRIMIDINEDERIVATEN

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van
doctor in de landbouwwetenschappen,
op gezag van de rector magnificus, prof. dr. ir. H. A. Leniger,
hoogleraar in de technologie,
in het openbaar te verdedigen
op vrijdag 18 mei des namiddags te vier uur
in de Aula van de Landbouwhogeschool te Wageningen

6. Het verdient aanbeveling te eisen dat koper en ijzer, in afwijking van de normen gesteld in de draftstandard van de IDF, in watervrij melkvet niet aantoonbaar mogen zijn.

7. De bewering dat een intermediaire didehydroverbinding optreedt bij de omzetting van 4-chloor-1,3-dimethyl-uracil in 1,3-dimethyl-5-cyaanuracil m.b.v. cyanide-ionen in DMSO, is onvoldoende gefundeerd.
 W.Liebenow en H.Liedtke, Ber. 105, 2095 (1972).

8. Campaigne en Ellis hebben ten onrechte geen rekening gehouden met de mogelijkheid dat de reacties van 5-fenyl-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-4-chloorfuran[2,3-d]pyrimidine met ammoniak of primaire en secundaire aminen anders zouden kunnen verlopen dan volgens een additie-eliminatie mechanisme.
 E.Campaigne en R.L.Ellis, J.Het.Chem. 1970, 43.

9. De interpretatie van de PMR-spectra van enige door Evans en Mewett beschreven t-butylpyrazinen is aan bedenkingen onderhevig.
 R.F.Evans en K.N.Mewett, Austr.J.Chem. 25, 2671 (1972).

10. Het voorkomen van neuraminezuur, of derivaten daarvan, in plantenextracten is onvoldoende bewezen.
 W.Gielen, Z.Naturforschung 23 b, 1598 (1968);
 K.Onodera, S.Hirano en H.Hayashi, Agr.Biol.Chem. 30, 1170 (1966).

STELLINGEN

1. Mustafa en medewerkers hebben nagelaten te bewijzen dat de vorming van 3-oxo-5,6-difenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazine in de reactie van 6-fenyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazine met fenylmagnesiumbromide verloopt via het benzil-monosemicarbazon.

A.Mustafa, A.K.Mansour en H.A.A.Zaher, Journ.für prakt.chem.313, 699 (1971).

2. Dat het hydro-gel agar-agar niet in thermodynamisch evenwicht verkeert, kan niet geconcludeerd worden uit de experimenten van Fujita en medewerkers.

H.Fujita, K.Ninomiya en T.Homma, Bull.Chem.Soc.Japan 25, 374 (1952); 26, 20 (1953); 26, 24 (1953).

3. Met de mogelijkheid dat halogeenaza-aromaten in S_NAr 2 substitutiereacties volgens een ANRORS-mechanisme kunnen reageren, dient terdege rekening te worden gehouden.

Dit proefschrift;

E.Campaigne en R.L.Ellis, J.Het.Chem. 1970, 43.

4. Het verdient aanbeveling de omstandigheden voor nitrosaminevorming van diverse daarvoor in aanmerking komende verbindingen in modelsystemen te onderzoeken.

P.L.Schuller, Voeding 33, 76 (1972);
Food Technology 26 (5), 25 (1972).

5. De argumenten die Chan en Vinokur aanvoeren ter ondersteuning van een ionisch mechanisme in de reactie van aromatische ketonen met trimethylchlorosilaan o.i.v. magnesium, zijn niet overtuigend.

T.H.Chan en E.Vinokur, Tetrahedron Letters 1972, 75.

Aan mijn ouders ,
oom alle en tante rika ,
rika en de kinderen .

De inhoud van dit proefschrift is tezamen met het experimentele gedeelte van het onderzoek eveneens beschreven in de navolgende artikelen.

1. J.de Valk en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim.Pays-Bas 90, 1239 (1971).
"On the mechanism of the reaction of 4-bromo-6-phenylpyrimidine with potassium amide in liquid ammonia at -75° "
2. J.de Valk en H.C.van der Plas, *ibid.* 91, 1414 (1972).
"On the mechanism of the amination of 4-halogeno-6-phenylpyrimidines with potassium amide in liquid ammonia"
3. J.de Valk en H.C.van der Plas, *ibid.* 92, 145 (1973).
"On the mechanism of the amination of 4-bromo-2,6-diphenyl- and 4,5-dibromo-2,6-diphenylpyrimidine with potassium amide in liquid ammonia"
4. J.de Valk, H.C.van der Plas en J.W.A.de Bode, *ibid.* 92, 442 (1973).
"On the occurrence of the ANRORC-mechanism in aminations of substituted halogenoaza-aromatics with potassium amide in liquid ammonia"
5. J.de Valk, H.C.van der Plas, F.Jansen en A.Koudijs, *ibid.* 92, 460 (1973).
"The reaction of 4-chloroquinazoline with lithium piperidide in piperidine and potassium amide in liquid ammonia at -75° "
6. J.de Valk en H.C.van der Plas, *ibid.* 92, 471 (1973).
"On the mechanism of the reaction of 4-chloro-5-cyano-6-phenylpyrimidine with potassium amide in liquid ammonia at -75° "

Voorwoord

Bij het verschijnen van dit proefschrift wil ik gaarne een ieder bedanken die heeft bijgedragen tot het tot stand komen van deze dissertatie.

Een aantal personen wil ik gaarne met name noemen.

Mijn promotor, dr.H.C.van der Plas, ben ik zeer erkentelijk voor de bijzonder stimulerende en plezierige wijze, waarop hij mij bij de bewerking van mijn proefschrift heeft begeleid.

Drs.C.A.Landheer zeg ik recht hartelijk dank voor zijn waardevolle adviezen op het terrein van de massaspectrometrie.

De Heren A.Koudijs, J.W.A.de Bode, F.Jansen, T.Snoeren en W.Merkens dank ik voor de hulp die zij mij bij de voorbereiding en uitvoering van enkele experimenten hebben verleend.

Mevrouw M.Snell en de Heer A.Schuchhard wil ik mijn dank betuigen voor respectievelijk het typen van het manuscript en het verzorgen van de tekeningen.

I N H O U D

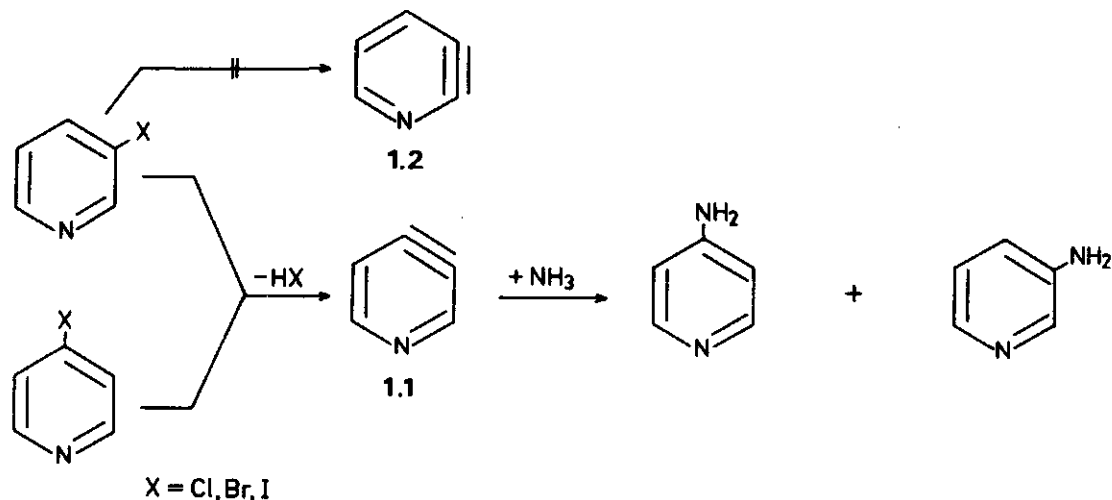
		blz.
Hoofdstuk I	Inleiding	1
Hoofdstuk II	De reactie van 4-halogeen-6-fenylpyrimidinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak. Het ANRORS-mechanisme.	12
Hoofdstuk III	De reactie van 4-halogeen-2,6-difenylpyrimidinen, 4-chloor-5-broom- en 4,5-dibroom-2,6-difenylpyrimidine met kaliumamide in vloeibare ammoniak. De invloed van substituenten op het optreden van het ANRORS-mechanisme.	18
Hoofdstuk IV	De reactie van 4-chloor-5-cyaan-6-fenylpyrimidine met kaliumamide in vloeibare ammoniak. Een ¹⁴ C-studie ter opheldering van de structuur van het open-keten intermediair dat in het ANRORS-mechanisme optreedt.	25
Hoofdstuk V	De reactie van 4-chloorchinazoline met kaliumamide in vloeibare ammoniak en met lithiumpiperidide in piperidine.	32
Hoofdstuk VI	Slotbeschouwing.	36

HOOFDSTUK I

INLEIDING

Rond 1960 werd in Wageningen aan het Laboratorium voor Organische Chemie een begin gemaakt met de bestudering van het gedrag van halogeenhoudende aza-aromaten in sterk basisch milieu. Aanleiding tot dit onderzoek was de ontdekking van Roberts^{1,2} en Huisgen³ dat in reacties van niet geactiveerde halogeenaeren met sterk nucleofiele reagentia als kaliumamide in vloeibare ammoniak en fenyllithium of lithiumpiperidide in etherische oplossing, als intermediair een didehydroaeren - een aryn - optreedt.

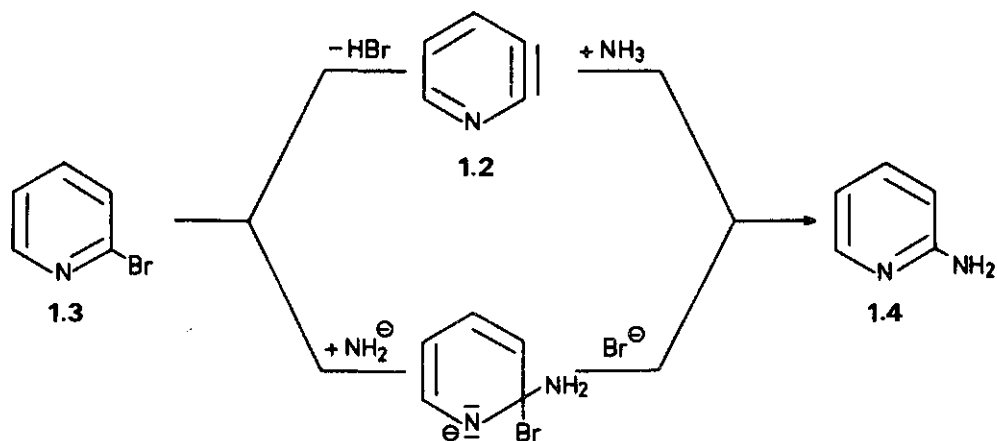
Het eerste resultaat in dit nieuwe gebied van onderzoek was de ontdekking van het optreden van het 3,4-didehydropyridine (1.1) (het "3,4-pyridyn") in de aminering van 3- en 4-chloor(broom,jood)pyridine met kaliumamide in vloeibare ammoniak⁴. Deze vondst was vooral gebaseerd op de waarneming dat de samenstelling van het reactiemengsel onafhankelijk is van de plaats van het halogeenaatom (3 of 4) en van de aard van het halogeenaatom. In dit verband mag ook ver-



wezen worden naar de bijna tegelijkertijd verkregen resultaten van Kaufmann en medewerkers⁵, die eenzelfde intermediair postuleren ter verklaring van de vorming van een mengsel van 3- en 4-piperidinopyridine in de reactie van 3-chloor(broom)pyridine met lithiumpiperidide/piperidine in kokende ether.

Aanwijzingen voor het optreden van het 2,3-didehydro-intermediair (1.2) in de amineringsreacties van de 3-halogeenvverbindingen werden niet verkregen. Dit is in overeenstemming met de door Adam⁶ uitgevoerde "Extended Hückel Theory" berekeningen, waaruit blijkt dat het 3,4-didehydropyridine (1.1) energetisch 19 kcal mol^{-1} stabiel is dan het 2,3-isomeer (1.2).

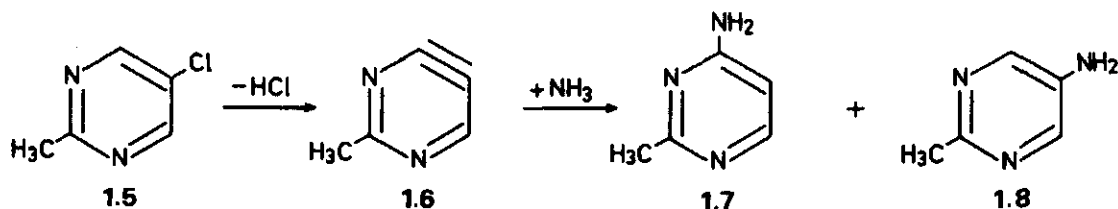
Een overtuigend bewijs voor het al dan niet optreden van (1.2) in de aminering van 2-halogeenvpyridine met kaliumamide in vloeibare ammoniak is ook niet voorhanden. 2-Broompyridine (1.3) gaat namelijk in de aminering uitsluitend over in de overeenkomstige 2-aminoverbinding (1.4), waarschijnlijk via een additie-eliminatie (AE) mechanisme, hoewel de mogelijkheid dat (1.4) wordt gevormd door een eenzijdige additie van ammoniak aan het in eerste instantie gevormde (1.2) niet kan worden uitgesloten. Additie van het nucleofiel aan eventueel gevormd



(1.2) op de 3-plaats zal zeer waarschijnlijk niet optreden daar het anion dat zou ontstaan, gedestabiliseerd wordt door het ortho-standig aanwezige vrije sp^2 -elektronenpaar op de stikstof van de ring⁶. Geheel met deze theorie in overeenstemming zijn de deuterium/waterstof uitwisselingsexperimenten van pyridine⁷, die hebben aangetoond dat de relatieve uitwisselingssnelheden van de protonen op de 2-, 3- en 4-plaats in het pyridinemolecuul in $\text{NaNd}_2/\text{ND}_3$ zich verhouden als

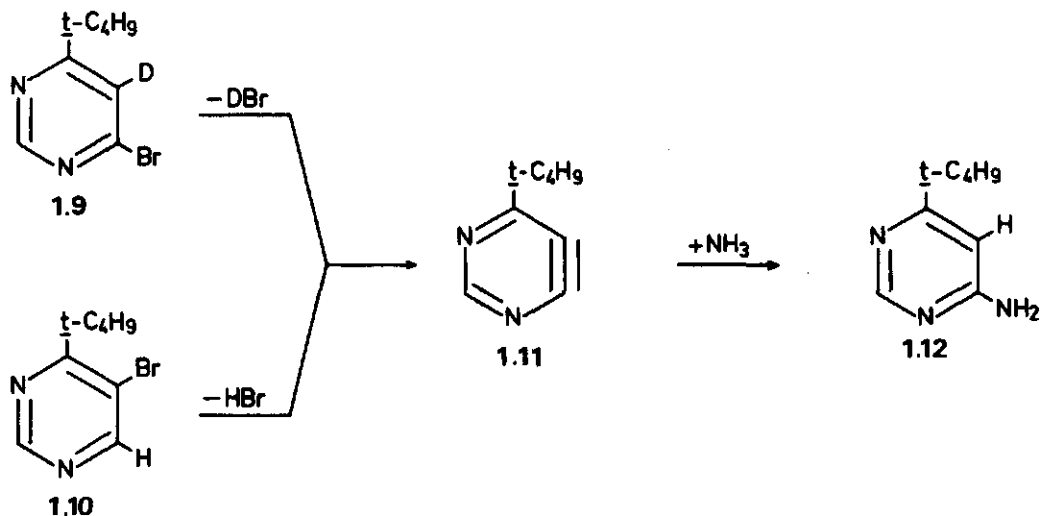
1 : 100 : 1000 en waarbij de onverwacht lage uitwisselingssnelheid van het proton op de 2-plaats in basisch milieu eveneens moet worden toegeschreven aan het destabiliserende effect van het vrije elektronenpaar op de stikstof van het 2-pyridinyl anion⁶.

In de pyrimidine chemie werden ook pogingen ondernomen het optreden van intermediaire didehydropyrimidinen in amineringen van halogeenpyrimidinen aan te tonen. Schwan en Tieckelmann postuleerden in 1964⁸ het 2-methyl-4,5-didehydropyrimidine (1.6) als intermediair in de aminering van 5-chloor-2-methylpyrimidine (1.5) met natriumamide in vloeibare ammoniak. Volgens de auteurs ontstaat bij deze reactie zowel het 4- als het 5-amino-2-methylpyrimidine, (1.7) en (1.8) respectievelijk. De aanwezigheid van (1.8) werd echter niet overtuigend vastgesteld.

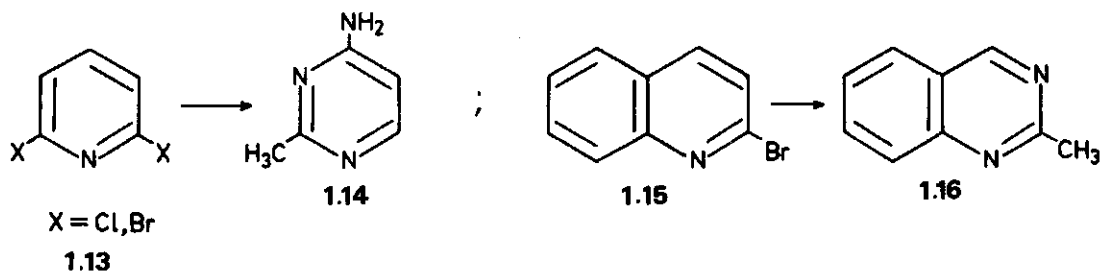


Meer overtuigend zijn de bewijzen, aangevoerd door Van der Plas en medewerkers⁹ t.a.v. het optreden van een 4,5-didehydropyrimidine in reacties van 6-gesubstitueerde 4-broompyrimidinen met kaliumamide. Wanneer namelijk 4-broom-6-t-butyl-5-deuteropyrimidine (1.9) in reactie wordt gebracht met kaliumamide in vloeibare ammoniak, blijkt de gevormde overeenkomstige 4-aminoverbinding (1.12) in het geheel geen deuterium meer te bevatten. De waarnemingen dat zowel (1.9) als 4-amino-6-t-butyl-5-deuteropyrimidine geen D/H uitwisseling vertonen onder de omstandigheden van de aminering, waren voor vermelde onderzoekers redenen een intermediair 4,5-didehydropyrimidine (1.11) in de aminering van (1.9) aan te nemen. Door eenzijdige additie van ammoniak aan (1.11) wordt uitsluitend

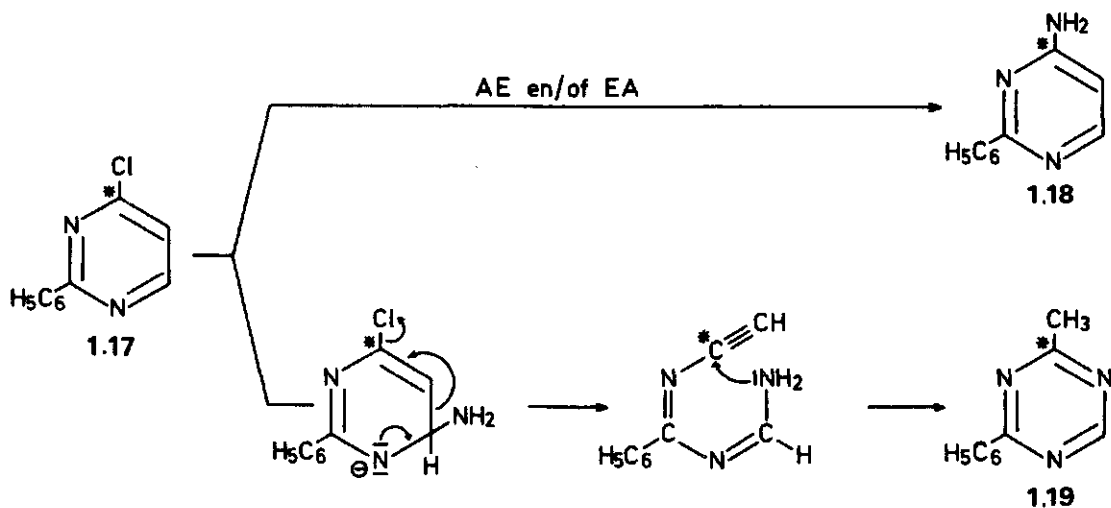
het 4-amino-6-*t*-butylpyrimidine (1.12) gevormd⁹. Het feit dat in de aminering van 5-broom-4-*t*-butylpyrimidine (1.10) ook uitsluitend (1.12) ontstaat, wijst eveneens op de vorming van de didehydroverbinding (1.11)⁹. Overeenkomstige resultaten werden ook verkregen bij de aminering van het 4-broom-5-deutero-6-fenylpyrimidine⁹.



Bij verder onderzoek naar het voorkomen van didehydro-intermediären in reacties van gesubstitueerde halogeenhoudende aza-aromaten met sterke basen werd al vrij spoedig vastgesteld dat, afhankelijk van het type hetero-aromaat, de aard van het halogeen en het gebruikte nucleofiele reagens, vele vaak onverwachte nieuwe reactietypen optreden. Zo blijken bijv. bij de reactie van 2,6-dichloor (broom)pyridine (1.13) en 2-broomchinoline (1.15) met kaliumamide in vloeibare ammoniak naast de normale substitutieprodukten, het 4-amino-2-methylpyrimidine¹⁰ (1.14) en het 2-methylchinazoline¹¹ (1.16) als ringtransformatieprodukten te worden gevormd.

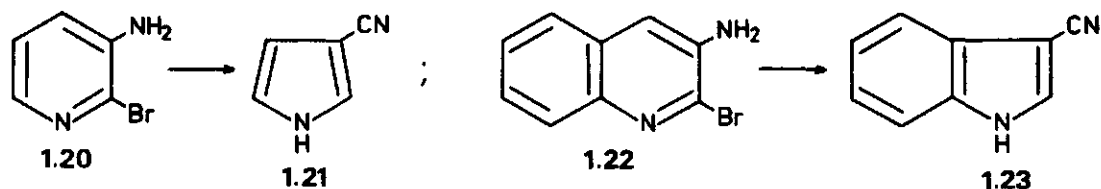


Ook bij reacties van gesubstitueerde 4-halogeopyrimidinen kon de vorming van dergelijke ringtransformatieproducten worden aangetoond. Bij het onderzoek naar de reactiviteit van 4-chloor-2-fenylpyrimidine (1.17) t.o.v. kaliumamide in vloeibare ammoniak werd naast het normale substitutieproduct (1.18) ($\sim 8\%$) het *s*-triazinederivaat (1.19) gevormd ($\sim 40\%$)¹². Met behulp van ¹⁴C-gemerkt (1.17) werd de vormingswijze van (1.19) opgehelderd. De inleidende stap in deze reactie blijkt de aanval van het amide-ion op de 6-plaats van de pyrimidinering te zijn, waarna ringopening optreedt door verbreking van de C₅-C₆ band. Een daaropvolgende ringsluiting resulteert in de vorming van (1.19). Het normale sub-

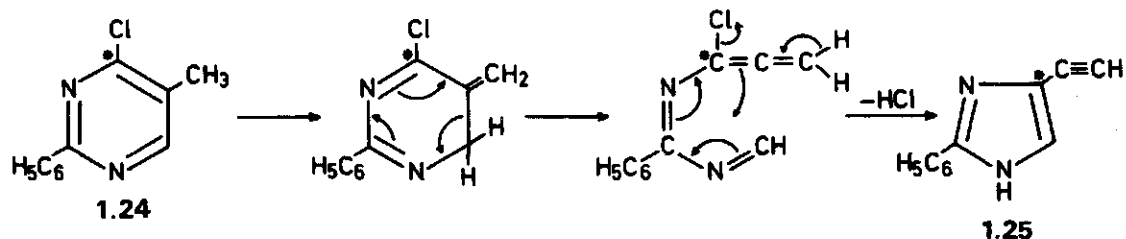


stitutieproduct (1.18) is waarschijnlijk gevormd via een AE-mechanisme, hoewel ook hier de vorming van een 4,5-didehydro-intermediair, gevolgd door een eenzijdige additie van ammoniak aan de drievoudige band niet kan worden uitgesloten.

Naast het voorkomen van ringtransformaties, die leiden tot een heterocyclisch ringsysteem, waarvan de grootte van de ring gelijk is aan die in het uitgangsmateriaal, zijn in dit basisch milieu ook diverse interessante ringcontracties gevonden. Voorbeelden van dergelijke ringcontracties in de pyridine- en chinolinechemie zijn de vorming van 3-cyaanpyrrool¹³ (1.21) en 3-cyaanbenzimidazool¹⁴ (1.23) in de reactie van respectievelijk 3-amino-2-broompyridine (1.20) en 3-amino-2-broomchinoline (1.22) met kaliumamide in vloeibare ammoniak.



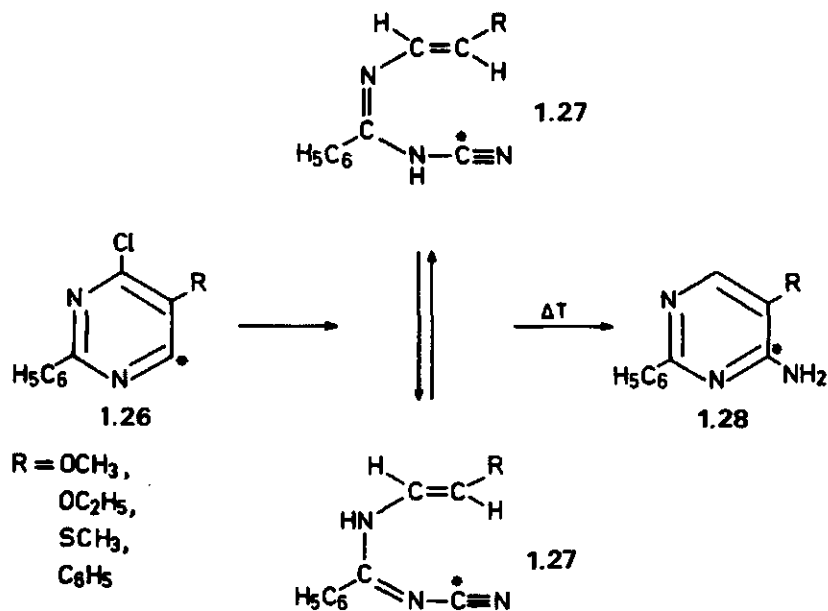
Vorming van ringcontractieproducten is ook vastgesteld bij de inwerking van kaliumamide op 2-fenyl-4-chloorpyrimidinen waarin als substituent op de 5-plaats een amino- of een methyl-groep aanwezig is¹⁵. Zo ontstaat uit 5-amino-4-chloor-2-fenylpyrimidine het 5-cyaan-2-fenylimidazool¹⁵ en wordt het 5-ethynyl-2-fenylimidazool (1.25) gevormd uit 4-chloor-2-fenyl-5-methylpyrimidine (1.24). M.b.v.



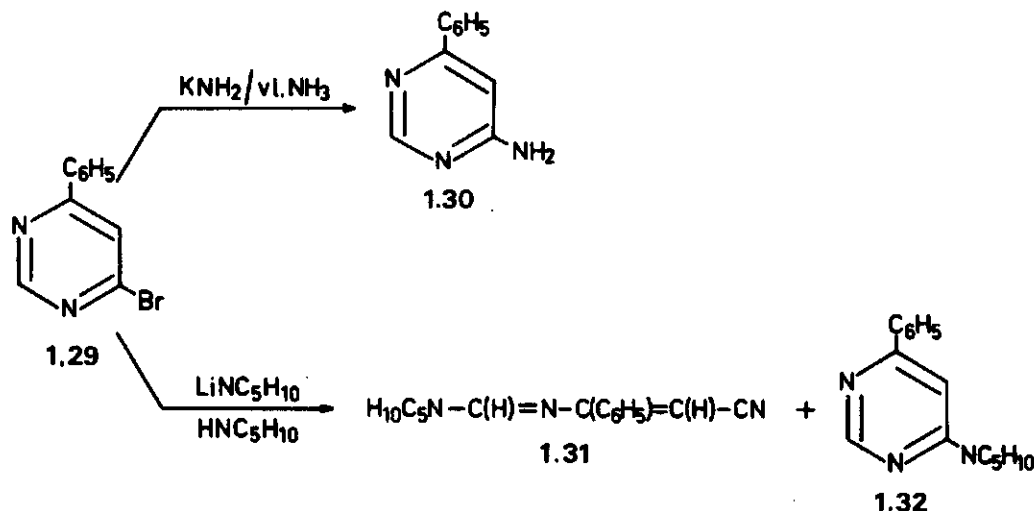
een ¹⁴C-gemerkt substraat werd het mechanisme van de omzetting (1.24) → (1.25) opgehelderd¹⁶. Als inleidende stap in deze ringcontractie wordt de abstractie

van een proton van de methylsubstituent op de 5-plaats aangenomen. Een ringopening door verbreking van de C₅-C₆ band en een daaropvolgende ringsluiting levert het imidazoolderivaat.

Naast de ringtransformaties zijn er gedurende de laatste jaren ook vele voorbeelden gevonden van reacties, waarbij onder invloed van een sterke base het heterocyclisch ringsysteem wordt geopend onder de vorming van open-ketenverbindingen, die echter, in tegenstelling tot hetgeen hierboven beschreven is, in het reactiemilieu niet tot sluiting overgaan. Voorbeelden hiervan, ontleend aan de pyrimidine chemie, zijn de amineringen van de 4-chloor-2-fenylpyrimidinen (1.26), waarbij zich op de 5-plaats een methoxyl-, ethoxyl-, thiomethyl- of fenyl-groep bevindt¹⁷. Ook in deze gevallen werd het mechanisme van de ringopening opgehelderd met ¹⁴C-gemerkte uitgangsmaterialen. Vastgesteld werd dat de ringopening tot de stabiele open-ketenverbinding (1.27) moet plaatsvinden door verbreking van de C₅-C₆ band. Sluiting van (1.27) kan slechts tot stand worden gebracht door verhitting. Op deze wijze vindt dus uit het 4-chloor-2-fenyl-⁶⁻¹⁴C pyrimidinederivaat (1.26) de vorming plaats van het 5-gesubstitueerde 4-amino-2-fenyl-⁴⁻¹⁴C pyrimidine (1.28).



De tot dusverre behandelde amineringen werden steeds uitgevoerd met kaliumamide in vloeibare ammoniak. Verandering van het nucleofiele reagens bleek het reactieverloop echter belangrijk te kunnen wijzigen. Zo werd gevonden dat, waar de aminering van 4-broom-6-fenylpyrimidine (1.29) met kaliumamide slechts leidt tot de vorming van de overeenkomstige 4-aminoverbinding¹⁸ (1.30), de behandeling met lithiumpiperidide in piperidine, naast een weinig van het normale substitutieproduct (1.32), een stabiele open-ketenverbinding (1.31) als hoofdproduct geeft¹⁹. De verbinding (1.31) blijkt een mengsel te zijn van cis- en trans-2-aza-4-cyaan-3-fenyl-1-piperidino-1,3-butadien. De vorming van dit mengsel kan alleen worden verklaard door aan te nemen dat in (1.29) het lithiumpiperidide op de 2-plaats aanvalt, dus ook in deze reactie een voorkeur voor een additie op een zogenaamde "vrije" plaats. Dit is in overeenstemming met de reactie van het 4-chloor-2-fenylpyrimidine (1.17), waarin het ook de "vrije" 6-plaats is, die bijzonder gemakkelijk door het nucleofiele deeltje wordt aangevallen.

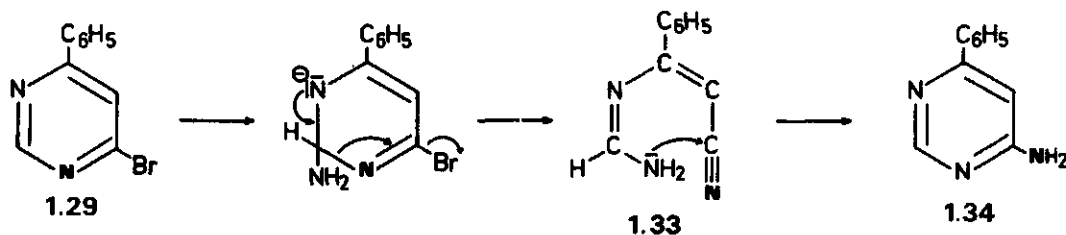


Een soortgelijk gedrag t.o.v. lithiumpiperidide is ook waargenomen in reacties van diverse 2-halogeopyrimidinen. Een illustratief voorbeeld in dit verband is de omzetting van 2-broom-4-ethoxy-pyrimidine in 1-cyaan-2-ethoxy-4-piperidino-1,3-butadien²⁰.

DOEL EN OPZET VAN HET IN DIT PROEFSCHRIFT BESCHREVEN
ONDERZOEK.

Aan de hand van de in de inleiding gegeven voorbeelden is het duidelijk dat tal van gesubstitueerde halogeopyrimidinen, in reactie gebracht met een geschikt nucleofiel reagens, aanleiding kunnen geven tot het optreden van ring-openingsreacties. De daarbij gevormde, vaak instabiele open-ketenverbindingen kunnen hetzij verder reageren door een ringsluiting dan wel overgaan in meer stabiele open-ketenverbindingen.

De vorming van (1.31) in de reactie van (1.29) met lithiumpiperidide in piperidine deed ons besluiten de aminering van (1.29) met kaliumamide in vloeibare ammoniak opnieuw aan een onderzoek te onderwerpen. De overweging die hierbij een rol speelt, was de volgende. Het amide-ion zou, op analoge wijze als het lithiumpiperidide in de reactie met (1.29) op de 2-plaats van het pyrimidinemolecuul kunnen aanvallen. Een daaropvolgende verbreking van de C_2-N_3 band levert dan een open-ketenverbinding (1.33) op, die echter hierin wezenlijk verschilt van de piperidinoverbinding (1.31) dat door additie van de aminogroep in (1.33) over de drievoudige band van de nitrilfunctie ringsluiting kan optreden, waarbij 4-amino-6-fenylpyrimidine (1.34) ontstaat. Daar bij een aminering volgens het zojuist beschreven mechanisme één van de ringstikstofatomen van (1.29) zich na de reactie in de aminogroep buiten de ring zal bevinden, is het mogelijk d.m.v. ^{15}N -gemerkte moleculen na te gaan of de aminering van (1.29) via dit mechanisme (geheel dan wel gedeeltelijk) verloopt dan wel via een mechanisme, waarbij de ring niet wordt geopend.



Het mechanisme, verlopend via een intermediaire open-ketenverbinding, blijkt zowel in de aminering van (1.29) als in de aminering van diverse andere gesubstitueerde 4-halogeepyrimidinen²¹⁻²⁵ een belangrijke rol te spelen. Voorgesteld is dit nieuwe substitutie-mechanisme het A(additie)N(nucleofiel)R(ring)O(opening)R(ring)S(sluiting)-mechanisme te noemen (ANRORS-mechanisme).

In dit proefschrift wordt het onderzoek beschreven naar het voorkomen van het ANRORS-mechanisme in de aminering van diverse gesubstitueerde 4-halogeepyrimidinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak²¹⁻²⁵; tevens wordt ook aandacht geschonken aan het optreden van dit mechanisme in de aminering van een halogeen bevattend bicyclisch systeem, n.l. 4-chloorchinazoline²⁶.

De resultaten van de aminering en het voorkomen van het ANRORS-mechanisme in de aminering van de vier 4-halogeen-6-fenylpyrimidinen^{21,22} zal worden beschreven in hoofdstuk II, terwijl in hoofdstuk III de invloed van substituenten op dit ANRORS-mechanisme aan de orde zal komen^{23,24}. In hoofdstuk IV zijn resultaten bijeengebracht van een ¹⁴C-onderzoek dat als doel had meer informatie te verkrijgen over de structuur van de in dit basisch milieu niet te isoleren open-ketenverbindingen²⁵. Het onderzoek naar het voorkomen van het ANRORS-mechanisme in de aminering van 4-chloorchinazoline²⁶ staat beschreven in hoofdstuk V. In hoofdstuk VI zullen de in dit proefschrift beschreven resultaten worden besproken en vergeleken worden met analoge, in de literatuur vermelde reactietypen.

LITERATUUR

1. J.D.Roberts, H.E.Simmons, L.A.Carlsmith en C.W.Vaughan, *J.Amer.Chem.Soc.* 75, 3290 (1953).
2. J.D.Roberts, D.A.Semenow, H.E.Simmons en L.A.Carlsmith, *ibid.* 78, 601 (1956).
3. R.Huisgen en H.Rist, *Naturwissenschaften* 41, 438 (1954) en *Ann.* 594, 137 (1955).
4. M.J.Pieterse en H.J.den Hertog, *Recl.Trav.Chim.Pays-Bas* 80, 1376 (1961) en *ibid.* 81, 855 (1962).

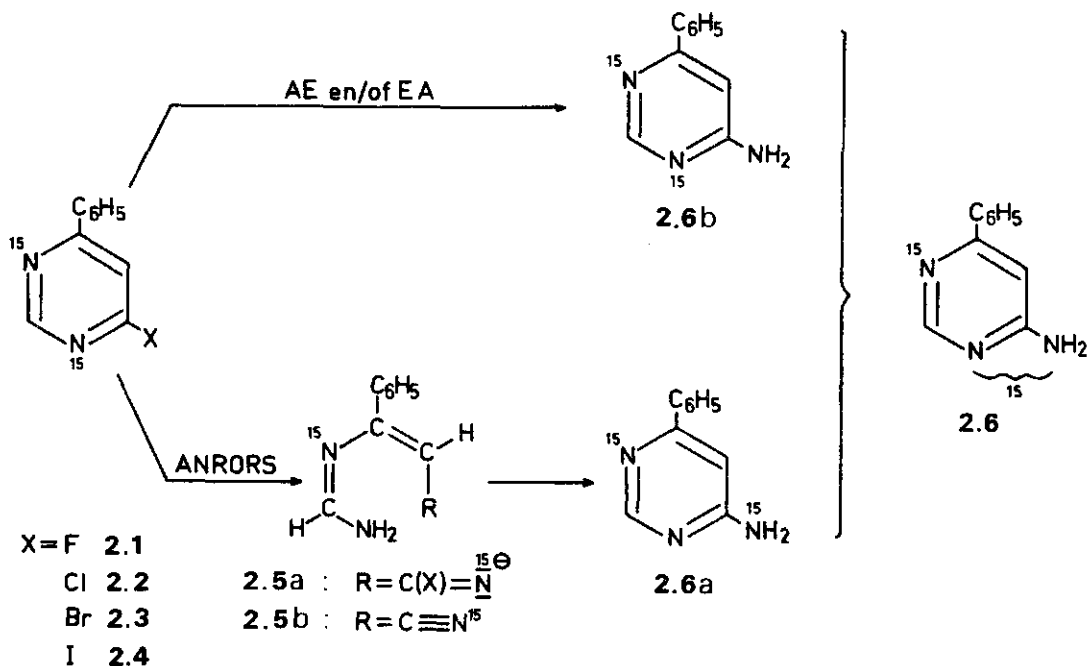
5. Th.Kaufmann en F.P.Boettcher,
Angew.Chem.73, 65 (1961) en Ber. 95, 1528 (1962).
6. W.Adam, A.Grimison en R.Hoffmann,
J.Amer.Chem.Soc. 91, 2590 (1969).
7. I.F.Tupitsyn en N.K.Semenova,
Tr.Gos.Inst.Prikl.Khim. 49, 120 (1962) en C.A. 60, 6721 b (1964).
8. T.J.Schwan en H.Tieckelmann,
J.Org.Chem. 29, 941 (1964).
9. H.C.van der Plas, P.Smit en A.Koudijs,
Tetrahedron Letters 1968, 9; vergelijk ook noot 5 van ref.19.
10. H.J.den Hertog, H.C.van der Plas, M.J.Pieterse en J.W.Streef,
Recl.Trav.Chim.Pays-Bas 84, 1569 (1965).
11. H.J.den Hertog en D.J.Buurman,
ibid. 86, 187 (1967).
12. H.W.van Meeteren en H.C.van der Plas,
ibid. 86, 15 (1967).
13. H.J.den Hertog, R.J.Martens, H.C.van der Plas en J.Bon,
Tetrahedron Letters 1966, 4325.
14. H.J.den Hertog en D.J.Buurman,
ibid. 1967, 3657.
15. H.W.van Meeteren en H.C.van der Plas,
Recl.Trav.Chim.Pays-Bas 87, 1089 (1968).
16. H.W.van Meeteren, H.C.van der Plas en D.A.de Bie,
ibid. 88, 728 (1969).
17. H.W.van Meeteren en H.C.van der Plas,
ibid. 90, 105 (1971).
18. vergelijk noot 5 van referentie 19.
19. H.C.van der Plas en A.Koudijs,
Recl.Trav.Chim.Pays-Bas 89, 129 (1970).
20. H.N.M.van der Lans, H.J.den Hertog en A.van Veldhuizen,
Tetrahedron Letters 1971, 1875.
21. J.de Valk en H.C.van der Plas,
Recl.Trav.Chim.Pays-Bas 90, 1239 (1971).
22. J.de Valk en H.C.van der Plas,
ibid. 91, 1414 (1972).
23. J.de Valk en H.C.van der Plas,
ibid. 92, 145 (1973).
24. J.de Valk, H.C.van der Plas en J.W.A.de Bode,
ibid. 92, 442 (1973).
25. J.de Valk en H.C.van der Plas,
ibid. 92, 471 (1973).
26. J.de Valk, H.C.van der Plas, F.Jansen en A.Koudijs,
ibid. 92, 460 (1973).

HOOFDSTUK II

DE REACTIE VAN 4-HALOGEEN-6-FENYLPYRIMIDINEN MET KALIUMAMIDE IN VLOEIBARE AMMONIAK. HET ANRORS-MECHANISME.^{1,2}

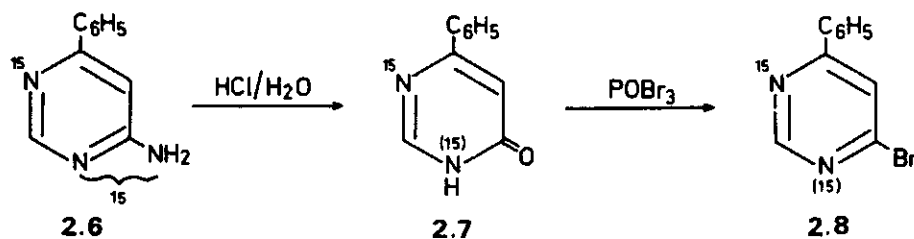
Bij de aminering van de vier 4-halogeen-6-fenylpyrimidinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij -75° ontstaat in een vrijwel kwantitatieve opbrengst de overeenkomstige 4-aminoverbinding^{1,2}.

Zoals reeds in hoofdstuk I werd uiteengezet, zou de vorming van deze amino-verbindingen, behalve dan volgens een EA- en/of AE-mechanisme, verklaard kunnen worden met een geheel nieuw mechanisme, n.l. het ANRORS-mechanisme; dit mechanisme wordt gekenmerkt door het feit dat het N_3 -ringstikstofatoom van het substraat zich na de aminering in de aminogroep van het gevormde aminoproduct bevindt. Teneinde te kunnen vaststellen in hoeverre de aminering van de diverse 4-halogeen-6-fenylpyrimidinen verloopt via een EA-, een AE- dan wel een ANRORS-mechanisme (of via een combinatie van deze drie mechanismen) werd



de aminering met kaliumamide in vloeibare ammoniak uitgevoerd met de $1(3)\text{-}^{15}\text{N}$ verrijkte verbindingen (2.1), (2.2), (2.3) en (2.4). Indien namelijk de vorming van de 4-aminoverbinding in de reactie van het 4-halogeen-6-fenylpyrimidine met kaliumamide verloopt via een EA- en/of AE-mechanisme zal de ^{15}N -verrijking in de ring van het gevormde 4-amino-6-fenylpyrimidine (2.6 b) dezelfde moeten zijn als die in het uitgangsmateriaal. Een halvering van de ^{15}N -verrijking in de ring van het 4-amino-6-fenylpyrimidine (2.6 a) impliceert daarentegen dat de aminering voor 100% is verlopen via het ANRORS-mechanisme.

De ^{15}N -verrijking in de ring van het bij de aminering van de verbindingen (2.1) - (2.4) gevormde 4-amino-6-fenyl- ^{15}N -pyrimidine (2.6) werd als volgt bepaald. Verbinding (2.6) werd aan een zure hydrolyse onderworpen en het gevormde 6-fenyl- ^{15}N -4-pyrimidon (2.7) werd m.b.v. fosforoxybromide omgezet in 4-broom-6-fenyl- ^{15}N -pyrimidine (2.8). De ^{15}N -verrijking in de 4-halogeenverbindingen (2.1) - (2.4), in het amineringsproduct (2.6) en in de broomverbinding (2.8) werd bepaald m.b.v. massaspectrometrie door vergelijking van de hoogten van de M en de M+1 pieken^{1,2}. Daar de ^{15}N -verrijking in de ring van (2.8) gelijk is aan die van de ring van de aminoverbinding (2.6), moet het verschil in ^{15}N -verrijking van de verbindingen (2.6) en (2.8) de ^{15}N -verrijking zijn, aanwezig in het stikstofatoom van de aminogroep van (2.6).



De resultaten van de ^{15}N -metingen zijn vermeld in Tabel II-1.

TABEL II-1^a

uitgangsmateriaal (2.1),(2.2),(2.3),(2.4) ^{15}N -verrijking in %		4-amino-6-fenyl- x- ^{15}N -pyrimidine (2.6) ^{15}N -verrijking in %	4-broom-6-fenyl- x- ^{15}N -pyrimidine (2.8) ^{15}N -verrijking in %	% ANRORS
(2.1)	7.4	7.4	4.7	73 \pm 5%
(2.2)	6.0	6.1	3.2	93 \pm 5%
(2.3)	6.0	6.0	3.5	83 \pm 5%
(2.4)	7.4	7.2	6.9	13 \pm 5% ^b

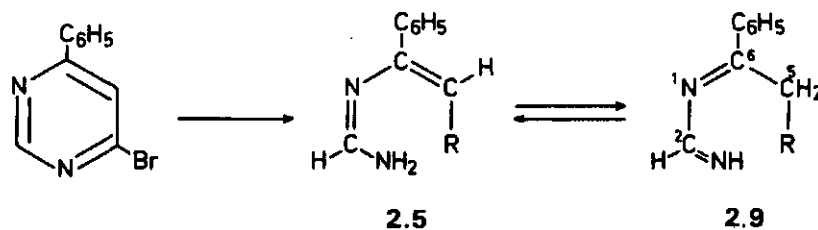
^a alle experimenten werden in duplo uitgevoerd

^b een verhoging van de reactietemperatuur van -75° tot -33° bleek geen invloed te hebben op het percentage van de jodiumverbinding dat volgens een ANRORS-mechanisme reageert, n.l. 13 \pm 5%

Zoals uit Tabel II-1 blijkt, verloopt de aminering van (2.1), (2.2) en (2.3) met kaliumamide bijzonder ongewoon, namelijk voor meer dan 70% via een mechanisme, waarin een opeenvolging van reacties, n.l. additie, ringopening en ringsluiting (ANRORS-mechanisme), verantwoordelijk is voor de vorming van produkt (2.6). Welke structuur aan de intermediaire open-ketenverbinding moet worden toegekend, de iminohalogenide (2.5 a) dan wel de cyaanverbinding (2.5 b), is in deze reacties nog onbekend; in hoofdstuk IV zal nader op deze problematiek worden ingegaan. Opvallend is het grote verschil in percentage ANRORS-mechanisme in de amineringen van (2.1), (2.2) en (2.3) enerzijds (70-90%) en (2.4) anderzijds (\sim 15%). Dat van de vier 4-halogeën-6-fenylpyrimidinen juist de jodiumverbinding (2.4) voor een laag percentage volgens het ANRORS-mechanisme reageert in de aminering, is niet zo verwonderlijk daar het jodiumatoom het minst elektronegatief is van de vier halogenen. Illustratief in dit verband zijn de door Brown en McDaniel³ gevonden pK_a -waarden van b.v. de vier 2-halogeënpuridinen, waaruit blijkt dat de aanwezig-

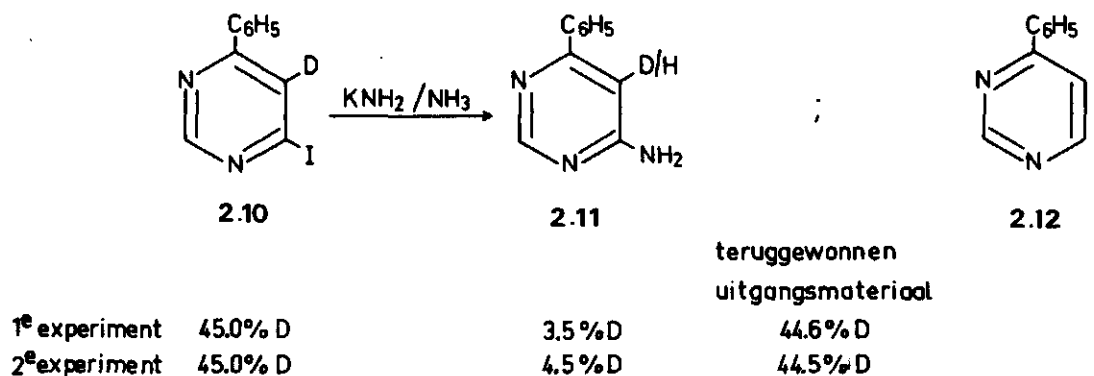
heid van jodium op de 2-plaats in het pyridine resulteert in een duidelijk minder grote daling van de pK_a van pyridine dan de aanwezigheid van een fluor-, chloor- of broom-atoom ($F \gg Cl > Br \gg I$). Door het kleinere inductieve effect van het jodiumatoom op de 4-plaats in (2.4), is de elektronendeficiëntie op C_2 in deze verbinding veel geringer dan in b.v. (2.2), waardoor de inleidende stap van het ANRORS-mechanisme, n.l. de additie van een amide-ion op de 2-plaats, juist in (2.4) minder gemakkelijk zal kunnen plaatsvinden.

In het licht van deze ongewone resultaten is het noodzakelijk de reeds eerder in hoofdstuk I gesignaleerde H/D uitwisseling, die door Van der Plas en medewerkers gevonden is bij de aminering van 4-broom-5-deutero-6-fenylpyrimidine, nader te bezien. Genoemde auteurs namen op grond van hun vondst, dat in het verkregen 4-aminoprodukt zich geen deuterium meer bevindt, aan dat een 6-fenyl-4,5-didehydroypyrimidine als instabiel intermediair in deze aminering een rol zou spelen. Uit onze resultaten blijkt echter dat vorming van een didehydroverbinding zeker geen belangrijk proces is in deze reactie, daar de aminering van 4-broom-6-fenylpyrimidine voor 83% verloopt via het ANRORS-mechanisme. We moeten dus aannemen dat een D/H uitwisseling moet zijn opgetreden in het open-keten intermediair (2.5). Wellicht is in het sterk basische milieu het in het hierna volgende schema aangegeven evenwicht tussen de open-keten structuren (2.5) en (2.9) mogelijk, waarbij in (2.9) op plaats 5 zeer gemakkelijk een D/H uitwisseling kan optreden.



$R = CN$ en/of $C(Br)=NH$

Een interessante vraag is via welk mechanisme het grootste deel (n.l. 87%) van het 4-aminoprodukt (2.6) is ontstaan in de aminering van de jodiumverbinding (2.4); is dit een AE- en/of EA-mechanisme? Teneinde op deze vraag een antwoord te verkrijgen werd de aminering uitgevoerd met 4-jood-5-deutero-6-fenylpyrimidine (2.10)². Immers, indien in het gevormde 4-aminoprodukt (2.11) al het deuterium nog aanwezig is, hebben we te doen met een AE-mechanisme, terwijl in geval van een EA-mechanisme de 4-aminoverbinding (2.11) gevormd zou worden via het 6-fenyl-4,5-didehydropyrimidine (2.12) en dus géén deuterium meer zou mogen bevatten. Verbinding (2.10) werd gedurende 10 s in aanraking gebracht met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij -75° ; het gevormde 4-amino-6-fenylpyrimidine (2.11) bleek nagenoeg geen deuterium meer te bevatten. Daar ook in het teruggewonnen uitgangsmateriaal nog alle deuterium aanwezig bleek te zijn en 4-amino-5-deutero-6-fenylpyrimidine onder dezelfde reactieomstandigheden geen D/H uitwisseling te zien geeft, lijkt de conclusie gerechtvaardigd, dat de aminering van 4-jood-6-fenylpyrimidine voor \pm 87% verloopt via een didehydro-intermediair (EA-mechanisme). De resultaten van het deuterium experiment zijn vermeld in onderstaand schema.



LITERATUUR

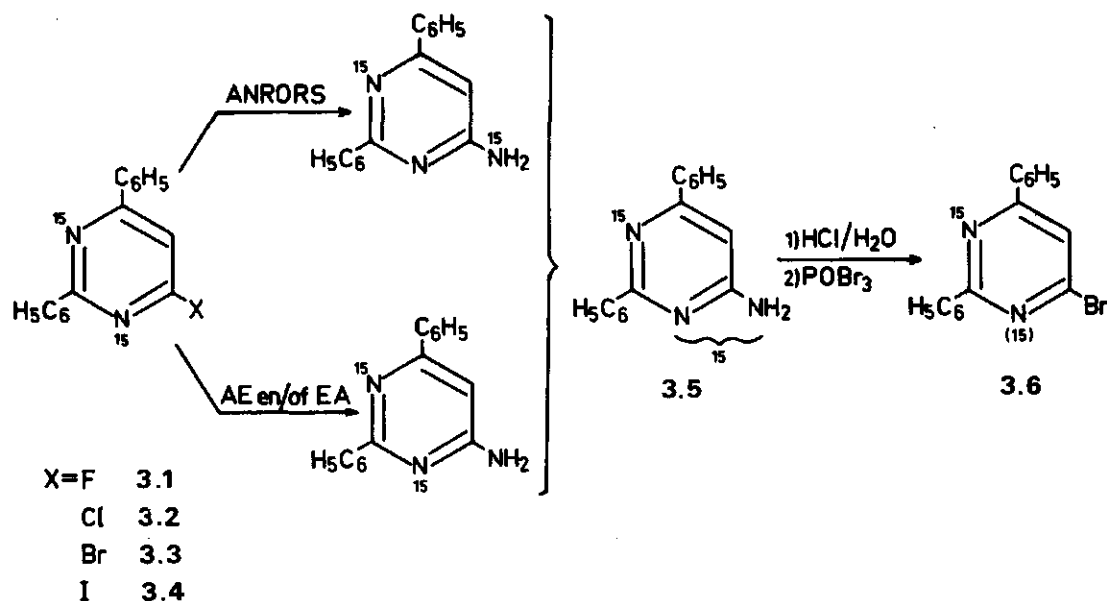
1. J.de Valk en H.C.van der Plas,
Recl.Trav.Chim.Pays-Bas 90, 1239 (1971).
2. J.de Valk en H.C.van der Plas,
ibid. 91, 1414 (1972).
3. H.C.Brown en D.H.McDaniel,
J.Amer.Chem.Soc. 77, 3752 (1955).
De door de auteurs opgegeven pK_a -waarden van het 2-fluor-, 2-chloor-,
2-broom- en 2-jood-pyridine in waterige oplossing bij 25° zijn resp.:
-0.44 ± 0.08, +0.72 ± 0.03, +0.90 ± 0.05 en +1.82 ± 0.02.
4. H.C.van der Plas en A.Koudijs,
Recl.Trav.Chim.Pays-Bas 89, 129 (1970).
zie referentie 5.

HOOFDSTUK III

DE REACTIE VAN 4-HALOGEEEN-2,6-DIFENYLPYRIMIDINEN, 4-CHLOOR-5-BROOM- EN 4,5-DIBROOM-2,6-DIFENYLPYRIMIDINE MET KALIUMAMIDE IN VLOEIBARE AMMONIAK. DE INVLOED VAN SUBSTITUENTEN OP HET OPTREDEN VAN HET ANRORS-MECHANISME.^{1,2}

III-1 De aminering van de 4-halogeene-2,6-difenylypyrimidinen

Zoals in hoofdstuk II vermeld, verloopt de aminering van de diverse 4-halogeene-6-fenylypyrimidinen met kaliumamide in vloeibare ammoniak in meer (halogeene = Cl, Br, F) of mindere (halogeene = I) mate via het ANRORS-mechanisme^{3,4}. Daar de inleidende stap in het ANRORS-mechanisme de aanval is van een amide-ion op de 2-plaats van het pyrimidinemolecuul, komt de vraag naar voren of en zo ja hoe, het reactieverloop van de aminering van de verschillende 4-halogeene-6-fenylypyrimidinen beïnvloed zou worden door de aanwezigheid van een substituent op de 2-plaats. Als substituent werd gekozen de fenylgroep. De keuze van deze groep is vooral gebaseerd op de overweging dat de fenylgroep een gering inductief effect heeft, voorts door kaliumamide in vloeibare ammoniak niet door een aminogroep wordt vervangen en door zijn grootte een remmende invloed op de snelheid van de additiereactie kan hebben. Hierdoor kunnen de concurrerende mechanismen (AE en EA) een relatief belangrijker rol in de aminering gaan spelen.



De aminering van het 1(3)- ^{15}N verrijkte 4-fluor-, 4-chloor-, 4-broom- en 4-jood-2,6-difenyropyrimidine - (3.1), (3.2), (3.3) en (3.4) respectievelijk - werd uitgevoerd bij -33° . Bij de aminering van (3.1), (3.3) en (3.4) wordt in een vrijwel kwantitatieve opbrengst de overeenkomstige 4-aminoverbinding (3.5) gevormd. De aminering van (3.2) verloopt daarentegen aanmerkelijk minder "schoon": uit het reactiemengsel kon (3.5) in een opbrengst van "slechts" 65-70% worden geïsoleerd.

Voor het bepalen van de ^{15}N -verrijking in de ring en in de aminogroep van (3.5) werd de in hoofdstuk II beschreven werkwijze toegepast.

De resultaten van de ^{15}N -metingen zijn vermeld in Tabel III-1

TABEL III-1 ^a

uitgangsmateriaal (3.1),(3.2),(3.3),(3.4) ^{15}N -verrijking in %		4-amino-2,6-difenylox- ^{15}N -pyrimidine (3.5) ^{15}N -verrijking in %	4-broom-2,6-difenylox- ^{15}N -pyrimidine (3.6) ^{15}N -verrijking in %	% ANRORS
(3.1)	8.2	8.1	8.0	-
(3.2)	8.2	8.3	6.3	45 \pm 5%
(3.3)	8.2	8.0	8.3	-
(3.4)	8.2	8.0	8.1	-

^a alle experimenten werden in duplo uitgevoerd

De invoering van een fenylsubstituent op de 2-plaats in de 4-halogeen-6-fenyropyrimidinen blijkt inderdaad zeer duidelijk invloed te hebben op het optreden van het ANRORS-mechanisme: verloopt de aminering van (3.2) nog voor \pm 45% via een open-keten intermediair, in de aminering van (3.1), (3.3) en (3.4) is het ANRORS-mechanisme geheel afwezig.

Om analoge redenen als in hoofdstuk II beschreven, werd een poging ondernomen d.m.v. een deuterium experiment het mechanisme van de aminering van 4-broom-2,6-difenyropyrimidine op te helderen (een EA- en/of AE-mechanisme).

De aminering van 4-broom-5-deutero-2,6-difenylypyrimidine (3.7) met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij -33° blijkt echter zo snel te verlopen, dat na korte tijd reeds geen uitgangsmateriaal meer aanwezig is. Het is echter wel noodzakelijk uitgangsmateriaal te kunnen isoleren, teneinde een eventuele snelle, aan de aminering voorafgaande D/H uitwisseling te kunnen vaststellen. De aminering van (3.7) werd daarom onderzocht bij -75° : na 1 uur blijkt \pm 60% van (3.7) te zijn omgezet in de overeenkomstige 4-aminoverbinding (3.8) en kon ongeveer 30% van het uitgangsmateriaal worden teruggewonnen. De resultaten van deze experimenten zijn vermeld in Tabel III-2.

TABEL III-2

verbinding	% deuterium op de 5-plaats ^a
4-broom-5-deutero-2,6-difenylypyrimidine (3.7)	83.0 (83.0) ^b
4-broom-5-deutero-2,6-difenylypyrimidine (teruggewonnen uitgangsmateriaal)	38.0 (36.0) ^b
4-amino-2,6-difenylypyrimidine (3.8) (produkt gevormd in de aminering van (3.7))	0.6 (0.0) ^b

^a het deuterium-gehalte werd bepaald d.m.v. massaspectrometrie

^b de tussen haken vermelde getallen zijn de uitkomsten van het duplo experiment

Zoals uit Tabel III-2 blijkt, is in (3.8) geen deuterium meer aanwezig. Daar een oorspronkelijk preparaat van 4-amino-5-deutero-2,6-difenylypyrimidine geen D/H uitwisseling te zien geeft onder de omstandigheden van de aminering en in het teruggewonnen uitgangsmateriaal nog steeds een redelijk percentage deuterium aanwezig is, lijkt het gerechtvaardigd aan te nemen dat de aminering van (3.7) bij -75° verloopt via een EA-mechanisme. Eén voorbehoud moet echter wel worden gemaakt : (3.7) is bij -75° tamelijk slecht oplosbaar in het reactiemilieu en de mogelijkheid kan dus niet worden uitgesloten dat slechts het gedeelte van (3.7) dat op-

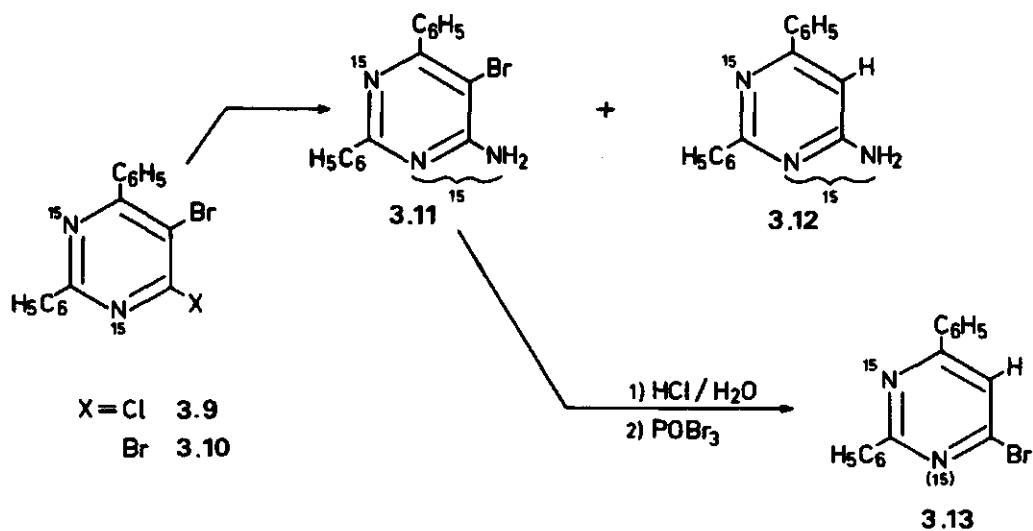
gelost is geweest in de vloeibare ammoniak, een base-gekatalyseerde D/H uitwisseling heeft ondergaan. Een definitieve conclusie betreffende de vraag of de aminering van 4-broom-2,6-difenyropyrimidine via het EA- of AE-mechanisme heeft plaatsgevonden, is op grond van de tot dusver beschikbare gegevens nog niet goed mogelijk. Voorlopig houden we het er echter op dat de aminering van 4-broom-2,6-difenyropyrimidine bij -75° (en zeer waarschijnlijk ook bij -33°) volgens het EA-mechanisme verloopt.

III-2 De aminering van 4-chloor-5-broom- en 4,5-dibroom-2,6-difenyropyrimidine^{1,2}

Zoals hierboven in sectie III-1 aangegeven, verloopt de aminering van de broomverbinding (3.3) met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij -33° zeer waarschijnlijk via een EA-mechanisme, terwijl de omzetting van de chloorverbinding (3.2) in de overeenkomstige 4-aminoverbinding (3.5) voor $\sim 45\%$ via het ANRORS-mechanisme en voor $\sim 55\%$ zeer waarschijnlijk ook via het EA-mechanisme plaatsvindt.

Interessant is de vraag of bij de aminering van 4-chloor-5-broom- en 4,5-dibroom-2,6-difenyropyrimidine ((3.9) en (3.10) resp.) het percentage van de stof dat via het ANRORS-mechanisme wordt omgezet, zal toenemen vergeleken met het resultaat gevonden in de amineringen van (3.2) en (3.3). Immers het feit dat aminering van (3.9) en (3.10) via een EA-mechanisme niet meer mogelijk is (het hiervoor noodzakelijke H-atoom op C_5 is nl. niet aanwezig) en bovendien de elektronen-deficiëntie op de 2-plaats in zowel (3.9) als (3.10) groter is dan in respectievelijk de verbindingen (3.2) en (3.3) als gevolg van de aanwezigheid van een broom-atoom op C_5 ($\sigma_p = +0,232$)⁵, doet verwachten dat de mogelijkheid van het optreden van een ANRORS-mechanisme toeneemt.

De aminering van (3.9) en (3.10) werd uitgevoerd bij -33° . In beide gevallen ontstaat als hoofdprodukt 4-amino-5-broom-2,6-difenyl-x-¹⁵N-pyrimidine (3.11), als nevenprodukt 4-amino-2,6-difenyl-x-¹⁵N-pyrimidine (3.12). Voor het bepalen van de ¹⁵N-verrijking in de ring en in de aminogroep van (3.11) werd de in hoofdstuk II beschreven werkwijze gevolgd, d.i. een hydrolytische omzetting naar het overeenkomstige 4-pyrimidon en een vervanging van de oxo-groep door broom m.b.v. fosforoxybromide.



De resultaten van de reacties van (3.9) en (3.10) met kaliumamide en de ^{15}N -verrijkingen in de diverse pyrimidinederivaten zijn vermeld in Tabel III-3.

TABEL III-3^a

uitgangs- materiaal	opbrengst v/d aminering			^{15}N -verrijking in %			% ANRORS
	(3.11)	(3.12)	b	c	(3.11)	(3.13)	
(3.9)	77-78%	4-6%	10%	8.2	8.2	7.4-7.5	$18 \pm 5\%$
(3.10)	66-70%	6-11%	-	8.2	8.4	7.1-7.5	$20 \pm 5\%$

^a alle experimenten werden in duplo uitgevoerd

^b teruggewonnen uitgangsmateriaal

^c uitgangsmateriaal

De invoering van een broomsubstituent op de 5-plaats in (3.3) heeft, zoals uit Tabel III-3 blijkt, een duidelijke verandering in het reactieverloop van de aminering teweeggebracht : is in de aminering van (3.3) het ANRORS-mechanisme geheel afwezig, de aminering van (3.10) daarentegen verloopt voor \pm 20% via het ANRORS-mechanisme. Verrassend en niet geheel te voorzien is het resultaat van de aminering van (3.9) : in vergelijking met (3.2) treedt door invoering van de broomsubstituent op de 5-plaats een daling van het percentage ANRORS-mechanisme op van \pm 45% naar \pm 18%. Het blijkt dus dat de gecombineerde invloed van twee broomatoemen op de plaatsen 5 en 6 dezelfde is als die van de combinatie van het broomatoom op plaats 5 en het chlooratoom op plaats 6. De activerende werking die uitgaat van de broomsubstituent op de 5-plaats t.a.v. nucleofiele substitutie op C_4 , is klaarblijkelijk in verbinding (3.9) groter dan in die van verbinding (3.10).

T.a.v. bijproduct (3.12) gevormd in de aminering van zowel (3.9) als (3.10) in opbrengsten van respectievelijk 4-6% en 6-11%, kan worden opgemerkt dat ongeveer 1-2% is ontstaan door debromering van aanvankelijk gevormd (3.11). Behandeling namelijk van 4-amino-5-broom-2,6-difenylypyrimidine met kaliumamide onder dezelfde omstandigheden als in de amineringen van (3.9) en (3.10), levert in een zeer kleine opbrengst (1-2%) 4-amino-2,6-difenylypyrimidine, terwijl 86% van het uitgangsmateriaal wordt teruggewonnen. Het lijkt dus gerechtvaardigd te veronderstellen dat eveneens debromering van het uitgangsmateriaal moet plaatsvinden alvorens de aminering van (3.9) en (3.10) optreedt. De bepaling van de ^{15}N -verrijking in de ring en in de aminogroep van (3.12) bleek echter door de geringe opbrengst waarin deze verbinding wordt gevormd, moeilijk uitvoerbaar.

LITERATUUR

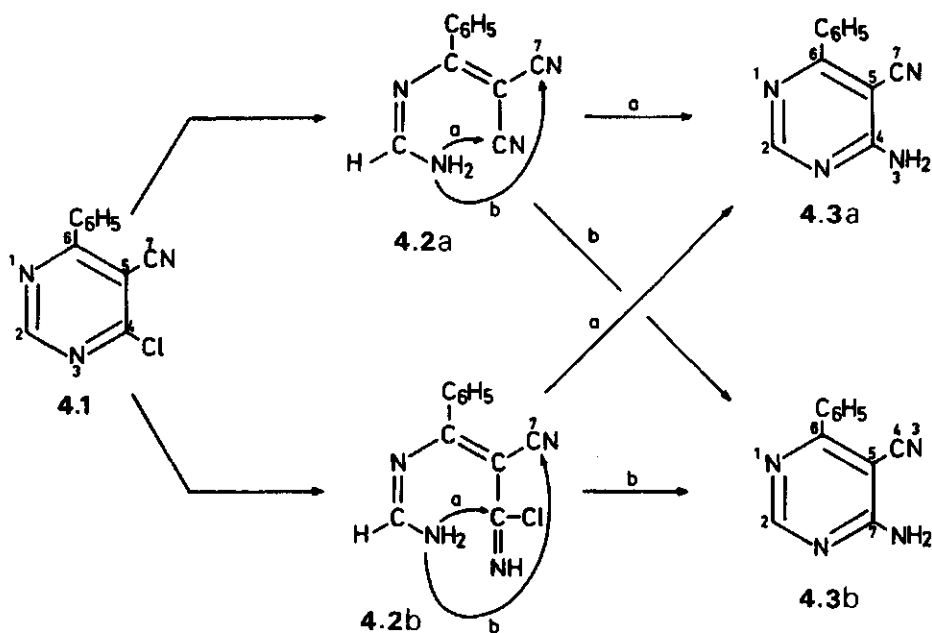
1. J.de Valk en H.C.van der Plas,
Recl.Trav.Chim.Pays-Bas 92, 145 (1973).
2. J.de Valk, H.C.van der Plas en J.W.A.de Bode,
ibid. 92, 442 (1973).
3. J.de Valk en H.C.van der Plas,
ibid. 90, 1239 (1971).

4. J.de Valk en H.C.van der Plas,
ibid. 91, 1414 (1972).
5. H.A.Staab in : Einführung in die theoretische organische Chemie,
Verlag Chemie, 1960.

HOOFDSTUK IV

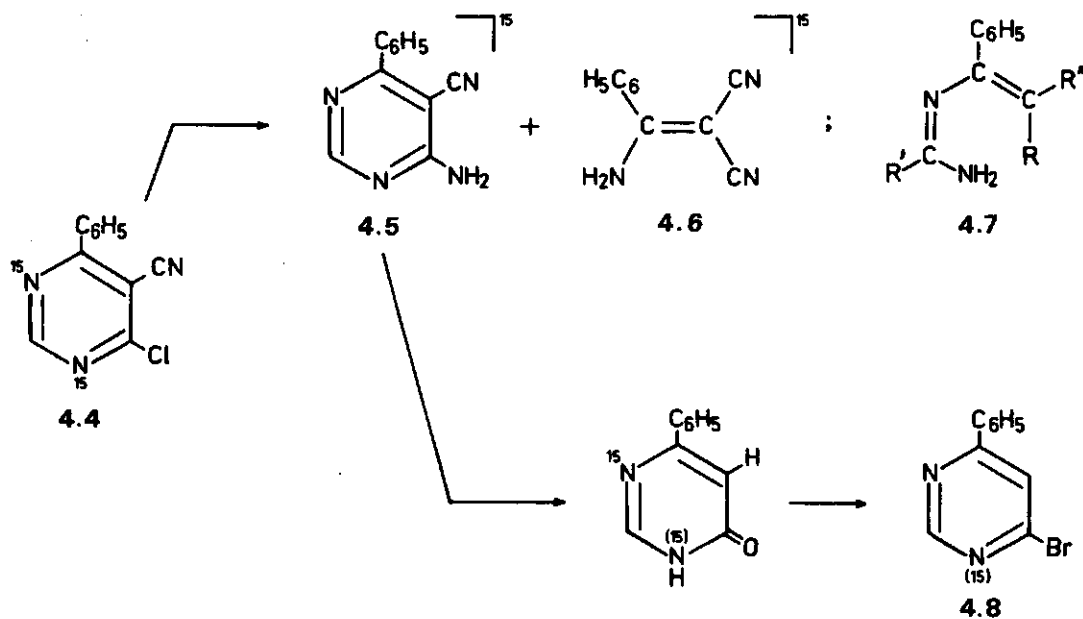
DE REACTIE VAN 4-CHLOOR-5-CYAAN-6-FENYLPYRIMIDINE MET KALIUMAMIDE
IN VLOEIBARE AMMONIAK. EEN ^{14}C -STUDIE TER OPHELDING VAN DE STRUCTUUR
VAN HET OPEN-KETEN INTERMEDIAIR DAT IN HET ANRORS-MECHANISME OPTREEDT.¹

Zoals in hoofdstuk II besproken, verloopt de aminering van de vier 4-halogeeno-6-fenylpyrimidinen in meer of mindere mate - afhankelijk van de aard van het halogeenatoom en het al of niet bezet zijn van de 2- en/of 5-plaats in het pyrimidinemolecuul door een substituent - via het ANRORS-mechanisme^{2,3,4,5}. Daar isolatie van de bij deze amineringen met kaliumamide optredende intermediaire open-ketenverbindingen ((4.7), R = CN en/of C(X) = NH) tot dusverre niet mogelijk is gebleken, werd een poging ondernomen meer informatie over de structuur van dit soort intermediaire open-ketenverbindingen te verkrijgen. Daartoe werd de verbinding 4-chloor-5-cyaan-6-fenylpyrimidine (4.1) in het onderzoek betrokken¹. De keuze van de cyaanfunctie als substituent op de 5-plaats is gebaseerd op de overweging dat, indien de aminering van (4.1) geheel dan wel gedeeltelijk via het ANRORS-mechanisme zou geschieden, de omzetting van (4.1) in het aminopro-



dukt (4.3) zou verlopen via het intermediair ((4.2.a) en/of (4.2 b)) dat zich door de aanwezigheid van de reeds aanwezige cyaangroep, op twee verschillende manieren (route a en b) zou kunnen sluiten tot het 4-amino-5-cyaan-6-fenylpyrimidine (4.3).

Teneinde enig inzicht in dit tamelijk gecompliceerde beeld te verkrijgen, diende in de eerste plaats te worden vastgesteld of de aminering van (4.1) met kaliumamide volgens een ANRORS-mechanisme verloopt, om, indien dit het geval is, vervolgens na te gaan of in dit ANRORS-mechanisme de open-ketenverbinding (4.2 a) dan wel (4.2 b)(of mogelijk beide verbindingen) als intermediair optreedt. Bij de aminering van 4-chloor-5-cyaan-6-fenylpyrimidine (4.4) blijkt naast het hoofdprodukt, de 4-aminoverbinding (4.5), 1-amino-2,2-dicyaan-1-fenyletheen (4.6) als nevenprodukt te worden gevormd (opbrengsten resp. 75-77% en 14-20%).



Met behulp van de in hoofdstuk II beschreven methode kon worden aangetoond dat in het 4-aminoprodukt (4.5) de helft van de oorspronkelijk in (4.4) aanwezige ^{15}N -verrijking zich bevindt in de amino- en/of cyaan-substituent. De ^{15}N -verrijking in de pyrimidinederivaten (4.4), (4.5) en (4.8), alsmede de verrijking in het bij de aminering van (4.4) gevormde etheenderivaat (4.6), staat vermeld in Tabel IV-1. Hieruit blijkt dat de omzetting (4.4) \rightarrow (4.5) voor 100% tot stand is gekomen via een intermediaire open-ketenverbinding.

TABEL IV-1 ^a

verbinding	^{15}N -verrijking in %
4-chloor-5-cyaan-6-fenyl-1(3)- ^{15}N -pyrimidine (4.4)	7.4
4-amino-5-cyaan-6-fenyl-x- ^{15}N -pyrimidine (4.5)	7.4
1-amino-1-fenyl-2,2-dicyaan-x- ^{15}N -etheen (4.6)	7.4
4-broom-6-fenyl-x- ^{15}N -pyrimidine (4.8)	3.7

^a het experiment werd in duplo uitgevoerd

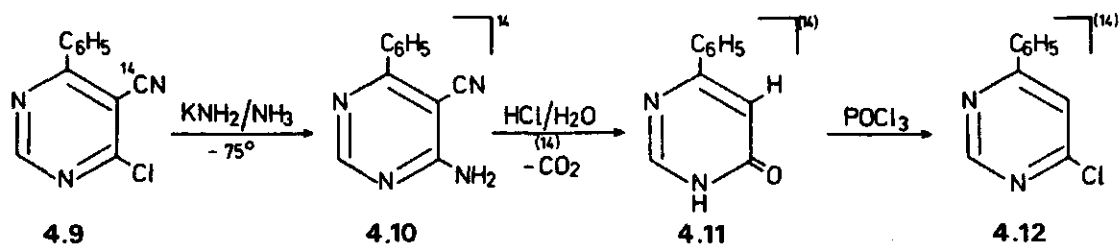
Nu vastgesteld is, dat de aminering volledig via een ANRORS-mechanisme verloopt, komt de vraag naar voren of het in de aminering van 4-chloor-5-cyaan-6-fenylpyrimidine optredende open-keten intermediair een verbinding is met twee cyaanfuncties (4.2 a) en/of een verbinding met één cyaan- en één iminochloride-groep (4.2 b). De ringsluiting tot 4-amino-5-cyaan-6-fenylpyrimidine (4.3) kan, zoals reeds werd opgemerkt, op twee manieren plaatsvinden, aangegeven door de routes a en b in het eerste schema van dit hoofdstuk.

1. aanval van de aminogroep in (4.2 a) op de cyaanfunctie trans t.o.v. de fenyl-groep leidt tot aminoverbinding (4.3 a)(route a). Hierin is de cyaanfunctie nog op dezelfde plaats aanwezig als in het uitgangsmateriaal (4.1), n.l. positie 5.

Dezelfde aminoverbinding kan ook uit (4.2 b) verkregen worden door een nucleofiele substitutie van het chlooratoom door de aminogroep (route a).

2. aanval van de aminogroep in (4.2 a) op de cyaanfunctie cis t.o.v. de fenylgroep geeft de aminoverbinding (4.3 b)(route b). Hierin is dus de koolstof van de oorspronkelijke cyaanfunctie in het uitgangsmateriaal ingebouwd op de 4-plaats in de pyrimidinering van (4.3 b). Deze aminoverbinding kan ook uit (4.2 b) ontstaan zijn door een aanval van de aminogroep op de cyaanfunctie, gevolgd door een eliminatie van HCl (route b).

Teneinde te kunnen bepalen of bij de aminering van 4-chloor-5-cyaan-6-fenylpyrimidine aminoverbinding (4.3 a) dan wel (4.3 b) gevormd wordt, werd de aminering uitgevoerd met 4-chloor-[5-¹⁴C]cyaan-6-fenylpyrimidine (4.9). Indien de ringsluiting van (4.2 a) of (4.2 b) zou verlopen via route b, zou dit moeten leiden tot een inbouw van het radio-actieve koolstof van de cyaangroep in de pyrimidinering (zie (4.3 b)). Teneinde de plaats vast te stellen waar de radio-activiteit in het bij de aminering gevormde aminoprodukt (4.10) zich bevindt, werd (4.10) gehydrolyseerd en de radio-activiteit van het bij de hydrolyse gevormde kooldioxide - afkomstig van de cyaanfunctie - gemeten. Het bij de hydrolyse gevormde pyrimidon (4.11) werd met fosforoxychloride omgezet in 4-chloor-6-fenylpyrimidine (4.12) en ook van deze verbinding (4.12) werd de activiteit gemeten.



De resultaten van deze metingen zijn vermeld in Tabel IV-2

TABEL IV-2^a

verbinding	activiteit in C/mmol
4-chloor-5-[¹⁴ C]cyaan-6-fenylpyrimidine (4.9)	0.384 ^b
[x- ¹⁴ C]-4-amino-5-cyaan-6-fenylpyrimidine (4.10)	0.387 ^b
4-chloor-6-fenyl-[x- ¹⁴ C]pyrimidine (4.12)	0.011 ^b
kooldioxide, ontwikkeld bij de decarboxylatie van (4.10)	0.279 ^c

^a het experiment werd in duplo uitgevoerd

^b de radio-activiteit werd gemeten met een "Liquid scintillation counter", nauwkeurigheid 2%

^c gemeten in de vorm van bariumcarbonaat met een Geiger-Müller teller

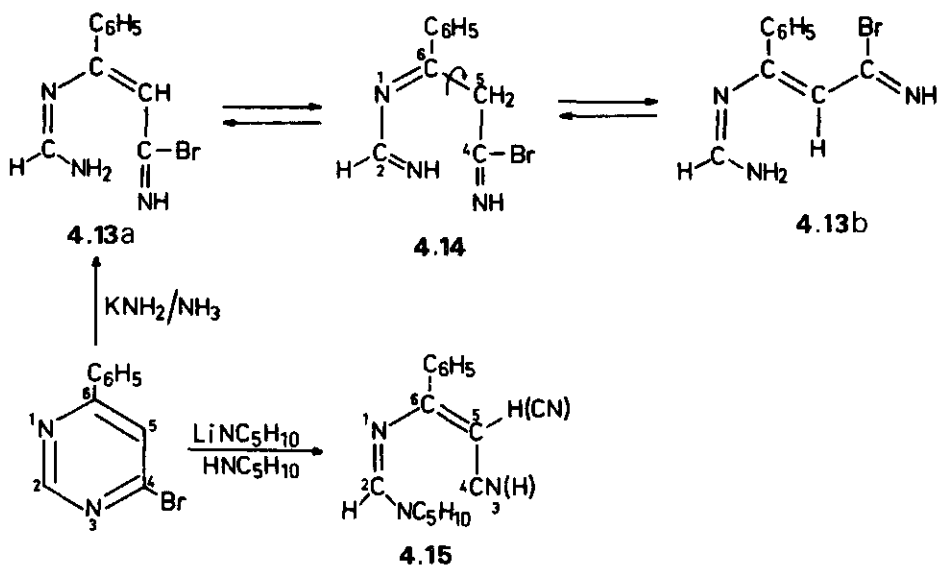
Uit de in de tabel gegeven waarden blijkt duidelijk dat het radio-actieve koolstofatoom zich niet in de ring van (4.10) bevindt, hetgeen dus betekent dat ring-sluiting via route b niet is opgetreden.

Wij menen op grond van deze gegevens ook te mogen concluderen dat niet de di-cyaanverbinding (4.2 a) maar het cyaaniminochloride (4.2 b) als intermediair in de aminering van 4-chloor-5-cyaan-6-fenylpyrimidine optreedt. Deze conclusie baseert zich op de overweging dat, in geval (4.2 a) als intermediair zou zijn opgetreden, er ongetwijfeld enige "scrambling" over beide cyaanfuncties zou hebben plaatsgevonden. Deze hypothese wordt gesteund door de volgende feiten :

a. Zoals in hoofdstuk II is aangetoond, verloopt de aminering van 4-broom-6-fenylpyrimidine voor [†] 80% via een open-keten intermediair²(ANRORS). Daar bij aminering van 4-broom-5-deutero-6-fenylpyrimidine het gevormde 4-aminoprodukt in het geheel geen deuterium meer bevat⁶ (verg. hoofdstuk II), moet een D/H uitwisseling dus in het open-keten intermediair hebben plaatsgevonden. Waarschijnlijk bestaat

er in het basische milieu een prototropisch evenwicht tussen (4.13) en (4.14), waarbij in (4.14) een rotatie rond de C₅-C₆ binding gemakkelijk kan optreden.

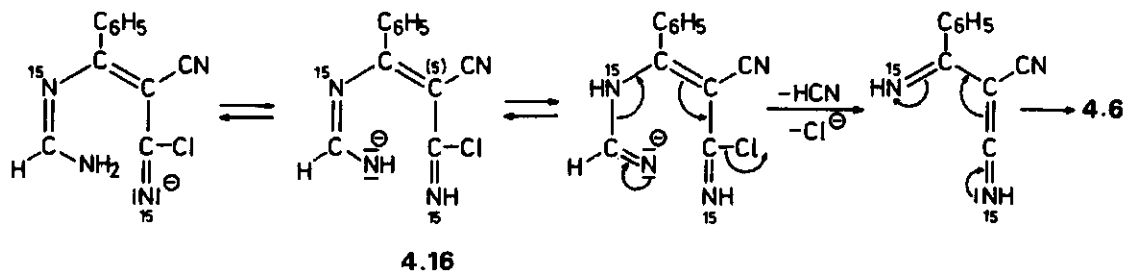
b. Wanneer 4-broom-6-fenylpyrimidine wordt behandeld met lithiumpiperidide in piperidine, is het hoofdproduct een stabiel mengsel van cis- en trans-2-aza-4-cyaan-3-fenyl-1-piperidino-1,3-butadien⁷ (verhouding 7 : 3). Dit betekent dus dat in (4.15) een rotatie rond de C₅-C₆ binding in dit basische milieu moet hebben plaatsgevonden.



Op grond van deze waarnemingen mag worden verwacht, dat in (4.2 a) een soortgelijke cis-trans isomerisatie zou zijn opgetreden, resulterend in de inbouw van ¹⁴C in de pyrimidinering van de aminoverbinding. Uit het feit dat dit niet is geconstateerd, menen we te mogen concluderen dat zeer waarschijnlijk het iminochloride (4.2 b) het in de aminering van 4-chloor-5-cyaan-6-fenylpyrimidine optredende open-keten intermediair is.

T.a.v. de wijze waarop 1-amino-2,2-dicyaan-1-fenyletheen (4.6) is gevormd in de aminering van (4.4), lijkt het redelijk te veronderstellen dat (4.6) is ont-

staan door afbraak van het open-keten intermediair (4.2 b). Een mogelijk mechanisme is weergegeven in onderstaand schema. Het voorgestelde mechanisme is in overeenstemming met de waarneming dat de ^{15}N -verrijking in (4.6) gelijk is aan die in (4.4) (verg. Tabel IV-1). Belangrijk bij de vorming van (4.6) is het feit dat het gevormde anion (4.16) in hoge mate wordt gestabiliseerd door de aanwezigheid van twee elektronenzuigende groepen op koolstofatoom 5. Dit is waarschijnlijk ook een van de redenen waarom in de amineringen van de 4-halogen-6-fenylpyrimidinen met kaliumamide een overeenkomstig α -aminostyreenderivaat niet wordt gevormd^{2,3}: het in deze reactie te vormen intermediaire anion - vergelijkbaar met (4.16), echter zonder de aanwezigheid van een cyaanfunctie op koolstofatoom 5 - wordt door het ontbreken van een tweede elektronenzuigende groep niet voldoende gestabiliseerd.



LITERATUUR

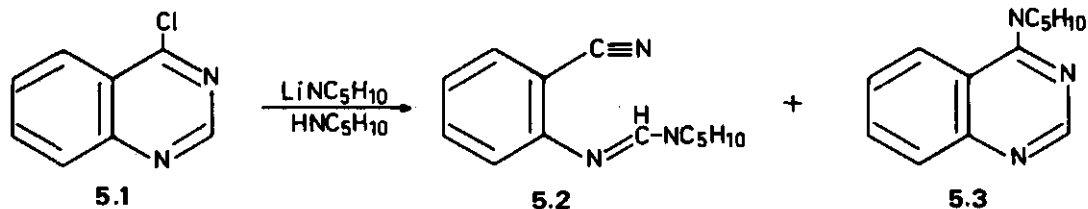
1. J.de Valk en H.C.van der Plas, Recl.Trav.Chim.Pays-Bas 92, 442 (1973).
2. J.de Valk en H.C.van der Plas, *ibid.* 90, 1239 (1971).
3. J.de Valk en H.C.van der Plas, *ibid.* 91, 1414 (1972).
4. J.de Valk en H.C.van der Plas, *ibid.* 92, 145 (1973).
5. J.de Valk, H.C.van der Plas en J.W.A.de Bode, *ibid.* 92, 442 (1973).
6. vergelijk noot 5 van referentie 7.
7. H.C.van der Plas en A.Koudijs, *ibid.* 89, 129 (1970).

HOOFDSTUK V

DE REACTIE VAN 4-CHLOORCHINAZOLINE MET KALIUMAMIDE IN VLOEIBARE AMMONIAK EN MET LITHIUMPIPERIDIDE IN PIPERIDINE.¹

Zoals in hoofdstuk I besproken, wordt 4-broom-6-fenylpyrimidine (1.29) door behandeling met lithiumpiperidide in piperidine bij -75° voornamelijk omgezet in een stabiel mengsel van de open-ketenverbindingen cis- en trans-2-aza-4-cyaan-3-fenyl-1-piperidino-1,3-butadieen (1.31)². Zoals in hoofdstuk II is uiteengezet verloopt de aminering van 4-broom-6-fenylpyrimidine met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij -75° tot de overeenkomstige 4-amino-6-fenylverbinding (2.6) voor \pm 80% via een intermediaire open-ketenverbinding (2.5)³. In beide gevallen is de inleidende stap in de reactie de aanval van het nucleofiel op de 2-plaats van het pyrimidinemolecuul en een ringopening als gevolg van een verbreking van de C_2-N_3 binding. Het essentiële verschil tussen de op deze wijze gevormde open-ketenverbindingen is echter dat de piperidino open-ketenverbinding (1.31) zich niet, en (2.5) zich wel kan sluiten tot een pyrimidinederivaat. Door deze resultaten in de pyrimidine chemie kwam de vraag naar voren hoe een bicyclisch systeem, t.w. 4-chloorchinazoline (5.1) zich zou gedragen in de reactie met respectievelijk lithiumpiperidide en kaliumamide : wordt er ook in de reactie met lithiumpiperidide een open-ketenverbinding gevormd en vindt de aminering met kaliumamide eveneens, geheel dan wel gedeeltelijk, via een ANRORS-mechanisme plaats?

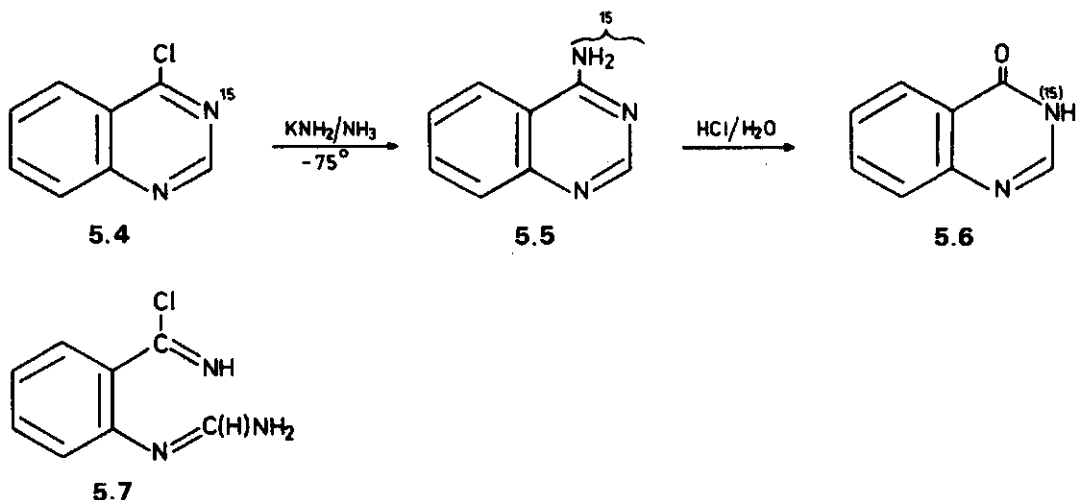
De reactie van (5.1) met lithiumpiperidide in piperidine bij -75° werd op analoge wijze uitgevoerd als de overeenkomstige reactie van (1.29). Als hoofdprodukt



blijkt een stabiele open-ketenverbinding te ontstaan, i.e. o-(piperidinomethyleen) iminobenzonitril((5.2), opbrengst 64%), terwijl de overeenkomstige 4-piperidino-verbinding (5.3) als nevenprodukt, in een opbrengst van 19%, wordt gevormd.

Dat het open-keten produkt (5.2) niet kan zijn ontstaan door reactie van aanvankelijk gevormd (5.3) met lithiumpiperidide, kan worden aangetoond door (5.3) te behandelen met lithiumpiperidide, onder dezelfde omstandigheden als die van de reactie van (5.1) : de open-ketenverbinding (5.2) wordt dan niet gevormd.

Teneinde te kunnen bepalen of de aminering van (5.1) met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij -75° al dan niet verloopt via een ANRORS-mechanisme, werd de aminering uitgevoerd met 4-chloorchinazoline, dat op de 3-plaats verrijkt is met ^{15}N (5.4). Indien de reactie geheel via een ringopening verloopt, zal de ^{15}N -verrijking zich uitsluitend bevinden in de stikstof van de 4-aminogroep en zal zich dus geen ^{15}N -verrijking meer in de ring bevinden. Voor het bepalen van de ^{15}N -verrijking in de ring en in de aminogroep van het, in een vrijwel kwantitatieve opbrengst bij deze aminering gevormde 4-amino-x- ^{15}N -chinazoline (5.5) werd de in hoofdstuk II beschreven methode toegepast.



De resultaten van de ^{15}N -metingen zijn vermeld in Tabel V-1

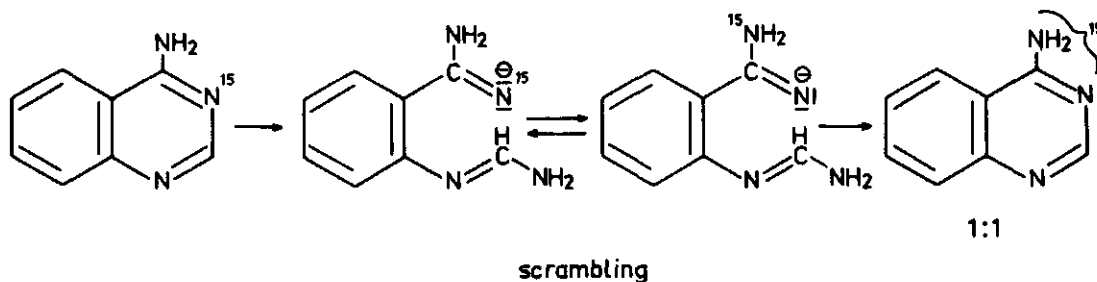
TABEL V-1 ^a

verbinding	^{15}N -verrijking in %
4-chloor-3- ^{15}N -chinazoline (5.4)	7.5
4-amino-x- ^{15}N -chinazoline (5.5)	7.7
4-chinazolon-x- ^{15}N (5.6)	3.5-3.6

^a het experiment werd in duplo uitgevoerd

Uit de in Tabel V-1 gegeven waarden blijkt dat de aminering van 4-chloorchinazoline met kaliumamide in vloeibare ammoniak bij -75° voor \pm 53% verloopt via een intermediaire open-ketenverbinding, b.v. (5.7).

De waarneming dat de verhouding van de ^{15}N -verrijking in de ring (op de N_3 -plaats) en in de aminosubstituent van verbinding (5.5) vrijwel 1 : 1 is, zou kunnen duiden op het hieronder weergegeven mechanisme. Dit kan echter worden uitgesloten. Behandeling n.l. van een preparaat van 4-amino-3- ^{15}N -chinazoline (verrijkt met 4.6% ^{15}N op de N_3 -plaats) met kaliumamide onder dezelfde omstandigheden als die welke gebruikt zijn voor de aminering van (5.4), geeft geen verlaging van de ^{15}N -verrijking in de ring te zien. Dit betekent dus, dat een aminering, die voorafgaat aan de ringopening kan worden uitgesloten.



LITERATUUR

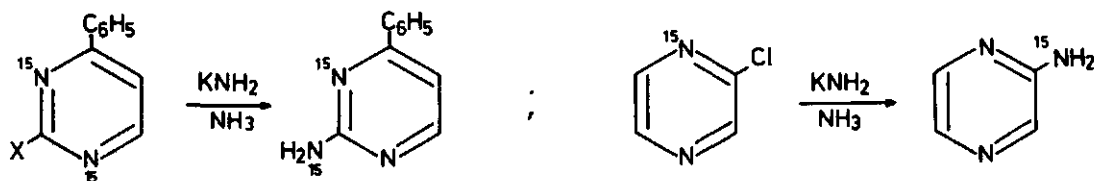
1. J.de Valk, H.C.van der Plas, F.Jansen en A.Koudijs, Recl.Trav.Chim.Pays-Bas 92, 460 (1973).
2. H.C.van der Plas en A.Koudijs, *ibid.* 89, 129 (1970).
3. J.de Valk en H.C.van der Plas, *ibid.* 90, 1239 (1971).

HOOFDSTUK VI

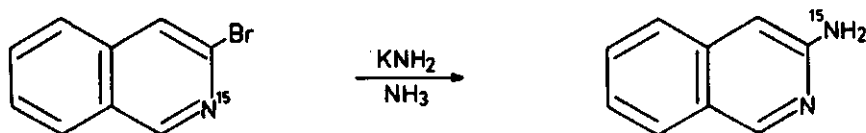
SLOTBESCHOUWING

Vele van de in dit proefschrift beschreven omzettingen van 4-halogeepyrimidinen en 4-chloorchinazoline in hun overeenkomstige 4-aminoverbindingen m.b.v. kaliumamide in vloeibare ammoniak blijken vaak voor een belangrijk percentage te verlopen via het ANRORS-mechanisme¹⁻⁶.

Vrij spoedig na de ontdekking van dit nieuwe nucleofiele substitutiemechanisme kon worden aangetoond dat dit nieuwe reactietype eveneens optreedt in de amineringsreacties van 2-halogeepyrimidinederivaten⁷, van 3-broomisochinoline⁸ en van halogeepyrazinen⁹.



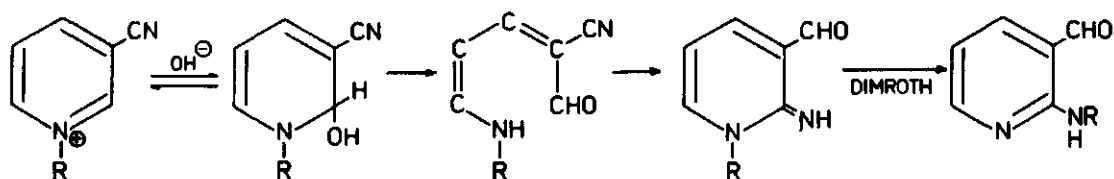
X = F, Cl, Br, I



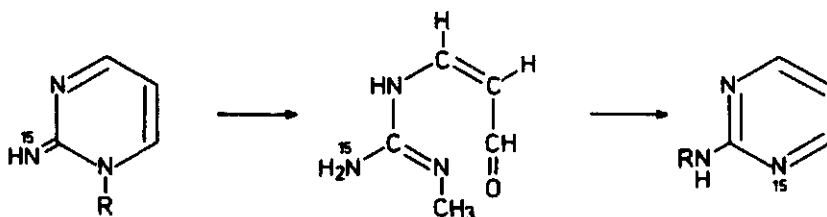
Het lijkt ons zinvol in deze slotbeschouwing enkele facetten van het ANRORS-mechanisme nader te bekijken en vergelijkingen te trekken met analoge, in de literatuur beschreven reactietypen.

Zoals wij in de vorige hoofdstukken reeds hebben gezien, kan het ANRORS-mechanisme worden beschreven als een aaneenschakeling van respectievelijk een additie-, een ringopenings- en een ringsluitings-reactie, die in de door ons onderzochte gevallen leidt tot hetzelfde ringsysteem als in het uitgangsmateriaal.

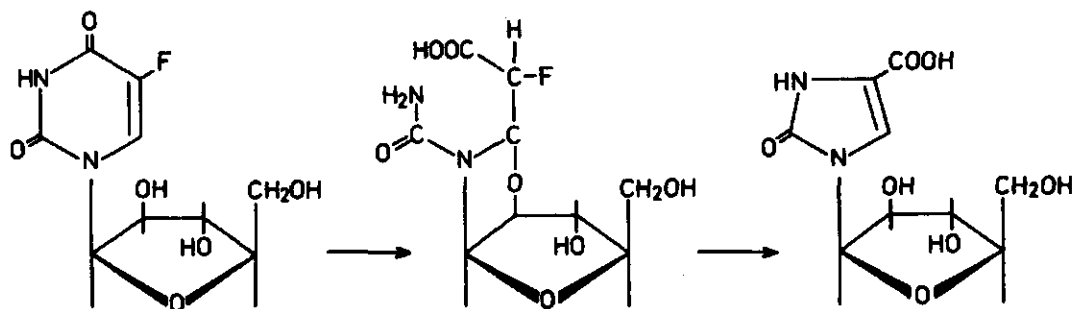
Het onderzoek uit het Wageningse laboratorium even buiten beschouwing latend¹⁰, dan vindt men in het algemeen in de literatuur slechts weinig voorbeelden van reactiemechanismen, die bestaan uit eenzelfde opeenvolging van de genoemde drie reactiestappen. Een paar voorbeelden van reactietypen uit de literatuur, die enigszins met het ANRORS-mechanisme vergelijkbaar zijn, zijn de door Blanch en Fretheim¹¹ gevonden omzetting van 3-cyaan-1-methylpyridinium jodide in 2-methylaminopyridine-3-carbaldehyde m.b.v. een base en de door Brown



en medewerkers¹² uitvoerig onderzochte Dimroth hergroepering¹² van 1-gesubstitueerde 2-imino-1,2-dihydropyrimidinen in 2-N(gesubstitueerde)pyrimidinen. In dit laatste geval kon m.b.v. ¹⁵N-merking worden aangetoond dat de Dimroth omlegging verloopt via een intermediaire open-ketenverbinding.



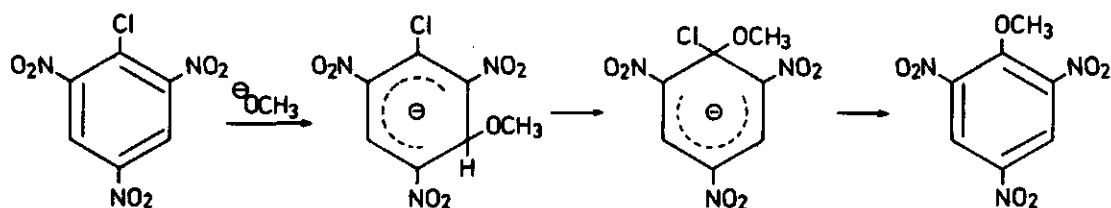
In dit verband is interessant te vermelden de door Otter en medewerkers¹³ gevonden omlegging in de nucleoside chemie, die in dit geval dus tot een ring-contractie leidt.



Zoals wij gezien hebben (verg. hoofdstuk II) is de inleidende stap in het ANRORS-mechanisme altijd de aanval van het amide-ion op een koolstofatoom van de pyrimidinering waaraan de vervangbare groep niet is gehecht. Het leidt tot een door resonantie sterk gestabiliseerd adduct. Indien zich op een dergelijke positie een fenylgroep bevindt, wordt deze additie aanzienlijk belemmerd en de additie vindt dan bij voorkeur plaats op de koolstof waar de halogeensubstituent gebonden is. Van het bij voorkeur optreden van addities aan koolstofatomen die gebonden zijn aan een waterstofatoom, boven die gebonden aan geactiveerde halogeenaatomen, zijn zowel in de aromatische als hetero-aromatische chemie vele voorbeelden reeds bekend.

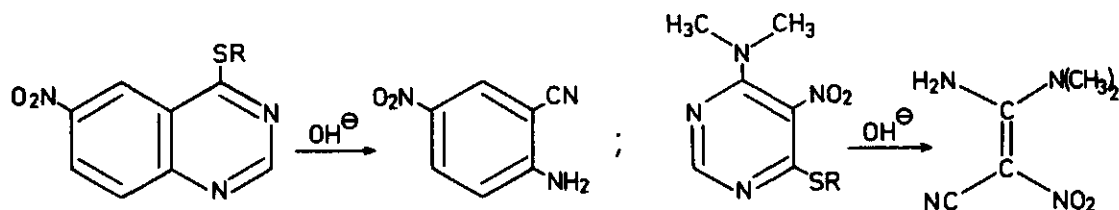
In de aromatische chemie kunnen we wijzen op het abnormale substitutiepatroon, dat wordt waargenomen in de nucleofiele substitutiereacties van 3-nitrobenzyldeenderivaten¹⁴, op de Von Richter omlegging¹⁵ - de vorming van m-halogeenbenzoëzuur in de reactie van p-nitro-halogeenzen met het cyanide-ion - en op het uitvoerige onderzoek naar de vorming en structuur van de Meisenheimer complexen¹⁶. Een fraai voorbeeld op laatstgenoemd terrein is de door Crampton en medewerkers¹⁷ uitgevoerde reactie van b.v. 2,4,6-trinitro-chloorbenzeen met methoxide-ionen in DMSO, waarin m.b.v. NMR-spectroscopie kon worden aangetoond dat allereerst een additie van het nucleofiel op C₃ plaatsvindt en daarna een omlegging naar het thermodynamisch stabielere 1,1-adduct, waaruit uiteindelijk het 2,4,6-trinitro-anisool wordt gevormd.

De additie op C_3 zou kinetisch bevoordeeld zijn boven additie op C_1 , dit als gevolg van sterische effecten, die additie op de minder toegankelijke C_1 -plaats vertragen^{16,17}.



Voorbeelden uit de hetero-aromatische chemie zijn de vorming van 3-piperidino-benzo[b]thiofeen-1,1-dioxide uit 2-broombenzo[b]thiofeen-1,1-dioxide door reactie met piperidine¹⁸, de omzetting van 4-nitrochinoline-1-oxide in diethyl (4-nitro-3-chinolyloxy)malonaat-1-oxide¹⁹ door reactie met het anion van diethylmalonaat, de vorming van diethyl 5-amino-4,6-dichloor-2-pyrimidinylmalonaat uit 4,6-dichloor-5-nitropyrimidine m.b.v. hetzelfde reagens²⁰, de amineringsreacties van dihydro-furano[2,3-d]pyrimidinederivaten²¹ en de abnormale substitutiereacties van 2-trichloormethylpyrazine en 2-chloor-3-dichloormethylpyrazine²².

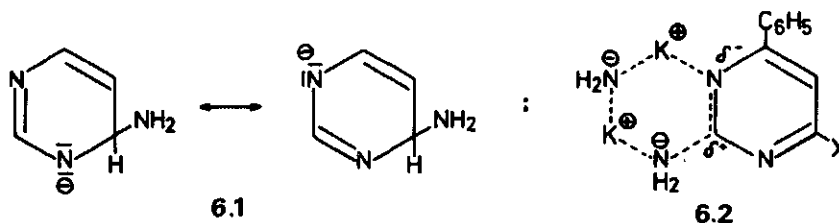
In tegenstelling tot de hierboven vermelde reacties uit de benzeen chemie, vindt echter bij vele hetero-aromatische verbindingen, na de aanvankelijke abnormale additie van het nucleofiel, een ringopeningsreactie plaats, die dan meestal gevolgd wordt door een afbraak van het gevormde open-keten produkt. Voorbeelden hiervan zijn te vinden in de door Taylor en medewerkers²³ onderzochte omzettingen van 6- en 8-nitro-4-alkylthiochinazolinen in respectievelijk 3- en 5-nitro-2-aminobenzonitrillen, in de reactie van 1-methyl-4-methylthiochinazolinium jodide met alkali²⁴ en in de door Clark en medewerkers²⁵ onderzochte afbraak van gesubstitueerde chloornitropyrimidinen tot gesubstitueerde etheenderivaten.



Zoals reeds vroeger is vastgesteld, geeft een - door de additie van een sterk nucleofiel - negatief geladen pyrimidinederivaat gemakkelijk aanleiding tot een ringopening. Verbreking van de C_2-N_3 binding in de door ons bestudeerde pyrimidinederivaten resulteert in de vorming van een, eveneens door resonantie gestabiliseerde open-ketenverbinding. Zoals in hoofdstuk IV aangetoond, menen wij dat aan deze open-keten intermediaren een iminohalogenide structuur (verg. 4.2 b) moet worden toegekend. Dat in reacties met lithiumpiperidide open-ketenverbindingen met een cyaanfunctie kunnen worden geïsoleerd, is een gevolg van het feit dat het iminohalogenide met de tertiaire aminofunctie niet tot ring-sluiting kan komen; het iminohalogenide kan echter wel halogeenuwaterstof verliezen onder de vorming van de cyaan open-ketenverbinding. Dat het tot dusverre niet mogelijk is gebleken in de reacties van 4-halogeopyrimidinederivaten met kaliumamide dergelijke open-ketenverbindingen te isoleren, is waarschijnlijk een gevolg van het feit dat in het intermediair een amino - en een iminohalogenide-functie zich in een dermate gunstige positie t.o.v. elkaar bevinden, dat een snelle ringsluiting - de derde stap in het ANRORS-mechanisme - tot een pyrimidinederivaat zal plaatsvinden.

Bijzonder interessant is natuurlijk de vraag waarom in de amineringsreacties van de verschillende 4-halogeopyrimidinederivaten dit nieuwe ANRORS-mechanisme in vele gevallen zo sterk de voorkeur geniet boven het klassieke AE-mechanisme.

Een verklaring hiervoor is op grond van de momenteel beschikbare gegevens niet goed mogelijk en zal derhalve niet anders dan speculatief kunnen zijn. Een belangrijk punt in de discussie is evenwel dat zeer recent kon worden vastgesteld²⁶ dat pyrimidine als zodanig, in contact gebracht met natriumamide in vloeibare ammoniak, aanleiding geeft tot de vorming van een anionisch σ -complex (6.1), waarin additie van het amide-ion op het C₄-atoom blijkt te hebben plaatsgevonden.



Daar de inleidende stap in de amineringsreacties van gesubstitueerde 4-halogeopyrimidinederivaten volgens het ANRORS-mechanisme de additie is van een amide-ion op het C₂-atoom van de pyrimidinerings, moet de conclusie worden getrokken dat de aanwezigheid van een chloor- of broom-substituent op de 4-plaats, deze positie voor een nucleofiele aanval kennelijk minder aantrekkelijk heeft gemaakt. Het is mogelijk dat hier, evenals door Crampton¹⁷ wordt verondersteld bij de additie van het methoxide-ion op C₃ in het 2,4,6-trinitro-chloorbenzeen, sterische invloeden de additie op de 4-plaats bemoeilijken. Dat het amide-ion zich liever aan C₂ dan aan C₄ hecht, kan evenwel ook een gevolg zijn van een complexering van de N₁-C₂ azomethine band van het 4-halogeopyrimidinederivaat met kaliumamide, als is aangegeven in structuur (6.2) van bovenstaand schema²⁷. Complexering op deze wijze is wellicht te begrijpen op grond van de overweging dat het stikstofatoom para t.o.v. het halogeenaatoom (Cl, Br, F) meer basisch is dan het stikstofatoom ortho t.o.v. het halogeenaatoom. Hierdoor is de "transition state" van de aanval van het amide-ion op de 2-plaats energetisch begunstigd t.o.v. een additie op het C₄-koolstofatoom.

* Vergelijk b.v. de basiciteit van 2-chloorpyridine ($pK_a = 0.72$)²⁸ met die van 4-chloorpyridine ($pK_a = 3.83$)²⁹ en van 2-chloorchinoline ($pK_a = 0.4$)³⁰ en 4-chloorchinoline ($pK_a = 3.72$)³¹.

LITERATUUR

1. J.de Valk en H.C.van der Plas,
Recl.Trav.Chim.Pays-Bas 90, 1239 (1971).
2. J.de Valk en H.C.van der Plas,
ibid. 91, 1414 (1972).
3. J.de Valk en H.C.van der Plas,
ibid. 92, 145 (1973).
4. J.de Valk, H.C.van der Plas en J.W.A.de Bode,
ibid. 92, 442 (1973).
5. J.de Valk en H.C.van der Plas,
ibid. 92, 471 (1973).
6. J.de Valk, H.C.van der Plas, F.Jansen en A.Koudijs,
ibid. 92, 460 (1973).
7. A.P.Kroon, nog niet gepubliceerde resultaten.
8. G.M.Sanders en M.van Dijk, nog niet gepubliceerde resultaten.
- 9.a. P.J.Lont, H.C.van der Plas en A.J.Verbeek,
Recl.Trav.Chim.Pays-Bas 91, 949 (1972).
b. P.J.Lont, dissertatie, Wageningen, 1973.
- 10.a. H.J.den Hertog, H.C.van der Plas, M.J.Pieterse en J.W.Streef,
ibid. 84, 1569 (1965).
b. H.J.den Hertog en D.J.Buurman,
ibid. 86, 187 (1967).
c. H.W.van Meeteren en H.C.van der Plas,
ibid. 86, 15 (1967).
d. H.W.van Meeteren en H.C.van der Plas,
ibid. 90, 105 (1971).
11. J.H.Blanch en K.Fretheim,
J.Chem.Soc. C 1971, 1892.
- 12.a. D.J.Brown in : Mechanisms of Molecular Migrations, vol.1, 209,
B.S.Thyagarajan ed., Interscience.
b. J.Goerdeler en W.Roth,
Ber. 96, 534 (1963).
- 13.a. B.A.Otter en J.J.Fox,
J.Amer.Chem.Soc. 89, 3663 (1967).
b. B.A.Otter, E.A.Falco en J.J.Fox,
Tetrahedron Letters 1968, 2967.
14. J.W.Loudon en D.M.Smith,
J.Chem.Soc. 1964, 2806.
15. J.F.Bunnett, J.F.Cormack en F.C.McKay,
J.Org.Chem. 15, 481 (1950).

16. M.J.Strauss,
Chem.Reviews 1970, 667.
17. M.R.Crampton, M.A. El Ghariani en H.A.Khan,
Tetrahedron 1972, 3299.
18. F.G.Bordwell, B.B.Lampert en W.H.McKellin,
J.Amer.Chem.Soc. 71, 1702 (1949).
19. H.J.Richter en N.E.Rustad,
J.Org.Chem. 29, 3381 (1964).
20. F.L.Rose en D.J.Brown,
J.Chem.Soc. 1956, 1953.
21. E.Campaigne en R.L.Ellis,
J.Het.Chem. 1970, 43.
22. E.J.J.Grabowski, E.W.Tristram, R.Tull en P.I.Pollak,
Tetrahedron Letters 1968, 5931.
23. E.C.Taylor, R.J.Knopf, J.A.Cogliano, J.W.Barton en W.Pleiderer,
J.Amer.Chem.Soc. 82, 6058 (1960).
24. D.J.Fry, J.D.Kendall en A.J.Morgan,
J.Chem.Soc. 1960, 5062.
25. J.Clark, I.Gelling, I.W.Southon en M.S.Morton,
J.Chem.Soc. C, 1970, 494.
26. J.A.Zoltewicz en L.S.Helmick,
J.Amer.Chem.Soc. 94, 682 (1972).
27. R.G.Shepherd en J.L.Fredrick,
Adv.in heterocyclic chemistry vol.4, 145 (1965).
A.R.Katritzky ed., Acad.Press New York.
28. H.C.Brown en D.H.McDaniel,
J.Amer.Chem.Soc. 77, 3752 (1955).
29. A.Fischer, W.J.Galloway en J.Vaughan,
J.Chem.Soc. 1964, 3591.
30. G.Illuminati,
Adv.in heterocyclic chemistry vol.3, 288 (1964).
A.R.Katritzky ed., Acad.Press New York.
31. E.Bacocchi en G.Illuminati,
Gazz.Chim.Ital. 87, 981 (1957).

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

Na in 1961 het eindexamen H.B.S.-B te Oosterwolde (Fr.) behaald te hebben, begon ik in datzelfde jaar met de scheikunde-studie aan de Rijksuniversiteit te Groningen. Het kandidaatsexamen, letter f, werd in juni 1965 afgelegd; het doctoraalexamen met hoofdvak organische chemie (Prof.Dr.H.Wijnberg) en bijvak polymeerchemie (Prof.Dr.G. Challa) in mei 1968.

Sinds 18 november 1968 ben ik als wetenschappelijk medewerker werkzaam op het Laboratorium voor Organische Chemie van de Landbouwhogeschool te Wageningen, alwaar ik onder leiding van Prof.Dr.H.C.van der Plas het in dit proefschrift beschreven onderzoek verrichtte.