

Reacción de la hidroxilamina con tioanálogos de la 4,6-difenil-2-pirona

POR

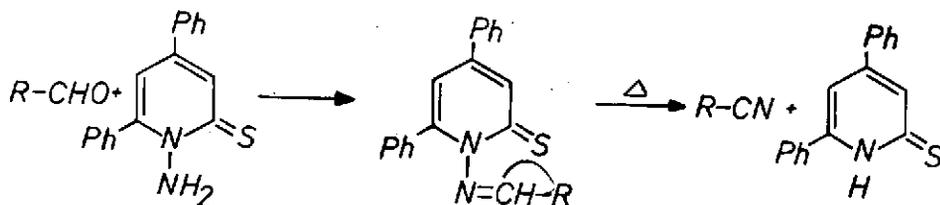
P. M. FRESNEDA, P. MOLINA, A. SOLER

SUMMARY

In this paper the reaction between hydroxylamine and 4,6-diphenyl-2-pyrynone is described. The nature of reaction products is found to be depending of the basic agent used. When the reaction is run in pyridine 1-tio-4,6-diphenyl-2-pyrynone oxime is obtained, but when a mixture methanol-sodium methoxide is used the reaction product is 4,6diphenyl-2-pyrynone oxime.

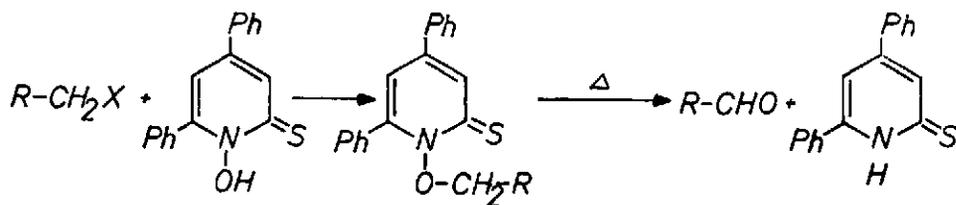
De gran interés, bajo el punto de vista sintético, son numerosas reacciones en las que interviene el anillo de 2,4,6-trifenilpiridina o de 4,6-difenil-2-piridona como un eficaz grupo saliente. Tales procesos, que se producen por mecanismos de eliminación con o sin trasposición, son útiles como reacciones de desaminación (1) o como métodos de síntesis de isocianatos (1, 2), nitrilos (1, 3) y aldehidos (4).

Recientemente, se han estudiado en nuestro Laboratorio reacciones semejantes en las que interviene como grupo saliente el anillo de piridín-2-tiona, dichas reacciones han mostrado ser de gran valor para la conversión de aldehidos en nitrilos por vía térmica (5), según el esquema:



Esquema 1

Con el fin de ampliar el campo de aplicación sintética de los derivados del sistema heterocíclico 4,6-difenil-piridin-2-tiona, se ha intentado la síntesis de la 1-hidroxi-4,6-difenil-piridin-2-tiona para su posterior reacción con haluros de alquilo, con el fin de convertirlos en sus aldehidos correspondientes:

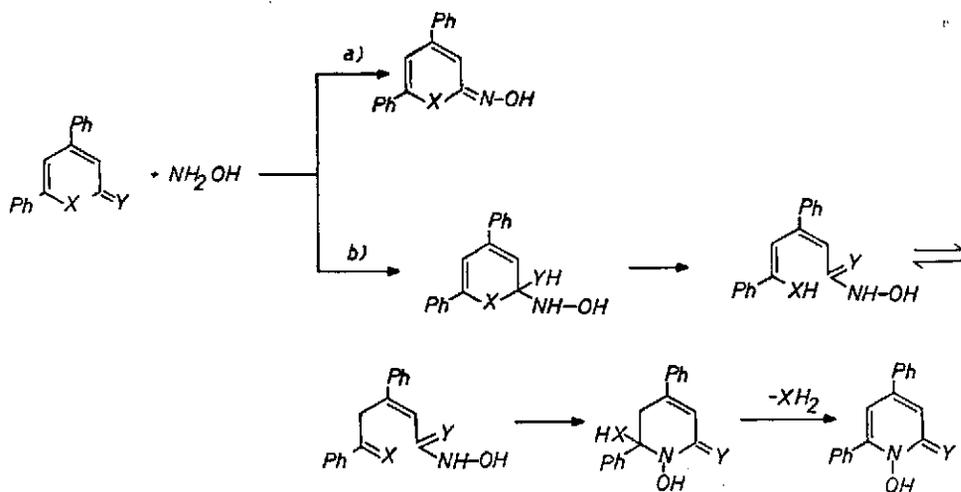


Esquema 2

en reacción análoga a la descrita para los N-alcoxiderivados de la 4,6-difenil-2-piridona (4).

En este orden de ideas, se ha estudiado la acción de la hidroxilamina sobre la 1-tio-4,6-difenil-2-pirona y la 4,6-difenil-piridin-2-tiona, de forma análoga al estudio realizado sobre estos mismos sustratos con hidrato de hidracina (6).

En general, los caminos de reacción observados para tales sistemas suponen bien una condensación entre el nucleófilo y el grupo carbonilo o tiocarbonilo (Camino a), o bien un ataque inicial del nucleófilo sobre dicho grupo seguido de una apertura del ciclo y posterior ciclación con la consiguiente transformación del anillo (Camino b):

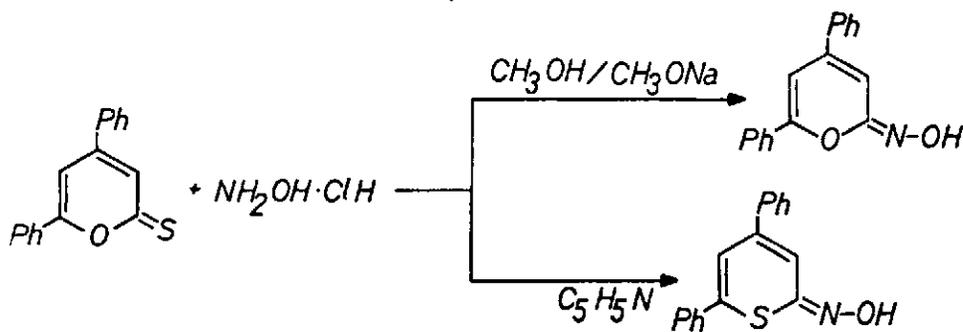


Esquema 3

Según los datos existentes en la bibliografía, el camino *a*, es el preferido cuando $X=Y=S$, es decir, la 1-tio-4,6-difenil-piridin-2-tiona reacciona con hidroxilamina para dar la oxima correspondiente (7). Por otra parte cuando $X = Y = O$, 4,6-difenil-2-pirona, reacciona según el camino *b* para dar la 1-hidroxi-4,6-difenil-2-piridona (8).

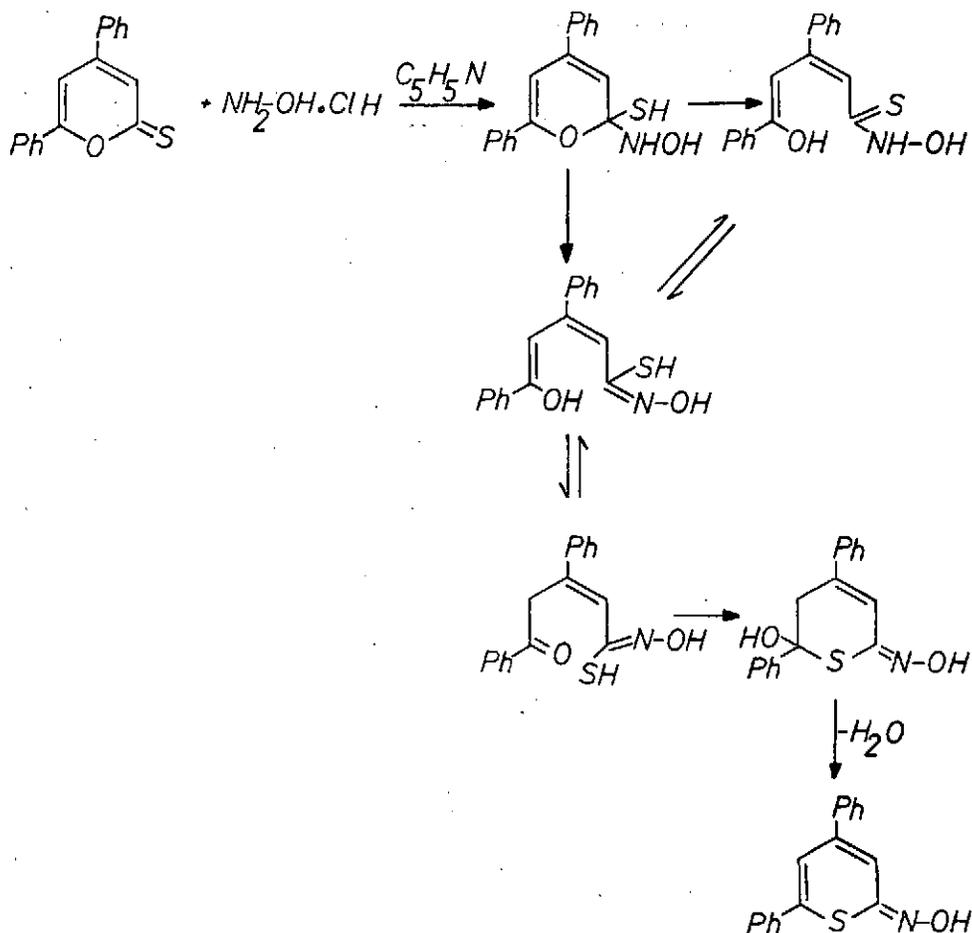
La situación es más compleja cuando el sustrato heterocíclico es la 4,6-difenil-piridin-2-tiona ($X=O$, $Y=S$). EI-Kholy y colaboradores (9) inicialmente encuentran que dicho compuesto se hidroliza a la correspondiente 2-pirona por acción de la hidroxilamina, pero en un trabajo posterior (8) hallan que el producto de reacción es la oxima de la 1-hidroxi-4,6-difenil-2-piridona.

En un intento de clarificar semejante contradicción, hemos realizado la reacción entre la 4,6-difenil-piridin-2-tiona e hidroxilamina en diferentes condiciones. Cuando la reacción se realiza en medio metanolmetóxido de sodio, se obtiene como producto de reacción la oxima de la 4,6-difenil-2-pirona, el mecanismo por el que se forma tal compuesto es el indicado como camino *a*. Por otra parte, cuando se utiliza como medio de reacción piridina el producto de reacción es el mismo que cuando se utiliza como sustrato la 1-tio-4,6-difenil-piridin-2-tiona, es decir la oxima de la 1-tio-4,6-difenil-2-pirona:



Esquema 4

Este último resultado se puede racionalizar en base a un mecanismo del tipo *b*, que supone una apertura y posterior ciclación del sistema heterocíclico:



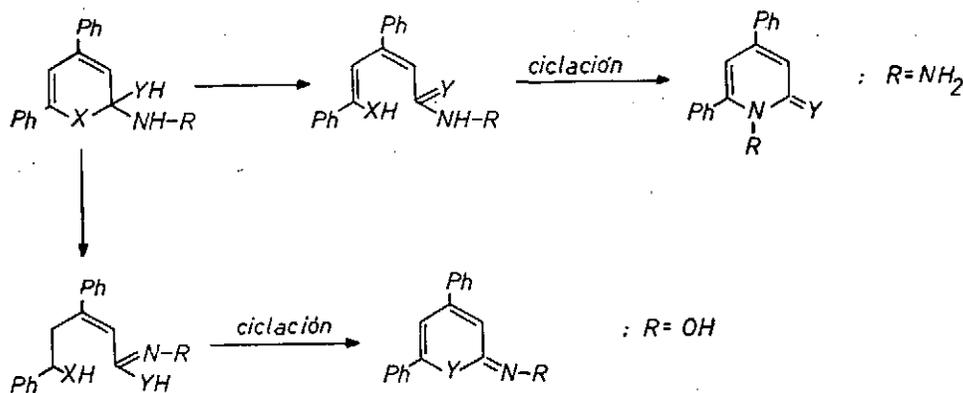
Esquema 5

El aducto inicial del ataque de la hidroxilamina sobre la 4,6-difenilpiridin-2-tiona experimenta una apertura de ciclo. Dicha apertura por cesión del par de electrones sin compartir del átomo de nitrógeno, lo que da lugar a una estructura abierta correspondiente a un ácido tiorhidroxámico, o bien por cesión del par de electrones sin compartir del átomo de azufre para dar una estructura tipo ácido tionhidroxámico, capaz de exhibir tautomeria tion-tiol. Es precisamente por ataque nucleófilo del grupo $-\text{SH}$ de la forma tiorhidroxámico, sobre el grupo carbonilo cetónico cuando se produce la ciclación que por posterior eliminación de una molécula de agua evoluciona hasta el producto de reacción.

El hecho de que la ciclación se produzca en este sentido se puede atribuir a que el equilibrio tautómero ácido tionhidroxámico-ácido tior-

hidroxámico se encuentra desplazado hacia la forma tiol, por lo que la ciclación se realiza a través del azufre y no del nitrógeno.

Por comparación de los resultados obtenidos en la reacción de la 4,6-difenil-piridin-2-tiona con hidrato de hidracina e hidroxilamina, se deduce que en ambos casos la reacción transcurre por un mecanismo del tipo *b* que supone apertura y posterior ciclación del anillo. Ahora bien, existen notables diferencias en cuanto al modo de ciclación, estas diferencias vienen fundamentalmente marcadas por la naturaleza del grupo R unido al nitrógeno amínico que inicialmente ataca al sustrato. Así, cuando $R = NH_2$, caso de ataque con hidracina, la ciclación se realiza a través del átomo de nitrógeno para dar la 1-amino-4,6-difenil-2-piridona, sin embargo cuando $R = OH$, caso de la hidroxilamina, dicho sustituyente por su mayor efecto inductivo $-I$ y menor efecto mesómero $+M$, en relación al sustituyente $R = NH_2$, debilita el carácter básico del nitrógeno amínico por lo que se favorece la ciclación a través del heteroátomo Y:



En cuanto al otro sistema heterocíclico estudiado, 1-tio-4,6-difenil-2-pirona, no reacciona con hidroxilamina en condiciones análogas a las empleadas para el caso de la 4,6-difenil-piridin-2-tiona. A la vez ambos compuestos no reaccionan con O-metilhidroxilamina.

EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión están sin corregir y se han realizado en un aparato Mettler FP 1, provisto de lectura digital, a una velocidad de aumento de temperatura de $2^\circ C/\text{minuto}$. Los espectros de I.R. se han realiza-

do en un aparato Perkin-Elmer modelo 240. Los espectros de masas se han verificado a 70 eV en un aparato Hewlett-Packard modelo 5980 A.

Preparación de los productos de partida.

La 1-tio-4,6-difenilpiridin-2-tiona, se ha preparado con un rendimiento del 54 % por acción del CS_2 sobre el 1-pirrolidinil-1-feniletileno con un punto de fusión de 113°C (bibliografía (10) 113°C).

La 1-tio-4,6-difenil-2-pirona se ha obtenido con un rendimiento del 80 % por acción del acetato de mercurio sobre la 1-tio-4,6-difenil-piridin-2-tiona, con un punto de fusión de 101°C (bibliografía (7) 101°C).

La 4,6-difenil-2-pirona se ha preparado con un rendimiento del 40 % a partir de benzoilacetato de etilo y H_2SO_4 con un punto de fusión de 138°C (bibliografía (11) 138°C).

La 4,6-difenil-piridin-2-tiona se ha preparado con un rendimiento del 75 % por acción del pentasulfuro de fósforo sobre la 4,6-difenil-2-pirona, con un punto de fusión de 120°C (bibliografía (8) 120°C).

Reacción de la 4,6-difenil-piridin-2-tiona con hidroxilamina.

A) A una disolución de 4,6-difenil piridin-2-tiona (0,5 g; 0.002 moles) en 15 ml de metanol se le añaden clorhidrato de hidroxilamina (0.6 g; 0.008 moles) y metóxido de sodio (0.5 g) disueltos en 5 ml de metanol. La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante un periodo de 5 horas. A continuación se deja enfriar a temperatura ambiente y se añaden 20 ml de agua enfriada, lo que provoca la precipitación de un sólido, que se separa por filtración y se cristaliza de metanol para dar la *oxima de la 4,6-difenil-2-pirona* (0.4 g; 80 %) en forma de cristales amarillos de punto de fusión = 143°C .

I.R. (Nujol) $\bar{\nu}$: 3310, 1625, 1600, 1230, 1205, 1140, 860
760 y 700 cm^{-1} .

Análisis: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$; C,77.55; H,4.98; N,5.32.

Encontrado: C,77.39; H,4.75; N,5.22.

Espectro de Masas: 263 M^+ (33%); 262 (61%); 247 (72%);
232 (82%); 219 (51%); 203 (33%);
202 (41%); 191 (25%).

B) A una disolución de 4,6-difenil-piridin-2-tiona (0.5 g; 0.002 moles) en 15 ml de piridina se adiciona clorhidrato de hidroxilamina (0.6 g; 0.008 moles) disuelta en 5 ml de agua. La mezcla de reacción se calienta

hasta reflujo durante un período de 6 horas. A continuación se enfría hasta temperatura ambiente y se añaden 20 ml de agua. El aceite viscoso que se separa se extrae con benceno. La eliminación del disolvente bajo presión reducida, conduce a un residuo que cristalizado de ciclohexano da la *oxima de la 4,6-difenil-1-tio-2-pirona* (0.42 g; 79%) de punto de fusión = 71° C (bibliografía (7) 70-72° C).

BIBLIOGRAFIA

- (1) J. B. Bapart, R. J. Blade, A. J. Boulton, J. Epsztajn, A. R. Katritzky, J. Lewis, P. Molina-Buendía, P. L. Nie y C. A. Ramsden., *Tetrahedron Lett*, 2691 (1976).
- (2) P. Molina, M. J. Vilaplana y A. Soler, *An. Quím.* (en prensa).
- (3) A. R. Katritzky y P. Molina-Buendía., *J. Chem. Soc. Perkin I* (en prensa).
- (4) M. J. Cook, A. R. Katritzky y G. H. Millet., *Heterocycles*, 227 (1977).
- (5) P. Molina, A. Soler y M. J. Vilaplana., *An. Quím.* (en prensa).
- (6) P. Molina, A. Soler y M. J. Vilaplana., *An. Quím.*, (en prensa).
- (7) V. J. Faust, G. Speier y R. Meyer., *J. Prakt. Chem.*, 311, 61 (1961).
- (8) E. El-Kholy, F. K. Rafla y M. M. Mishrikey., *J. Chem. Soc. (C)*., 1578 (1970).
- (9) E. El-Kholy, F. K. Rafla y G. Soliman., *J. Chem. Soc.*, 2588 (1965).
- (10) R. Meyer., *Angew Chem. Int. Ed.*, 4, 246 (1965).
- (11) F. Arndt y B. Eistert., *Chem. Ber.*, 58, 2318 (1925).