Nuevo método de obtención de la 2-metoxi-5-hidroxipiridina y síntesis de algunas piridinas 2,5-disustituidas

L. Rodés y R. Pellón

Laboratorio de Síntesis Orgánica, CNIC, Habana

Recibido en: Marzo de 1973

ABSTRACT. The yield of 2-methoxy-hydroxypyridine from 2-methoxy-5-aminopyridine has been raised from 2 to 45%. Several new 2,5-disubstituted pyridines are reported and general observations are made on influence of substituents upon stabilities of diazonium salts in the pyridine series.

RESUMEN. El rendimiento de la 2-metoxi-5-hidroxipiridina obtenida a partir de la 2-metoxi-5-aminopiridina ha sido incrementado del 2 al 45%. Se reportan algunas piridinas 2,5-disus tituidas nuevas. Se hace una observación general sobre la influencia de los sustituyentes en la estabilidad de las sales de diazonio en la serie de la piridina.

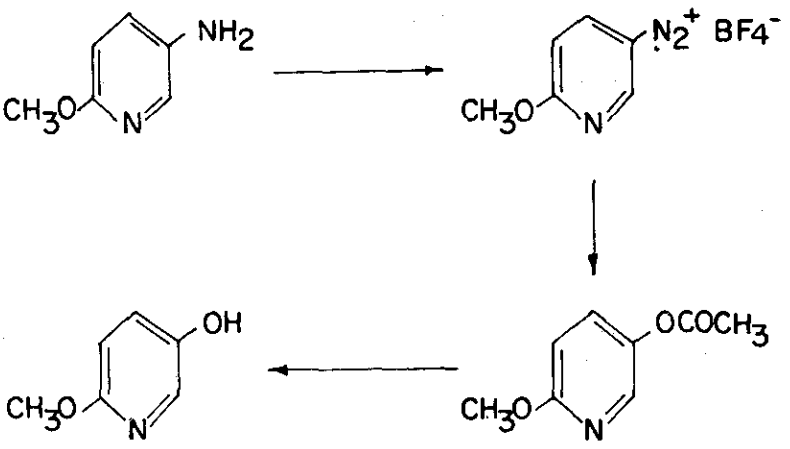
Durante el curso de una investigación en desarrollo en este laboratorio se requería el empleo de la 2-metoxi-5-hidroxipiridina. La preparación de esta hidroxipiridina fue reportada originalmente por Roger Adams y T. R. Govindachari[1] a partir de la 2-metoxi-5-aminopiridina con muy bajos rendimientos (aprox. 2%). Según este método la aminopiridina fue diazotada en ácido sulfúrico con nitrito de sodio y la sal de diazonio formada fue descompuesta en sulfato de cobre y agua.

Para tratar de aumentar el rendimiento de la 2-metoxi-5-hidroxipiridina fueron investigados los métodos convencionales de transformación del grupo amino en hidróxilo. Sin embargo, ninguno de estos métodos aportaron resultados positivos. Con el mismo fin, fueron probadas diferntes variantes del método original de Adams no obteniéndose tampoco en estos casos un aumento considerable del rendimiento.

Es interesante destacar que durante la diazotación por el método de Adams se logró aislar la 2,2′-dimetoxi-5-amino-4,5′-azopiridina como producto principal de la reacción, lo cual indica que la diazotación no transcurre completamente.

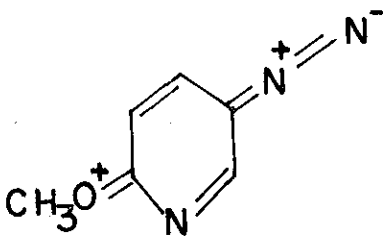
La reacción de diazotación de la 2-metoxi-5-aminopiridina por el método de Hodgson[2,3] es completa, pero la descomposición de la sal de diazonio formada produce productos resinosos. Cuando la descomposición se efectuó en soluciones "buffers" (pH 3-5), se aisló como producto principal de la reacción la 2,2′-dimetoxi-5-hidroxi-4,5′-azopiridina.

Teniendo en cuenta las dificultades confrontadas en los intentos de reemplazar directamente el grupo amino por el grupo hidroxilo, se planteó la siguiente vía de síntesis para la 2-metoxi-5-hidroxipiridina:



El 2-metoxi-5-piridindiazonio fluoroborato fue obtenido con 91% de rendimiento tratando la aminopiridina diazotada correspondiente con ácido hidrofluorobórico en las condiciones de la reacción de Schiemann y Balz.[4,5]

En contraste con el 3-piridindiazonio fluoroborato[6,7] que es inestable y se descompone espontáneamente a 15°, el 2-metoxi-5-piridindiazonio fluoroborato es relativamente stable cuando está bien seco (no experimentando descomposición hasta 108°). La estabilidad de esta sal de diazonio pone de manifiesto que tanto en la serie de la piridina como en la del benceno[8] se observa el mismo efecto de estabilización del grupo diazonio por el grupo metóxilo en posición para a través de la estructura contribuyente, donde se incrementa el carácter de doble enlace carbono$_{(\pi)}$-nitrógeno.



El 2-metoxi-5-piridindiazonio fluoroborato fue convertido en la 2-metoxi-5-acetoxipiridina por un método similar al de Wallach[9] al reflujar esta sal de diazonio con una mezcla de ácido acético y anhídrido acético. La 2-metoxi-5-acetoxipiridina precipita de la solución acética en forma de hidrofluoroboruro. Este último fue tratado con solución de álcali para obtener la base libre. La 2-metoxi-5-acetoxipiridina es un líquido incoloro de olor agradable que destila a 96-98°/4 mm. Los rendimientos de la acetoxipiridina en la reacción de descomposición del fluoroborato corresponden a los reportados en la literatura sobre descomposiciones similares (50-55%).[10,11]

En la mezcla de descomposición del fluoroborato junto al hidrofluoroboruro se observó la formación de un producto líquido, incoloro y de olor penetrante. Este último se logró aislar en estado puro y se identificó como la 2-metoxi-5-fluoropiridina. Smith y Haller[12] reportaron con anterioridad haber aislado derivados fluorurados en reacciones de descomposición similares.

La 2-metoxi-5-hidroxipiridina fue obtenida hidrolizando el hidrofluoroborato con una solución de hidróxido de sodio. El rendimiento de la 2-metoxi-5-hidroxipiridina calculado en base a la 2-metoxi-5-aminopiridina es de 45%.

Como puede apreciarse el método empleado permite lograr un aumento considerable del rendimiento de la 2-metoxi-5-hidroxipiridina, lo cual hace factible una futura exploración de los posibles usos de la misma.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros IR de los que sólo se indican las bandas más importantes, han sido registrados en un espectrofotómetro UNICAM modelo SP-200. Los espectros de masa se determinaron en un espectrofotómetro de masas HITACHI modelo RMU-6D.

2-metoxi-5-aminopiridina

A una suspensión de polvo de hierro (225 g) en metanol (600 mls; 50%) y ácido acético (12 ml), con agitación y a reflujo, se le añadió en pequeñas porciones durante hora y media 84 g de 2-metoxi-5-nitropiridina.[1] Después de continuar la agitación por dos horas más, la masa reaccionante se llevó a reacción alcalina (fenolftaleína) y el compuesto de hierro (óxido de hierro) fue filtrado y lavado con metanol caliente. La combinación de filtrados fu evaporada hasta pequeño volumen a presión reducida y extraída con éter (3 × 150 ml); el extracto etéreo fue desecado con carbonato de potasio. Después de eliminado el solvente, la 2-metoxi-5-aminopiridina destiló a 110-112°/ 5 mm como un líquido viscoso e incoloro (rep. lit.[13] 108-112/6 mm). Fueron obtenidos 55-60 g (81-88% de rendimiento). La 2-metoxi-5-

acetamidopiridina fue obtenida haciendo reaccionar la aminopiridina correspondiente con anhídrido acético. El producto se recristalizó de cloroformo en forma de gruesos cristales incoloros; p.f. 103-104°. Espectro de masas (m/e): 166 (M^+), otros fragmentos a 165, 136, 123, 122, 108 y 94 entre otros. IR (KBr), cm^{-1}: 1660 (C=0), 3250 (N-H asociado), 1030 (CH_3O-Ar), 1440 (CH_3-OAr), en $CHCl_3$: 1685 (C=0), 3350 (N-H asociado), 3460 (N-H libre).

Anal. calculado para $C_8H_{10}N_2O_3$: C,57.83; H,6.03; N,16.86.

Encontrado: C,57.60; H,5.91; N,17.10.

2-metoxi-5-piridindiazonio fluoroborato

Este producto fue obtenido a partir de la 2-metoxi-5-aminopiridina diazotada y ácido hidrofluorobórico por el procedimiento general de Schiemann y Balz.[4,5] De 24.8 g (0.2 moles) de la amina fueron obtenidos 40.9 g de la sal de diazonio (91% de rendimiento). Una muestra recristalizada de metanol o de etil metil cetona dio largas agujas incloras; p.f. 108-109°. Espectro de masas, m/e principales (posible modo de fragmentación), 127 (M^+, $-N_2$ y $-BF_3$), 97 (127 $-CH_2O$) 68 y 28, entre otros; IR (KBr), cm^{-1}: 2250 (Ar-N_2^+, banda aguda de intensidad media), 1040-1120 (BF_4^- banda muy ancha e intensa), 1300 y 1450, entre otras.

Anal. calculado para $C_6H_6F_4BN_3O$: C,32.28; N,18.23.

Encontrado: C,31.97; N,18.18.

Hidrofluoroborato de 2-metoxi-5-acetoxipiridina

22.3 g (0.1 mol) de 2-metoxi-5-piridindiazonio fluoroborato fueron reflujados cuidadosamente durante 30 minutos en una mezcla de ácido acético glacial (200 ml) y anhídrido acético (10 ml). Después de enfriar la solución acética durante 10 horas precipitó un sólido blanco en forma de escamas el cual fue lavado con éter; p.f. 145° desc. Espectro de masas, m/e principales (posible modo de fragmentación), 167 (M^+, $-HF$ y $-BF_3$), 125 (167 $-CH_2{=}C{=}O$), 124 (167 $-CH_3CO$), 137 (167 $-CH_2O$), 108 (167 $-CH_3COO$), 95 (167, $-CH_2{=}C{=}O$ y $-CH_2O$); IR (KBr), cm^{-1}: 2550 (N^+-H, banda ancha e intensa 1020-1120 (BF_4^- banda ancha e intensa).

2-metoxi-5-acetoxipiridina

13 g de hidrofluoroborato de 2-metoxi-5-acetoxipiridina fueron disueltos en agua (aprox. 200 ml) y la solución llevada a pH 7-7.5; el aceite que se liberó fue extraído con éter (3 × 50 ml). Después de desecado el extracto etéreo con sulfato de sodio

se eliminó el solvente y se obtuvo un líquido ligero de olor agradable que destiló a 98°/4 mm (8.2 g; 97%). Espectro de masas, m/e principales (posible modo de fragmentación), 167 (M^+), 137 (M^+ —CH_2O), 125 (M^+ —CH_2=C=0), 124 (M^+ —CH_3CO), 108 (M^+ —CH_3COO), 95 (M^+ —CH_2=C=0 y —CH_2). IR, cm^{-1}: 1765 (C=0), 1440 (CH_3—OAr), 1375 (CH_3—CO), 1190-1230 (Ar-O-CO, banda intensa y ancha). IR (CCl_4): 1775 cm^{-1} (C=0).

Anal. calculado para $C_8H_9NO_3$: C,57.48; H,5.38; N,8.38.

Encontrado: C,57.32; H,5.50; N,8.51.

2-metoxi-5-fluoropiridina

El filtrado de la solución acética de la descomposición del 2-metoxi-5-piridindiazonio, después de habérsele añadido ácido mineral, fue concentrado a presión reducida. La solución residual fue alcalinizada con hidróxido de sodio, manteniendo la temperatura por debajo de 25° y fue extraída con cloroformo en un extractor continuo durante veinte horas. Después de desecado el extracto clorofórmico con sulfato de sodio se eliminó todo el solvente a presión normal. La 2-metoxi-5-fluoropiridina destiló a 139-140° como un líquido ligero, incoloro y de olor penetrante. Espectro de masa, m/e principales (posible modo de fragmentación), 127 (M^+), 126 (M^+ —H), 97 (M^+ —CH_2O), 70 (97 —HCN), 19 y 31 (iones de poca intensidad correspondientes a F y OCH_3); IR, cm^{-1}: 1440 (CH_3-OAr), 1030 (Ar-F).

Anal. calculado para C_6H_6F N O: C,56.68; H,4.72; N,11.02.

Encontrado: C,56.93; H,4.70; N,11.20.

2-metoxi-5-hidroxipiridina

Una mezcla de 18.5 g (0.074 moles) de hidrofluoroborato de 2-metoxi-5-acetoxipiridina y 150 ml de solución de hidróxido de sodio (0.227 moles) fue reflujada durante una hora. La mezcla fría fue extraída reptidas veces con acetato de etilo a pH cercano a 7. Después de secado el extracto y eliminado el solvente se obtuvieron 9.1 g de un sólido cristalino que funde a 78-81°. Una muestra recristalizada de tolueno dio gruesos cristales incoloros con p.f. 81° (rep. lit.[1] 81°). Espectro de masas, m/e principales, 125 (M^+), 124, 109, 108, 95, 94, 81 y 54 entre otros. IR (KBr), cm^{-1}: 2600-3200 (OH muy asociado banda ancha e intensa), 1260 y 1050 entre otras.

Anal. calculado para $C_6H_7NO_2$: C,57.60; H,5.60; N,11.20.

Encontrado: C,57.41; H,5.52; N,11.31.

2,2'-dimetoxi-5-amino-4,5'-azopiridina

6.2 g (0.05 moles) de 2-metoxi-5-aminopiridina fueron adicionados, con agitación, a una solución fría (10-15°) de 2-metoxi-5-piridindiazonio fluoroborato (0.05 moles) en aproximadamente 130 ml de agua. El producto formado, de color rojo, fue filtrado (12.4 g) y recristalizado de benceno, p.f. 154-156°. Masa: 259 m/e (M^+).

Anal. calculado para $C_{12}H_{13}N_5O_2$: C,55.59; H,5.01; N,27.02.

Encontrado: C,55.38; H,5.24; N,27.05.

El espectro IR y el tipo de fragmentación en el espectro de masas de esta azopiridina son idénticos a los del colorante azoico aislado en las variantes aplicadas al método de Adams. Asimismo, no se observa depresión en el p.f. mixto. Ambas azopiridinas son solubles en medio ácido; presentando las soluciones coloración violeta.

2,2'-dimetoxi-5-hidroxi-4,5'-azopiridina

6.2 g de 2-metoxi-5-hidroxipiridina fueron disueltos en una solución de hidróxido de sodio (2.2 g) y carbonato de sodio (7 g) en 70 ml de agua. A la mezcla fría se le adicionaron lentamente, con agitación, 11.5 g de 2-metoxi-5-piridindiazonio fluoroborato disueltos en 120 ml de agua. Después de la adición, la masa reaccionante fue agitada durante 30 minutos y más y neutralizada con ácido clorhídrico (1:1). El producto (12.5 g) fue colectado y recristalizado de benceno en forma de agujas largas de color rojo oscuro; p.f. 190-191°. Espectro de masa (m/e): 260 (M^+) y otros fragmentos a 245, 231, 217, 136 y 108.

Anal. calculado para $C_{12}H_{12}N_4O_3$: C,55.38; H,4.61; N,21.53.

Encontrado: C,55.10; H,4.93; N,21.40.

Esta azopiridina presenta el mismo tipo de fragmentación en el espectro de masas que el colorante azoico aislado cuando se diazotó la 2-metoxi-5-aminopiridina por el método de Hodgson[2,3] y se descompuso la solución de la sal de diazonio formada en soluciones "buffers" a pH 3-5. Sus espectros IR son superponibles y no se observa depresión alguna en el p.f. mixto. También su comportamiento químico: coloración naranja en medio básico y amarilla en medio ácido, corresponden a la del colorante aislado con anterioridad.

REFERENCIAS

1) *Adams R. and Govindachari T.* The structure of Leucenol. III. Synthesis of 2,5-dihydroxypyridine (5-hydroxy-2-pyridone). *J. Amer. Chem. Soc.* **69**, 1806, 1947.

2) *Hodgson H. and Mahadevan A.* General method for the preparation of solid aryldiazonium sulfates. *J. Chem. Soc.* 325, 1947.

3) *Saunders K.* The aromatic diazo compounds. p. 13, Arnold, London, 1949.

4) *Balz G. and Schiemann G.* Aromatic fluorine compounds. I. A new method for their preparation. *Ber.* **60**, 1186,, 1927.

5) *Roe A.* Organic Reactions, vol. V, p. 199-206, edited by R. Adams, John Wiley and Sons, New York, 1962.

6) *Roe A. and Hawkins G.* The preparation of heterocyclic fluorine compounds by the Schiemann reaction. I. The monofluoropyridines. *J. Amer. Chem. Soc.* **69**, 2443, 1947.

7) *Fieser L. and Fieser M.* Reagents for organic synthesis. Vol. **II**. p. 25. John Wiley and Sons. New York-London, 1969.

8) *Zellinger H.* Chemie der azofarbstoffe, p. 86-87. Birkhäuser Verlag Basel und stuttgart, 1958. (Goshhimizdatelstvo, Leningrado, 1960).

9) *Burgstahler W., Abdel-Rahman O. and Chien L.* Synthesis and properties of 3,4-di-tert-butylphenol. *Tetrahedron Letters* 1, 61, 1964.

10) *Claborn H. and Haller H.* The descomposition of 2-fluorenediazonium chloride in acetic acid. *J. Amer. Chem. Soc.* **59**, 1055, 1937.

11) *Haller H. and Schaffer P.* Replacement of the diazo group by the acetoxy group. *J. Amer. Chem Soc.* **55**, 4959, 1933.

12) *Smith L. y Haller H.* The action of acetic acid on 3,4-dimethoxy-phenyldiazonium borofluoride. *J. Amer. Chem. Soc.* **56**, 237, 1934.

13) *Friedmann H., Braitberg L., Tolstoouhov A., and Tisza E.* Tuberculostatic compounds. I. Ethers of 2-hydroxy-5-aminopyridine. *J. Amer. Chem. Soc.* **69**, 1204, 1947.