

## SÍNTESIS DE ARIL AZIDAS A PARTIR DE ANILINAS EMPLEANDO UNA ESTANNIL AZIDA ANCLADA A UN SOPORTE POLIMÉRICO

Leonela Godoy Prieto,<sup>a</sup> Marcos J. Lo Fiego,<sup>b</sup> Alicia B. Chopra,<sup>c</sup> María T. Lockhart

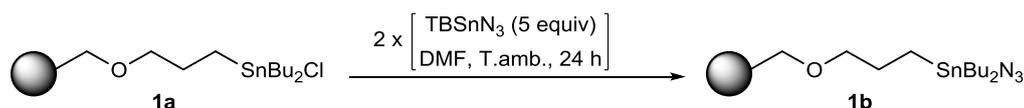
INQUISUR-CONICET-UNS, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Avda. Alem 1253, (8000) Bahía Blanca, Argentina. E-mail: leonela.godoy@uns.edu.ar.

### Introducción

Las aril azidas despiertan un marcado interés debido a su extensa gama de aplicaciones en diversos campos: i) en bioquímica, como parte de sondas fluorescentes selectivas o como etiquetas fotoreactivas; ii) en química de materiales, para la síntesis de polímeros conductores o polimerizaciones de superficie inducidas por luz y iii) en química orgánica,<sup>1</sup> como valiosos intermediarios sintéticos, con gran relevancia dentro del concepto de la “química click”. Un número creciente de trabajos se han enfocado en sus rutas sintéticas; tanto hacia nuevas propuestas como hacia el mejoramiento de los métodos tradicionales. Entre estas últimas, la azido-deaminación de anilinas, a través de sus sales de diazonio, se encuentra entre las más exploradas debido.<sup>2</sup> Sobre la base de esta alternativa hemos estudiado el empleo de tributilestannil azida (TBSnN<sub>3</sub>) como fuente del grupo azida en una metodología *one-pot* de diazotación-azidación secuencial, y diversas aril azidas fueron obtenidas con muy buenos rendimientos y en condiciones de reacción suaves. Implementando procedimientos de purificación específicos para cada tipo de producto fue posible la recuperación de altos porcentajes de los subproductos de estaño que permitieron la regeneración y reutilización de TBSnN<sub>3</sub>.<sup>3</sup> Dentro de este concepto de recuperación y reutilización de reactivos y con el propósito de facilitar las etapas de purificación y reducir contenido de estaño a nivel de trazas en los productos finales, decidimos estudiar la efectividad de una estannilazida anclada a un soporte polimérico como agente de azidación en la metodología propuesta.

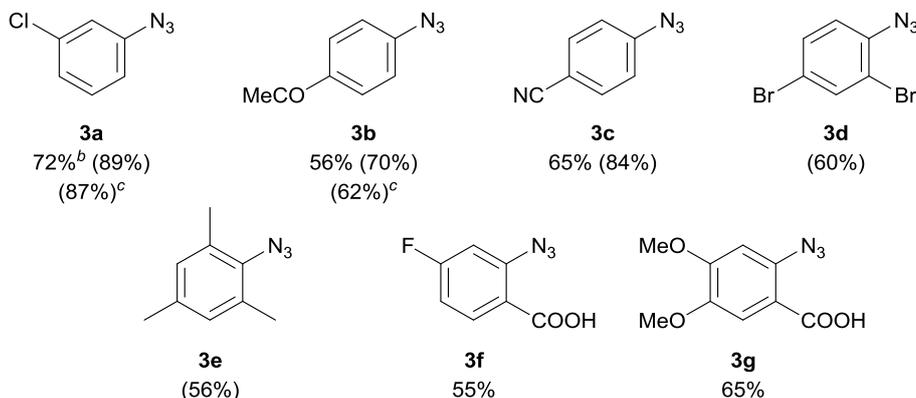
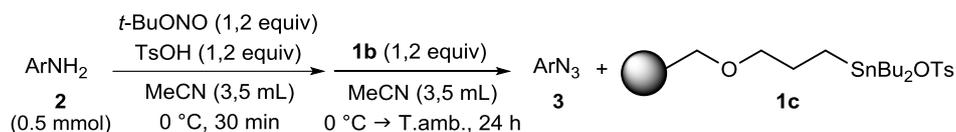
### Resultados y discusión

A partir del cloruro de dibutilestaño **1a** anclado a una resina de poliestireno,<sup>4</sup> previamente sintetizado y caracterizado,<sup>5</sup> se inició la búsqueda de las condiciones de reacción que permitieran la síntesis de la correspondiente azida **1b**. Se estudiaron diferentes solventes, agentes de transferencia de grupo azida, temperaturas y tiempos de reacción. La resina **1b**, se caracterizó por <sup>13</sup>C y <sup>119</sup>Sn RMN en fase gel y su carga se calculó a partir de su análisis elemental. En proporción a este dato se calculó la cantidad de NaN<sub>3</sub> necesaria para la reconversión del TBSnCl presente en las soluciones de filtrado con el objeto de reutilizar los excesos de TBSnN<sub>3</sub>.



La resina **1b** se empleó, en lugar de TBSnN<sub>3</sub>, en la etapa de azidación bajo las condiciones previamente optimizadas en solución, teniendo en cuenta la necesidad de

mayor dilución y tiempos de reacción más prolongados. En el siguiente esquema se muestran las aril azidas (**3**) sintetizadas, hasta el momento, a partir de aril aminas (**2**).



<sup>a</sup> Rendimientos de productos crudos, rendimiento entre parentesis corresponde a determinados por CG-MS usando estandar interno. <sup>b</sup> Contenido de estaño residual: 47 ppm (ICP). <sup>c</sup> Empleando **3b** recuperada.

La resina **1c** resultante como subproducto, se trató con 5 equiv de TBSnN<sub>3</sub> en DMF, a temperatura ambiente durante 24 h, permitiendo la regeneración de **1b** que no mostró pérdida de reactividad en la síntesis de las aril azidas **3a** (87%) y **3b** (80%).

El contenido de estaño determinado por ICP en el crudo de **3a** fue de 47 ppm mientras que en el mismo compuesto obtenido en solución fue de 10.000 ppm, luego de su purificación por cromatografía.

## Parte experimental

**Síntesis de [3-(azidodibutilestannil)propoxi]metil poliestireno (1b).** A una suspensión de **1a** (2,83 mmol, carga teórica 1,26 mmol Cl/g) en DMF (25 mL), se agregó gota a gota TBSnN<sub>3</sub> (14 mmol) y la mezcla se mantuvo durante 24 h a temperatura ambiente. Luego la resina fue lavada con DMF y el mismo procedimiento fue repetido nuevamente. Posteriormente, la resina se filtró, se lavó con DMF, EtOH, DCM y Et<sub>2</sub>O, y se secó, para dar **1b** como una resina amarilla clara (2,03 g, 60%, 0,84 mmol N<sub>3</sub>/g). La solución filtrada y las soluciones de lavado se juntaron, se concentraron y se trataron con NaN<sub>3</sub> (2,4 mmol) durante 18 h a temperatura ambiente. Así, se recuperó TBSnN<sub>3</sub> (12 mmol, 80%) y fue almacenada para su posterior utilización.

**Procedimiento general de azidodeaminación:** En un balón de 25 mL con agitador magnético, se colocó **2** (0,5 mmol), TsOH·H<sub>2</sub>O (0,6 mmol) y MeCN (3,5 mL) como solvente, y la solución se mantuvo agitando a 0°C, durante 15 minutos. Luego, se adicionó *t*-BuONO (0,6 mmol) gota a gota y se continuó la agitación a la misma temperatura durante 15 minutos. Posteriormente, se agregó **1b** (0,84 mmol N<sub>3</sub>/g, 0,6 mmol). Luego de 24 h de reacción, el material polimérico se filtró mediante vacío y se lavó con MeCN y Et<sub>2</sub>O. La solución filtrada y las soluciones de lavado se combinaron, y luego de la adición de 1,2-diclorobenceno (20 µL, estándar interno), fueron analizadas por CG-MS, posteriormente se procedió a la evaporación del solvente y

secado obteniéndose la correspondiente aril azida **3**. La resina colectada **1c** se lavó sucesivamente con EtOH, DCM y Et<sub>2</sub>O, se secó y se almacenó para emplearla en la síntesis de **1b**.

## Conclusiones

Los resultados obtenidos demuestran la eficacia de la dibutilestannil azida soportada como agente de transferencia del grupo azida. El método implementado permite obtener aril azidas con rendimientos de buenos a excelentes, sin necesidad de efectuar procesos adicionales de purificación y con muy bajo contenido de estaño. Por otro lado fue posible la recuperación y reutilización del reactivo soportado.

Este trabajo ha sido subsidiado por CIC, UNS, CONICET y ANPCyT.

## Referencias:

<sup>a</sup> Becario CONICET; <sup>b</sup> Investigador CONICET; <sup>c</sup> Investigador CIC.

<sup>1</sup> *Organic Azides: Synthesis and Applications*, Eds: Bräse, S.; Banert, K., John Wiley & Sons Ltd.; Chichester UK, 2010.

<sup>2</sup> a) Barral, K.; Moorhouse, A.D.; Moses, J.E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1809-1811. b) Qiu, D.; Meng, H.; Jin, L.; Wang, S.; Tang, S.; Wang, X.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11581-11584.

<sup>3</sup> *Tributylestannilazida: un reactivo recuperable y eficiente en la síntesis de arilazidas a partir de arilaminas*, Godoy Prieto, L.; Lo Fiego M.J.; Chopra, A.B.; Lockhart, M.T. SINAQO, Mar del Plata, Argentina, 2015.

<sup>4</sup> Resina de Merrifield, 100-200 mesh, 2 mmol Cl/g, 1% entrecruzamiento (Sigma-Aldrich).

<sup>5</sup> Hernán, A.G.; Guillot, V.; Kuvshinov, A.; Kilburn, J. D. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8601-8603.