

SÍNTESIS DE 1H-5-ARILTETRAZOLES MEDIANTE CICLOADICIÓN DE ARILNITRILOS EMPLEANDO UNA ESTANNIL AZIDA ANCLADA A UN SOPORTE POLIMÉRICO

L. Godoy Prieto,^a M. J. Lo Fiego,^b M. Badajoz, A. B. Chopa,^c M. 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

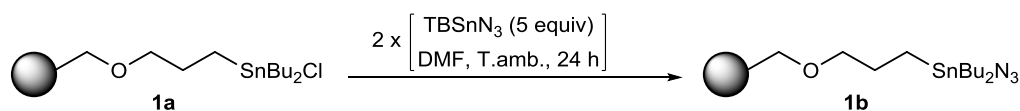
Los 1H-tetrazoles con sustituyentes en posición 5, despiertan un continuo interés debido al valor del grupo tetrazol como isómero no-clásico, metabólicamente estable, del grupo ácido carboxílico en moléculas biológicamente activas.¹ Además de su utilidad en química medicinal, encuentran una amplia aplicación en ciencia de materiales, química de coordinación y en síntesis orgánica como intermediarios en la obtención de diversos heterociclos nitrogenados.²

El método más utilizado en la preparación de estos heterociclos es la reacción de cicloadición 1,3-dipolar directa entre un nitrilo orgánico y un precursor azida,³ dentro de estos últimos el empleo de estannil azidas (TMSnN₃ o TBSnN₃) resulta el más conveniente en términos de rendimientos globales.⁴ Por este motivo, numerosos esfuerzos han sido enfocados en el desarrollo de estrategias que permitan facilitar la completa remoción de los subproductos de estaño debido a su polémica toxicidad.

En este contexto, y teniendo en cuenta sus potenciales ventajas, iniciamos un estudio sobre la efectividad de una estannil azida anclada a un soporte polimérico en las reacciones de cicloadición con diversos aril nitrilos.

Resultados y discusión

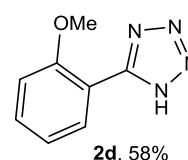
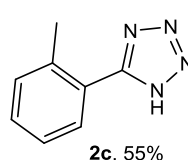
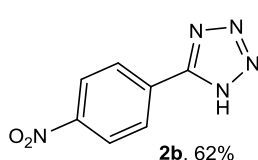
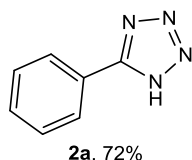
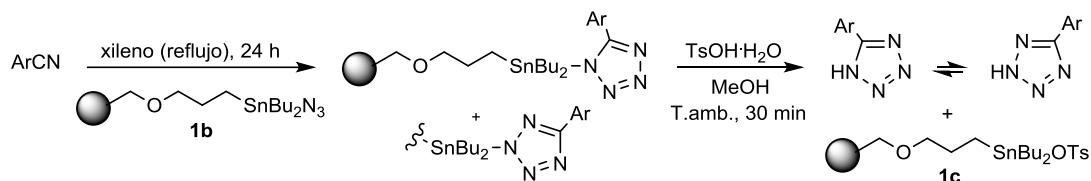
La síntesis de la dibutilestannil azida soportada **1b** se llevó a cabo a partir del cloruro de dibutilestaño anclado a una resina de Merrifield **1a** por tratamiento con un exceso de TBSnN₃, bajo condiciones de reacción establecidas en nuestro grupo de trabajo. La resina **1b**, se caracterizó por ¹³C y ¹¹⁹Sn RMN en fase gel y su carga se determinó a partir de su análisis elemental. En proporción a este dato se calculó la cantidad de NaN₃ necesaria para la reconversión del TBSnCl presente en las soluciones de filtrado con el objeto de reutilizar los excesos de TBSnN₃.



Las reacciones de cicloadición con la resina **1b** fueron optimizadas utilizando benzonitrilo, como sustrato modelo, tomando como referencia las condiciones previamente establecidas para reacciones en solución.⁵ Así, luego de 24 h de reacción en xileno a reflujo, previa filtración y lavado, se procedió a la hidrólisis ácida del enlace Sn-N en el estanniltetrazol polimérico resultante. Para este paso se probaron soluciones de diferentes concentraciones de HCl en metanol a distintas temperaturas pero en todos los casos, junto al tetrazol, se detectó por TLC la presencia de subproductos de estaño dando cuenta de una hidrólisis no deseada en el material

polimérico. De este modo decidimos llevar a cabo la hidrólisis empleando ácido *p*-toluensulfónico hidratado (TsOH·H₂O) en metanol a temperatura ambiente. Luego de 30 min, se filtró el material polimérico y se lavó sucesivamente con MeOH, DCM y Et₂O. Luego de la eliminación del solvente de la fase orgánica obtenida a partir de las mezclas resultantes, se obtuvo el correspondiente tetrazol (72%) espectroscópicamente puro.

Hasta el momento, estas condiciones fueron aplicadas en las reacciones de cicloadición del 4-nitrobenzonitrilo, 2-metilbenzonitrilo y 2-metoxibenzonitrilo obteniéndose buenos rendimientos de los correspondientes tetrazoles, que no requirieron procesos de purificación adicionales.



Parte experimental

Síntesis de [3-(azidodibutilestannil)propoxi]metil poliestireno (1b). A una suspensión de **1a** (2,25 g, 2,83 mmol, carga teórica 1,26 mmol Cl/g) en DMF (25 mL), se agregó gota a gota TBSnN₃ (5 equiv) 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 en vacío y se lavó con DMF, EtOH, DCM y Et₂O, y se secó bajo vacío para dar **1b** como una resina amarilla clara (2,03 g, 60%, 0,84 mmol N₃/g). La solución filtrada y las soluciones de lavado se juntaron, se concentraron y se trataron con NaN₃ (0,156 g, 2,4 mmol) durante 18 h a temperatura ambiente. Así, se recuperó TBSnN₃ (4 g, 12 mmol, 80%) y fue almacenada para su posterior utilización.

Procedimiento general de síntesis de tetrazoles (2) En un tubo de schlenk de 25 mL equipado con agitador magnético, bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó ArCN (0,4 mmol), **1b** (0,4 mmol, 0,48 g, carga real 0,84 mmol N₂/g) y xileno (6,5 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. Luego se separó el material polimérico por filtración con vacío y se lavó con xileno y acetona. A continuación se realizó la hidrólisis del derivado estannilado mediante tratamiento con una solución de TsOH·H₂O (0,44 mmol) en MeOH (3 mL) durante 30 minutos a temperatura ambiente. El polímero, **1c**, se separó por filtración, se lavó con MeOH, DCM, Et₂O, y luego de la eliminación de solvente a presión reducida hasta peso constante, se almacenó para su posterior reconversión en **1b**. Las soluciones combinadas provenientes de la filtración y lavado de la resina, se concentraron y lavaron sucesivamente con agua y NaCl (s.s.). Luego del secado con MgSO₄ anhidro y eliminación del solvente se obtuvo el tetrazol **2** como un compuesto espectroscópicamente puro.

Conclusiones

Los resultados obtenidos hasta el momento son muy alentadores; el empleo de la estannilazida soportada **1b** permitió alcanzar buenos rendimientos de los 5-ariltetrazoles espectroscópicamente puros, simplificando además el proceso de separación del correspondiente subproducto de estaño **1c** a partir del cual es posible regenerar la resina **1b** mediante el mismo tratamiento aplicado para su síntesis a partir del cloruro **1a**. Actualmente se están llevando a cabo reacciones con otros aril nitrilos como así también sobre algunos alcanonitrilos.

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

Referencias:

^a Becario CONICET; ^b Investigador CONICET; ^c Investigador CIC.

¹ Gaponik, P.N.; Voitekhovich, S.V.; Ivashkevich, O.A. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, *75*, 507.

² Myznikov, L.V.; Hrabalek, A.; Koldobskii, G.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 1.

³ Cantilo, D.; Gutmann, B.; Kappe, C.O. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4465.

⁴ Aalla, S.; Gilla, G.; Bojja, Y.; Anumula, R.R.; Vummenthala, P.R.; Padi, P.R. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 682.

⁵ McMurray, J.S.; Khabashesku, O.; Birtwistle, J.S.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6555.