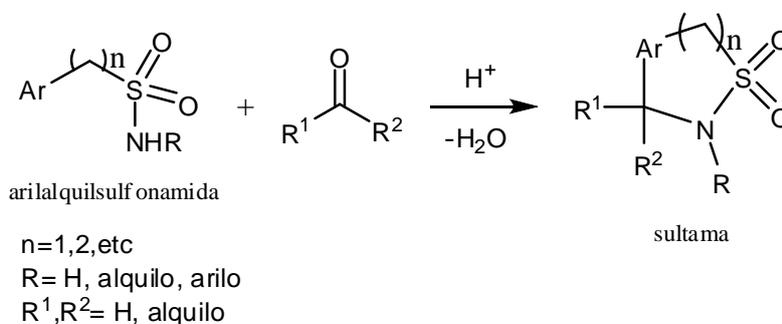


Capítulo 2

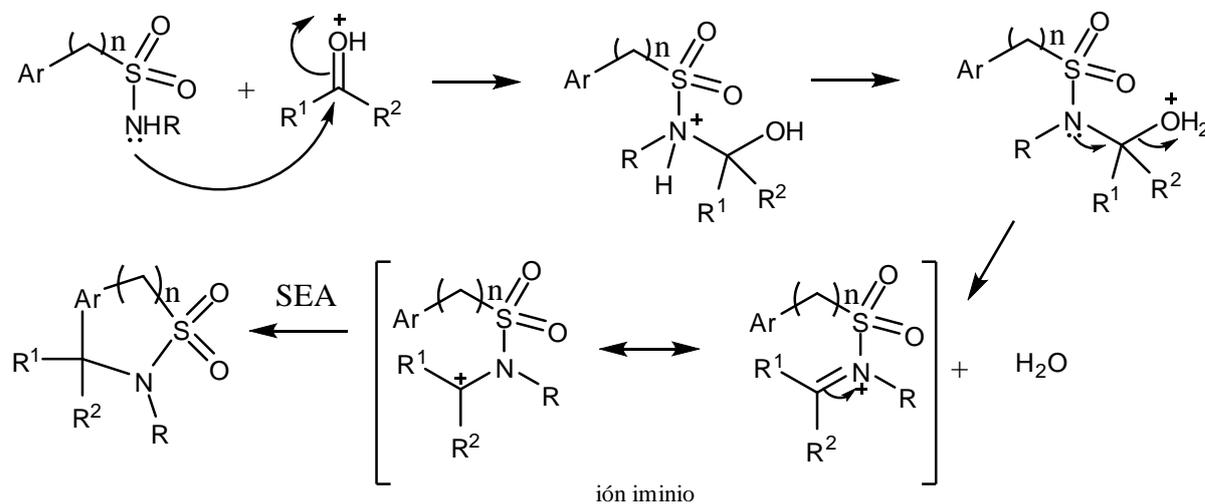
Introducción

2.1. SULFONILAMIDOALQUILACIÓN AROMÁTICA INTRAMOLECULAR

La sulfonilamidoalquilación intramolecular aromática es una reacción en la cual el grupo sulfonamido de una arilalquilsulfonamida reacciona en medio ácido con el grupo carbonilo de un aldehído o cetona para formar un ion iminio que posteriormente reacciona a través de una sustitución electrofílica aromática generando una sulfonamida cíclica (*Esquema 1*). Las sulfonamidas cíclicas reciben el nombre de *sultamas* y, por ende, se genera una *benzosultama* si el grupo arilo es fenilo o una *naftosultama* si el grupo arilo es naftilo. La reacción está relacionada con la reacción de Pictet-Spengler y con la acilamidoalquilación intramolecular diferenciándose en que esta última posee el grupo carbonilo en lugar del sulfonilo. ⁽¹⁻⁴⁾ Para los casos donde el compuesto carbonílico es formaldehído la reacción se denomina *sulfonilamidometilación intramolecular*.



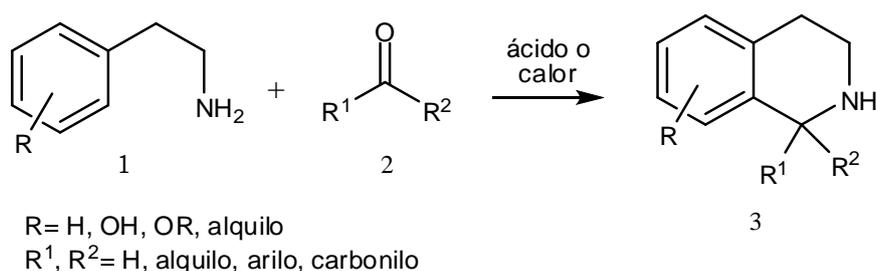
Mecanismo



Esquema 1

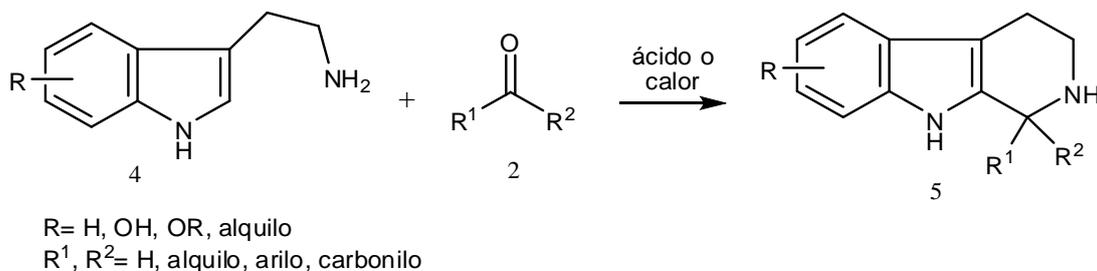
2.1.1. LA REACCIÓN DE PICTET-SPENGLER

La reacción de Pictet-Spengler es uno de los métodos más utilizados para la construcción de esqueleto de isoquinolina, un heterociclo de amplio estudio por formar parte de numerosos productos naturales bioactivos. ⁽⁵⁻⁷⁾ Esta reacción implica la condensación de una β -ariletil amina (1) con un aldehído, cetona o un compuesto 1,2-dicarbonílico (2) para dar la correspondiente 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3). ⁽⁸⁾ Estas reacciones son catalizadas generalmente por ácidos próticos o de Lewis aunque se han encontrado en la literatura ejemplos de catálisis térmica. Los compuestos aromáticos que contienen grupos donores de electrones son los sustratos más reactivos para esta reacción. ⁽⁹⁾



Esquema 2

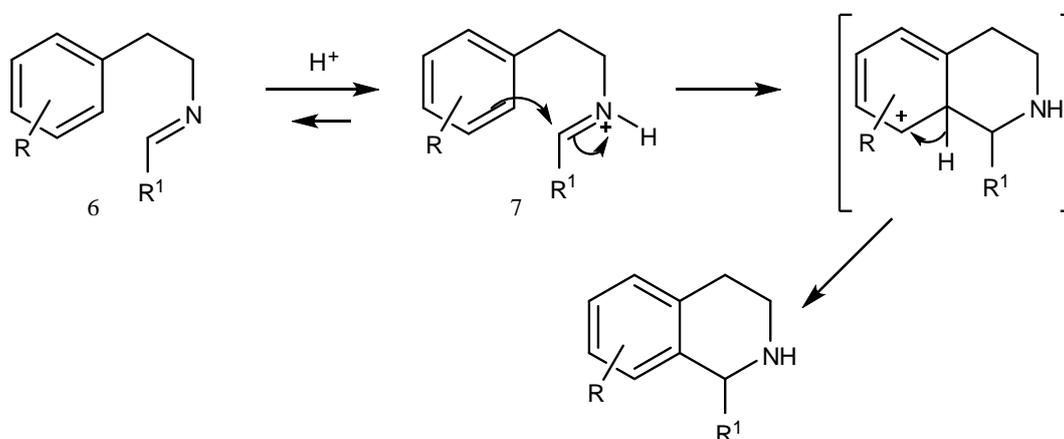
Esta reacción es también un método para la formación de 1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolinas (5) a partir de indolilalquil aminas (4) y aldehídos, cetonas o compuestos 1,2-dicarbonílicos (2). ⁽¹⁰⁻¹²⁾ Estas reacciones son también catalizadas por ácidos o calor y han sido utilizadas en la síntesis de numerosos alcaloides indólicos. ⁽¹³⁾



Esquema 3

El mecanismo de la reacción de Pictet-Spengler implica la ciclización catalizada por ácido de un intermediario iminio de la 2-ariletilamina, formada por condensación con un compuesto carbonílico para dar derivados de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas. Esta reacción de condensación ha sido estudiada bajo condiciones de catálisis ácida y superácida y se ha encontrado una correlación lineal entre la velocidad de la reacción y la acidez del medio de reacción. ⁽¹⁴⁾ Los sustratos con grupos donores de electrones en el anillo aromático ciclan más rápidamente que los correspondientes sustratos sin sustituir, apoyando la suposición que el proceso de ciclización está involucrado en el paso determinante de la reacción.

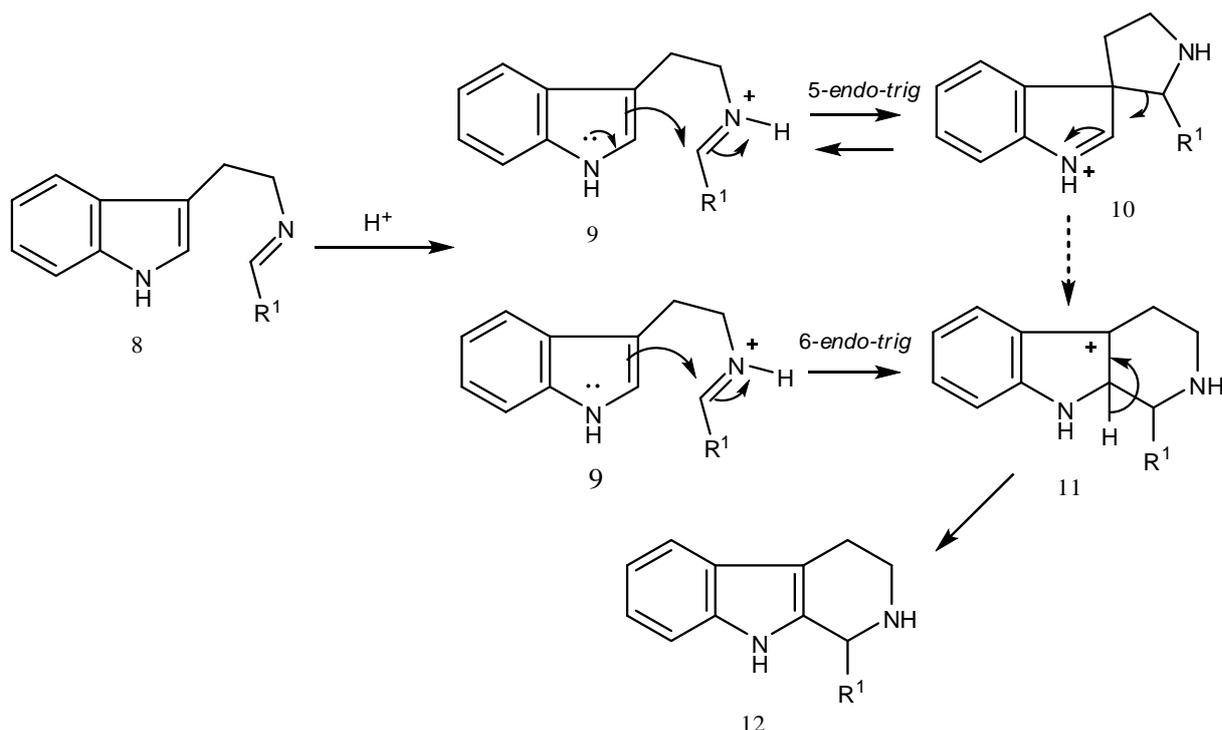
Bajo condiciones ácidas, la imina (6) es protonada para dar un ion iminio (7) que sufre una reacción de sustitución eletrofilica aromática para formar un nuevo enlace carbono-carbono. La rápida pérdida de un protón y la consecuente re-aromatización produce el derivado de tetrahidroisoquinolina. ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾



Esquema 4

El mecanismo de la condensación de Pictet-Spengler de indolilalquilaminas y compuestos carbonílicos para dar β -carbolinas puede proponerse de manera algo diferente a la síntesis de tetrahidroisoquinolinas. Bajo condiciones ácidas, la imina (8) se protona para formar el ion iminio (9) que luego puede ciclar para formar dos intermediarios catiónicos diferentes. Una ciclización de tipo 5-*endo-trig* sobre el carbono 3 del anillo de indol produce la spiroindolenina (10). En forma alternativa, una ciclización de tipo 6-*endo-trig* sobre el carbono 2 forma el ion de la β -carbolina (11). Estudios de marcaje isotópico de deuterio de sistemas muy relacionados mostraron clara evidencia de que el intermediario tipo espiro está involucrado en la reacción de Pictet-Spengler y que su formación es rápida y reversible. ^(11, 16-17)

Estos mecanismos de reacción se representan en el *Esquema 5*.



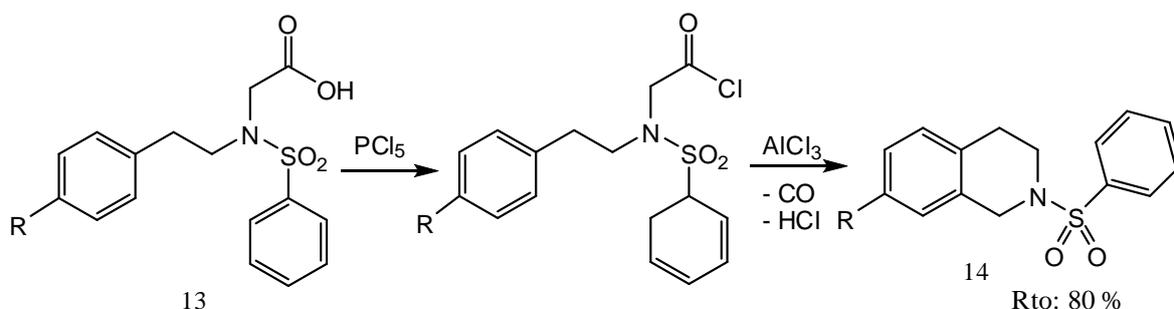
No está claro si el ion carbonio (11) se forma por ataque directo sobre el ion iminio (9) con cierre en posición 2 del anillo indólico o si se forma por reordenamiento de la spiroindolenina (10).⁽¹⁸⁾ De todas maneras, cálculos cuánticos semiempíricos indican que el reordenamiento del intermediario (10) al intermediario (11) es energéticamente desfavorable,⁽¹⁹⁾ por lo que el ataque directo del ion de la β -carbolina a la posición 2 del indol sería el mecanismo más aceptado para la ciclización de Pictet-Spengler. En el paso final, la pérdida de un protón genera la 1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina (12).

Se han publicado artículos de revisión acerca de esta reacción^(12, 20) y trabajos donde se ha estudiado su uso en muchas aplicaciones, como por ejemplo la utilización de líquidos iónicos en síntesis de Pictet-Spengler,⁽²¹⁾ síntesis de compuestos por catálisis asimétrica,⁽²²⁻²³⁾ síntesis de nuevas indoloquinolinas,⁽²⁴⁾ tetrahidro- β -carbolinas funcionalizadas⁽²⁵⁾ y numerosos compuestos con nuevas estructuras heterocíclicas.⁽²⁶⁻²⁹⁾

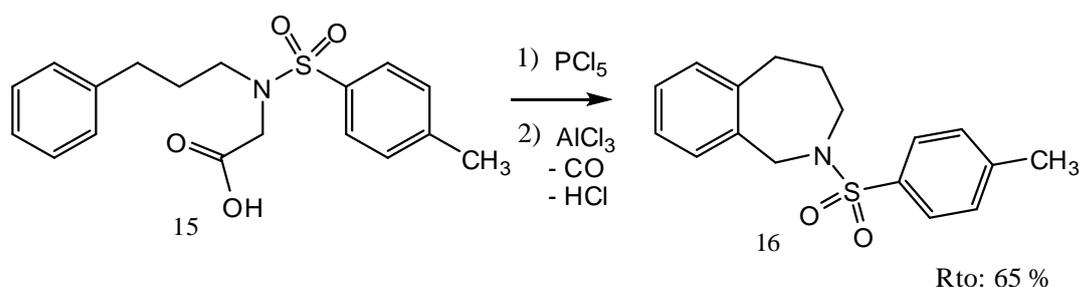
2.1.2. ANTECEDENTES DE LA SULFONILAMIDOMETILACIÓN AROMÁTICA INTRAMOLECULAR

Entre los antecedentes de la reacción de sulfonilamidometilación aromática intramolecular, podemos citar como primeros estudios los realizados por von Braun y sus colaboradores⁽³⁰⁻³²⁾ quienes han llevado a cabo reacciones de ciclización de compuestos aromáticos sustituidos con un grupo alquilamino o alquilglicino que

poseen un sustituyente arilsulfonilo sobre el átomo de nitrógeno. Estos sustratos disueltos en nitrobenceno se hicieron reaccionar con pentacloruro de fósforo y subsiguientemente se calentaron con tricloruro de aluminio encontrándose que las sulfonamidas correspondientes a la *N*-(2-feniletíl) (13) y *N*-(3-fenilpropil) (15) glicinas conducen a la formación de *N*-sulfonil derivados de la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (14) y 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzazepina (16) respectivamente (*Esquemas 6 y 7*).



Esquema 6



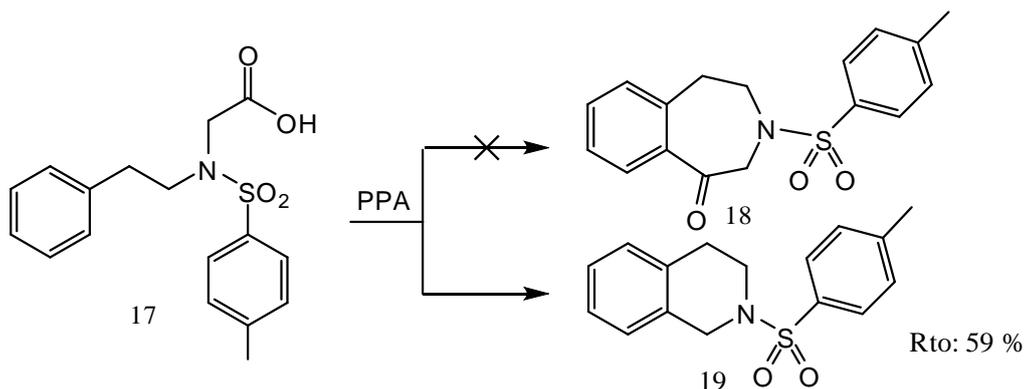
Esquema 7

Este procedimiento permitió la formación de ciclos de 6 y 7 miembros, no siendo efectivo para aquellos de 5 miembros. Análogamente se obtuvieron derivados con sustituyentes alquilo en la porción aromática de los heterociclos nitrogenados.

La ciclización, independientemente del método elegido, se produce con liberación de CO. Los autores suponen que en una primera etapa se pierde CO y a continuación ocurre la formación del anillo originándose el producto cíclico con liberación de HCl.

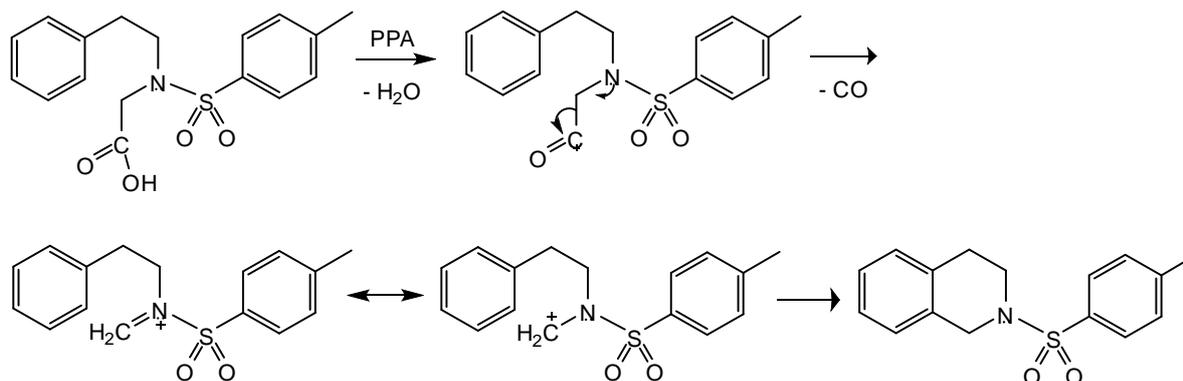
Los mismos autores emplearon otro procedimiento en el que usaron pentóxido de fósforo y benceno como solvente, obteniéndose sulfonilderivados de la tetrahidroisoquinolina (14) y tetrahidrobenzazepina (16) con rendimientos que fueron superiores a los obtenidos mediante el empleo de $\text{PCl}_5\text{-AlCl}_3$ (100 % para la tetrahidroisoquinolina y 80 % para la tetrahidrobenzazepina).

Siguiendo los trabajos anteriores, otros investigadores intentaron la síntesis de azabenzocicloheptanonas (18) por ciclización de arilaminoácidos (17) mediante calentamiento con ácido polifosfórico (PPA) ⁽³³⁾ con resultados negativos, obteniéndose el derivado de la tetrahidroisoquinolina (19) según puede verse en el *Esquema 8*:



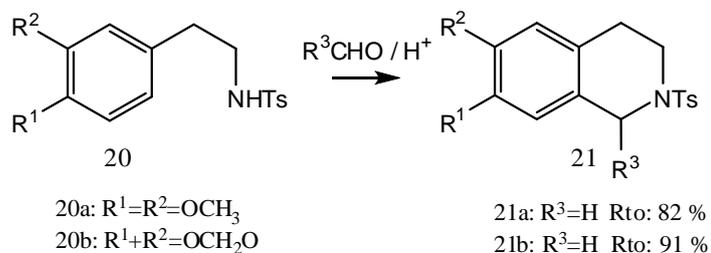
Esquema 8

Puede interpretarse que la pérdida de monóxido de carbono del ion carbonio intermediario está facilitada por la tendencia del nitrógeno a ceder electrones al grupo alquilcarbonio. (Esquema 9)



Esquema 9

Ito y Tanaka en 1977 sintetizaron con altos rendimientos *N*-sulfonilderivados de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas (21) mediante condensación de *N*-(2-feniletil)-*p*-toluensulfonamidas (20) con aldehídos en medio ácido suave ⁽³⁴⁾ como se puede observar en el Esquema 10.

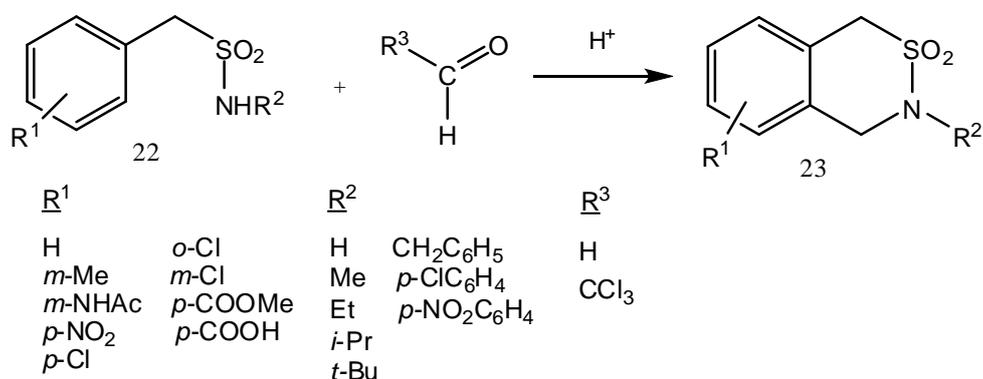


Esquema 10

Las reacciones se realizaron operando en condiciones suaves de temperatura, agregando formaldehído acuoso a una solución del sustrato en cloroformo y empleando $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ como catalizador. Se observó que aumentando la acidez del medio, por ejemplo usando ácido sulfúrico u oxiclورو de fósforo en lugar de $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, los resultados fueron análogos.

También fueron ensayados otros aldehídos alifáticos y aromáticos. En algunos casos las sulfonamidas se ciclaron fácilmente; por ejemplo 20b con acetaldehído en las condiciones descriptas anteriormente, proporcionaron el correspondiente derivado cíclico 21c ($\text{R}^1+\text{R}^2=\text{OCH}_2\text{O}$; $\text{R}^3=\text{CH}_3$) con 94 % de rendimiento, en tanto que ese mismo sustrato frente a *p*-bromobenzaldehído requirió reflujo durante varias horas con oxiclورو de fósforo en cloroformo para lograr el compuesto esperado ($\text{R}^1+\text{R}^2=\text{OCH}_2\text{O}$; $\text{R}^3=p\text{-BrC}_6\text{H}_4$) con 82 % de rendimiento.

En nuestro laboratorio se ha estudiado la reacción de sulfonamidometilación intramolecular para sintetizar sistemas heterocíclicos fusionados en los que el átomo de azufre forma parte del anillo. Se obtuvieron de esa forma 3,4-dihidro-1*H*-2,3-benzotiazinas 2,2-dióxido (23) por ciclización de bencilsulfonamidas (22) en medio ácido homogéneo ⁽³⁵⁻³⁶⁾ (Esquema 11). Las sulfonamidas fueron cicladas a las correspondientes benzotiazinas utilizando principalmente trioxano como fuente de formaldehído en medio ácido fuerte (ácido metansulfónico o ácido trifluorometansulfónico) variando la acidez del medio en los procedimientos utilizados de acuerdo a los sustratos empleados.



Esquema 11

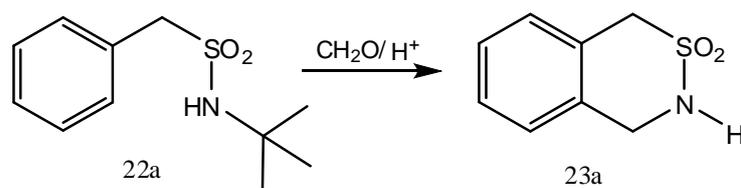
Se utilizaron bencilsulfonamidas con sustituyente sobre el anillo aromático (con R^1 en posiciones que activan o desactivan la posición de cierre del anillo heterocíclico), sobre el nitrógeno (R^2) y sobre ambas posiciones. Las reacciones de ciclización fueron conducidas en diversos medios de distinta acidez.

Los resultados mostraron que con sustituyentes activantes en el anillo ($\text{R}^1= m\text{-AcNH}$ o $m\text{-CH}_3$; $\text{R}^2= \text{H}$) la reacción proporcionó las correspondientes benzotiazinas con buenos rendimientos y produciendo la ciclización en la posición *para* al sustituyente R^1 .

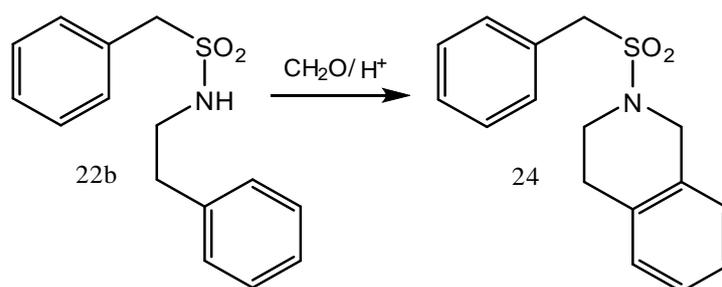
En presencia de R^1 desactivantes (*o*-Cl, *m*-Cl, *p*-Cl, *p*-COOCH₃, *p*-NO₂) se requirieron medios ácidos más fuertes para producir la ciclización con rendimientos

buenos a excepción del sustrato con sustituyente *p*-NO₂ que se obtuvo con bajo rendimiento. La ciclización de la bencilsulfonamida con sustituyente *p*-COOH proporcionó resultados negativos aun empleando los medios ácidos más fuertes.

Las ciclizaciones de estas sulfonamidas sin sustitución en el anillo y con sustituyente alquilo en el nitrógeno proporcionaron altos rendimientos de las correspondientes benzotiazinas (R²= Et, *i*-Pr, CH₂Ph) a excepción de los sustratos con R²=*t*-Bu (22a) y R²=2-feniletilo (22b). En el primer caso se pierde el grupo *t*-butilo y se obtiene la benzotiazina con R²= H (23a) mientras que en el último se produjo una ciclización sobre el núcleo aromático del sustituyente R² dando lugar a la formación de la *N*-bencilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (24).



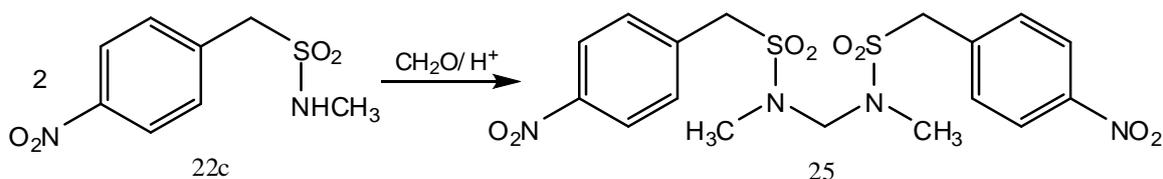
Esquema 12



Esquema 13

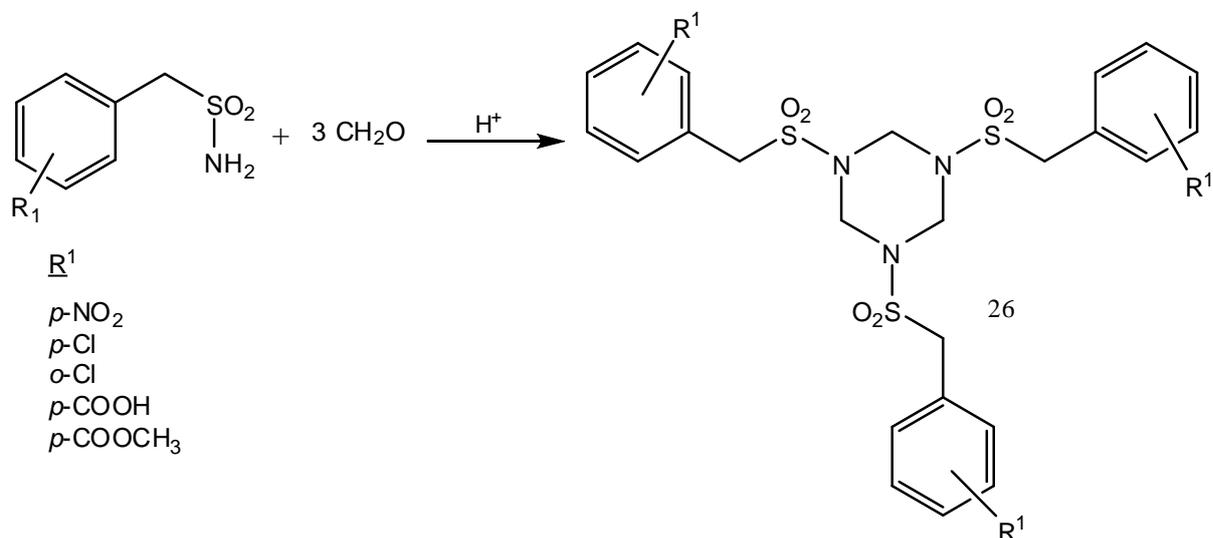
También se sintetizaron con éxito, benzotiazinas con sustituyente en el nitrógeno de tipo arilo (R¹= H y R²= *p*-ClC₆H₄ o *p*-NO₂C₆H₄) pero no con un fenilo sin sustituir (no se utilizaron sustratos con R²= Ph con sustituyente donador de electrones).

Se examinó además la reacción de dos sulfonamidas sustituidas en el núcleo y en el nitrógeno (R²= CH₃ y R¹= *p*-Cl o *p*-NO₂). Con R¹= *p*-Cl se obtuvo alto rendimiento de la benzotiazina, no así con el *p*-nitroderivado (22c) que proporcionó trazas de ésta, siendo el producto principal la *N,N'*-metilen-bis-(*N*-metil-*p*-nitrobencilsulfonamida) (25), producto cinético de la reacción. (Esquema 14)



Esquema 14

Para los casos en que $R^1 \neq H$ y $R^2 = H$ y empleando los medios de reacción menos ácidos, el producto principal fue el producto cinético de la reacción, en estos casos, un derivado de la 1,3,5-triazina (26). También se observó la formación de estos productos cuando se usaron cortos tiempos de reacción (15 min). (Esquema 15)

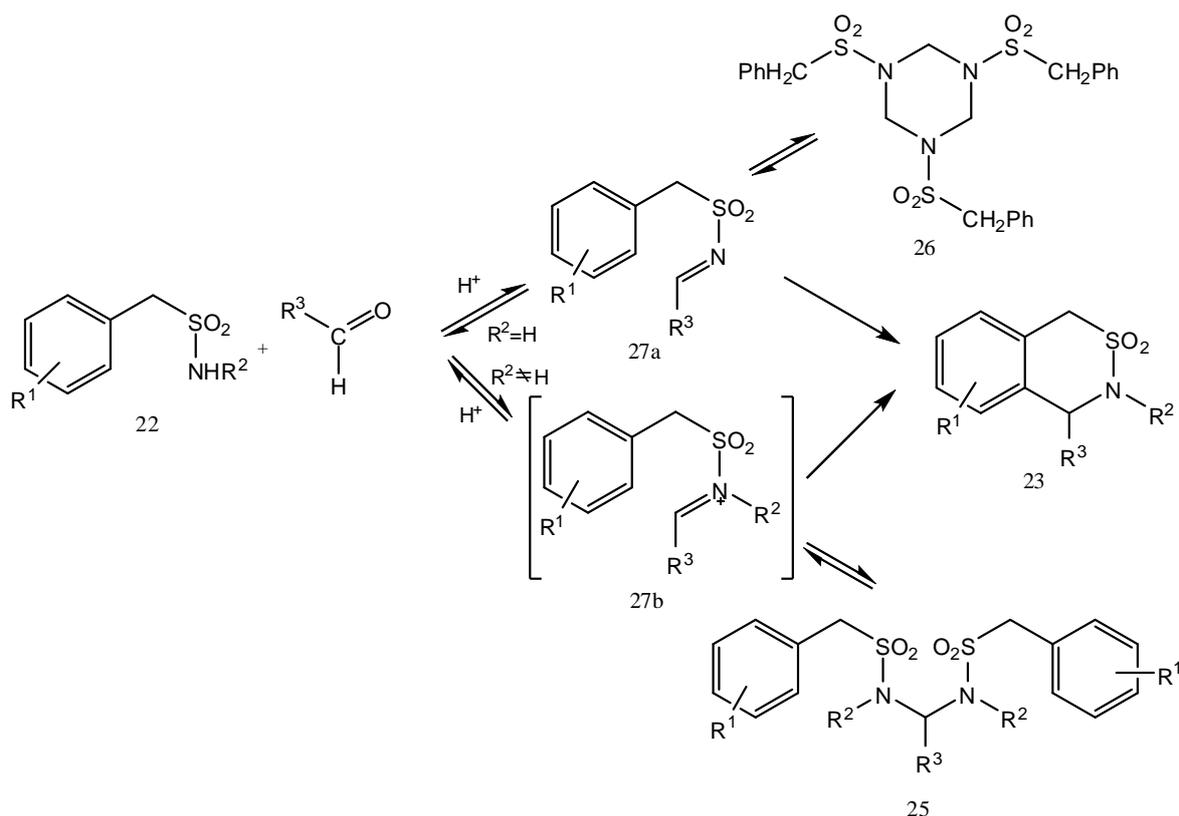


Esquema 15

Con calentamiento en medio ácido fuerte de estas triazinas se obtuvo la correspondiente benzotiazina a excepción del caso con $R^1 = p\text{-COOH}$. La alta estabilidad termodinámica de las benzotiazinas con respecto a las 1,3,5-triazinas puede explicarse en base a factores entrópicos (monómero versus trímero) y entálpicos (principalmente formación de enlace C-C vs formación de enlace C-N).

Los resultados obtenidos con otros aldehídos en lugar de trioxano indicaron que es necesario que el mismo posea un sustituyente atractor de electrones en R^3 , ya que se obtuvieron las benzotiazinas ($R^1 = R^2 = H$) en medios muy ácidos cuando se utilizó cloral o p -nitrobenzaldehído aunque con bajos rendimientos y no se obtuvo el producto cuando se trabajó con paraldehído o benzaldehído. En este último caso se pudo aislar la N -bencilidenbencilsulfonamida (27a), compuesto intermediario propuesto en la sulfonilamidometilación intramolecular.

Los autores proponen la formación de un intermediario iminio (27b) que produce el producto cinético, la 1,3,5-triazina (26) (cuando $R^2 = H$) o la N,N' -metileno-bis-bencilsulfonamida (25) (cuando $R^2 \neq H$) los que con mayores tiempos de reacción (hasta 24 h) o mayor acidez del medio se convierten en el producto termodinámico, la benzotiazina (23). El fracaso en la obtención de ésta en algunos casos, se debe a la insuficiente electrofilicidad del carbono iminio. La posterior ciclización *vía* sustitución electrofílica aromática intramolecular del intermediario genera la 3,4-dihidro-1*H*-2,3-benzotiazina 2,2-dióxido (23). (Esquema 16)



Esquema 16

En trabajos posteriores de nuestro laboratorio, se siguió estudiando la sulfonilamidometilación intramolecular de bencilsulfonamidas pero utilizando catálisis ácida en medio heterogéneo. ⁽³⁷⁻³⁸⁾

Inicialmente, ⁽³⁷⁾ las sulfonamidas fueron cicladas a las correspondientes benzotiazinas reemplazando el uso de ácidos fuertes en medio homogéneo por resinas de intercambio iónico Amberlyst XN-1010 y Amberlyst 15. Los resultados obtenidos fueron excelentes superando en casi todos los casos los rendimientos obtenidos mediante el empleo de catálisis homogénea, donde cabe mencionar la ciclización para sustratos con R¹=R²=H y R¹=H, R²≠H con R² de tipo alifático en los que se obtuvieron rendimientos cuantitativos. Para el primer caso y para las bencilsulfonamidas sustituidas sobre el anillo (R¹≠H, R²=H) los resultados fueron mejores usando resinas Amberlyst 15 mientras que para las sulfonamidas sustituidas solo en el nitrógeno (R¹=H, R²≠H) los rendimientos fueron superiores utilizando las resinas Amberlyst XN-1010 debido probablemente a su mayor volumen de poro.

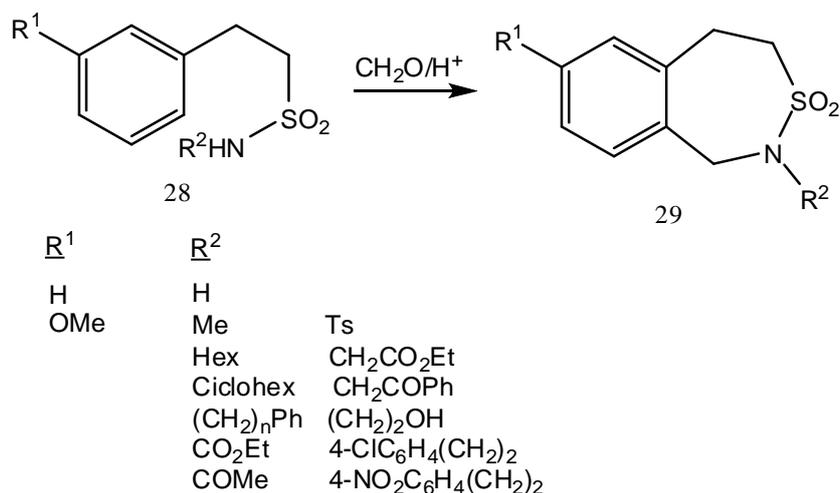
Para los casos donde R²=H y R¹=*m*-Cl, *m*-CH₃ o *m*-NHAc, el uso de las resinas mostró preferencia en el cierre del anillo en posición *para* al sustituyente nuclear en concordancia con lo observado en el trabajo donde se utilizaron medios homogéneos de reacción.

En ningún caso se observó la formación de los productos cinéticos.

Las ciclizaciones fueron llevadas a cabo en 1,2-dicloroetano como solvente a 35 u 80°C con tiempos de reacción que fueron entre 3 y 6 h utilizando 3 meq de resina (en algunos casos 1 meq).

Posteriormente, ⁽³⁸⁾ se utilizaron para la preparación de las benzotiazinas, heteropoliácidos $H_3PW_{12}O_{40}$ y $H_3PMo_{12}O_{40}$ de tipo Keggin soportados sobre sílica como catalizadores. Las ciclizaciones fueron llevadas a cabo con los mismos sustratos que el trabajo anterior y en las mismas condiciones con el fin de comparar los resultados obtenidos. El uso de un 25 % en peso del catalizador produjo los mejores resultados con un tiempo de reacción de 6 h a excepción de la ciclización de la *m*-clorobencilsulfonamida que necesitó 50 % en peso del catalizador y mayor tiempo de reacción (8 h) para producir la correspondiente benzotiazina. El uso de tolueno como solvente a reflujo (110°C) incrementó la velocidad de la reacción pero no el rendimiento final. Los rendimientos obtenidos con los heteropoliácidos fueron en casi todos los casos comparables a los reportados empleando catálisis en medio homogéneo.

La reacción de sulfonilamidometilación intramolecular también se estudió en nuestro laboratorio aplicada a la ciclización de 2-feniletansulfonamidas (28). Se obtuvieron así 1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzotiazepinas 3,3-dióxido (29) utilizando trioxano como fuente formaldehído en medio ácido homogéneo. ⁽³⁹⁾ (Esquema 17)



Esquema 17

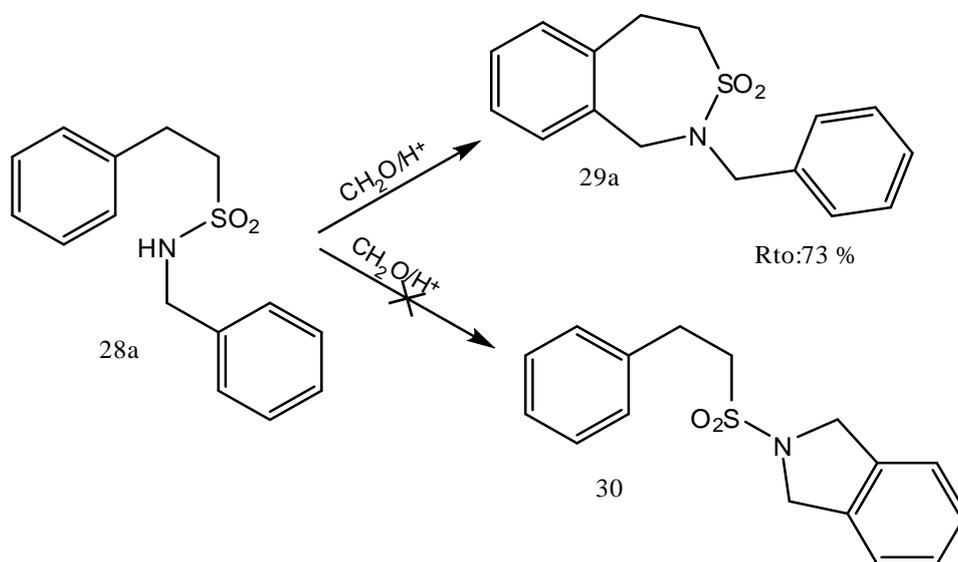
En este estudio, las sulfonamidas fueron en su mayoría sustituidas sobre el nitrógeno ($R^1=H$ y $R^2=H$, $R^2\neq H$), donde R^2 es un grupo alquilo, aralquilo, acilo o sulfonilo; reportándose solo un ejemplo con un sustituyente nuclear ($R^1=OCH_3$, $R^2=CH_2CH_2Ph$). Se utilizaron dos procedimientos para la reacción que se diferenciaron en la fuerza ácida del medio de reacción. En el procedimiento A, se utilizó ácido metansulfónico como catalizador ácido junto con anhídrido acético disuelto en 1,2-dicloroetano mientras que en el procedimiento B se utilizó una mezcla de ácido metansulfónico y trifluoroacético como catalizador y solvente.

Se observó que en los casos donde $R^2=H$ o R^2 =grupo alquilo, las ciclizaciones permitieron obtener la correspondiente benzotiazepina con altos rendimientos incluso para grupos voluminosos como el neopentilo o ciclohexilo demostrando que los efectos estéricos no tienen influencia en el rendimiento para estos casos. Las ciclizaciones también fueron exitosas cuando el sustituyente fue un grupo éster ($R^2=COOEt$) o

contenía el grupo alquiléster ($R^2=CH_2COOEt$), grupo cetona ($R^2=CH_2COPh$), grupo alcohol ($R^2=CH_2CH_2OH$) o grupo tosilo ($R^2=p-CH_3C_6H_4SO_2$). Por otro lado no pudo obtenerse la correspondiente benzotiazepina en los casos en que R^2 era un grupo acilo ($-COMe$ o $-COPh$) obteniéndose la benzotiazepina con pérdida del grupo acilo ($R^2=H$) aun utilizando el medio de reacción de menor fuerza ácida.

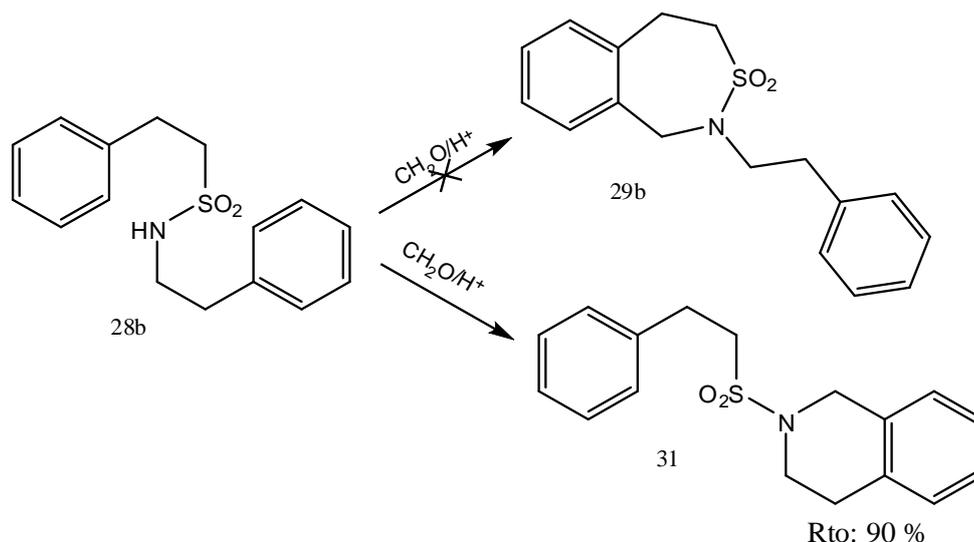
Es importante observar el curso de la reacción cuando el grupo R^2 sobre el nitrógeno es de tipo aralquilo ($-(CH_2)_nPh$) ya que para estos casos la ciclización puede ocurrir en uno u otro anillo aromático.

Para el caso del grupo bencilo ($R^2=CH_2Ph$) (28a), se aisló con 73 % de rendimiento la benzotiazepina (29a) y no se observó formación del producto de ciclización competitiva, el isoindol (30). La formación de este último requiere una ciclización de tipo 5-*endo-trig*, un proceso desfavorable de acuerdo con las reglas de cierre de anillo de Baldwin.⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾



Esquema 18

Por el contrario cuando R^2 es 2-feniletilo ($R^2=CH_2CH_2Ph$) (28b) el producto obtenido es la *N*-(2-feniletilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (31) con un 90 % de rendimiento en un proceso favorable de tipo 6-*endo-trig* (Esquema 19).

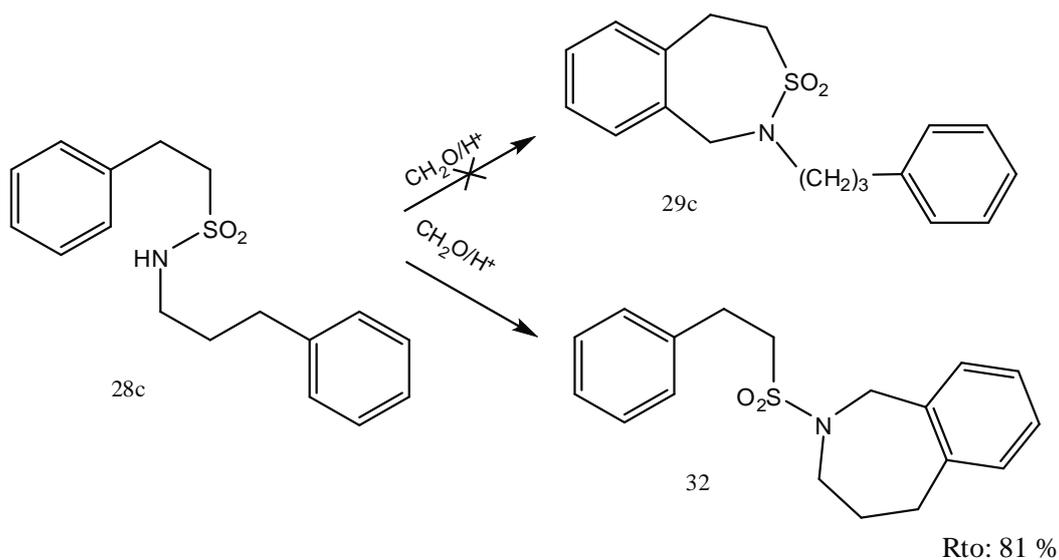


Esquema 19

A pesar de esto, la benzotiazepina 29b pudo ser sintetizada llevando a cabo variaciones estructurales sobre el sustrato:

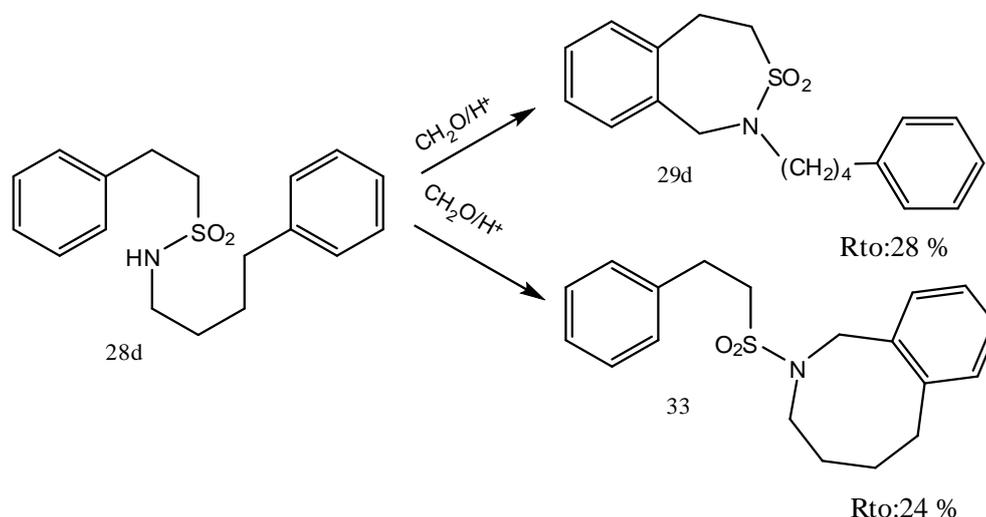
- empleando un grupo R^1 donador de electrones. Para el caso donde $R^1 = m\text{-OCH}_3$, la benzotiazepina se obtuvo con 58 % de rendimiento;
- empleando un grupo R^2 con un anillo desactivado por grupos atractores de electrones. Para los casos donde $R^2 = p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2$, la benzotiazepina fue obtenida con rendimientos de 65 y 95 % respectivamente.

Por otra parte, para el sustrato con $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ (28c) se produce una competencia entre la formación de 2 anillos de 7 miembros. La formación de anillo favorecida fue aquella que poseía el grupo SO_2 exo-cíclico, obteniéndose así *N*-(2-feniletilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepina (32) con 81 % de rendimiento.



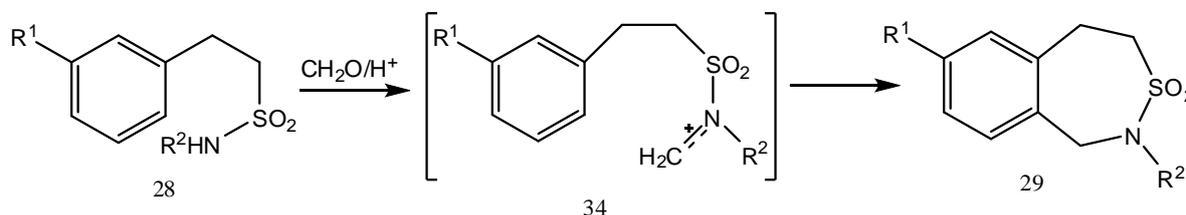
Esquema 20

Otra observación relacionada a lo citado anteriormente respecto a los sustituyentes sobre el N es la referida al grupo 4-fenilbutilo ($R^2=CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$) (28d). En este caso, la reacción proporcionó una mezcla de los dos heterociclos esperados con rendimientos similares. La benzotiazepina (29d) se obtuvo con 28 % de rendimiento mientras que la *N*-(2-feniletilsulfonyl)-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencazocina (33) se obtuvo con 24 % de rendimiento.



Finalmente para el caso donde $R^2=4$ -fenilpentil solo se obtuvo la correspondiente benzotiazepina con bajo rendimiento (20%).

Al igual que en el trabajo anterior, los autores proponen un mecanismo donde interviene un intermediario de tipo iminio (34) que cicla al anillo aromático en una reacción de sustitución electrofílica aromática (Esquema 22). Al comparar $R^2=H$ con $R^2=CH_3$ se observó que el anillo *N*-metilado se obtiene en una relación de 19 a 1. Este efecto favorable de un grupo electrón donador unido al nitrógeno puede ser atribuido a la estabilización del intermediario iminio formado. En este trabajo no se menciona la obtención de productos cinéticos de reacción.



La ciclización de 2-feniletansulfonamidas para dar las correspondientes 1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzotiazepinas 3,3-dióxido fue estudiada también utilizando resinas de intercambio iónico Amberlyst 15 como catalizador ácido heterogéneo. ⁽⁴²⁾

Los mejores rendimientos de los productos finales empleando este catalizador se obtuvieron cuando se utilizaron sulfonamidas con $R^2=H$ o alquilo (tanto con $R^2=H$ o

Et el rendimiento fue de 92 %). Con grupos R² aromáticos (*p*-bromofenilo y *p*-clorofenilo) los resultados fueron aceptables (60 y 58 % respectivamente) mientras que algo menor para R²=Ts (39 %). Los rendimientos obtenidos fueron, en general, superiores a los obtenidos utilizando medio homogéneo aunque se observaron mayores tiempos de reacción.

El catalizador recuperado, luego de su activación, fue reusado en algunos ejemplos con el fin de comparar los rendimientos. Por ejemplo para el caso de R²=Et, el rendimiento de la ciclización fue de 92 % y luego de recuperado fue reusado en dos oportunidades con resultados comparables (89 y 90 % de rendimiento).

Otra aplicación de la catálisis heterogénea en la sulfonilamidometilación es la ciclización de las bencilsulfonamidas y 2-feniletilsulfonamidas a las correspondientes 3,4-dihidro-1*H*-2,3-benzotiazinas 2,2-dióxido y 1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzotiazepinas 3,3-dióxido empleando zirconia sulfatada como catalizador ácido heterogéneo.⁽⁴³⁾

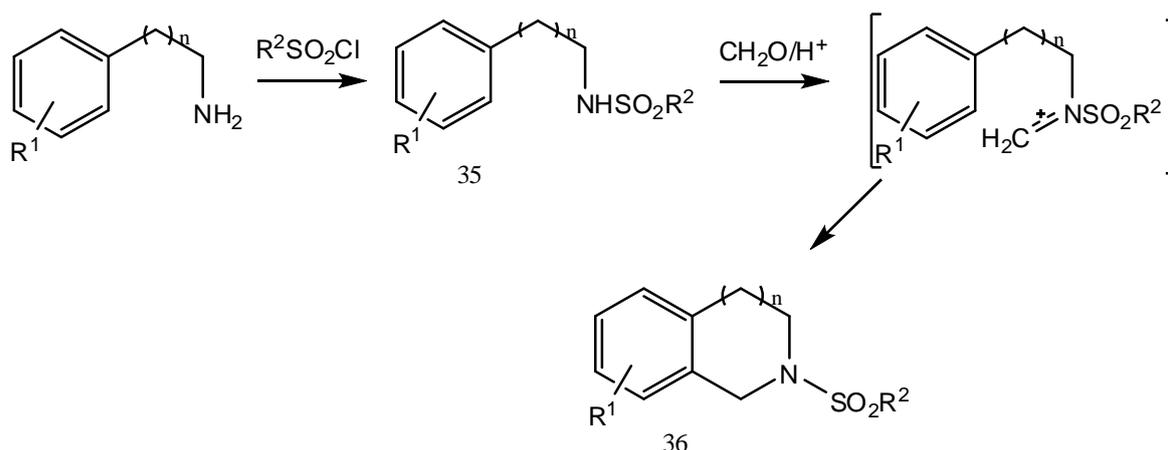
En la ciclización de las bencilsulfonamidas los mejores resultados se obtuvieron para R¹=*m*-Cl, R²=H; R¹=H, R²=*n*-Bu; R¹=H, R²=Et; con rendimientos superiores a 95 %. Los tiempos de reacción variaron de 3 a 24 h no reportándose la obtención de productos cinéticos de reacción.

Con respecto a la ciclización de las 2-feniletilsulfonamidas, los mejores rendimientos se obtuvieron para sustratos con R²=H, Et y *n*-Bu (92, 92 y 84 % respectivamente) en tiempos de reacción que variaron entre 3 y 24 h.

La zirconia sulfatada fue reutilizada en algunos casos hasta tres veces con una pérdida mínima de su efectividad.

Los resultados obtenidos mostraron alta eficiencia y selectividad para estas reacciones con rendimientos comparables a las resinas de intercambio iónico Amberlyst 15 y muy superiores a los obtenidos en medio ácido homogéneo.

También se estudió en nuestro laboratorio la síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas (36) y homólogos *vía* sulfonilamidometilación intramolecular⁽⁴⁴⁾ de *N*-aralquilsulfonamidas (35) como complemento al estudio de la ciclización de las bencil y 2-feniletilsulfonamidas y a las *N*-(2-feniletil)-*p*-toluensulfonamidas de Ito y Tanaka.⁽³⁴⁾ Las sulfonamidas fueron preparadas por reacción de la amina (2-feniletil, 3-fenilpropil y 4-fenilbutilamina) con el correspondiente cloruro de sulfonilo R²SO₂Cl en benceno-tolueno y en presencia de carbonato de potasio acuoso. Las ciclizaciones se produjeron en las mismas condiciones descritas en los trabajos anteriores^(36, 39) (*Esquema 23*).



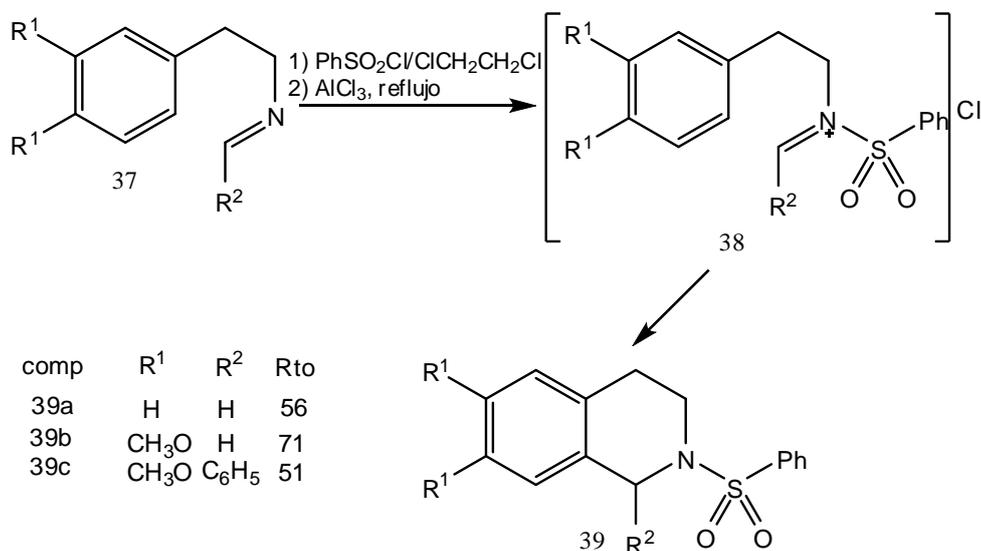
Compuesto	R ¹	R ²	n	Rto %	<i>Esquema 23</i>
36a	H	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	1	92	
36b	7-OCH ₃	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	1	40	
36c	6,7-(OCH ₃) ₂	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	1	80	
36d	H	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	2	70	
36e	H	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	3	68	
36f	H	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	1	21	
36g	H	PhCOCH ₂	1	56	
36h	H	EtO ₂ C(CH ₂) ₂	1	90	
36i	6,7-(OCH ₃) ₂	EtO ₂ C(CH ₂) ₂	1	85	
36j	6-Cl	MeO ₂ C(CH ₂) ₂	1	67	
36k	7-Cl	MeO ₂ C(CH ₂) ₂	1	84	
36l	H	<i>o</i> -MeO ₂ CC ₆ H ₄	1	49	

Pudo concluirse que aquellas sulfonamidas que poseen el grupo R²=4-ClC₆H₄CH₂ aportaron bajos rendimientos de la tetrahydroisoquinolina y solo se reportó una de ellas (36f); en cambio la introducción de un segundo átomo de cloro en el sustituyente R² o el uso de otros sustituyentes como el alcóxicarboniletil, *o*-metoxicarbonilfenil o fenacil produjeron mayores rendimientos de los productos esperados. La ciclización de sulfonamidas con anillos activados, no activados y aun desactivados (ej: 35c, 35a, 35j) fue efectiva para preparar los compuestos 36 (n=1-3) con anillos de seis, siete y ocho miembros con buenos rendimientos pero compuestos 36 con anillos de cinco o nueve miembros (n=0 o 4) no pudieron ser preparados debido probablemente a que son procesos desfavorables de tipo *endo-trig* según las reglas de Baldwin.

En 2010, esta misma reacción fue estudiada ⁽⁴⁵⁾ utilizando heteropoliácidos de tipo Preyssler, H₁₄[P₅W₃₀O₁₁₀] soportado sobre sílica (PAsiO₂40) como catalizador ácido heterogéneo con muy buenos rendimientos (65-91 %) mejorando en casi todos los casos los obtenidos empleando catálisis en medio homogéneo. Las reacciones se llevaron a cabo utilizando el catalizador soportado sobre sílica en una relación 0,5 % molar en tolueno a 70°C con tiempos de reacción entre 15 y 180 min.

Por otra parte, Venkov y Lukanov sintetizaron *N*-bencensulfonil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinas (39) a través de una sulfonilamidometilación intramolecular de *N*-metiliden y *N*-benciliden-2-feniletilaminas (37). ⁽⁴⁶⁾ Las tetrahydroisoquinolinas

fueron sintetizadas con buenos rendimientos *N*-sulfonilando la imina con cloruro de bencensulfonilo y posterior tratamiento de la sal de iminio formada (38) con AlCl₃ en 1,2-dicloroetano a reflujo.

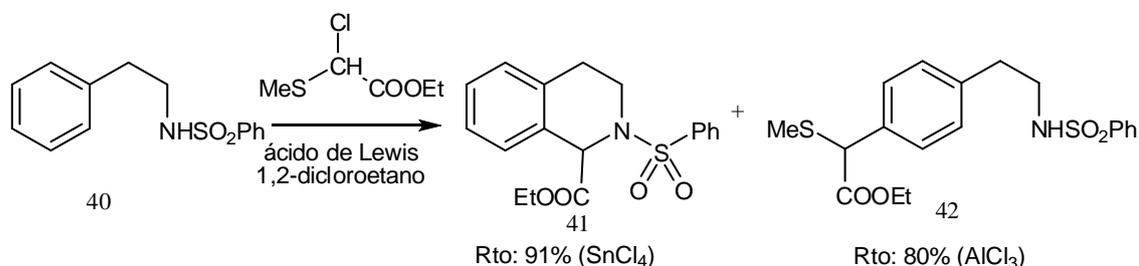


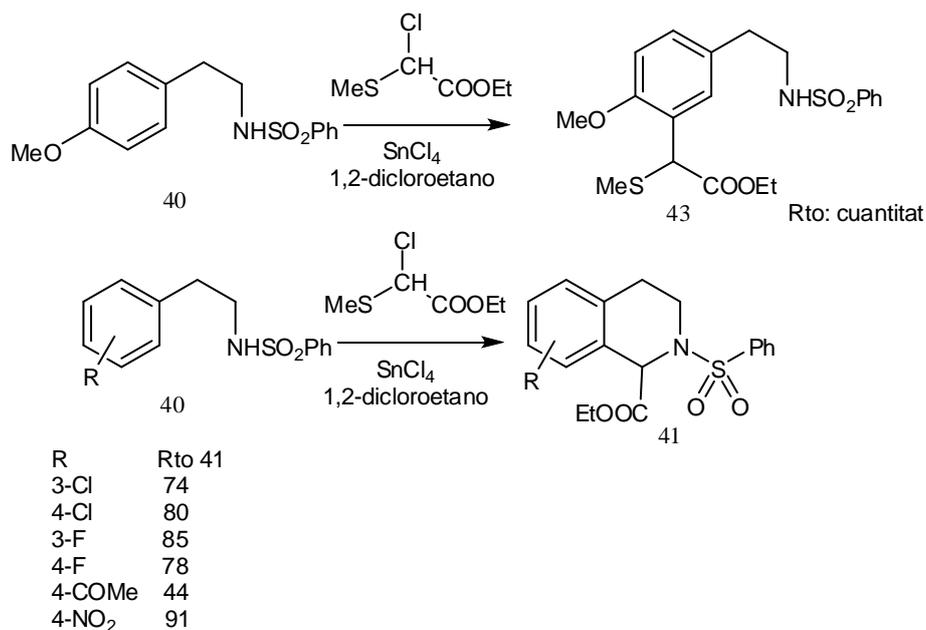
Esquema 24

La síntesis de *N*-sulfoniltetrahydroisoquinolinas *vía* sulfonilamidometilación también fue estudiada utilizando *N*-bencensulfonil-2-feniletilaminas (40) que fueron cicladas con cloro(metil)acetato de etilo para dar 2-bencensulfonil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-carboxilatos de etilo (41) ⁽⁴⁷⁾ (Esquema 25).

Las reacciones se llevaron a cabo calentando una mezcla de la sulfonamida 40 (3 mmol), cloro(metil)acetato de etilo y SnCl₄ en 1,2-dicloroetano como solvente.

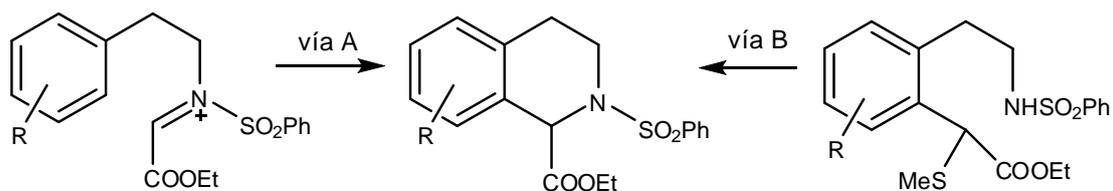
Las *N*-sulfoniltetrahydroisoquinolinas (41) se obtuvieron con buen rendimiento en los casos en que el anillo estaba sustituido con grupos atractores de electrones mientras que la formación de los productos competitivos (42, 43) solo fue importante en el caso donde R es un grupo donador de electrones (-OCH₃) o cuando se empleó triclorigenio de aluminio como catalizador.





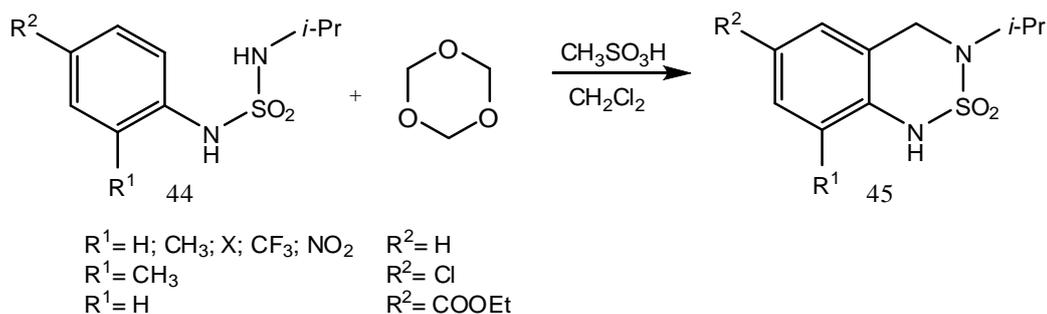
Esquema 25

Los autores proponen dos posibles vías para la ciclización ilustrados en el Esquema 26. La ciclización ocurre predominantemente utilizando ácidos de Lewis débiles como catalizador en anillos sustituidos con atractores de electrones y dependiendo de la densidad electrónica en el anillo de benceno así como de la actividad del ácido de Lewis; además, la ciclización no es afectada por la posición del halógeno. Estos resultados sugirieron que la reacción de alquilación sobre el nitrógeno debe ocurrir primero seguida por la reacción de ciclización (vía A). El catión iminio nuevamente es propuesto como intermediario en esta reacción.



Esquema 26

La reacción de sulfonilamidometilación intramolecular también fue empleada para sintetizar 3,4-dihidro-1H-2,1,3-benzotiazinas 2,2-dióxido sustituidas (45) a partir de *N*-aril-*N'*-propilsulfamidas (44) ⁽⁴⁸⁾ (Esquema 27).



Esquema 27

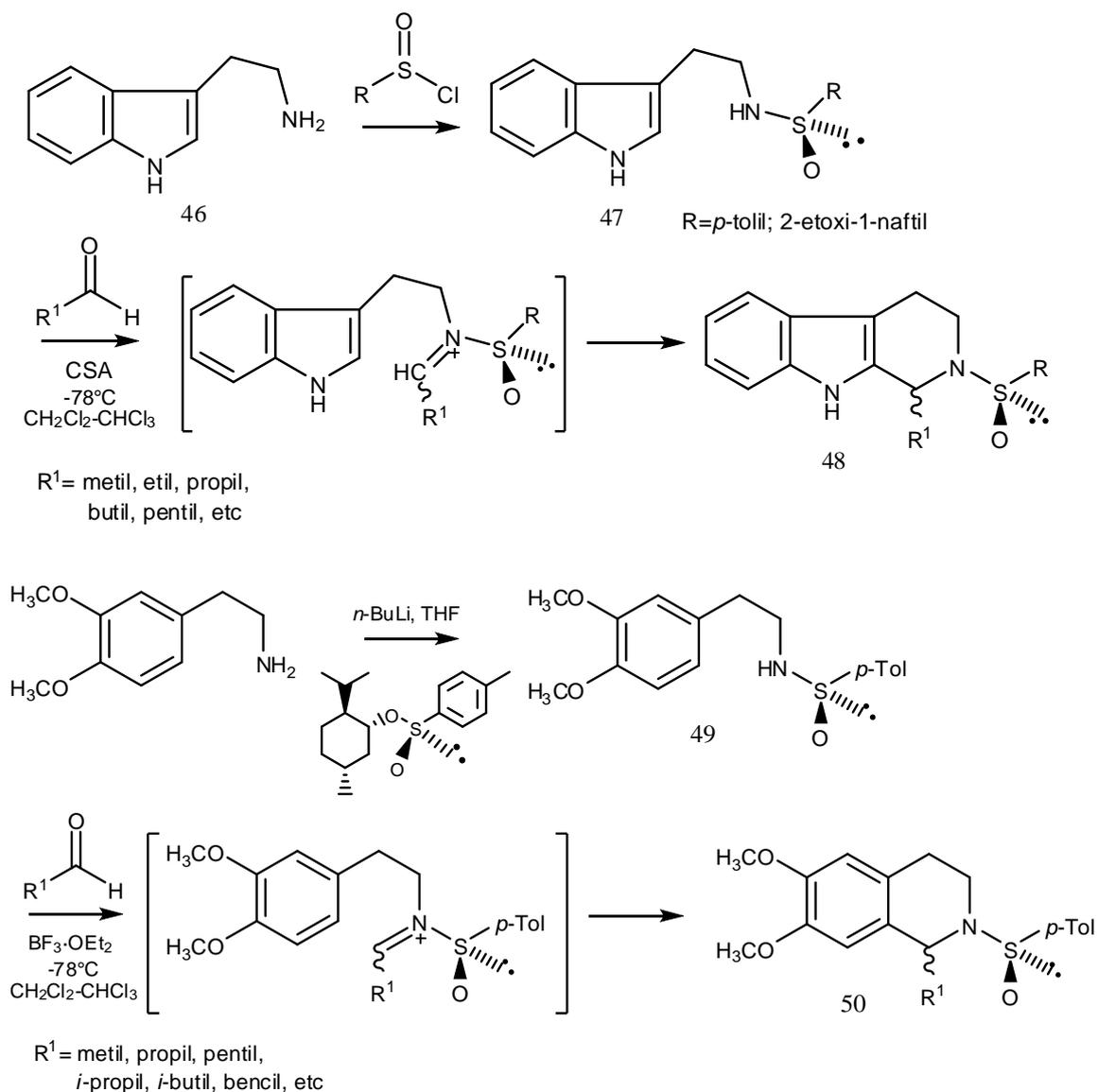
Las reacciones se realizaron utilizando ácido metansulfónico como catalizador ácido y diclorometano como solvente a 5°C-15°C. No se reportaron en este trabajo datos de tiempos ni rendimientos de reacción.

Una reacción análoga a la sulfonamidometilación fue estudiada por Gremmen y colaboradores ⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾ en la cual (*R*)-*N*-arilsulfiniltriptaminas y (*R*)-*N*-*p*-toluensulfinil-3,4-dimetoxifeniletaminas enantiopuras fueron cicladas con distintos aldehídos a las correspondientes *N*-arilsulfiniltetrahydro-β-carbolinas y *N*-*p*-toluensulfinil-6,7-dimetoxitetrahydroisoquinolina mediante una ciclización de Pictet-Spengler de un ion *N*-sulfiniliminio.

Para el caso de las *N*-arilsulfiniltetrahydro-β-carbolinas (48), la triptamina (46) se hizo reaccionar en primer lugar con el correspondiente cloruro de sulfinilo para obtener las sulfinilaminas (47) que posteriormente reaccionaron con aldehídos en una mezcla de CHCl₃-CH₂Cl₂ a -78°C en presencia de ácido 10-camforsulfónico (CSA). Con el uso de R=*p*-tolil, las reacciones fueron más lentas cuando se utilizaron aldehídos voluminosos y requirieron mayores concentraciones de catalizador aunque solo se observó un leve efecto en la diastereoselectividad de la reacción. Los rendimientos fueron del orden de 69 % (R¹=pentil) y 84 % (R¹=butil y 4,4-dietoxibutil) y la relación de diastereómeros del orden de 73:27 (R¹=etil) y 88:12 (R¹=ciclohexil), con predominio del estereoisómero con configuración (*S*) del carbono 1. Las reacciones con R=2-etoxinaftil produjeron una diastereoselectividad similar. La presencia de este sustituyente estéricamente impedido sólo tuvo efecto en la velocidad de la reacción.

Con respecto a las *N*-*p*-toluensulfinil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinas (50), la (*R*)-*N*-*p*-toluensulfinil-3,4-dimetoxifeniletamina (49) fue preparada por reacción de la correspondiente amina con *n*-butillitio y posterior reacción del anión con el reactivo de Andersen, (1*R*,2*S*,5*R*)-(*S*)-*p*-toluensulfinato de mentilo con un rendimiento del 86 % y excelente pureza enantiomérica. La sulfinilamina reaccionó con aldehídos alifáticos en una mezcla CHCl₃-CH₂Cl₂ a -78°C en presencia de BF₃·OEt₂ como catalizador para obtener *N*-*p*-toluensulfinil-6,7-dimetoxitetrahydroisoquinolina. Los rendimientos obtenidos fueron buenos a moderados (81 %, R¹=etil; 36 %, R¹=bencil) y la relación de diastereómeros excelente, con relaciones de hasta 96:4 (R¹=propil) con predominio del estereoisómero con configuración (*R*) del carbono 1. Intentos de ciclización empleando ácidos próticos en las mismas condiciones condujeron a la hidrólisis de la sulfinilamina.

En ambos casos los diastereómeros fueron separados por cromatografía en columna y posteriormente hidrolizados para obtener la (*S*)-tetrahydro- β -carbolina 1-sustituida y la (*R*)-6,7-dimetoxitetrahydroisoquinolina 1-sustituida respectivamente.



Esquema 28

2.2. SÍNTESIS Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE SULTAMAS FUSIONADAS A ANILLOS AROMÁTICOS

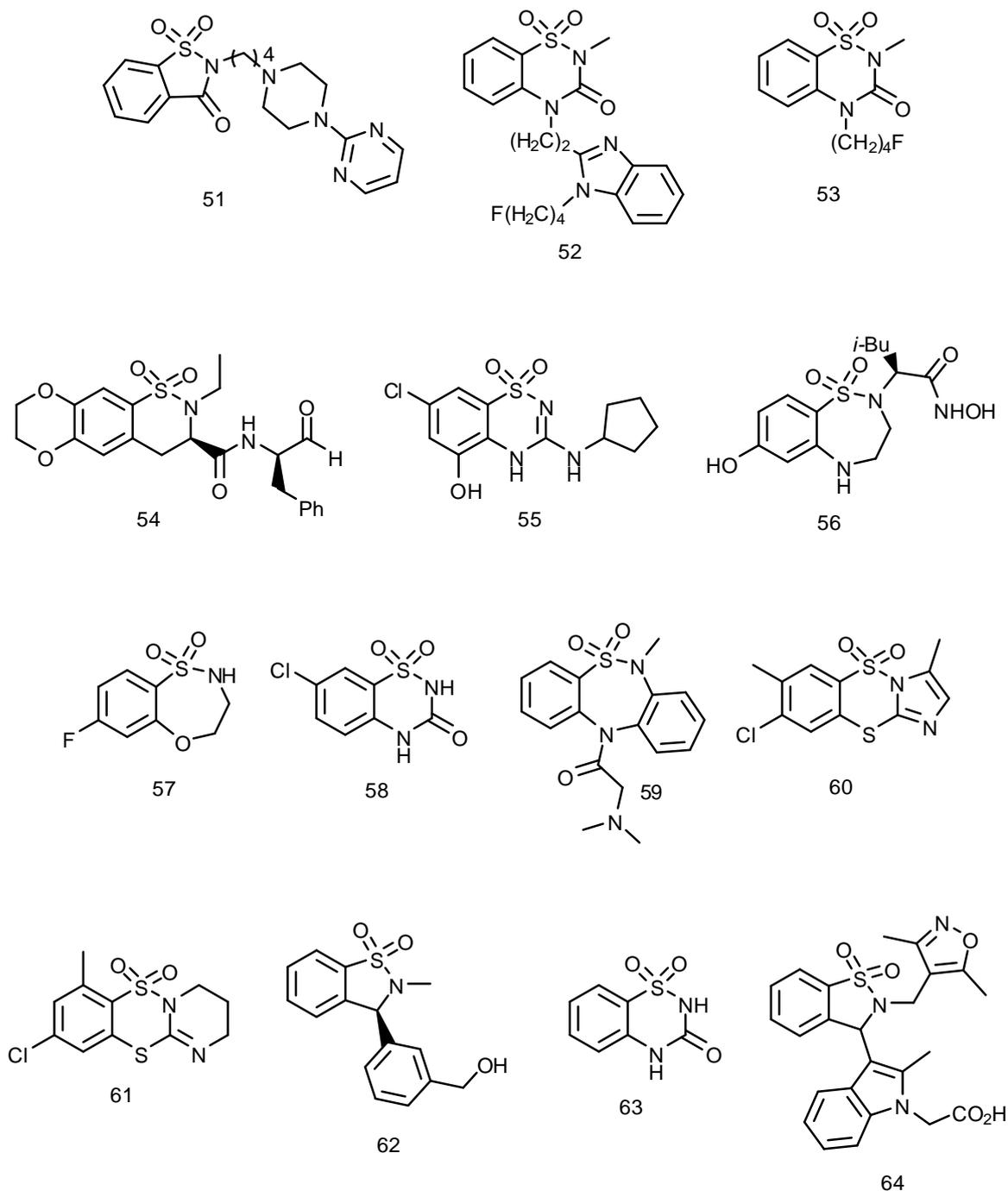
2.2.1. INTRODUCCIÓN Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS

El grupo sulfonilamido es un grupo funcional importante desde el punto de vista de la actividad biológica de un compuesto orgánico. Por ese motivo, las sulfonamidas han sido extensamente utilizadas como agentes farmacológicos así como en la agricultura debido a sus diversas propiedades biológicas. La habilidad de poder ser utilizadas como sustitutos de amidas, con propiedades físicas únicas, las han hecho un grupo funcional ideal para el desarrollo de nuevos peptidomiméticos. ⁽⁵¹⁻⁵³⁾ Recientemente, el estudio de sus análogos cíclicos, las sultamas, ha adquirido un considerable interés debido a su actividad biológica y diversos usos en medicina. ⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾ Han mostrado además promisorio bioactividad como antivirales, anticancerígenos, antimicrobianos, antimaláricos, antileucémicos y con propiedades modulatorias del receptor del AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolilpropiónico) con potencial para el tratamiento de trastornos cerebrales. Asimismo, se estudian como inhibidores de la serina proteasa y de la enzima anhidrasa carbónica, entre otras. ⁽⁵⁶⁻⁶²⁾ En particular, un gran número de sultamas fusionadas han sido reportadas por exhibir propiedades inhibitorias de una variedad de otras enzimas incluyendo COX-2, ^(55, 63) VIH integrasa, ⁽⁶⁴⁾ lipoxigenasa, ⁽⁶⁵⁾ Calpaína I, ^(66, 67) y metaloproteinasa de la matriz (MMP-2). ⁽⁶⁸⁾ También se las ha estudiado como inhibidoras de transporte de ácido biliar co-dependiente de sodio apical ⁽⁶⁹⁾ y como agonistas del receptor sensor de calcio (CaSR). ⁽⁷⁰⁾

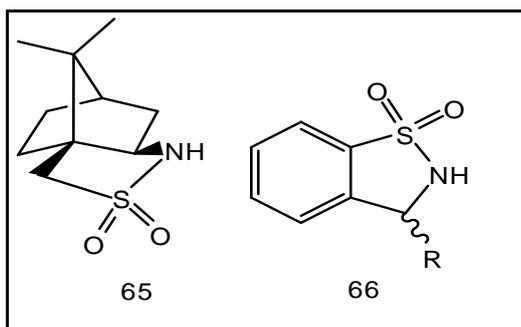
Las oxicams, ⁽⁷¹⁾ son sultamas pertenecientes a una amplia familia de antiinflamatorios no esteroideos y derivados de sacarinas *N*-sustituidas que actúan como agonistas del receptor 5-HT_{1A} y se han descubierto aplicaciones como neuroprotectores ⁽⁷²⁾ o ansiolíticos por ejemplo, Ipsaspirona (51). ⁽⁷³⁾ También se las ha estudiado como inhibidoras selectivas de serinas proteasas (triptasa o elastasa). ⁽⁷⁴⁾ Por otra parte, un gran número de benzosultamas han surgido recientemente con demostrada actividad como inhibidores del virus respiratorio sincitial (52, 53), ⁽⁷⁵⁾ inhibidores selectivos de la Calpaína I (54), ⁽⁶⁶⁾ como antagonistas de los receptores transmembrana 7 acoplados a la proteína G (55), ⁽⁷⁶⁾ inhibidores selectivos del factor de necrosis tumoral (56), ⁽⁷⁷⁾ activadores de la glucoquinasa (57), ⁽⁷⁸⁾ como agentes hipoglucémicos (58) ⁽⁷⁹⁾ y antidepresivos (59). ⁽⁸⁰⁾ Las 1,2-benzisotiazolinonas 1,1-dióxido, derivadas de la sacarina exhiben, entre otras, propiedades inhibidoras de la elastasa leucocitaria humana ⁽⁸¹⁾ y actividad antifúngica. ⁽⁸²⁾

Además, las sultamas están siendo también estudiadas en el tratamiento de la infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y también en el tratamiento de las condiciones patológicas asociadas al SIDA. Por ejemplo, un número de benzoditiazina dióxidos (60, 61) y otras sultamas fusionadas (62, 63) muestran potencial actividad anti-VIH. ^(54, 83-85)

Por otra parte, la 3-indolilsultama (64) ha demostrado ser un antagonista selectivo del CRTh2 (citoquina liberada de células Th2). ⁽⁸⁶⁾



Además de su importancia significativa en el tratamiento de enfermedades, las sultamas fusionadas presentan muchas aplicaciones en síntesis orgánica como grupos protectores y auxiliares quirales. Por ejemplo, la sultama de Oppolzer (65) ⁽⁸⁷⁾ fue introducida en 1984 ⁽⁸⁸⁾ y es aun uno de los auxiliares quirales más prácticos utilizados en síntesis orgánica. ⁽⁸⁹⁾ Estructuras relacionadas más simples, las benzosultamas de tipo 1,2-benzisotiazolinas 1,1-dióxido (66) (R=Me, *t*-Bu, COOH, etc) también se encuentran entre los auxiliares quirales más importantes. ⁽⁹⁰⁾ Dentro de sus aplicaciones pueden mencionarse alquilaciones, ⁽⁹¹⁾ acilaciones, ⁽⁹¹⁾ reacciones aldólicas, ⁽⁹¹⁾ reacciones de Diels-Alder ⁽⁹²⁾ y azidaciones. ⁽⁹³⁾



Esquema 29: Ejemplos de sultamas utilizadas como auxiliares quirales en síntesis asimétrica.

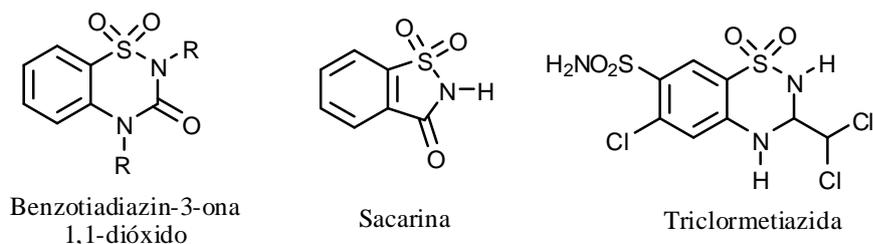
Debido a sus diversos usos, se han desarrollado variados métodos para la síntesis de sultamas; entre ellos, reacciones de Pictet-Spengler, ⁽⁵⁹⁾ reacciones de Friedel y Crafts, ⁽⁹⁴⁾ alquilación de sulfonamida dianión, ⁽⁹⁵⁾ ciclización de cloruros de aminosulfonilo, ⁽⁹⁶⁾ cicloadiciones [3 + 2], ⁽⁹⁷⁾ reacciones de Diels-Alder, ⁽⁹⁸⁾ y un gran número de ciclizaciones catalizadas por metales de transición. ⁽⁹⁹⁻¹⁰⁵⁾ Algunos artículos de revisión han destacado la actividad biológica de estas sustancias así como las síntesis y sus usos más importantes. ^(56, 106-108)

En cuanto a su clasificación, se las suele clasificar de manera análoga a las amidas cíclicas, las lactamas. Así, las sulfonamidas cíclicas de cuatro miembros son β -sultamas, las de cinco miembros γ -sultamas y las de seis, δ -sultamas.

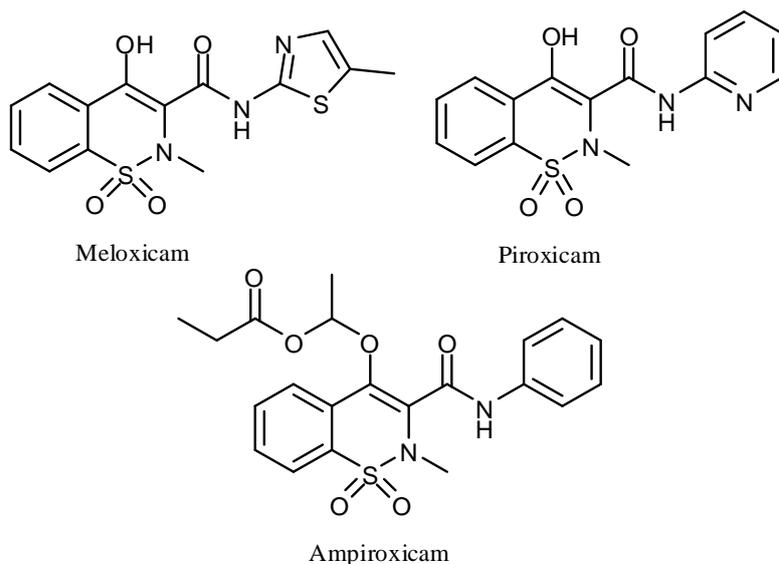
En este capítulo se intenta resumir algunos de los avances más significativos en la síntesis y aplicaciones de sultamas fusionadas.

2.2.2. SULTAMAS BICÍCLICAS: BENZOSULTAMAS

Las benzosultamas son objetivos importantes para el descubrimiento de fármacos por sus potentes actividades biológicas. Por ejemplo, benzotiadiazin-3-onas 1,1-dióxido y sus derivados han mostrado promisoria bioactividad como hipoglucémicos, ⁽⁷⁹⁾ anti-VIH, ⁽⁸³⁻⁸⁴⁾ etc. El ejemplo más importante de esta familia de sultamas es la 1,2-benzisotiazolina 1,1-dióxido, una de las cuales es la sacarina. La estructura de rayos X del complejo con la anhidrasa carbónica II ha sido reportada dando muchas oportunidades para el diseño de drogas farmacológicas. ⁽¹⁰⁹⁾ Otras benzosultamas representativas y que han tenido impacto debido a su uso como drogas farmacológicas son las benzotiazinas diuréticas como la triclorometiazida. ⁽¹¹⁰⁾ Las benzosultamas han sido también un grupo funcional esencial en el desarrollo de agentes antiinflamatorios no esteroideos, agonistas de los receptores 5-HT_{1A} así como inhibidores de la anhidrasa carbónica, etc. Tal es el caso de las *oxicam*, derivados enoles de 4-hidroxi-1,2-benzotiazinas carboxamidas con propiedades antiinflamatorias y analgésicas demostradas. ⁽¹¹¹⁻¹¹⁴⁾ El piroxicam ⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾ y el meloxicam ⁽¹¹⁸⁻¹²⁰⁾ entre otros son los ejemplos más estudiados de esta familia de compuestos.



Esquema 30



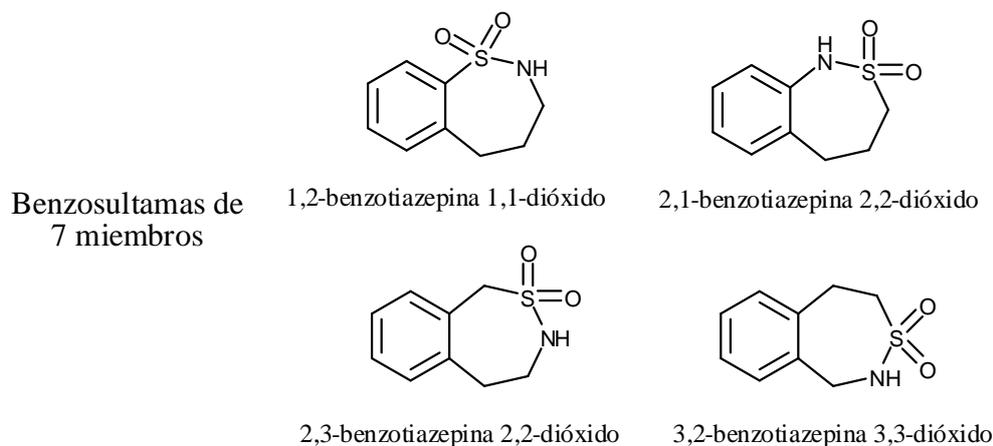
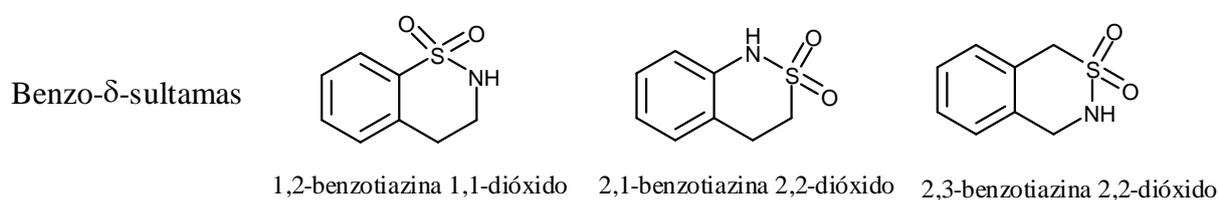
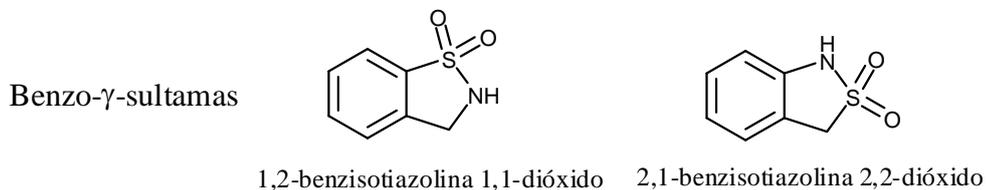
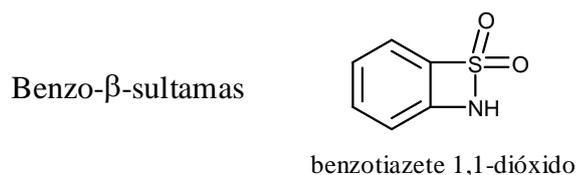
Esquema 31

Para un mejor estudio de la síntesis de benzosultamas se ha dividido esta clase de compuestos según el tamaño del ciclo unido al anillo de benceno. Así en primer lugar se estudiarán las benzo- γ -sultamas (benzisotiazolinas *S,S*-dióxido). En este grupo se encuentran dos tipos de benzisotiazolinas sultamas, las 1,2-benzisotiazolinas 1,1-dióxido y las 2,1-benzisotiazolinas 2,2-dióxido.

Para el caso de las benzo- δ -sultamas, las benzotiazinas *S,S*-dióxido, inicialmente se hará referencia a las menos conocidas (2,3-benzotiazinas 2,2-dióxido) y luego se analizará en detalle la síntesis de 1,2-benzotiazinas 1,1-dióxido y 2,1-benzotiazinas 2,2-dióxido.

Análogamente a las benzo- δ -sultamas se estudian las benzosultamas de 7 miembros (benzotiazepinas *S,S*-dióxido).

Finalmente se mencionarán los métodos más utilizados para la preparación de otras benzosultamas (de 4, 8, 9 y 10 miembros) al igual que de las naftosultamas.



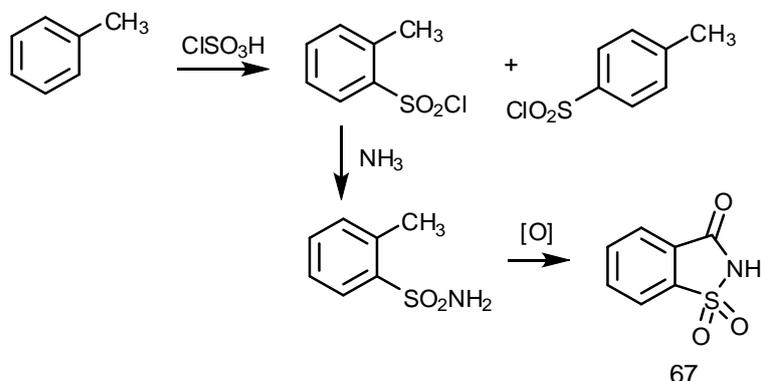
Esquema 32

2.2.2.1. BENZO- γ -SULTAMAS

1,2-Benzisotiazolinas 1,1-dióxido

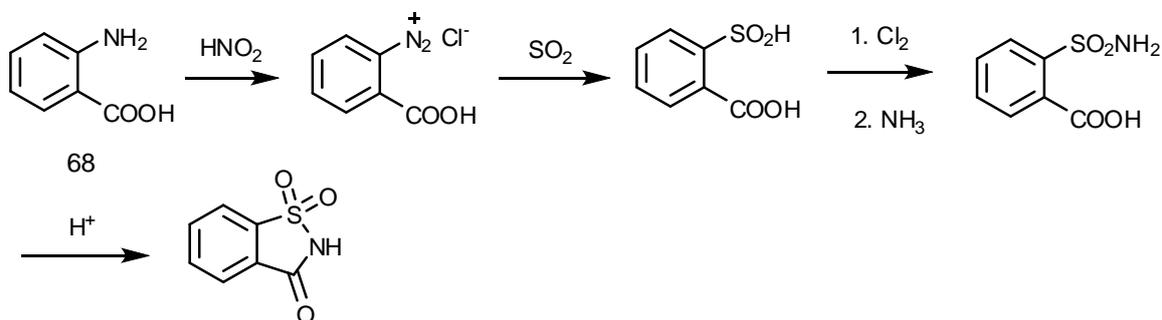
Entre las benzosultamas más sencillas, las benzisotiazolinas, puede mencionarse una de las más conocidas, la sacarina. Ésta ha sido muy utilizada en su forma de sal sódica como endulzante artificial desde fines del siglo XIX debido a su

sabor dulce y a su falta de valor calórico. La sacarina puede prepararse por varios métodos; ⁽¹²¹⁾ la ruta original de Remsen y Fahlberg comienza con el tolueno que por sulfonación con ácido clorosulfónico produce cloruro de *orto* y *para* toluensulfonilo. El isómero *orto* se separa y se convierte en *o*-toluensulfonamida por reacción con amoníaco. La oxidación del metilo a grupo carboxilo y la formación de la amida intramolecular produce la sacarina (67). ⁽¹²²⁾



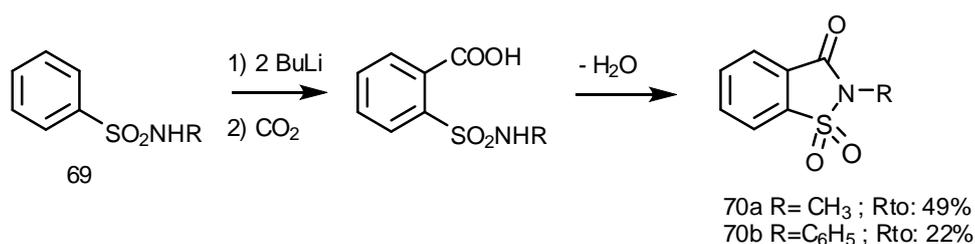
Esquema 33

En 1950, la Maumee Chemical Company desarrolló una ruta de síntesis donde se hace reaccionar el ácido antranílico (68) sucesivamente con ácido nitroso, dióxido de azufre, cloro y amoníaco para obtener la sacarina. ⁽¹²²⁾



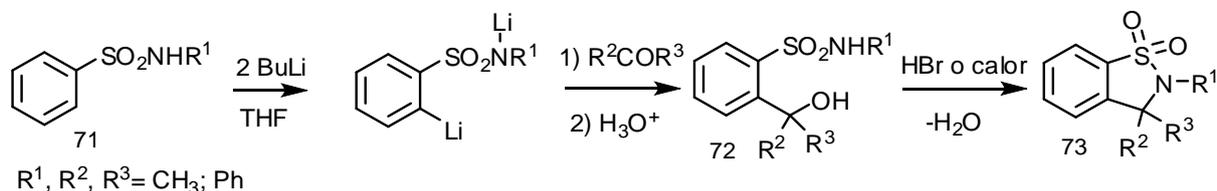
Esquema 34

Posteriormente, la *orto*-litiación de *N*-metil y *N*-fenilbencensulfonamidas (69) seguida de carbonatación y ciclización dio lugar a *N*-metil y *N*-fenil-1,2-benzisotiazolin-3-onas 1,1-dióxido (70), reportada por Hauser y colaboradores en 1968. ⁽¹²³⁾



Esquema 35

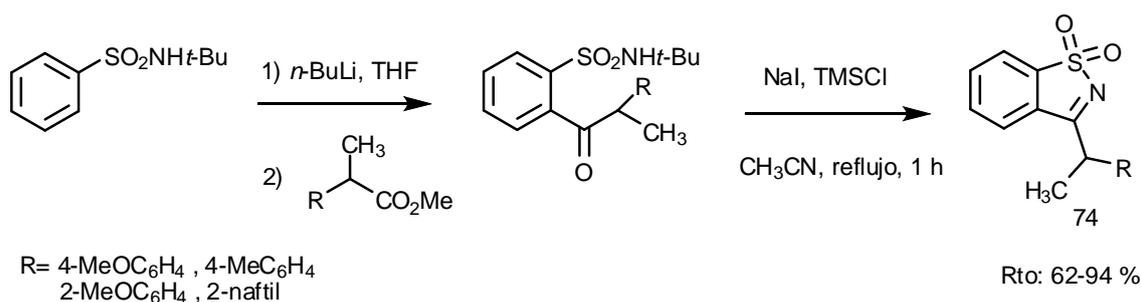
De la misma manera, benzo- γ -sultamas 3,3-disustituidas (73) fueron sintetizadas por este mismo grupo utilizando el método de *orto*-metalación de *N*-metil y *N*-fenilbencensulfonamidas (71) seguida por reacción con aceto o benzofenona y posterior ciclización de las carbinol sulfonamidas formadas (72) con calor o HBr. Los rendimientos de los productos fueron muy buenos.



Esquema 36

Liu y colaboradores ⁽¹²⁴⁾ sintetizaron la benzisotiazolina 3,3-disustituida 73 a partir de la carbinol sulfonamida 72 ($R^1 = t\text{-Bu}$) utilizando cloruro de trimetilsililoioduro de sodio en acetonitrilo a reflujo con excelentes rendimientos (92-99 %).

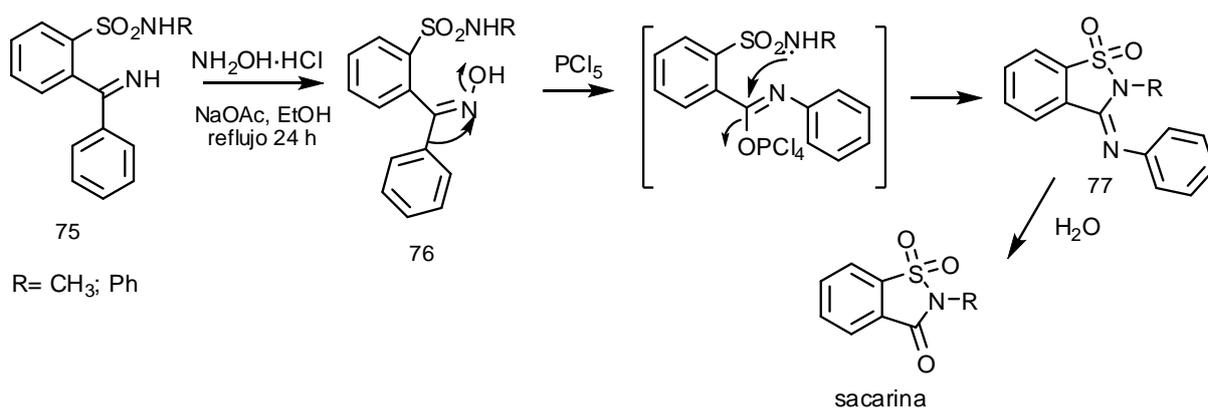
Siguiendo con los resultados de ese trabajo, los investigadores desarrollaron una vía sintética para la obtención de benzo[*d*]isotiazoles 1,1-dióxido sustituidos en posición 3 con un grupo alquilo secundario (74). ⁽¹²⁵⁾



Esquema 37

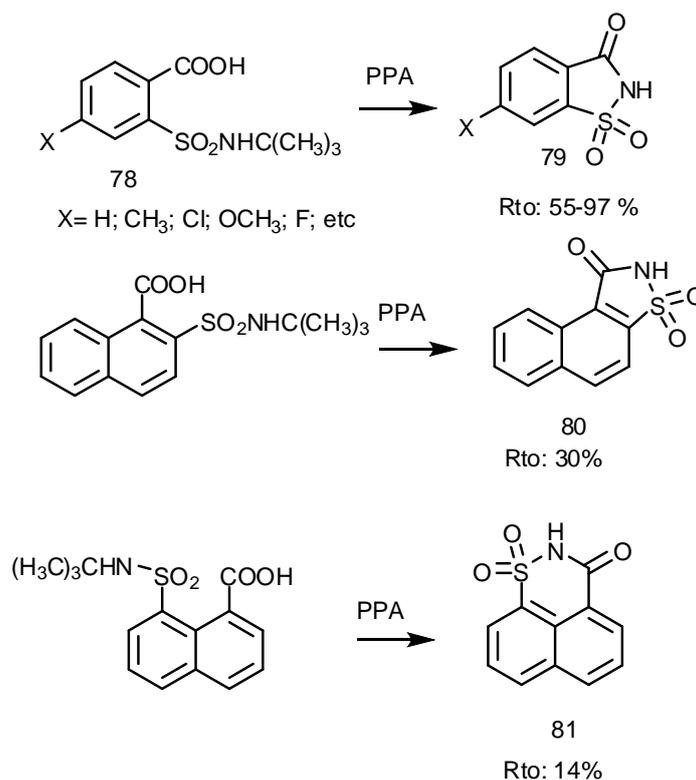
Por procedimientos similares se obtuvieron 3-fenil-1,2-benzisotiazolinas 1,1-dióxido y 3-fenil-1,2-benzotiazinas 1,1-dióxido por condensación de di-litio sulfonamidas con benzonitrilo, con buenos rendimientos. ⁽¹²⁶⁾

El grupo de Hauser, Watanabe y colaboradores también estudió la trasposición de Beckmann de oximas que contienen un grupo sulfonamido como método de síntesis de γ -sultamas. ⁽¹²⁷⁾ Las respectivas oximas (76) fueron preparadas a partir de 2-(iminofenilmetil)bencensulfonamidas (75) e hidroxilamina que sufrieron reordenamiento y ciclización con PCl_5 en éter o THF-éter para formar la fenilimina de la sacarina (77). Este último compuesto que probablemente se forma por ciclización del complejo con pentacloruro de fósforo o del correspondiente ión iminio bajo catálisis ácida produce la sacarina por hidrólisis. La configuración *trans* de la oxima es la indicada, configuración sustentada por la migración del grupo fenilo en el rearreglo.



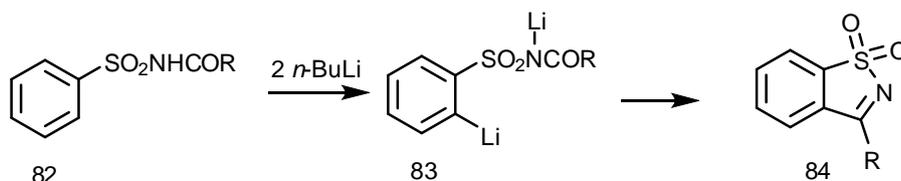
Esquema 38

En continuidad con el trabajo de Hauser, ⁽¹²³⁾ Lombardino sintetizó 1,2-benzisotiazolin-3-onas 1,1-dióxido sustituidas (79) por ciclización y dealquilación de ácidos 2-(*N-t*-butilsulfamoil)benzoicos (78) con ácido polifosfórico. ⁽¹²⁸⁾ De esta manera fueron sintetizadas también 1,2-dihidro-1-oxonafto[1,2-*d*]isotiazolina 3,3-dióxido (80) y 2,3-dihidro-3-oxonafto[1,8-*de*]1,2-tiazinas 1,1-dióxido (81).



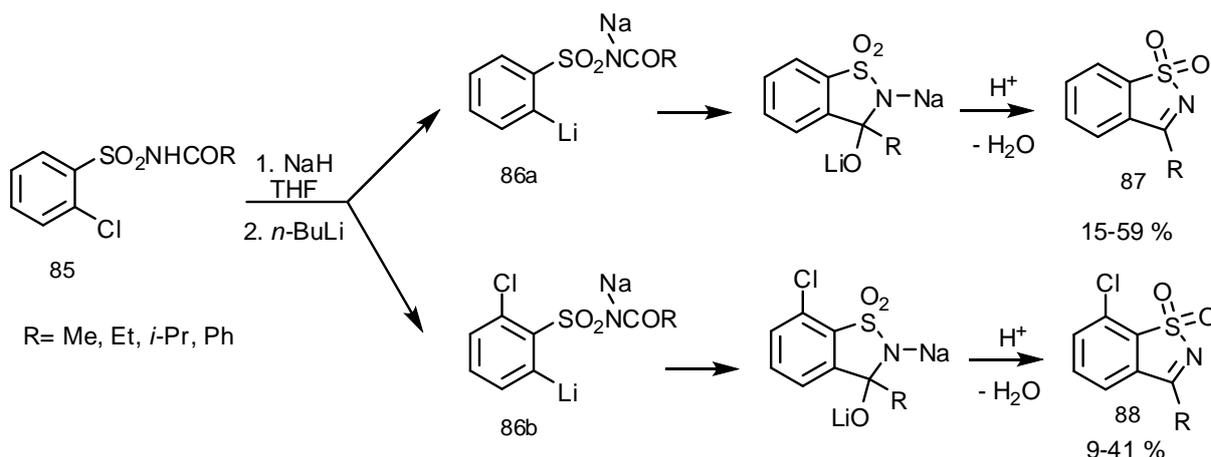
Esquema 39

Abramovitch y colaboradores ⁽¹²⁹⁾ reportaron la preparación de γ -sultamas por tratamiento de *N*-acilbencensulfonamidas (82) con 2 equivalentes de *n*-BuLi que proporcionaron bajos rendimientos de 3-metil y 3-aryl-1,2-benzisotiazoles 1,1-dióxido (84) *vía* *N*-*o*-dilitio derivados (83). Los rendimientos bajos obtenidos en las ciclizaciones de las *N*-acilbencensulfonamidas conteniendo hidrógenos α puede ser atribuida a una desprotonación α para dar el 1,3-dianión de la cadena lateral en lugar del intermediario 83. ⁽¹³⁰⁾



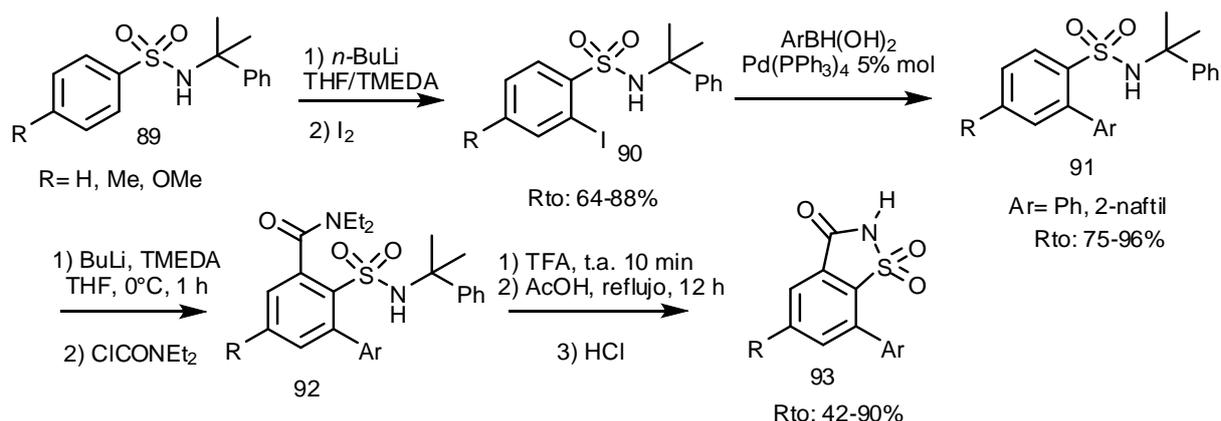
Esquema 40

Siguiendo los resultados de este trabajo, Hermann y colaboradores ⁽¹³¹⁾ sintetizaron la sultama 87 a través de una *N*-*o*-dimetalación de *N*-acil-2-clorobencensulfonamidas (85). La abstracción del H amídico con NaH redujo la acidez de los hidrógenos *α* al grupo acilo de manera que la posterior adición de *n*-BuLi resultó en la formación del *N*-*orto*-dianión en lugar del 1,3-dianión de la cadena lateral. ⁽¹³²⁾ El agregado de *n*-BuLi produjo una mezcla de intermediarios dianiónicos (86a y 86b), formados por intercambio metal-halógeno y *ortho*-litiación los que por ciclización proporcionaron 3-alkil-1,2-benzisotiazol 1,1-dióxido (87) y 3-alkil-7-cloro-1,2-benzisotiazol 1,1-dióxido (88) respectivamente. Se reportaron resultados similares utilizando diisopropilamiduro de litio (LDA) incluso a distintas temperaturas (-78-25°C) y tiempos de reacción (0,5-6 h).



Esquema 41

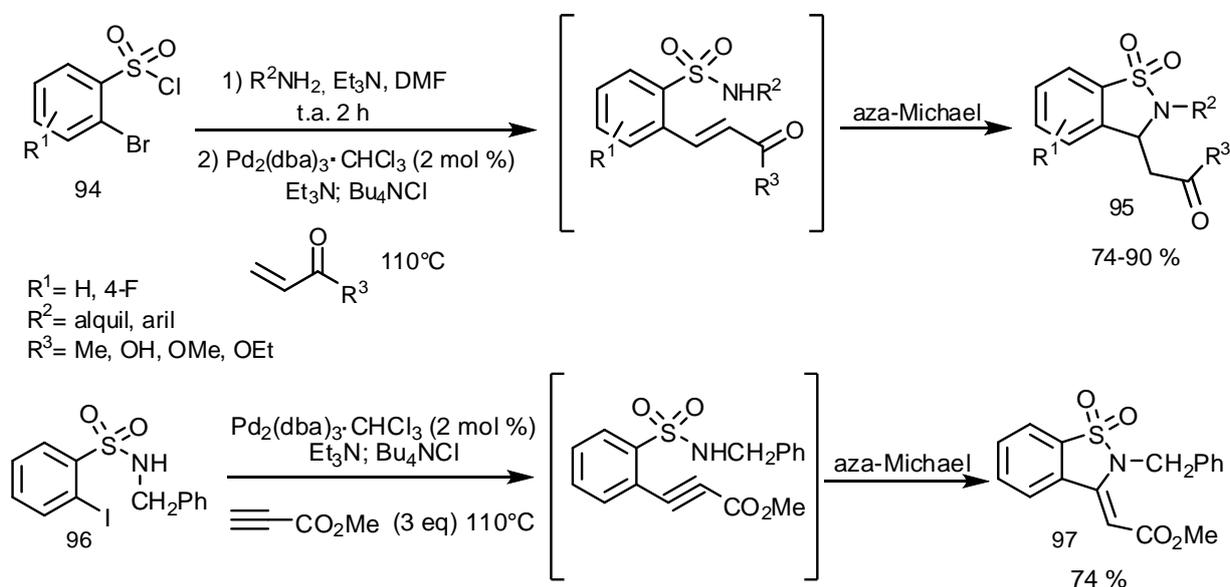
Snieckus y colaboradores desarrollaron la síntesis de sacarinas 7- y 4,7-sustituidas a partir de *N*-cumilbencensulfonamidas por combinación de *ortho* metalación dirigida (DoM) y una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki. ⁽¹³³⁾ La reacción de las *N*-cumilbencensulfonamidas (89) con butillitio en THF, en presencia de TMEDA, a -78°C y seguida de reacción con yodo produjo los 2-yodo derivados (90) con buenos rendimientos. El acoplamiento cruzado de Suzuki de 90 con ácidos borónicos dio como producto las biaril-*N*-cumilbencensulfonamidas (91). La *o*-metalación de éstas con *n*-BuLi/TMEDA seguida de quenching con cloruro de *N,N*-dietilcarbamoilo produjo amidosulfonamidas (92). Estas últimas fueron tratadas con TFA seguida de AcOH con pérdida del grupo cumilo y formación de las 7-aryl sacarinas 93 con rendimientos entre modestos a excelentes. Esta misma metodología también se implementó para la síntesis de sacarinas 4,7-disustituidas.



Esquema 42

Hanson y colaboradores prepararon γ -benzosulfamidas (95) por un proceso de tipo dominó en el cual se acopló una reacción de Heck clásica con una reacción aza-Michael dando por resultado un proceso *one-pot* de tres reacciones sucesivas partiendo de cloruro de 2-bromobencensulfonilo, una amina primaria y un aceptor de Michael. (134-135) El cloruro de sulfonilo (94) reaccionó en primer lugar con aminas primarias alquílicas y arílicas para obtener las correspondientes sulfonamidas intermediarias. La posterior adición de Et_3N , Bu_4NCl , $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ y el aceptor de Michael a la mezcla de reacción y calentamiento a $110^\circ C$ proporcionó las sulfamidas con buenos rendimientos.

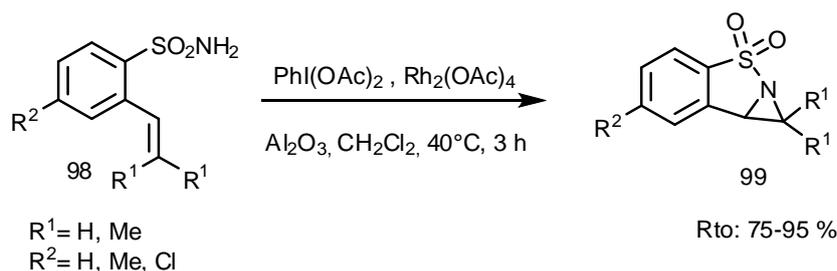
Este procedimiento también fue aplicado para la obtención de la sulfamida 97 a partir de *N*-bencil-2-iodobencensulfonamida (96) y propinoato de metilo.



Esquema 43

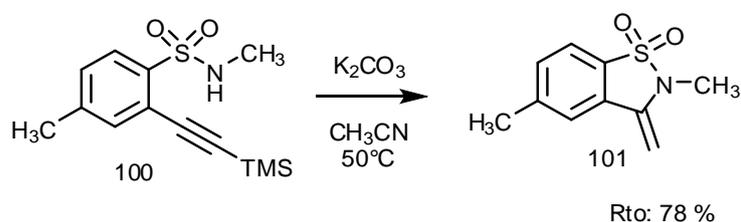
Los dímeros de rodio (II) han sido estudiados como catalizadores en la síntesis de γ -sulfamidas mediante aziridinación y amidación intramolecular. (101) Las 2-alquenilbencensulfonamidas 98 se sometieron a aziridinación intramolecular directa

catalizada por $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, en presencia de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ y alúmina para generar las correspondientes sultamas (99) con excelentes rendimientos.



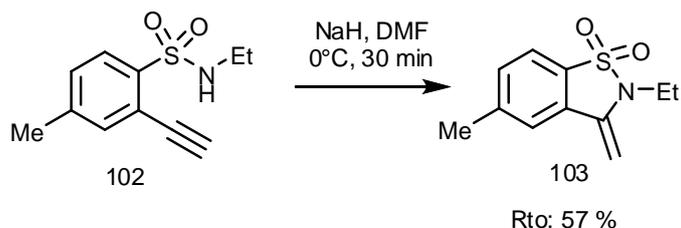
Esquema 44

Rayabarapu y colaboradores ⁽¹³⁶⁾ sintetizaron en 2009, 2,5-dimetil-3-metiliden-1,2-benzisotiazolina 1,1-dióxido (101) por reacción de hidroaminación de alquino *via* ciclización 5-*exo-dig* de una 2-alquinilbencensulfonamida (100).



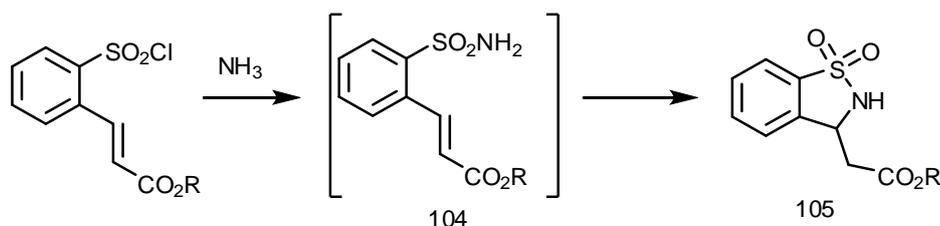
Esquema 45

Una reacción similar a la anterior fue reportada por Snieckus y Lane ⁽¹³⁷⁾ para la síntesis de 3-metiliden-1,2-benzisotiazolinas 1,1-dióxido. El tratamiento de la sulfonamida 102 con NaH en DMF a 0°C produjo la sultama 103 *via* un cierre inusual de anillo de sulfonamida a acetileno de tipo 5-*exo-dig*.



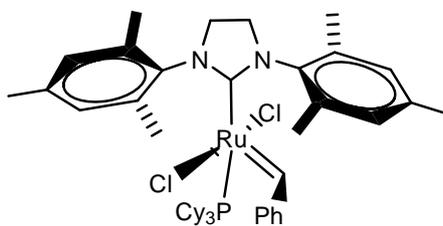
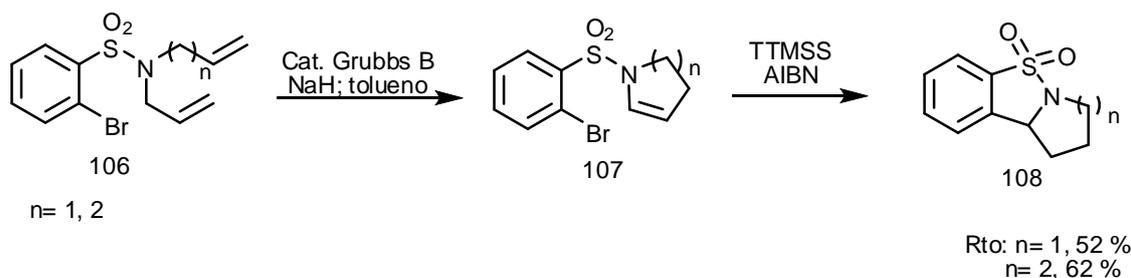
Esquema 46

En forma análoga a este trabajo y al trabajo de Hanson, ⁽¹³⁵⁾ Rao y Hamor ⁽¹³⁸⁾ produjeron una adición intramolecular de Michael entre el grupo sulfonamido y la función éster α,β insaturado de la sulfonamida 104. Cuando intentaron sintetizar la sulfonamida a partir del haluro de sulfonilo y amoníaco, obtuvieron la sultama correspondiente (105). Un número de sultamas cristalinas de este tipo fueron preparadas de esta manera aunque con bajos rendimientos (14-45 %).



Esquema 47

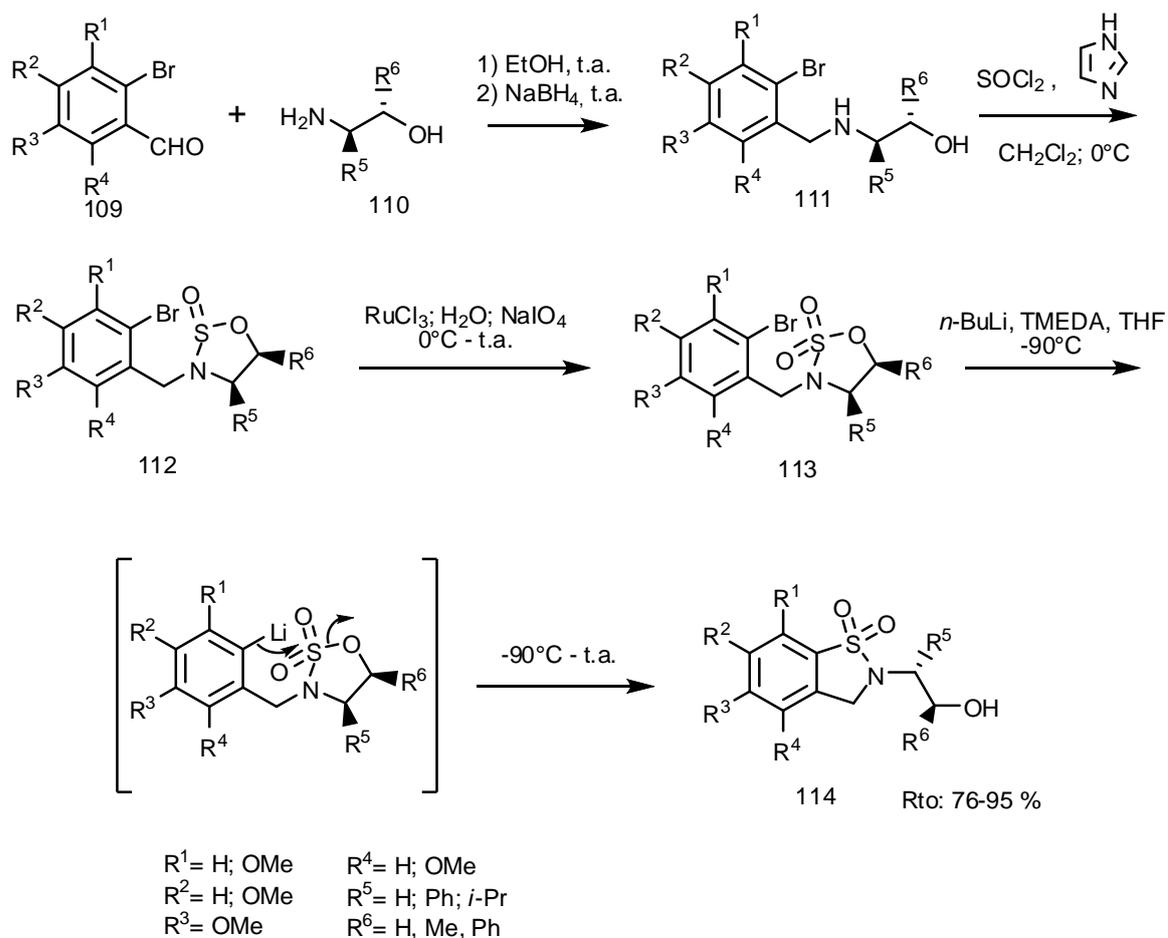
Piva y colaboradores desarrollaron una reacción cascada de RCM/isomerización seguido de una ciclización radical secuencial para la síntesis de benzo- γ -sultamas tricíclicas. ⁽¹³⁹⁾ Las sulfonamidas 106 se hicieron reaccionar en una reacción de metátesis con cierre de anillo (RCM) utilizando el catalizador de Grubbs de tipo B, seguido de una migración de doble enlace con hidruro de sodio para obtener las correspondientes sulfonamidas 107 con excelentes rendimientos. Estas sulfonamidas se sometieron a una reacción de ciclización radical en presencia de tris(trimetilsilil)silano (TTMSS) y de azobisisobutironitrilo (AIBN) para proporcionar las respectivas sultamas tricíclicas 108 con buenos rendimientos (52-62 %).



Cataliz de Grubbs tipo B

Esquema 48

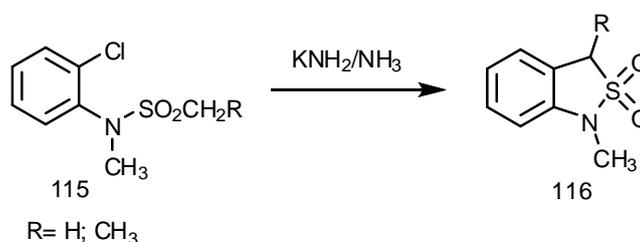
En 2010, Lorion y colaboradores ⁽¹⁴⁰⁾ sintetizaron 1,2-benzosultamas a partir de 1,2-sulfamidatos cíclicos por una inusual ruptura de enlace $\text{S}(\text{O})_2\text{-O}$. Estos sulfamidatos fueron obtenidos por una secuencia de reacciones que involucra aminación reductiva de 2-bromobenzaldehídos (109) con β -aminoalcoholes quirales (110) para producir aminoalcoholes bromobencilados (111), los que fueron tratados con cloruro de tionilo para obtener sulfamiditos (112) que sufrieron oxidación con $\text{RuCl}_3\text{-NaIO}_4$. El tratamiento de los sulfamidatos (113) con BuLi y TMEDA en THF a -90°C produjo una ruptura del enlace S-O por un ataque nucleofílico intramolecular regioespecífico de la especie arillitio. Los rendimientos de las benzosultamas 114 fueron buenos a excelentes (73-95 %).



Esquema 49

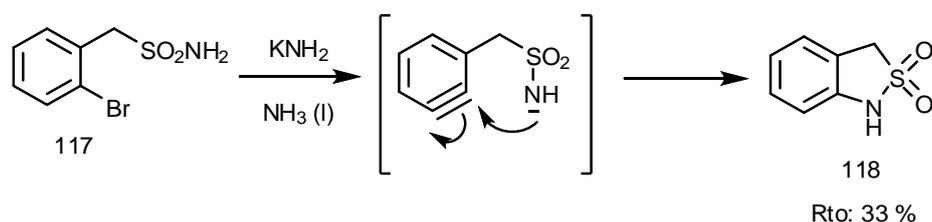
2,1-Benzisotiazolinas 2,2-dióxido

Las 2,1-benzisotiazolinas 2,2-dióxido han sido estudiadas desde 1963 aunque no han sido desarrolladas como sus análogas 1,2. Bunnett y colaboradores ⁽¹⁴¹⁾ sintetizaron la primera sultama de este tipo (116) a partir de 2-cloro-*N*-metilmetansulfonamida (115) y amiduro de potasio en amoníaco líquido. Esta fue además una de las primeras reacciones de sustitución nucleofílica aromática intramolecular *vía* bencino de anión de cadena lateral.



Esquema 50

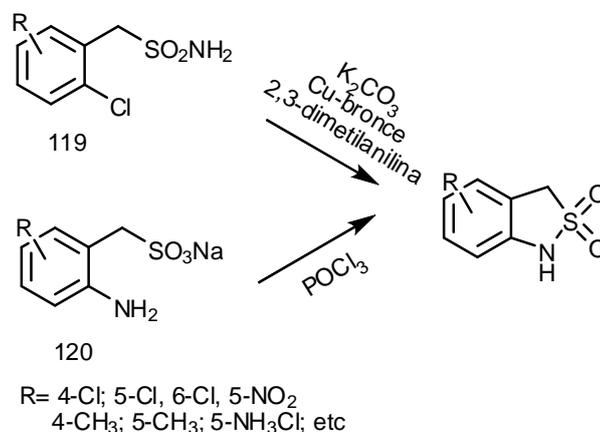
De una manera similar, la 2-bromobencilsulfonamida (117) fue transformada en la 1,3-dihidro-2,1-benzisotiazolina 2,2-dióxido (118) empleando amiduro de potasio como base. ⁽¹⁴²⁾



Esquema 51

Este tipo de reacción de SNA intramolecular ha sido utilizado en varios casos para la síntesis de estas γ -benzosultamas. ⁽¹⁴³⁻¹⁴⁴⁾

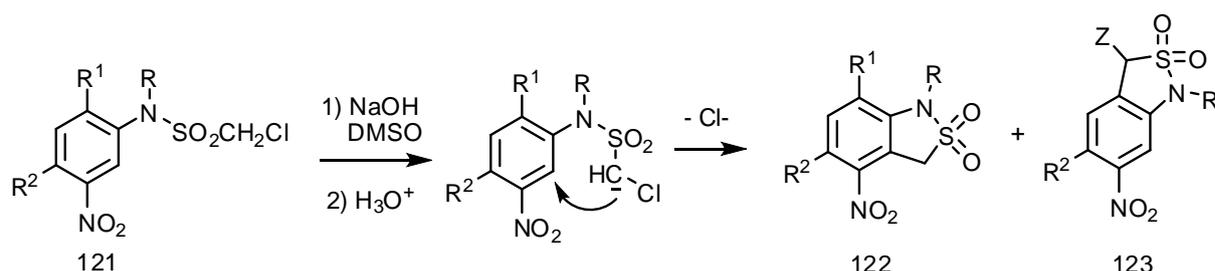
En 1986, Chiarino y Contri ⁽¹⁴⁵⁾ sintetizaron estas sultamas a partir de la ciclización de 2-clorobencilsulfonamidas (119) o 2-aminobencilsulfonatos de sodio (120). Para el primer caso se calentó a reflujo una mezcla de la sulfonamida con carbonato de potasio y polvo de cobre-bronce en 2,3-dimetilanilina como solvente durante 3 h. En el segundo caso, la ciclización se produjo calentando el sulfonato con oxiclorigeno de fósforo a reflujo. En ambos casos se observaron rendimientos moderados.



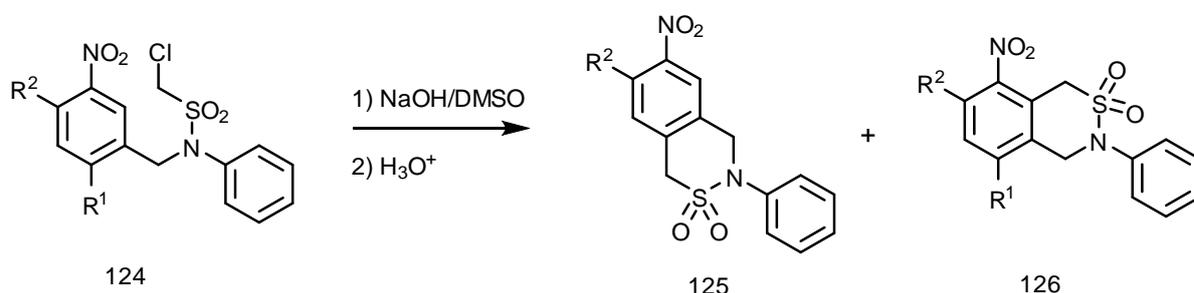
Esquema 52

En 1984 ⁽¹⁴⁶⁾ y luego en 1992, ⁽¹⁴⁷⁾ Makosza y colaboradores sintetizaron benzosultamas *vía* Sustitución Nucleofílica Aromática de tipo Vicaria (VNS) donde clorometansulfonamidas de *m*-nitroanilina y *m*-nitrobencilamina reaccionaron con NaOH en DMSO y posterior hidrólisis para dar 1,3-dihidro-2,1-benzisotiazolinas 2,2-dióxido (122-123) y 3,4-dihidro-1*H*-2,3-benzotiazinas 2,2-dióxido (125-126) respectivamente. La ciclización ocurre por una sustitución nucleofílica en las posiciones *orto* y *para* al grupo nitro. En general, para el caso de las *N*-(*m*-nitrofenil)clorometansulfonamidas (121) los productos generados con mayor rendimiento son aquellos en los cuales la sustitución ocurre en posición *orto* respecto

al grupo nitro (122) con un rango que varía entre 33 y 90 % aun en presencia de un grupo cloro en posición 4, mientras que para la sustitución en posición *para* (123) los rendimientos fueron más bajos (13-35 %). En cambio las *N*-(*m*-nitrobenzil)clorometansulfonamidas (124) produjeron mayor rendimiento de los compuestos sustituidos en posición *para* al grupo nitro (125) (30-62 %), mientras que para la sustitución en posición *orto* (126) los rendimientos fueron bajos (20-30%). La excepción la constituye el compuesto 126 con R¹= F; R²=H, en donde la sustitución ocurre exclusivamente en la posición *orto* con alto rendimiento (85 %) trabajando con bajas concentraciones de base. El método mencionado puede aplicarse con buenos rendimientos en compuestos con anillos aromáticos que presentan grupos atractores de electrones. En aquellos casos en los que el anillo tiene algún grupo donador de electrones los rendimientos fueron más bajos (rendimientos ente 12 y 47 %).

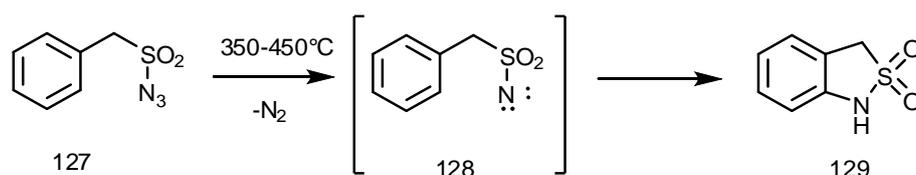


R= CH₃; C₈H₁₇; PhCH₂; CH₃OCH₂
R¹= H; CH₃; Cl; F
R²= H; CH₃; Cl; CH₃O
Z= H; Cl



Esquema 53

A través de la termólisis en vacío de bencilsulfonilazida (127) fueron detectadas pequeñas cantidades de 1,3-dihidro-2,1-benzisotiazolina 2,2-dióxido (129) entre los productos formados por la reacción.⁽¹⁴³⁾ El nitreno intermediario (128) se enlaza a uno de los carbonos *orto* aromáticos para generar la γ -sultama aunque ésta, en las condiciones de reacción, resultó ser muy inestable con pérdida de SO₂.



Esquema 54

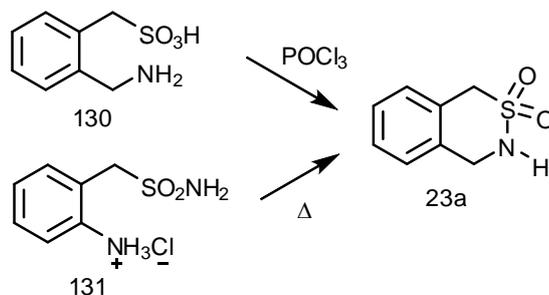
2.2.2.2. BENZO- δ -SULTAMAS

En este grupo se encuentran las benzotiazinas *S,S*-dióxido, grupo que ha sido mayormente estudiado debido a su amplio uso en medicina. Las benzotiazinas más desarrolladas y estudiadas hasta el momento son las del tipo 1,2-; los primeros estudios de estas sultamas datan de alrededor de 1960 y ha crecido enormemente en los últimos años con un gran número de referencias en la literatura acerca de su síntesis y de sus aplicaciones especialmente como drogas antiinflamatorias. ^(63, 148-149)

Las 2,1-benzotiazinas 2,2-dióxido han sido menos estudiadas aunque su desarrollo sigue en crecimiento en especial por su actividad como inhibidoras de la lipoxigenasa, como drogas para enfermedades coronarias y como antivirales. ⁽¹⁵⁰⁾

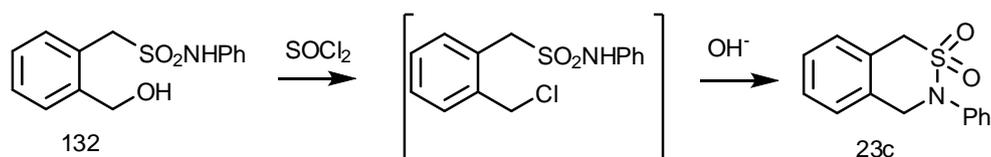
En cambio las 2,3-benzotiazinas 2,2-dióxido han sido poco estudiadas y sólo pueden mencionarse algunos ejemplos de síntesis. Uno de ellos ya fue desarrollado en la sección “*Antecedentes de la sulfonilamidometilación intramolecular*” (pág 19) donde se describe la preparación de 3,4-dihidro-1*H*-2,3-benzotiazinas 2,2-dióxido. ⁽³⁶⁻³⁷⁾ Asimismo también fue mencionada la síntesis de estas benzotiazinas por Sustitución Nucleofílica Vicaria de *N*-(*m*-nitrobenzil)clorometansulfonamidas (pág 46). ⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁷⁾

Otro ejemplo de estas 2,3-benzotiazinas que puede citarse es el estudiado por Sianesi y colaboradores ⁽¹⁵¹⁾ en 1971, quienes sintetizaron 3,4-dihidro-1*H*-2,3-benzotiazinas 2,2-dióxido a partir del ácido *o*-aminometilbencilsulfónico (130). La ciclización se llevó a cabo calentando una suspensión de 130 en exceso de oxiclورو de fósforo. Por posterior evaporación de éste, agregado de solución de hidróxido de sodio y acidificación se obtuvo el compuesto 23a con 45 % de rendimiento. En el mismo trabajo, 23a fue obtenido por calentamiento a 250°C del clorhidrato de *o*-aminobencilsulfonamida (131) con bajo rendimiento.



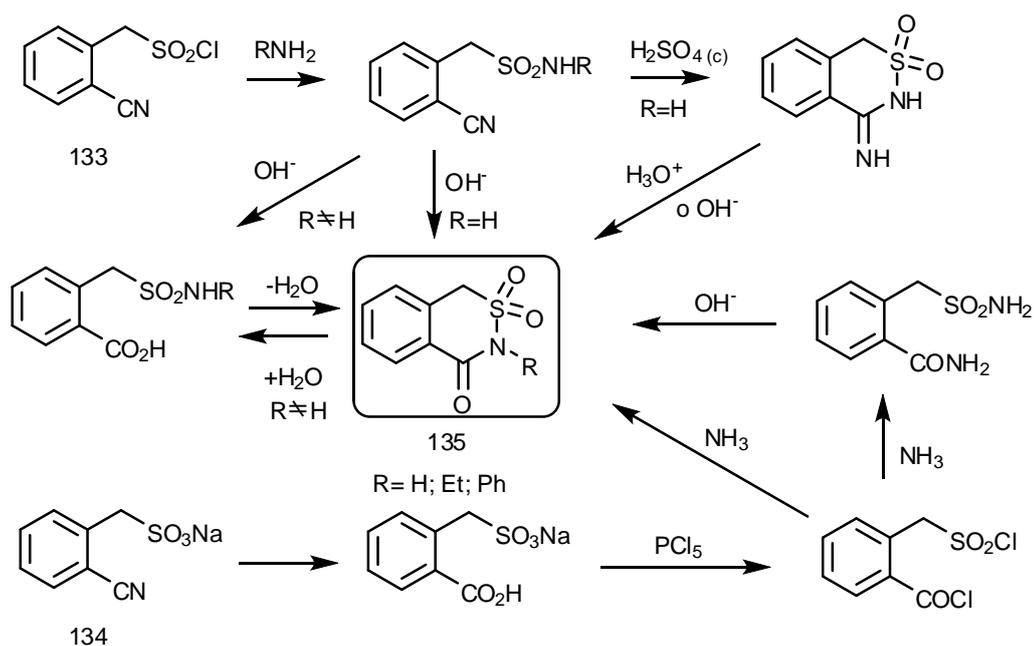
Esquema 55

Por cloración de *N*-fenil-*o*-hidroximetilbencilsulfonamida (132) con cloruro de tionilo, se obtuvo el correspondiente cloruro que sin ser aislado sirvió como sustrato para la preparación de la *N*-fenil-3,4-dihidro-1*H*-2,3-benzotiazina 2,2-dióxido (23c). Para ello se calentó con SOCl₂ y se evaporó a sequedad; el residuo se calentó con NaOH en alcohol-agua y por enfriamiento se obtuvo 23c con un 60 % de rendimiento.



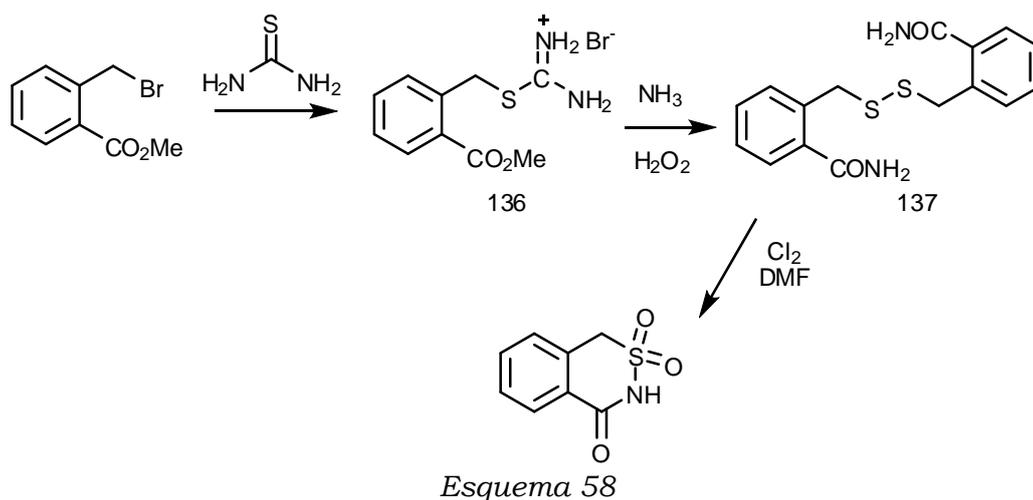
Esquema 56

Este mismo grupo desarrolló también la síntesis de 3,4-dihidro-1*H*-2,3-benzotiazin-4-onas 2,2-dióxido (135) a partir de cloruro de *o*-cianobencilsulfonilo (133) o de *o*-cianobencilsulfonato de sodio (134) como se muestra en el Esquema 57.⁽¹⁵²⁾



Esquema 57

Satzinger reportó en una patente de 1968 la preparación de estas 2,3-benzotiazin-4-onas 2,2-dióxido a partir de 2-bromometilbenzoato de metilo y tiourea.⁽¹⁵³⁾ La reacción ocurre *vía* la formación de una sal de tiuronio (136) que reacciona con amoníaco y peróxido de hidrógeno para formar el disulfuro 137. Este disulfuro se hizo reaccionar con cloro y DMF para preparar la correspondiente sultama.

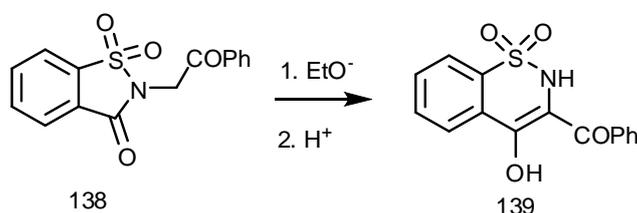


1,2-Benzotiazinas 1,1-dióxido

Una de las clases más extensamente estudiadas de este tipo de benzotiazinas son las 1,2-benzotiazin-4-onas. Ya que muchas de estas sustancias son capaces de presentar tautomerismo ceto-enol, las 4-hidroxi-1,2-benzotiazinas han sido estudiadas en conjunto con las anteriores e incluso suelen llamarse como 4-hidroxi en lugar de 4-ceto debido a su importante carácter enólico evidenciado por técnicas espectroscópicas.

Una ruta muy versátil para la síntesis de 4-hidroxi-1,2-benzotiazinas 1,1-dióxido fue desarrollada por Abe y colaboradores⁽¹⁵⁴⁾ que involucra la apertura de un anillo de benzisotiazolina 1,1-dióxido con base fuerte y posterior re-ciclización para formar la benzotiazina. Este método (o procedimiento análogo) de síntesis de benzotiazinas así como de otras benzosultamas fue utilizado posteriormente por otros investigadores citándose otros ejemplos en esta sección.

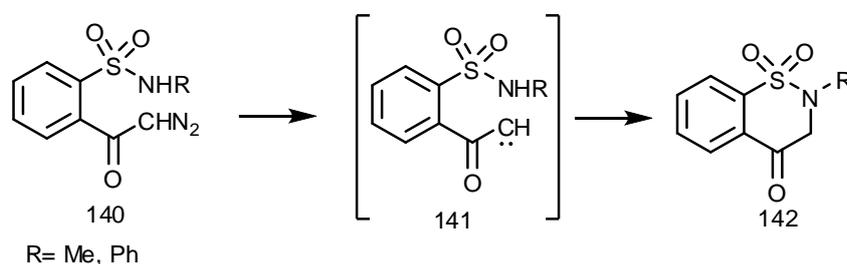
En el trabajo reportado por Abe y colaboradores, se sintetizó 3-benzoil-4-hidroxi-2*H*-1,2-benzotiazina 1,1-dióxido (139) por reacción de 2-fenacil-1,2-benzisotiazolin-3-ona (138) con etóxido de sodio con un 93 % de rendimiento.



El trabajo de Abe fue luego ampliado por Zinnes y colaboradores⁽¹⁵⁵⁾ donde convirtieron a la 2-acetimetil-1,2-benzisotiazolina en 3-acetil-4-hidroxi-2*H*-1,2-benzotiazina 2,2-dióxido por reacción con 2 equivalentes de etóxido de sodio. Esta expansión de anillo ha sido motivo de estudio en artículos de revisión.⁽¹⁵⁶⁾

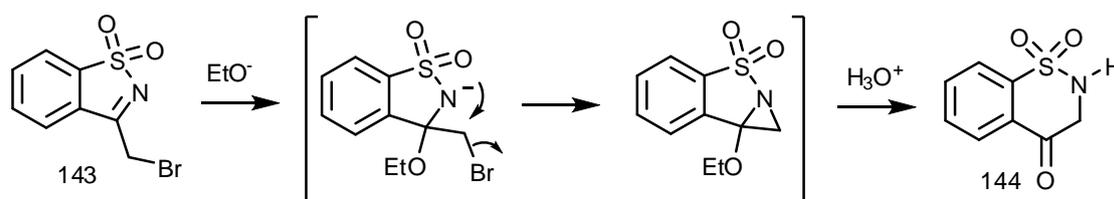
Otra ruta sintética de 1,2-benzotiazin-4-ona produjo 19 % de rendimiento del compuesto 142 cuando se cicló *N*-metil-*o*-diazacetilbencensulfonamida (140) con

ácido fórmico en acetonitrilo, ⁽¹⁵⁷⁾ postulándose la existencia de un intermediario carbeno (141) para esta transformación. La ciclización de la *N*-fenilsulfonamida produjo mejores resultados (70 %) de la correspondiente *N*-fenil δ -sultama.



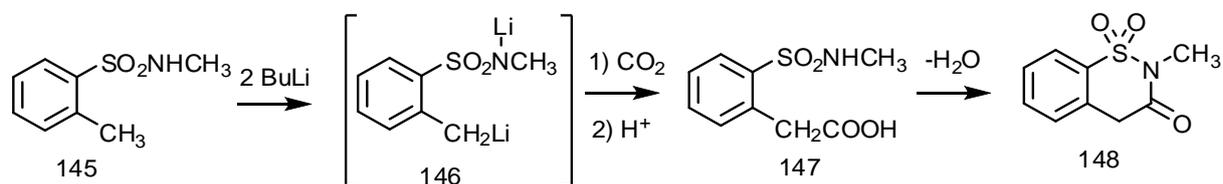
Esquema 60

La expansión de anillo del 3-bromometil-1,2-benzisotiazol 1,1-dióxido (143) producida por etóxido de sodio proporcionó 3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazin-4-ona (144) con 66 % de rendimiento. ⁽¹⁵⁸⁾ El mecanismo propuesto involucra un intermediario cíclico de tres miembros que sufre apertura por hidrólisis ácida.



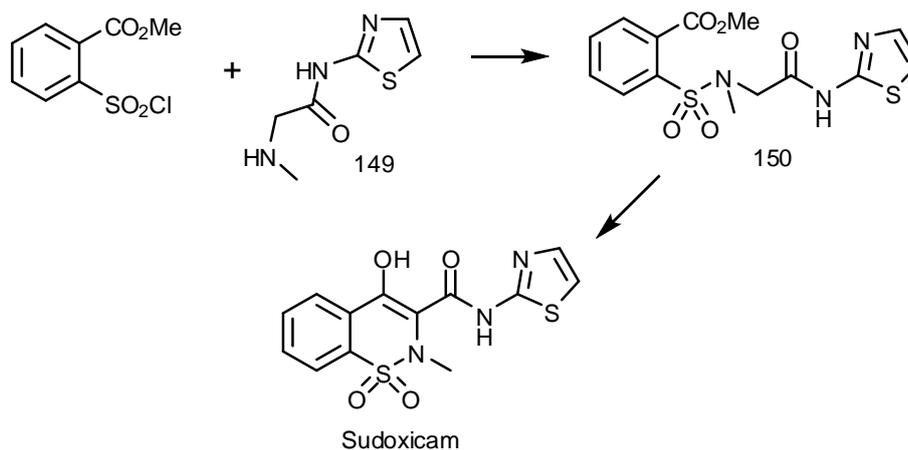
Esquema 61

En 1971, Lombardino y Wiseman sintetizaron 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2*H*-1,2-benzotiazina 1,1-dióxido como precursores de carboxamido-sultamas con potente actividad antiinflamatoria en pruebas de edema plantar en ratas inducido por carragenina. ⁽¹⁵⁹⁾ En este trabajo se trató la *N*-metil-*o*-toluensulfonamida (145) con 2 equivalentes de BuLi y el intermediario dianiónico (146) se hizo reaccionar con CO₂ para producir ácido 2-(*N*-metilsulfamoil)fenilacético (147), el que seguido de deshidratación proporcionó la correspondiente sultama 148. Watanabe y Hauser prepararon este tipo de sultama por procedimientos similares. ^(126, 160)



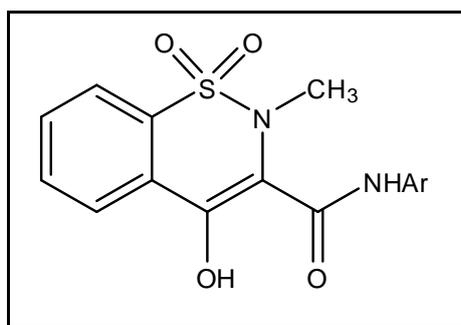
Esquema 62

Lombardino y colaboradores reportaron en 1976 ⁽¹⁶¹⁾ una ruta para la síntesis del potente antiinflamatorio sudoxicam, un derivado del meloxicam. En ella, se hizo reaccionar el 2-(clorosulfonil)benzoato de metilo con la amina 149 (preparada a partir de la *N*-carbobenciloxisarcosina) para formar la sulfonamida 150 que por posterior ciclización generó la enol sultama “*sudoxicam*”.



Esquema 63

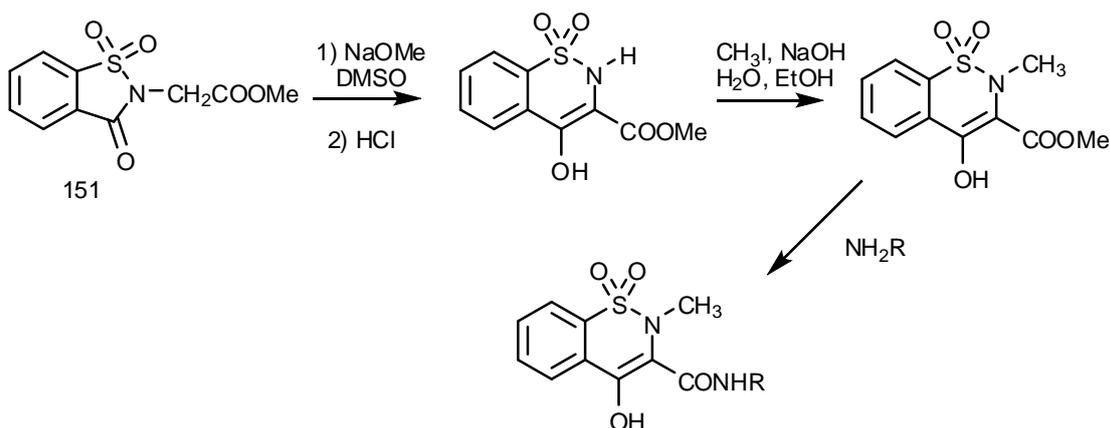
Este tipo de 4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazinas 1,1-dióxido-3-carboxamidas (Esquema 64) fue desarrollada por el grupo Pfizer, por Lombardino y colaboradores, como las drogas “oxicam” con potente acción analgésica y antiinflamatoria. (115, 148-149, 159, 161-164)



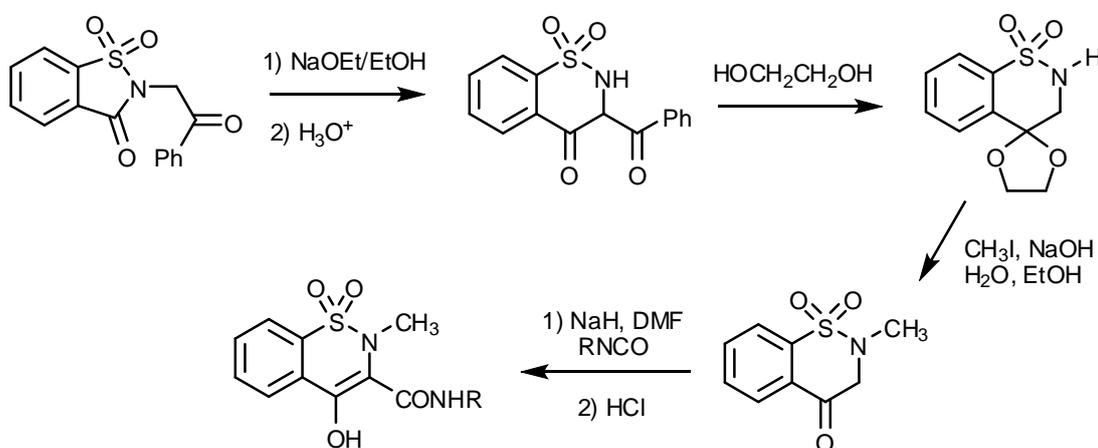
Esquema 64: Sultamas de tipo oxicam

Estas drogas oxicam han sido ampliamente estudiadas y sintetizadas mediante muchos métodos donde quizás la ruta sintética más utilizada sea la que comprende la expansión de anillo de la correspondiente benzisotiazolina éster. Los primeros en utilizar esta técnica, de tipo reordenamiento de Gabriel-Colman, (165) en la síntesis de benzotiazinas sultamas fueron Abe y colaboradores (154) (Esquema 59, pág 50).

Por analogía del trabajo de Abe, Lombardino y colaboradores (148) prepararon las carboxamido-sultamas de tipo oxicam por dos métodos: el primero ocurre por reordenamiento en medio básico del éster 151 con NaOMe en DMSO, posterior N-alquilación con CH₃I, NaOH en agua-etanol y finalmente reacción con aminas en xileno a reflujo para dar los productos; la otra ruta también se inicia con el reordenamiento de un éster y se representa en el Esquema 66.



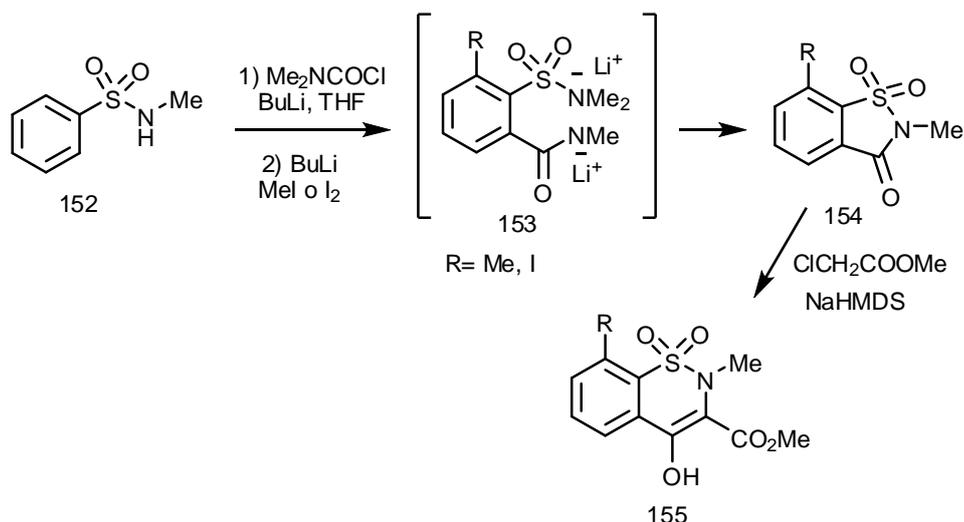
Esquema 65



Esquema 66

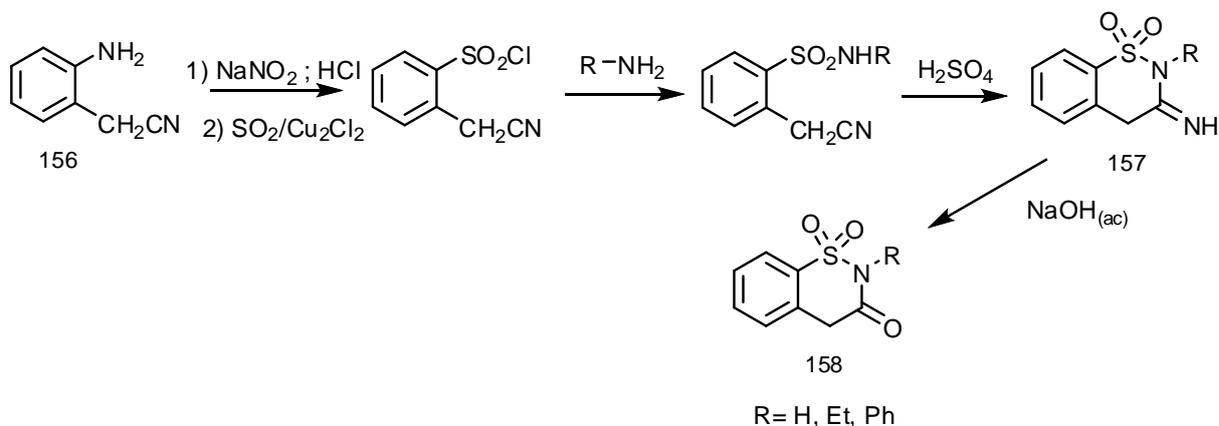
Estos métodos fueron aplicados en trabajos posteriores para la preparación de otras carboxamido-sultamas, en algunos casos con modificaciones novedosas. (63, 66, 115, 149, 166-172)

Otro método de síntesis de sultamas utilizando ciclización promovida por bases fue desarrollada por Proudfoot y colaboradores (173) quienes utilizaron sacarinas sustituidas como precursores que fueron sometidas a expansión de anillo. La síntesis de los derivados de sacarina comienza con la introducción de un grupo dimetilcarbamoil en posición 2 de la *N*-metilbencensulfonamida (152). La *o*-litiación de esta sulfonamida bajo condiciones básicas seguida de adición de yodometano o yodo produjo el metil o yodo derivado (153), el que seguido de ciclización dio lugar a la formación de los correspondientes derivados de sacarina 154. Estas sacarinas fueron luego transformadas a los derivados oxicam (155) por expansión de anillo con cloroacetato de metilo y NaHMDS.



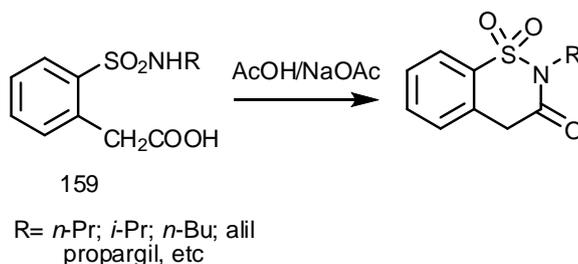
Esquema 67

En 1970, Sianesi y colaboradores ⁽¹⁵²⁾ utilizaron *o*-aminofenilacetonitrilo (156) como materia prima para la síntesis de 1,2-benzotiazin-3-onas 1,1-dióxido. Por diazotación del grupo amina de ese sustrato y posterior tratamiento con $\text{SO}_2/\text{Cu}_2\text{Cl}_2$ se obtuvo el correspondiente cloruro de sulfonilo que se transformó en sulfonamidas por reacción con aminas primarias. Estas sulfonamidas fueron cicladas con H_2SO_4 a los 3 imino compuestos 157 que finalmente produjeron las 1,2-benzotiazin-3(2*H*)-onas 1,1-dióxido (158) por hidrólisis alcalina.



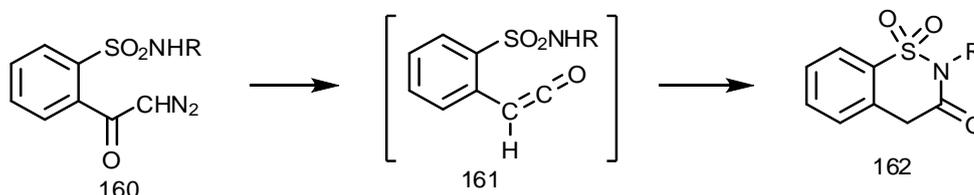
Esquema 68

Otra ruta sintética para esta cetosultama fue utilizada por el mismo grupo de trabajo ⁽¹⁷⁴⁾ donde ocurre una ciclización/deshidratación del ácido (2-sulfonamidofenil)acético (159) inducida por ácido acético/acetato de sodio.



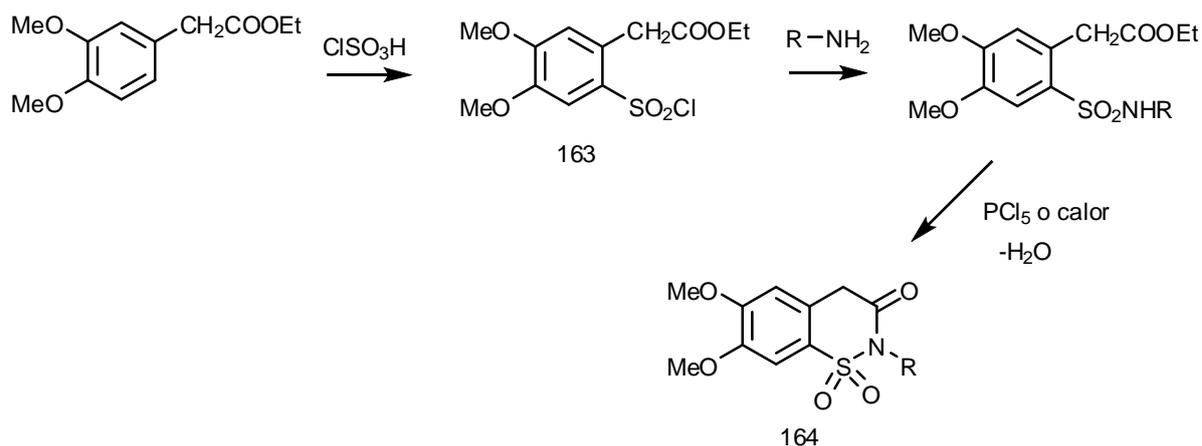
Esquema 69

Lewis y colaboradores ⁽¹⁵⁷⁾ sintetizaron este tipo de sultama por fotólisis de la *o*-diazacetilbencensulfonamida (R= Me) 160 con aceptable rendimiento luego de un tiempo de reacción de siete días, probablemente *via* reordenamiento de Wolff de la diazocetona a una cetena intermediaria (161). El posterior calentamiento a reflujo de clorobenceno proporcionó la correspondiente sultama 162.



Esquema 70

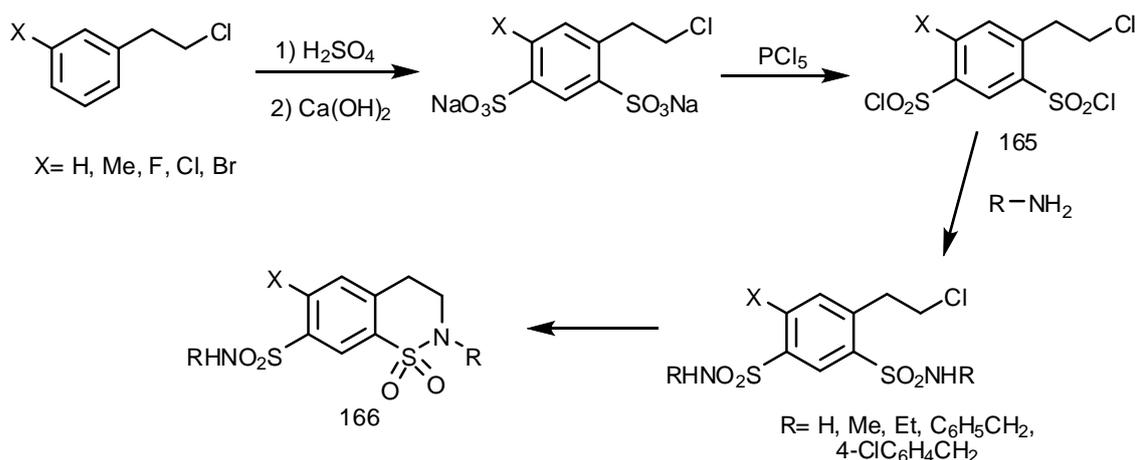
A comienzos de los años 70, Catsoulacos reportó en varios artículos la síntesis de 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-1,2-benzotiazin-3(2*H*)-onas 1,1-dióxido 2 sustituidas (164) por la siguiente vía de reacción: clorosulfonación del 3,4-dimetoxifenilacetato de etilo para formar el cloruro de sulfonilo 163 que luego se convirtió en la correspondiente sulfonamida, la que fue deshidratada utilizando PCl_5 o calor. ⁽¹⁷⁵⁻¹⁷⁸⁾



R= H; Me; *i*-Pr; Ph; *p*-tolil;
5-cloro-2-piridil; metil-2-piridil

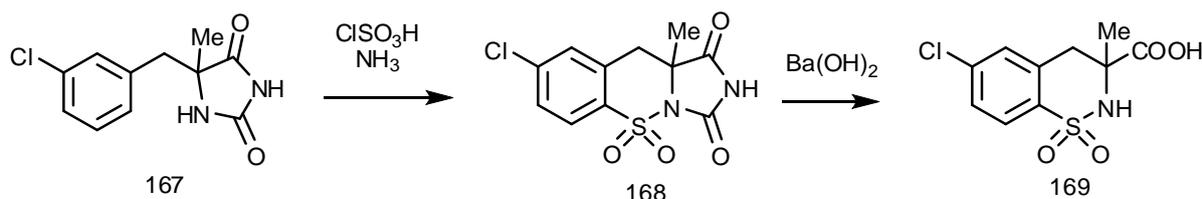
Esquema 71

Existen algunos reportes en bibliografía acerca de la síntesis de 1,2-benzotiazinas 1,1 dióxido sin el grupo carbonilo en el anillo de tiazina. Bicking y Sprague ⁽¹⁷⁹⁾ hicieron reaccionar cloruros de 4-(2-cloroetil)-1,3-bencendisulfonilo (165) con una variedad de aminas para obtener 7-sulfamoil-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazinas 1,1-dióxido (166). El dicloruro de sulfonilo fue preparado inicialmente por clorosulfonación de haluros de 2-feniletilo en dos pasos. La incorporación de un segundo grupo sulfonilamido al anillo bencénico y la posterior desactivación del anillo condujo a rendimientos bajos a moderados de los productos.



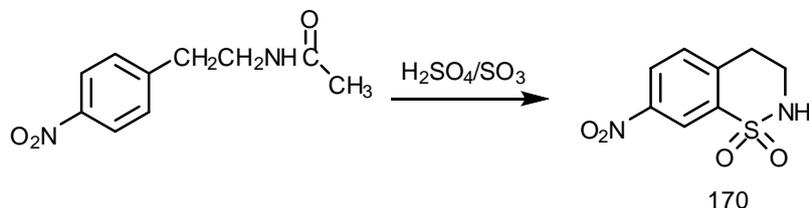
Esquema 72

En otro ejemplo, Weinstock y Dunoff⁽¹⁸⁰⁾ sometieron a monoclorosulfonación la 5-(3-clorobencil)-5-metilhidantoína (167) seguido de tratamiento con amoníaco *in situ* para obtener la dihidroimidazobenzotiazina 168 que por hidrólisis básica del anillo de hidantoína con Ba(OH)₂ produjo el aminoácido 6-cloro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazino-3-carboxílico 1,1-dióxido (169).



Esquema 73

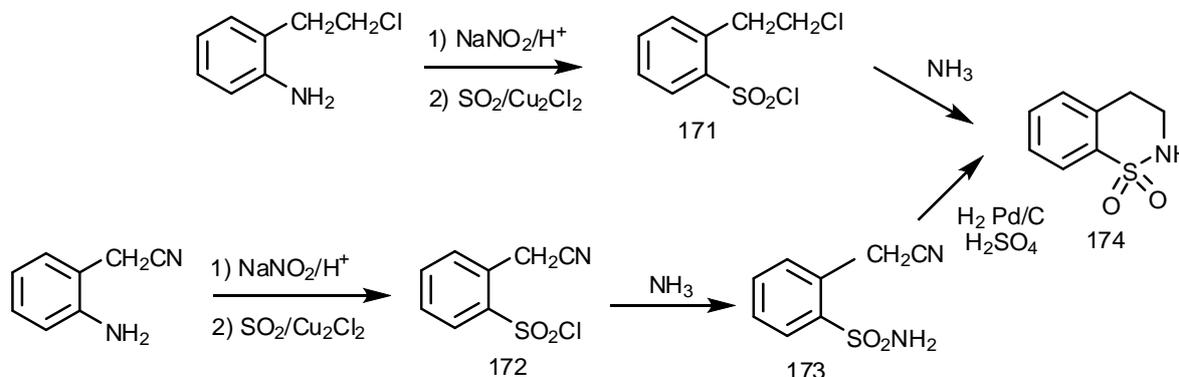
Siguiendo los resultados de este trabajo, Zenno y Mizutani⁽¹⁸¹⁾ sintetizaron la sultama 170 haciendo reaccionar *N*-(4-nitrofenil)etil)acetamida con ácido sulfúrico fumante para obtener la 3,4-dihidro-7-nitro-2H-1,2-benzotiazina 1,1-dióxido con pérdida del grupo acetilo con buenos rendimientos. Luego de reducción y diazotación, el grupo nitro pudo ser reemplazado por una variedad de otros grupos funcionales.



Esquema 74

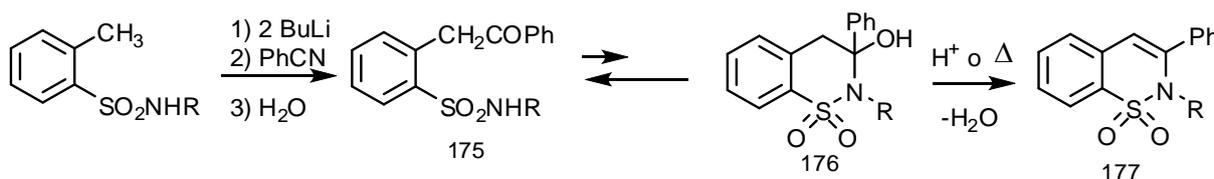
Sianesi y colaboradores⁽¹⁸²⁾ utilizaron 2-(2-cloroetil)anilina u *o*-aminofenilacetnitrilo como materias primas para la preparación de 3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazina 1,1-dióxido. La diazotación del grupo amino de estas anilinas seguida

de tratamiento con $\text{SO}_2/\text{Cu}_2\text{Cl}_2$ produjo los respectivos cloruros de sulfonilo. El cloruro de sulfonilo 171 se trató con amoníaco en exceso para obtener la benzotiazina 174 con alto rendimiento. La reacción de 172 con amoníaco proporcionó *o*-cianometilbencensulfonamida (173) que luego de hidrogenación catalítica con Pd/C en medio ácido cicló para formar 174.



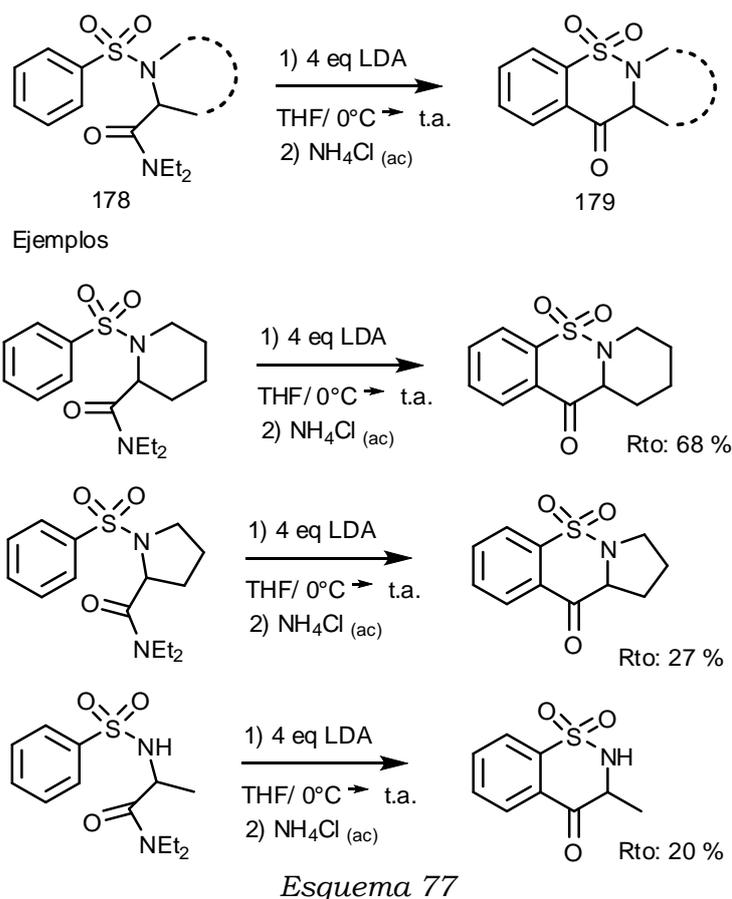
Esquema 75

Una vía sintética ligeramente diferente de estas sultamas fue desarrollada por Hauser, Watanabe y colaboradores ⁽¹²⁶⁾ mientras estudiaban la tautomerización con cierre de anillo heterocíclico de 6 miembros. Las diltiosulfonamidas preparadas a partir de *o*-toluensulfonamidas se condensaron con benzonitrilo para formar, luego de hidrólisis del intermediario iminosulfonamido, *o*-fenacilbencensulfonamidas (175) que se encuentran en equilibrio con la carbinol sulfonamida 176 (tautómero cíclico). A pesar de que los estudios por espectroscopia infrarroja demostraron que el tautómero de cadena abierta era el preponderante, la deshidratación de este compuesto bajo condiciones ácidas o térmicas proporcionó la 2*H*-1,2-benzotiazina 1,1-dióxido 2,3-disustituida 177 con altos rendimientos.

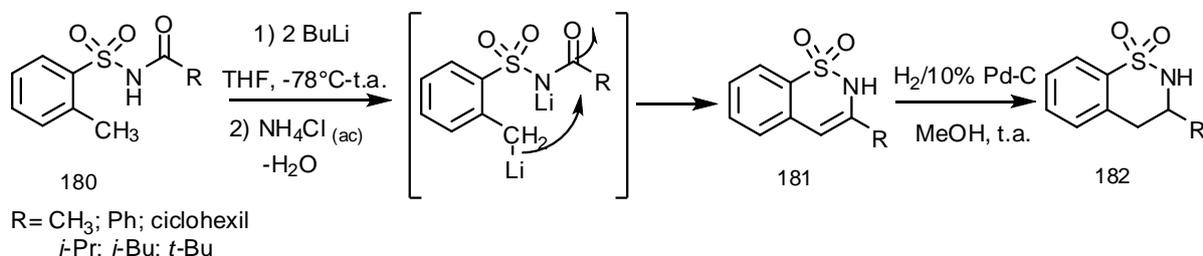


Esquema 76

Snieckus y colaboradores sintetizaron una amplia variedad de 1,2-benzotiazin-1,1,4-triona (179) a partir de aminoamidas *N*-arilsulfoniladas (178) utilizando LDA en exceso. ⁽¹⁸³⁾ Esta síntesis fue llevada a cabo por medio de una ciclización de un equivalente aniónico de Friedel-Crafts. Algunos ejemplos de estas sultamas se muestran en el Esquema 77.



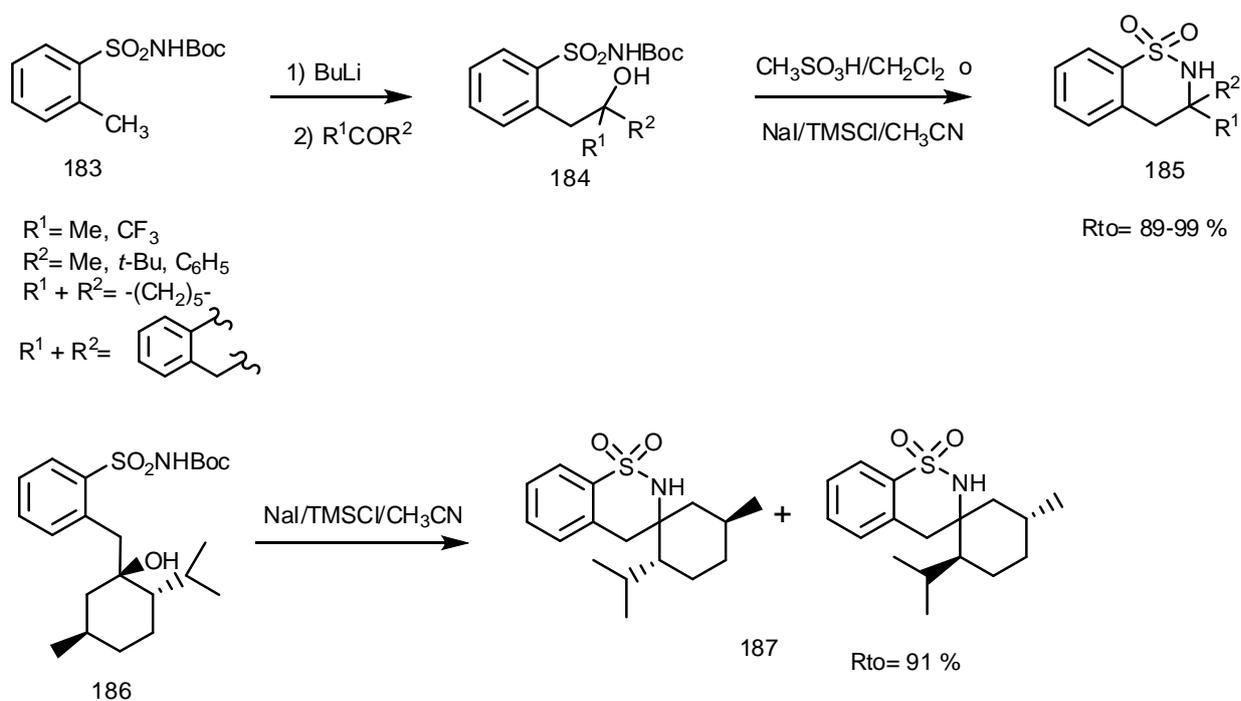
Para la síntesis de benzotiazinas 3-monosustituidas, Takeuchi y colaboradores hicieron reaccionar *N*-acil-*o*-toluenosulfonamidas (180) con *n*-BuLi a -78°C para obtener las sultamas insaturadas 181 mediante un proceso *orto*-litiación/ciclización.⁽¹⁸⁴⁾ Los rendimientos dependieron en gran medida del tamaño del sustituyente R (R= *t*-Bu, 74 %; ciclohexilo, 54 %; *i*-Pr, 46 %; *i*-Bu, 20 %; Ph, 25 %; Me, 0 %). Los rendimientos fueron altos con grupos R voluminosos debido a que esos grupos inhiben el ataque del *n*-BuLi al grupo carbonilo. Por el contrario, cuando R es un grupo no impedido la reacción ocurre preferentemente con pérdida del grupo acilo y formación de *o*-toluenosulfonamida. Posteriormente, la hidrogenación de las benzotiazinas generó las sultamas saturadas 182 con buenos rendimientos.



Siguiendo el trabajo de estos autores, Shan, Erhardt y colaboradores prepararon por este método con ligeras modificaciones, 2,3-diaril-2*H*-1,2-

benzotiazinas 1,1-dióxido con actividad contra las células MCF-7 de cáncer de mama.⁽¹⁸⁵⁾

En el año 2000, Takeuchi y colaboradores también desarrollaron un método para la preparación de espiro benzosultamas de 6 miembros disustituidas en posición 3.⁽¹⁸⁶⁾ La *o*-metil litiación de *N*-Boc-*o*-toluensulfonamidas (183) seguida de reacción con una variedad de cetonas produjo carbinol sulfonamidas (184), las que fueron cicladas con CH₃SO₃H/CH₂Cl₂ o NaI/TMSCl/CH₃CN para generar 1,2-benzotiazinas 1,1-dióxido 3,3-disustituidas (185). Con el método que utiliza CH₃SO₃H/CH₂Cl₂, la carbinol sulfonamida sufrió una serie de procesos consecutivos, incluyendo una rápida deshidratación, lenta remoción del grupo protector Boc y luego adición catalizada por ácido para formar la benzosultama con buenos rendimientos. Cuando este procedimiento se llevó a cabo con la carbinol sulfonamida con impedimento estérico 186 se produjo una mezcla de diastereómeros con un rendimiento bajo (35 %). Cuando se utilizó el método NaI/TMSCl/CH₃CN para esta sulfonamida impedida, la ciclización proporcionó las espiro sultamas diastereómeras 187 con una proporción 5,5:1 y un 91 % de rendimiento; mientras que el resto de los sustratos proporcionaron las sultamas 185 con muy buenos rendimientos.

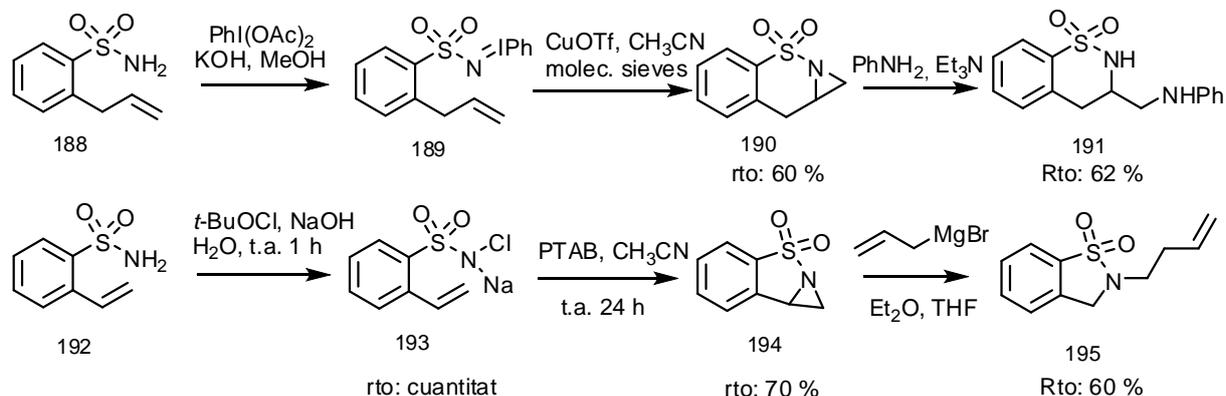


Esquema 79

También en el año 2000, Dauban y Dodd desarrollaron una nueva metodología para la preparación de benzosultamas basada en una aziridinación catalizada por cobre o bromo.⁽¹⁸⁷⁾ Se trató la *o*-alilbencensulfonamida 188 con iodobenceno diacetato e hidróxido de potasio en metanol para obtener el iminoiodinano 189 que fue tratado inmediatamente con una cantidad catalítica de triflato de cobre (CuOTf) proporcionando la aziridina 190. La reacción para producir el iminoiodinano derivado del compuesto vinílico 192 no tuvo lugar debido a la inestabilidad del intermediario. En un reporte posterior,⁽¹⁸⁸⁾ el mismo grupo extendió su trabajo con una ruta

alternativa para la formación de la aziridina 194. Para esto, se hizo reaccionar la 2-vinilbencensulfonamida (192) con 1 equivalente de hipoclorito de *t*-butilo y 1 equivalente de hidróxido de sodio en agua para obtener la correspondiente sal de *N*-cloramina (193). Ésta fue tratada directamente con una cantidad catalítica de bromuro de feniltrimetilamonio (PTAB) en acetonitrilo para obtener la aziridina (194).

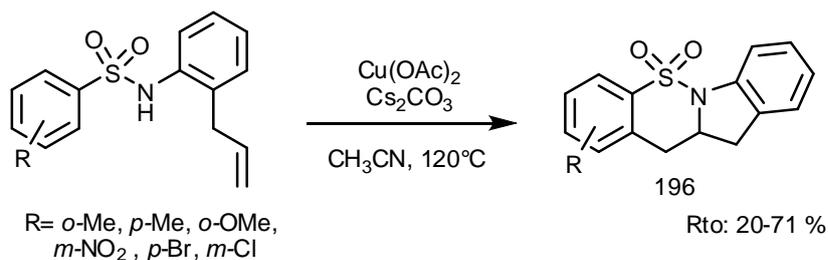
Las aziridinas reaccionaron posteriormente con varios nucleófilos para dar las correspondientes sultamas (191, 195).



Esquema 80

El mismo tipo de preparación de sultamas por aziridinación intramolecular fue reportada por Che y colaboradores ⁽¹⁰¹⁾ con la variante de la utilización de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ como catalizador.

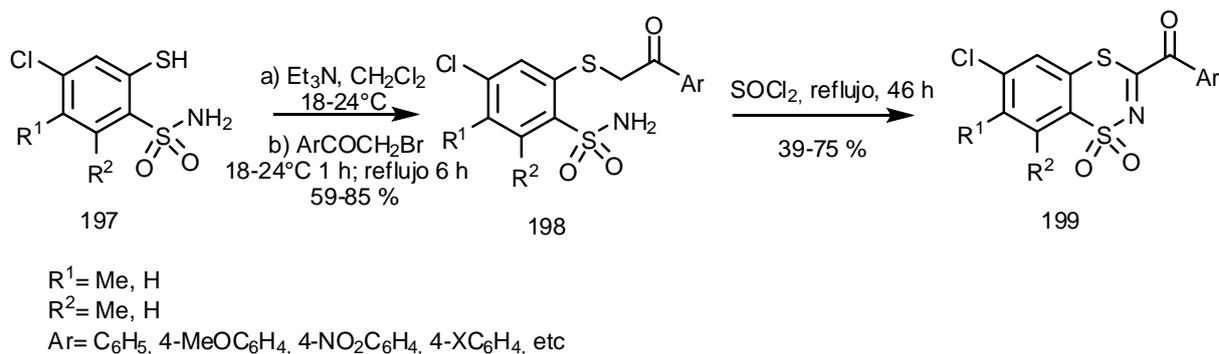
La ciclización de sulfonamidas catalizada por acetato cúprico también ha sido desarrollada por el grupo Chemler en el año 2004 ⁽¹⁸⁹⁾ donde se sintetizaron sultamas tetracíclicas *vía* ciclización oxidativa promovida por $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ en presencia de base. Los mayores rendimientos fueron obtenidos llevando a cabo la reacción a temperaturas elevadas (120°C) y alta presión en solventes polares apróticos como el CH_3CN y DMSO. Las correspondientes sultamas (196) fueron obtenidas con buenos rendimientos (69-71 %). Se utilizaron una variedad de *N*-arilsulfonil-*o*-alilanilinas sustituidas en posición *para*- y *meta*- al anillo del grupo sulfonilo para evaluar el alcance de la reacción. Se encontró que los rendimientos y la selectividad de los productos obtenidos fueron dependientes del sustituyente presente en el anillo aromático. Los grupos donores de electrones (Me, OMe) en posición *para* al grupo sulfonamido produjeron sultamas con rendimientos buenos a moderados (43-73 %) mientras que las sulfonamidas *meta*-sustituidas dieron por resultado una mezcla de productos regioisoméricos predominando la ciclización a la posición *para* al sustituyente.



Esquema 81

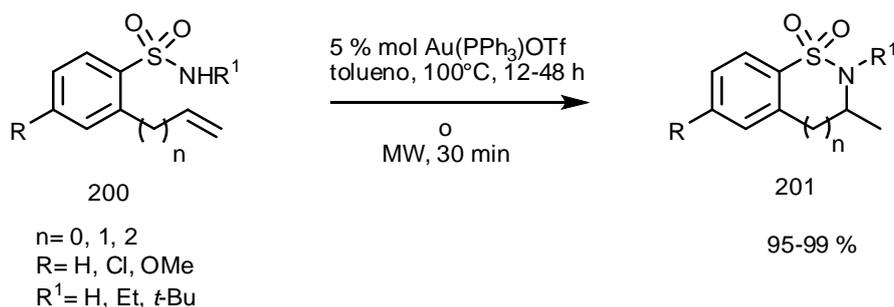
Cuando se utilizó la *m*-nitro sulfonamida, el producto obtenido fue exclusivamente el producto ciclado en posición *orto* al grupo nitro con bajo rendimiento (25 %) excepto cuando se utilizó DMSO donde el rendimiento fue superior (54 %). El estudio de esta reacción se extendió a otros sistemas *N*-sulfonil aromáticos.

Neamati y colaboradores ⁽¹⁹⁰⁾ demostraron, por otra parte, que las 1,4,2-benzoditiazinas 1,1-dióxido constituyen una clase novedosa de inhibidores de la VIH-1 integrasa; mostrando actividad antibacterial a altas concentraciones y con baja toxicidad. Sintetizaron estas 1,4,2-benzotiadiazinas 1,1-dióxido (199) a partir de los derivados 198 por calentamiento con SOCl₂ a reflujo. Los derivados *S*-sustituidos 198 fueron obtenidos por reacción de 4-cloro-2-mercaptobencensulfonamidas 197 con bromometilcetonas en diclorometano con agregado de trietilamina.



Esquema 82

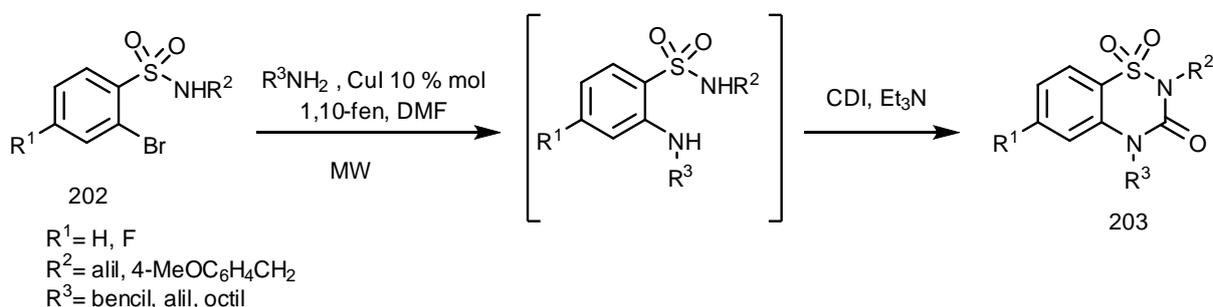
En 2006, Che y otros ⁽¹⁹¹⁾ sintetizaron benzosultamas de 5, 6 y 7 miembros (201) por cicloisomerización de alquenos terminales (200) utilizando un complejo de triflatotriphenilfosfina-oro (I) (Au(PPh₃)OTf) como catalizador con rendimientos casi cuantitativos. Las reacciones fueron llevadas a cabo en tolueno con calentamiento convencional como así también empleando radiación de microondas.



Esquema 83

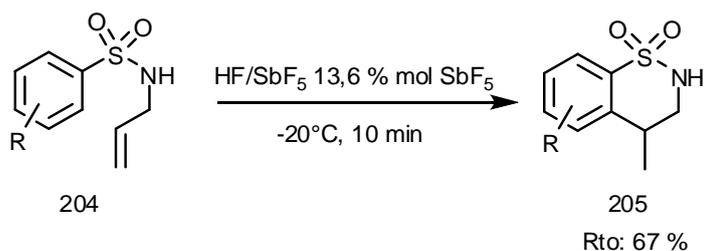
En 2009, se reportó una preparación de 1,2,4-benzotiadiazin-3-ona 1,1-dióxido empleando un proceso *one-pot* de dos pasos. ⁽¹⁹²⁾ En el primer paso se produce una *N*-arilación catalizada por Cu de 2-bromobencensulfonamidas (202) con diversas aminas primarias para generar las correspondientes 2-aminobencensulfonamidas que posteriormente ciclan a las correspondientes sultamas (203) por tratamiento con

carbonildiimidazol (CDI). Para llevar a cabo esta reacción se irradió energía de microondas luego del paso de reacción catalizada por cobre en el mismo vial utilizando DMF como solvente.



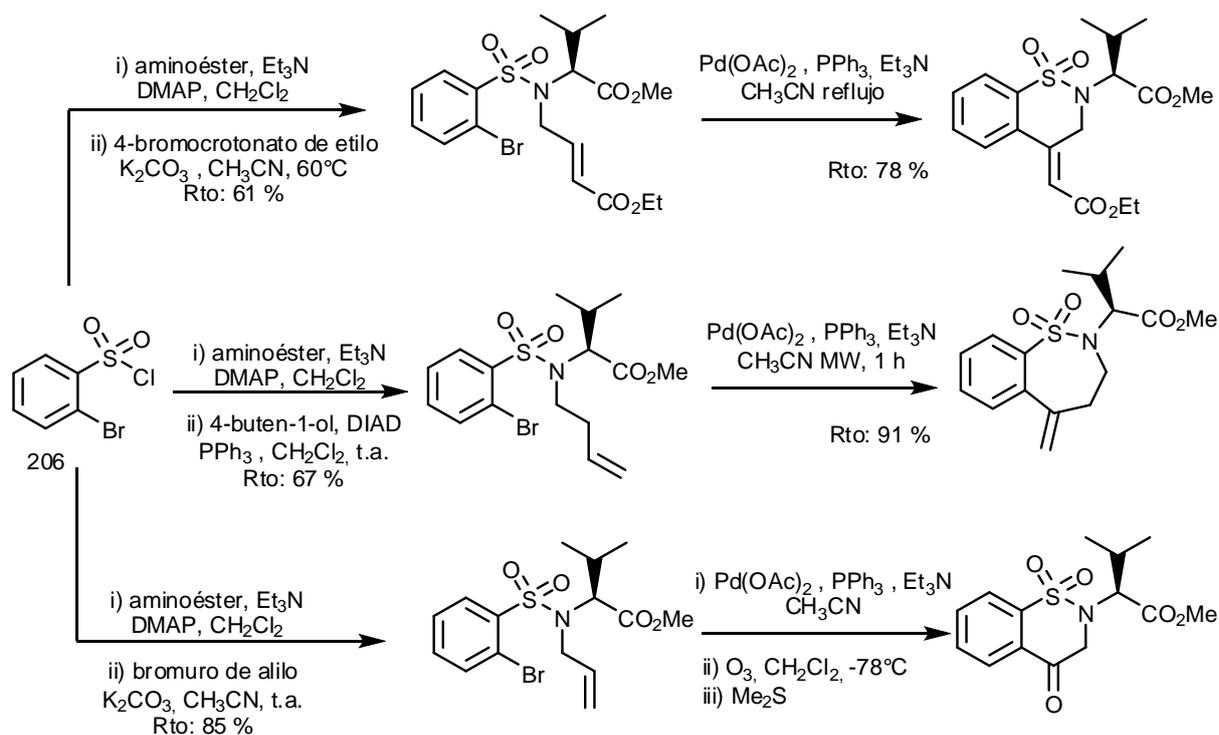
Esquema 84

En una comunicación reciente, Liu y otros describieron la síntesis de benzosultamas del tipo 205 a partir de *N*-alilbencensulfonamidas (204) en medio superácido de HF/SbF₅.⁽¹⁹³⁾ La reacción comprende una sustitución electrofílica aromática intramolecular. También reportaron la síntesis de 4-aminobenzosultamas utilizando esta misma metodología.⁽¹⁹⁴⁾



Esquema 85

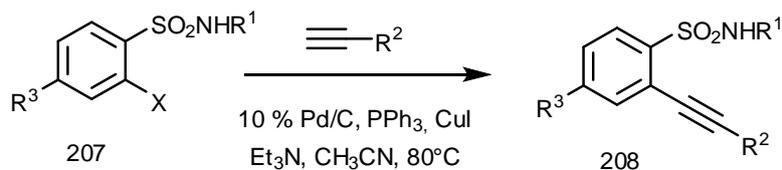
Hanson y colaboradores estudiaron en 2009 la síntesis de 1,2-benzotiazinas 1,1-dióxido y 1,2-benzotiazepinas 1,1-dióxido mediante una reacción de Heck intramolecular a partir de cloruros de 2-bromobencensulfonilo (206).⁽¹³⁶⁾ En esta síntesis el cloruro de ácido se hace reaccionar con un aminoéster quiral en presencia de trietilamina y dimetilaminopiridina (DMAP) para obtener 2-bromobencensulfonamidas quirales que posteriormente reaccionan con bromuros de alquilo o alcoholes insaturados para generar derivados de *N*-alil y *N*-(3-butenil)-2-bromobencensulfonamidas. Estas sulfonamidas insaturadas proporcionaron las correspondientes sultamas por ciclización *via* reacción de Heck intramolecular en presencia de Pd(OAc)₂, PPh₃, Et₃N y acetonitrilo como solvente utilizando calentamiento convencional o irradiación de microondas.



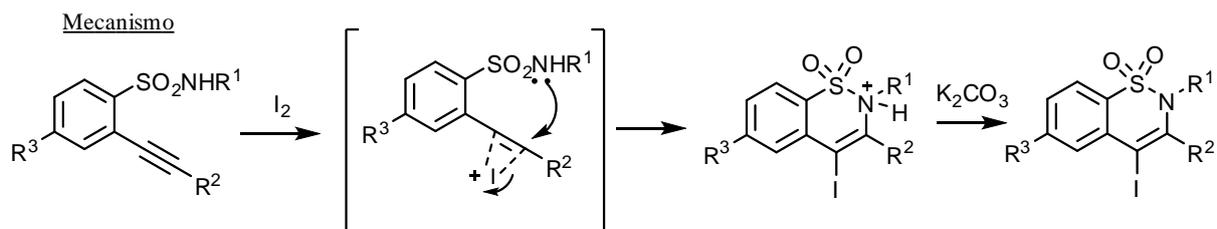
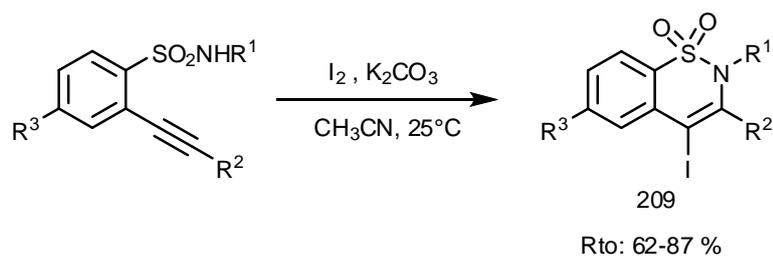
Esquema 86

Una síntesis de iodobenzotiazinas de dos pasos fue desarrollada por Barange y colaboradores en 2007 a partir de *o*-halobencensulfonamidas (207).⁽¹⁹⁵⁾ El proceso involucra (i) acoplamiento de Sonogashira de las *o*-halobencensulfonamidas con alquinos terminales y (ii) iodociclización. En vías de optimizar las condiciones de la reacción de acoplamiento de Sonogashira con alquinos terminales,^(196, 197) los investigadores observaron que el uso de 10 % Pd/C-PPh₃-CuI como sistema catalizador en presencia de Et₃N y acetonitrilo a reflujo proporcionaba los mejores resultados. Bajo estas condiciones se prepararon 2-(1-alquínil)bencensulfonamidas (208) con muy buenos rendimientos. Estas sulfonamidas fueron sometidas a iodociclización con 2,5 eq de iodo y 3 eq de K₂CO₃ en acetonitrilo a temperatura ambiente para producir 4-iodo-2*H*-1,2-benzotiazinas 1,1-dióxido (209). Esta ciclización se realizó con gran regioselectividad hacia la formación de anillos de 6 miembros como resultado de un cierre de anillo de tipo 6-*endo-dig* según las reglas de Baldwin.^(40, 41) No se observó formación de anillos de 5 miembros en las condiciones de reacción utilizadas ni tampoco simple adición del iodo al triple enlace de la 2-(1-alquínil)bencensulfonamida.

El mecanismo de la iodociclización puede explicarse a través de una activación del triple enlace de la alquínilsulfonamida por coordinación con I⁺ seguido del ataque nucleofílico del nitrógeno del grupo sulfonamido en un proceso de tipo *endo-dig*. En consecuencia, la iodociclización parece facilitarse por varios factores; 1) el grupo alquilo aumenta la nucleofilicidad del nitrógeno del resto sulfonamido; 2) el efecto atractor de electrones del grupo sulfonilamido hace más electrofílico al catión vinílico y por ende más susceptible al ataque nucleofílico favoreciendo la formación de anillos de 6 miembros. La presencia de una base facilita la ruptura del enlace N-H y por lo tanto la formación del producto de ciclización.



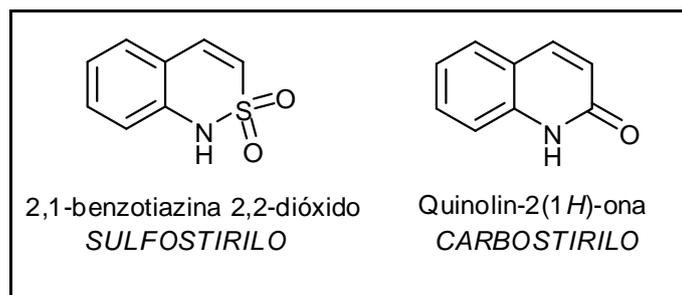
R¹= Me, Et
 R²= pentil, hexil, fenil, butil,
 -(CH₂)₃-OH; -(CH₂)₃Cl; 4-ClC₆H₄, etc
 X= Br, I
 R³= H, Me, Et, OMe



Esquema 87

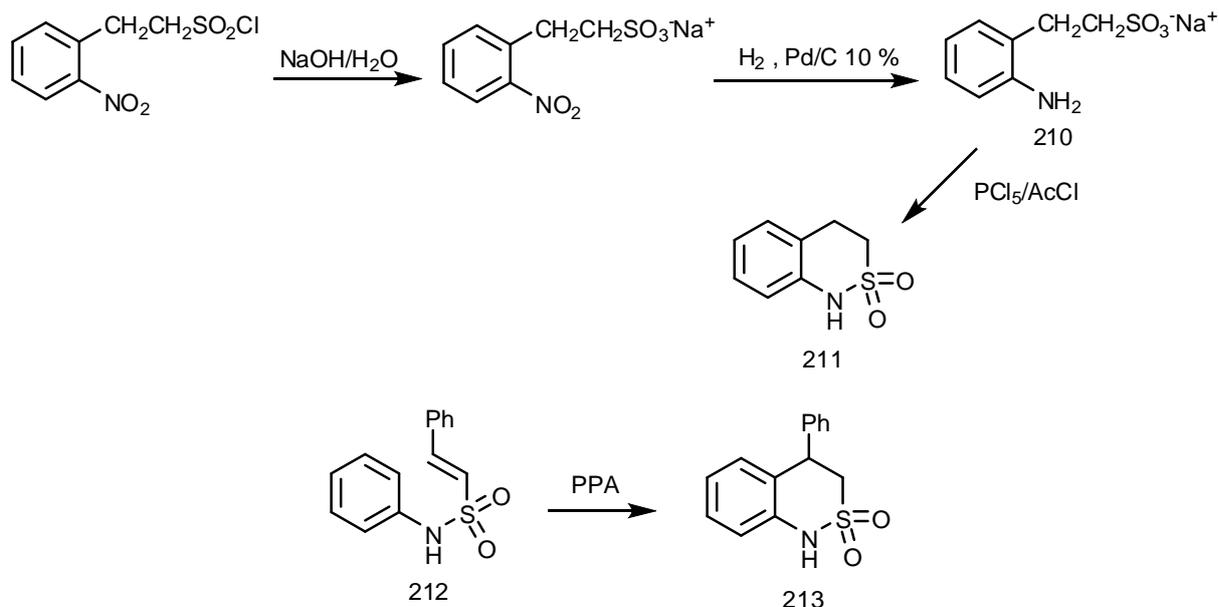
2,1-Benzotiazinas 2,2-dióxido

Los primeros en sintetizar este tipo de sultama fueron Loev y Kormendy en 1965 al preparar la 3,4-dihidro-1*H*-2,1-benzotiazina 2,2-dióxido a partir de cloruro de *o*-nitrofeniletilsulfonilo. Al derivado deshidrogenado lo llamaron *sulfostirilo* por analogía con el respectivo compuesto carboxíclico, la quinolin-2(1*H*)-ona o *carbostirilo*.



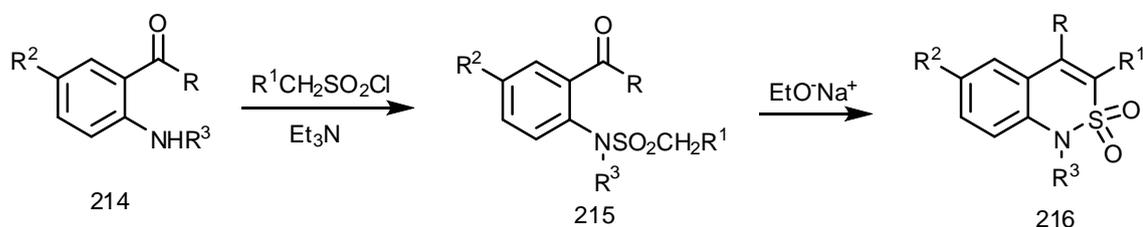
Esquema 88

En este trabajo, ⁽¹⁹⁸⁾ se convirtió el cloruro de *o*-nitrofeniletilsulfonilo en la sal sódica del ácido sulfónico que fue reducido a la amina 210 por hidrogenación catalítica empleando Pd/C. Este aminosulfonato de sodio se hizo reaccionar con pentacloruro de fósforo/cloruro de acetilo para obtener la 3,4-dihidro-1*H*-2,1-benzotiazina 2,2-dióxido (211) con un rendimiento del 40 %. También fue preparada la 4-fenil-3,4-dihidro-1*H*-2,1-benzotiazina 2,2-dióxido (213) por tratamiento de estireno sulfonanilida (212) con ácido polifosfórico. El intento de ciclización de la etilensulfonanilida para obtener 3,4-dihidrosulfostirilo por esta ruta produjo resultados negativos.



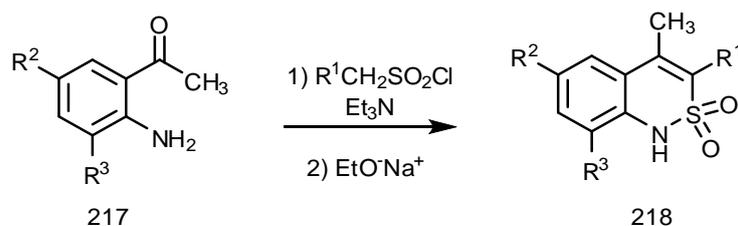
Esquema 89

Poco después, Rossi y Pagani en 1966 ⁽¹⁹⁹⁾ sintetizaron sulfostirilos sustituidos (216) a través de una ruta que incluyó la reacción de *o*-acilanilinas 214 con cloruros de sulfonilo para obtener *o*-acilsulfonamidas 215 que fueron luego tratadas con EtONa para dar los productos sustituidos en posiciones 1, 3, 4 y/o 6 con excelentes rendimientos salvo en los casos para R¹=R³=H donde no se produjo ciclización.



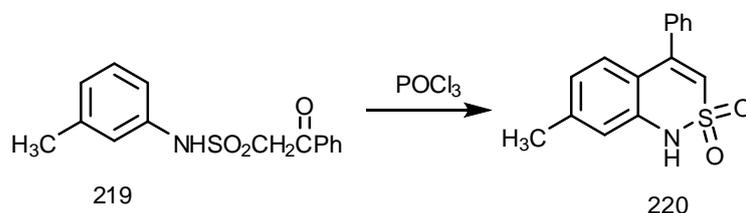
Esquema 90

Este método sintético también fue utilizado por Sianesi y Redaelli ⁽²⁰⁰⁾ para la preparación de sulfostirilos sustituidos en posiciones 3, 4, 6 y 8 (218) a partir de *o*-aminoacetofenonas (217) sustituidas en posición 2 y/o 4 al grupo amino.



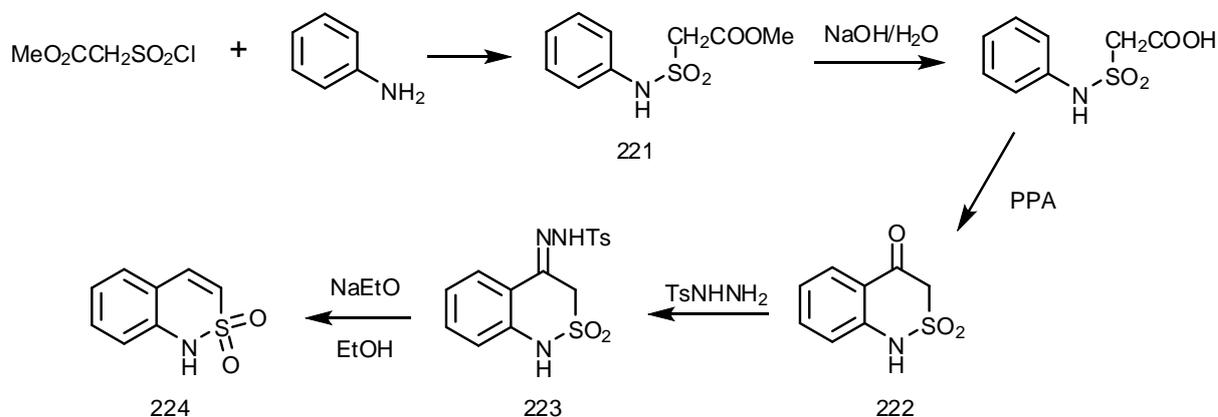
Esquema 91

Rossi y Pagani ⁽²⁰¹⁾ extendieron la ya conocida síntesis de carbostirilo, que involucra la ciclización de β -acilacetanilidas a la ciclización de β -acilsulfanilidas para la preparación de sulfostirilo. En esta preparación calentaron la sulfanilida 219 en presencia de oxiclorigo de fósforo para obtener la 4-fenil-7-metil-1*H*-2,1-benzotiazina 2,2-dióxido (220). Los autores observaron que los rendimientos de la reacción dependen en gran manera de los sustituyentes del anillo bencénico.

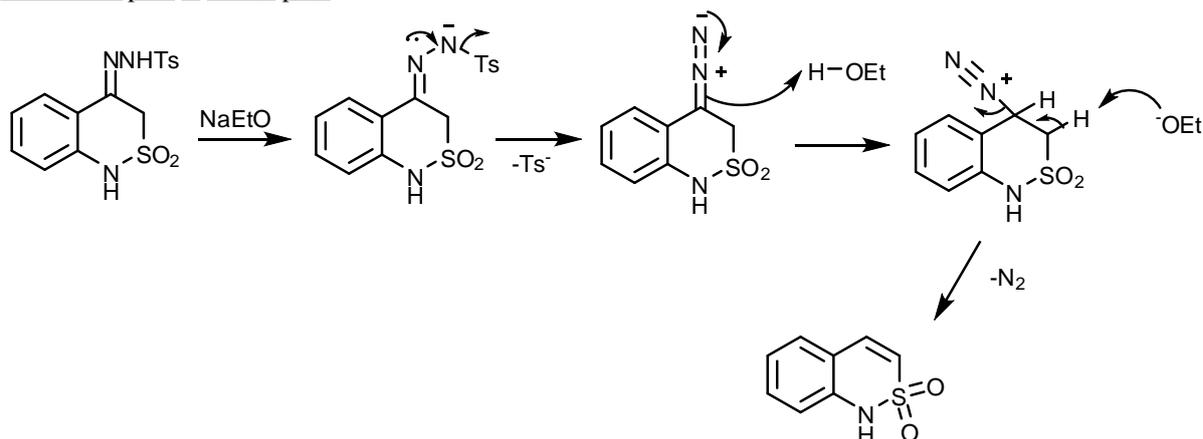


Esquema 92

Loev y colaboradores prepararon sulfostirilo sin sustituir por la ruta que se muestra en el Esquema 93. ⁽²⁰²⁾ Se transformó el clorosulfonilacetato de metilo en la sulfonanilida 221 por reacción con anilina. La hidrólisis del grupo éster y posterior tratamiento con ácido polifosfórico produjo el correspondiente ácido carboxílico que cicló para producir la 1*H*-2,1-benzotiazin-4-ona (222). Esta cetona se trató con tosilhidrazina para obtener la tosilhidrazona 223, que por reacción de Bamford-Stevens en EtONa/EtOH se convirtió en el correspondiente sulfostirilo 224 con buenos rendimientos globales. El *N*-metil derivado fue preparado a partir de *N*-metilanilina así como por metilación del sulfostirilo con sulfato de dimetilo.

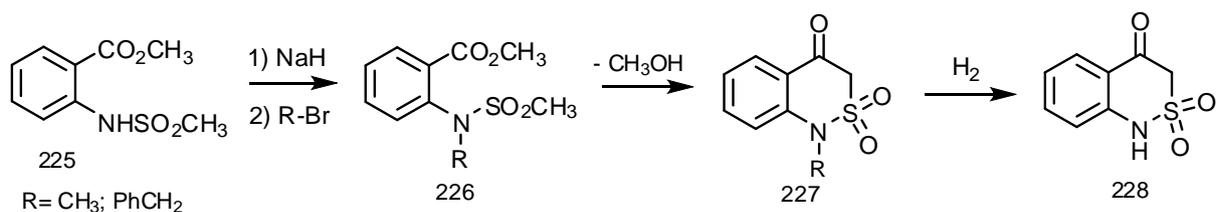


Mecanismo para el último paso



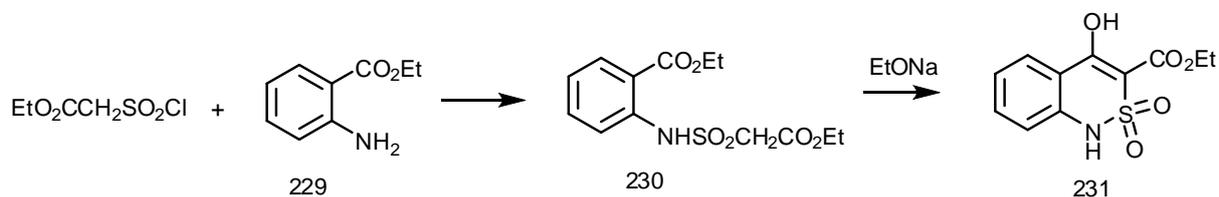
Esquema 93

Lombardino y Treadway reportaron la síntesis de 3,4-dihidro-1*H*-2,1-benzotiazin-4-ona 2,2-dióxido (228) ⁽²⁰³⁻²⁰⁴⁾ por una ruta mejorada donde el éster metílico del ácido *N*-metilsulfonilantranílico (225) se hizo reaccionar con hidruro de sodio y bromuro de bencilo o metilo para obtener en primer lugar el *N*-bencil o *N*-metil derivado (226) que posteriormente cicla a la 1-bencil o 1-metil 4-oxo-3,4-dihidro-1*H*-2,1-benzotiazina 2,2-dióxido (227). La hidrogenación catalítica de éstas proporcionó el producto deseado con muy buenos rendimientos.



Esquema 94

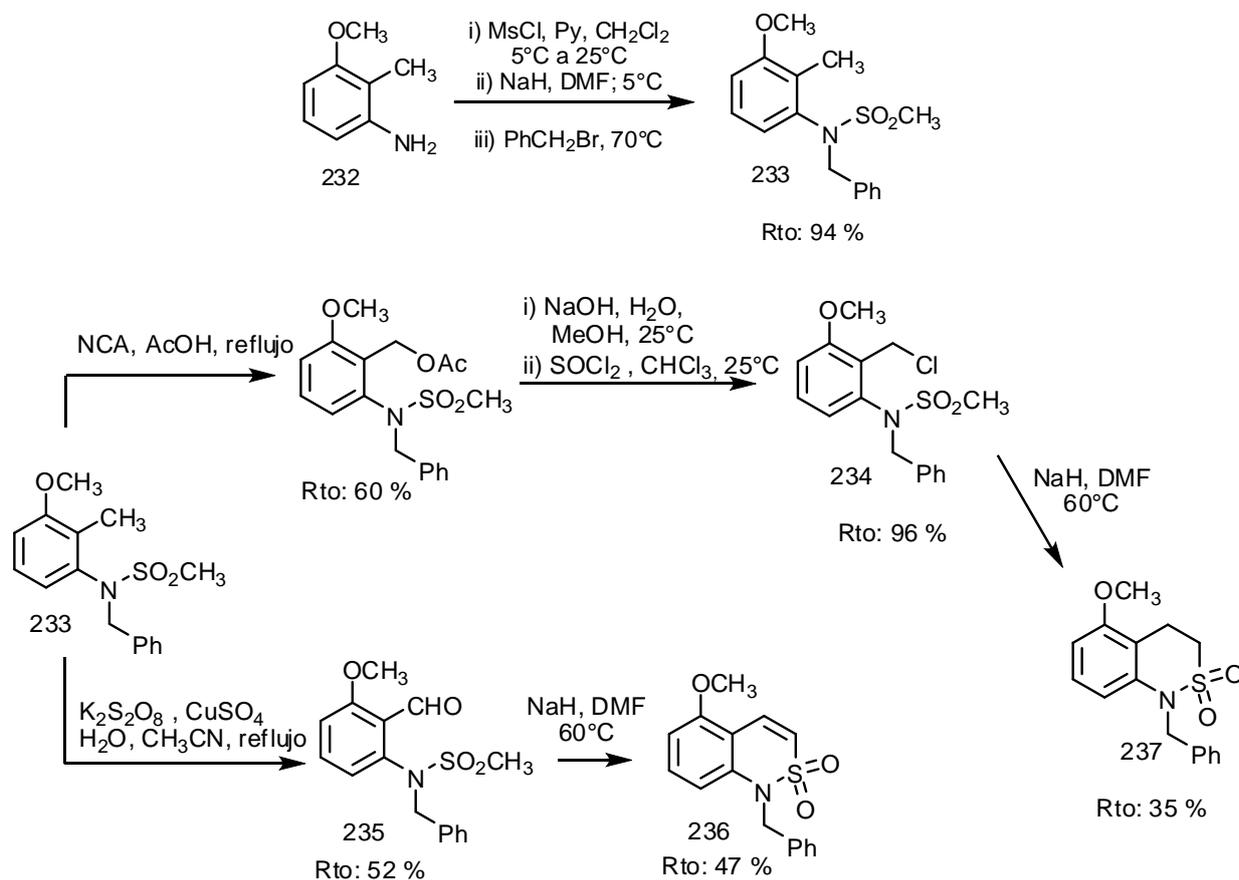
Nakanishi y Kobayashi ⁽²⁰⁵⁾ prepararon de forma similar 3-etoxicarbonil-4-hidroxi-1*H*-2,1-benzotiazina 2,2-dióxido haciendo reaccionar antranilato de etilo (229) con clorosulfonilacetato de etilo para proporcionar la correspondiente sulfonamida (230) que finalmente cicla en presencia de base para formar la sultama 231.



Esquema 95

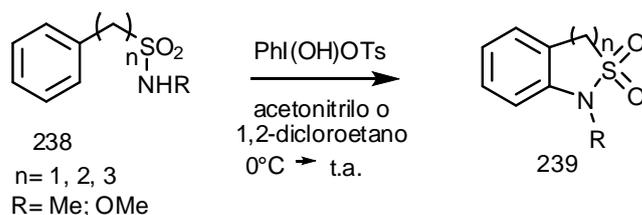
En 1994, Blondet y Pascal sintetizaron *N*-bencil-5-metoxi-1*H*-2,1-benzotiazina 2,2-dióxido (236) y *N*-bencil-5-metoxi-3,4-dihidro-1*H*-2,1-benzotiazina 2,2-dióxido (237) a partir de 2-metil-3-metoxianilina en un proceso que consta de 3 y 4 pasos de reacción respectivamente. ⁽²⁰⁶⁾ La ruta sintética involucra la preparación de la *N*-bencilsulfonamida (233) a partir de 2-metil-3-metoxianilina (232) por reacción con

cloruro de mesilo seguida de alquilación con bromuro de bencilo en presencia de NaH. El grupo metilo fue funcionalizado por oxidación con nitrato de cerio (IV) y amonio (NCA) en ácido acético generando el acetato que fue transformado cuantitativamente en el clorometil derivado (234), *via* el correspondiente alcohol. Alternativamente 233 fue oxidado al aldehído 235 utilizando peroxidisulfato de potasio. La ciclización de 234 y 235 se llevó a cabo por desprotonación del resto *N*-bencilsulfonanilida utilizando NaH en DMF obteniéndose las respectivas 2,1-benzotiazinas 1,1-dióxido.



Esquema 96

Togo y colaboradores desarrollaron en 1997 y años sucesivos un método de síntesis de 2,1-benzotiazinas 2,2-dióxido; 2,1-benzisotiazolinas 2,2-dióxido y 2,1-benzotiazepinas 2,2-dióxido (239) a partir de 2-feniletansulfonamidas, bencilsulfonamidas y 3-fenilpropilsulfonamidas (238) respectivamente. Las reacciones ocurren a través de una reacción radicalaria con (diacetoxiiodo)arenos (DIB, iodo hipervalente) en presencia de iodo. (65, 207-208) Estas reacciones se llevaron a cabo en distintos solventes como 1,2-dicloroetano o acetonitrilo con irradiación de luz con lámpara de W.



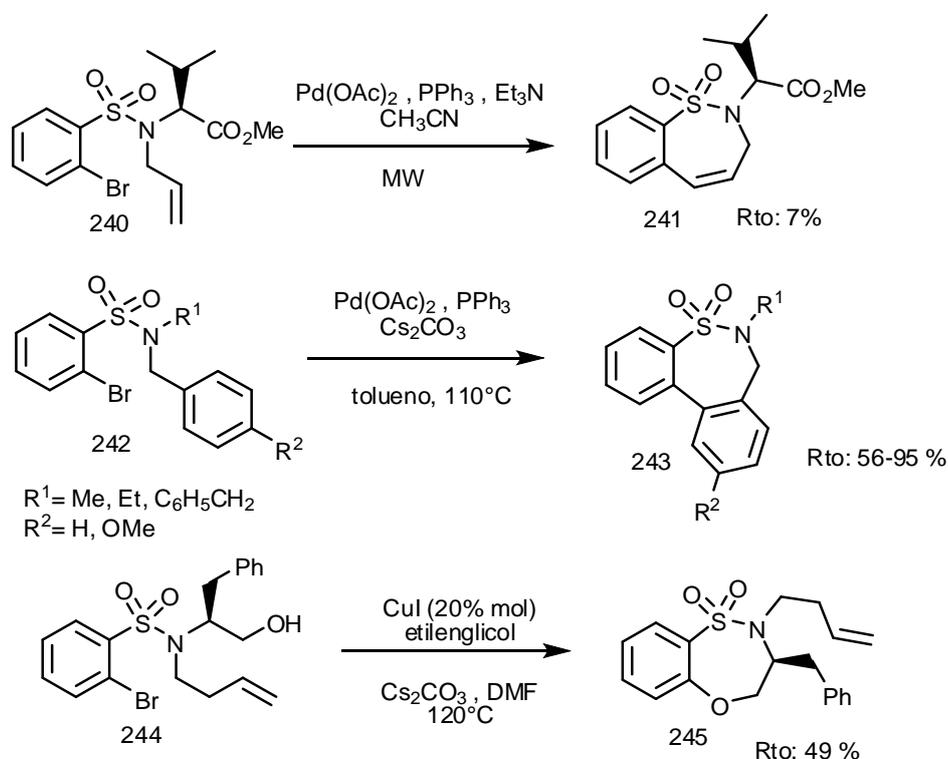
Esquema 97

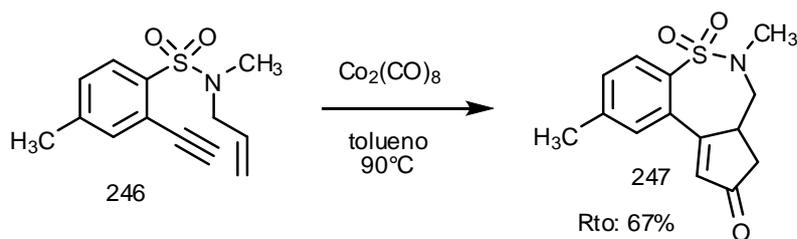
2.2.2.3. BENZOSULTAMAS DE 7 MIEMBROS

Entre las benzosultamas de 7 miembros se encuentran las benzotiazepinas *S*, *S*-dióxido. Estas benzosultamas han sido menos estudiadas que sus homólogos de 6 miembros y al igual que ellas la mayor cantidad de datos provista por la bibliografía es acerca de las 1,2-benzotiazepinas 1,1-dióxido.

En la sección “*Antecedentes de la sulfonamidometilación aromática intramolecular*” (pág 23) se han dado ejemplos de 1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzotiazepinas 3,3-dióxido⁽³⁹⁾ al igual que en la sección de síntesis de benzo- δ -sultamas donde se mencionaron trabajos acerca de la preparación de benzotiazepinas, entre ellos, por cicloisomerización de alquenos terminales utilizando un complejo de triflatotriphenilfosfina-oro (I) (Au(PPh₃)OTf) como catalizador⁽¹⁹¹⁾ (pág 61) y por reacción de Heck intramolecular de una *N*-(3-butenil)-2-bromobencensulfonamida (pág 62).⁽¹³⁶⁾

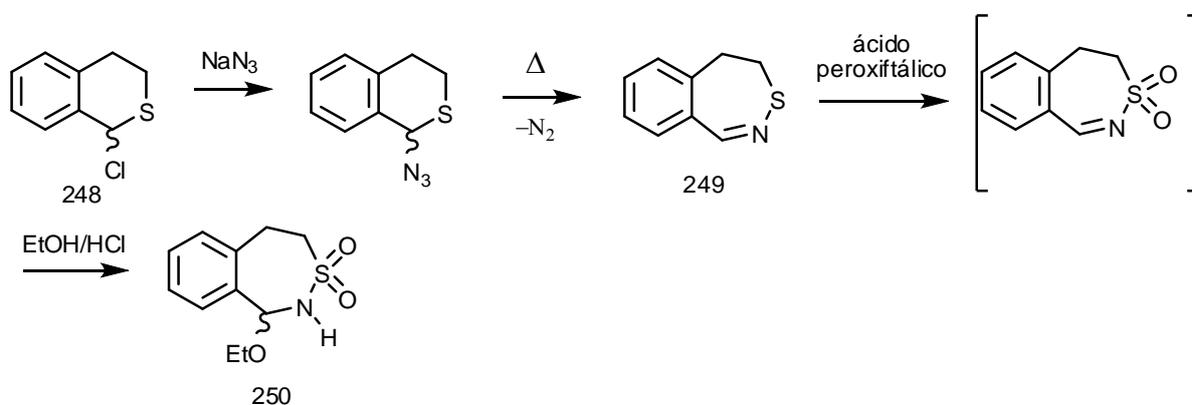
En este último trabajo también se menciona la síntesis de 2,3-dihidro-1,2-benzotiazepinas 1,1-dióxido (241) por reacción de *N*-alil-2-bromobencensulfonamida (240), así como la síntesis de dibenzotiazepinas 243 por *C*-arilación directa intramolecular de *N*-bencil-2-bromobencensulfonamidas (242) catalizada por Pd(OAc)₂, PPh₃ y Cs₂CO₃. También fueron sintetizadas benzosultamas oxigenadas de 7 miembros (245) por *O*-arilación de una *N*-(2-hidroxiethyl)-2-bromobencensulfonamida (244) en presencia de CuI y etilenglicol como ligando en DMF al igual que benzotiazepinas 1,1-dióxido (247) por reacción de Pauson-Khand de *N*-alil-2-etinilbencensulfonamidas (246).





Esquema 98

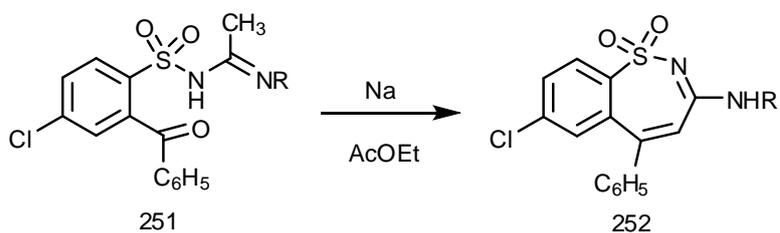
Bohme y Ziegler sintetizaron en 1974 ⁽²⁰⁹⁾ la 1-etoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzotiazepina 3,3-dióxido (250) por un camino que parte del 1-cloroisotiocromano (248) a través de una serie de reacciones que se muestran en el *Esquema 99*:



Esquema 99

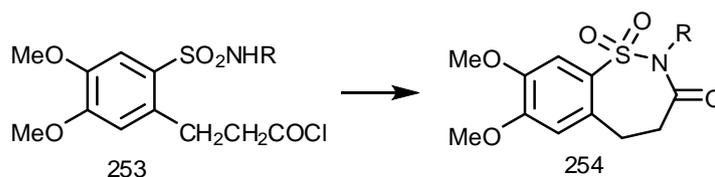
La 1,2-dihidro-3,2-benzotiazepina (249) fue oxidada y, sin aislar, el dióxido formado condujo al producto esperado con bajo rendimiento.

En 1968, Traverso ⁽²¹⁰⁾ reportó en una patente la preparación de 3-aminoalquil-5-fenil-7-cloro-1,2-benzotiazepinas 1,1-dióxido (252) por ciclización de 2-benzoil-4-clorofenilsulfonilacetamidas (251) por reacción con sodio en acetato de etilo.



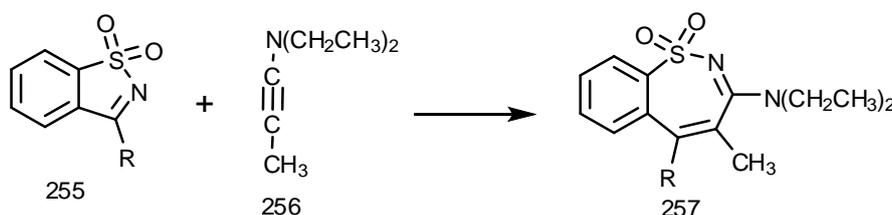
Esquema 100

También, 4,5-dihidro-7,8-dimetoxi-1,2-benzotiazepin-3-onas 1,1-dióxido *N*-sustituidas (254) fueron sintetizadas en 1976 por Catsoulacos ⁽²¹¹⁾ mediante una ciclización de bencensulfonamidas *o*-sustituidas del tipo 253.



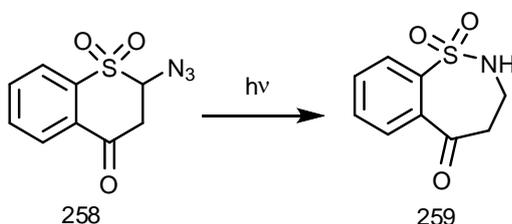
Esquema 101

El método de expansión de anillo para la síntesis de 1,2-benzotiazepinas fue utilizado por Abramovitch y colaboradores en 1976. ⁽²¹²⁾ En esta publicación se reportó la preparación de 3-dietilamino-4-metil-1,2-benzotiazepinas 1,1-dióxido 5-sustituidas (257) por cicloadición [2 + 2] de 1,2-benzotiazoles 1,1-dióxido 3-sustituidos (255) a 1-(dietilamino)propino (256) con expansión de anillo.



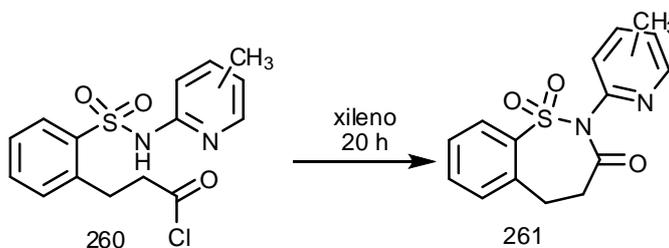
Esquema 102

También se utilizó la fotoquímica para la preparación de benzosultamas de 7 miembros en 1980 por Still y Leong, ⁽²¹³⁾ quienes sintetizaron 3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazepin-5(1H)-ona 1,1-dióxido (259) por fotólisis de 2-azido-1-tiocroman-4(1H)-ona 1,1-dióxido (258) en benceno o diclorometano.



Esquema 103

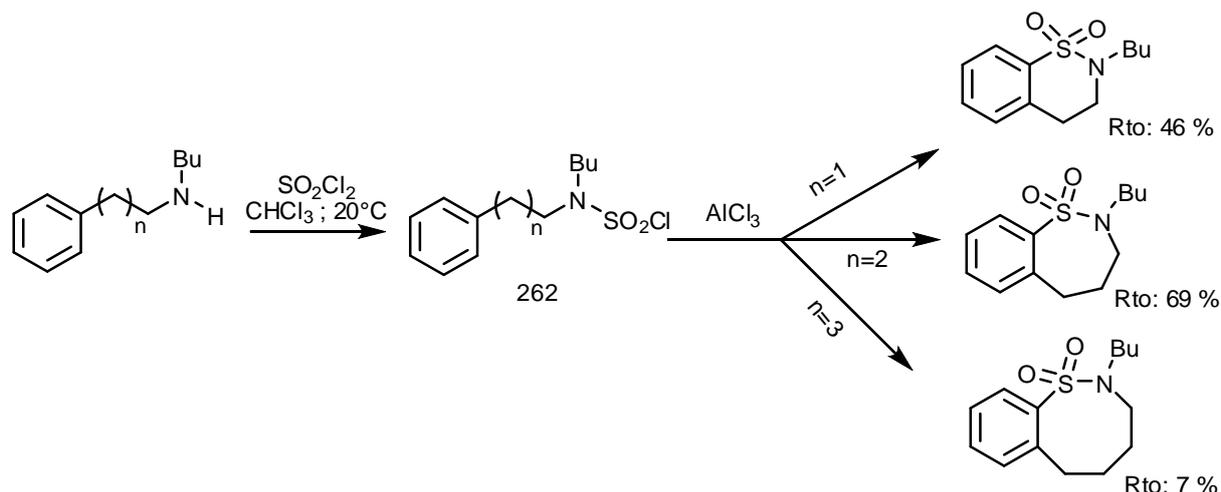
En 1980, Camoutsis y Catsoulacos ⁽²¹⁴⁾ sintetizaron *N*-piridil-4,5-dihidro-1,2-benzotiazepin-3(1H)-onas 1,1-dióxido (261) por calentamiento del cloruro de ácido 260 en xileno anhidro a reflujo por 20 h con rendimientos de 42 % (R=3- CH_3) y 71 % (R=5- CH_3).



Esquema 104

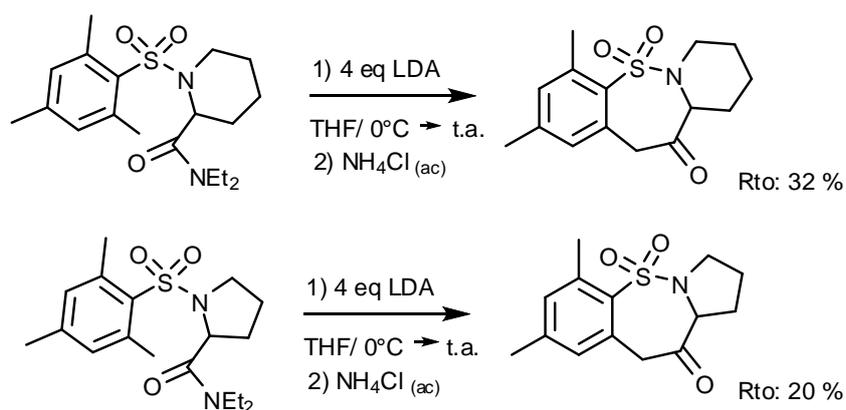
Introducción

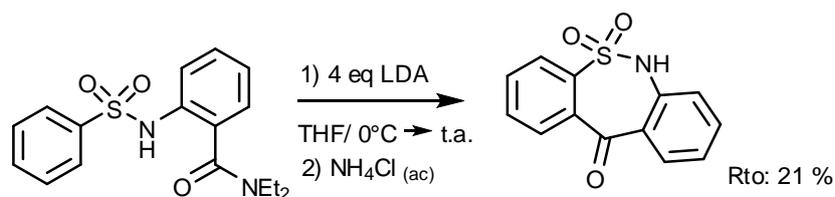
En el año 1992, Katritzky y colaboradores ⁽⁹⁴⁾ reportaron la síntesis de benzosultamas de 6, 7 y 8 miembros *via* ciclización de Friedel y Crafts de cloruros de ω -fenilalcanosulfamoilo (262) utilizando AlCl_3 en nitrobenceno. Por tratamiento de las correspondientes *N*-alquil-*N*-butilaminas con cloruro de sulfurilo en cloroformo a 20°C se obtuvieron los respectivos cloruros de sulfamoilo, los que se hicieron reaccionar con AlCl_3 en nitrobenceno para proporcionar las sultamas con buenos rendimientos para el caso de la benzotiazepina (69 %) y bajos para el caso de la benzotiazocina (7 %).



Esquema 105

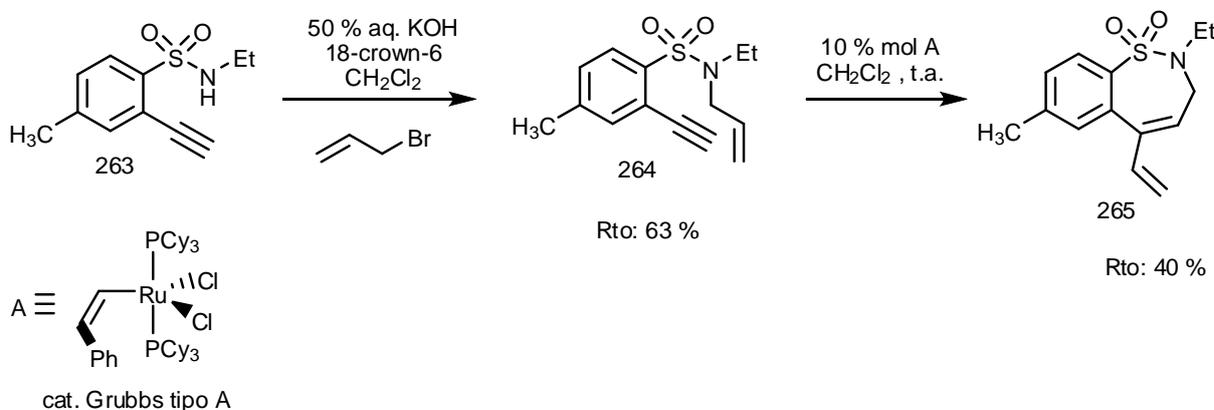
Snieckus, Bakker y colaboradores sintetizaron en 1997 benzotiazepinonas por un método que involucra una ciclización de un equivalente aniónico de Friedel-Crafts a partir de *N*-arilsulfonil amino amidas. ⁽¹⁸³⁾ Estos ejemplos se muestran en el *Esquema 106*. Las amino amidas fueron tratadas con exceso de LDA formando un anión de tipo bencílico (o anión fenilo para el caso de la *N*-sulfonilantranilamida) que produce luego un ataque nucleofílico al carbono carbonílico del grupo amida generando la ciclización y pérdida de dietilamina.





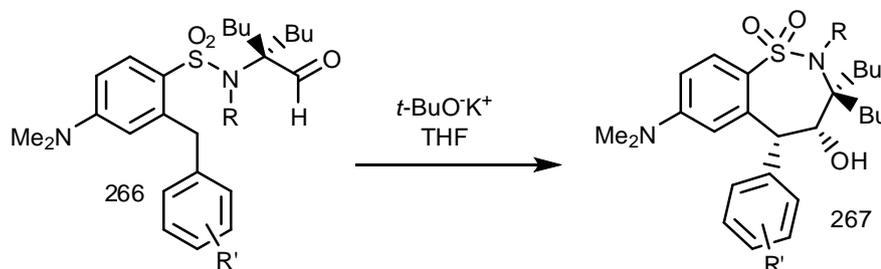
Esquema 106

En el año 2000, Snieckus y Lane ⁽¹³⁷⁾ llevaron a cabo una metátesis en-ino para obtener la benzotiazepina diénica 265. La alilación de la etinilsulfonamida 263 bajo catálisis de transferencia de fase produjo la en-ino sulfonamida 264; la metátesis con cierre de anillo (RCM) en condiciones standard y utilizando el catalizador de Grubbs de tipo A (utilizado para reacciones de RCM) ⁽²¹⁵⁾ proporcionó la dieno sultama con rendimientos moderados.



Esquema 107

En 2003, Tollefson, Reitz y colaboradores sintetizaron una novedosa clase de 1,2-benzotiazepinas inhibitoras de transporte de ácido biliar co-dependiente de sodio apical (ASBT). ⁽⁶⁹⁾ La síntesis de estas benzotiazepinas (267) se realizó en 8-9 pasos partiendo del cloruro de *p*-fluorbensulfonilo y donde en el paso final se produce la ciclización de una *N*-(2-formiletil)-2-bencil-4-dimetilaminobencensulfonamida (266) por tratamiento con *t*-butóxido de potasio *vía* adición aldólica.



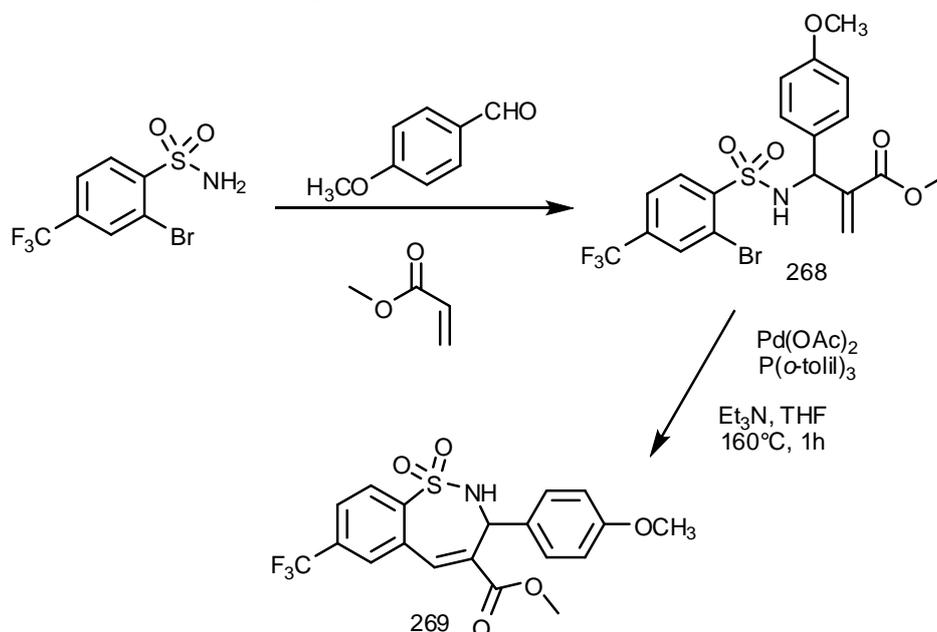
R = H, Me, CH₂Ph

R' = 3-NO₂; 3-NH₂; 3-OMe; 4-OMe;

4-OH; 3-(NHCOCH₂Cl); 3-(NHCO(CH₂)₄N⁺Et₃)Br⁻; etc

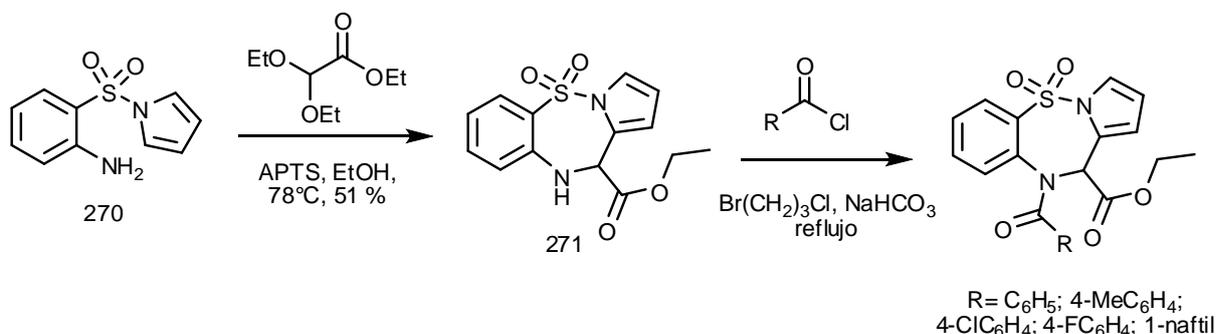
Esquema 108

En 2006, Vasudevan y colaboradores ⁽¹⁰⁵⁾ utilizaron la reacción de acoplamiento de Heck para la síntesis de 1,2-benzotiazepinas sultamas 3,4,7 trisustituidas. La sulfonamida 268, preparada a partir de una reacción de aza-Baylis-Hilman con 2-bromo-4-(trifluorometil)bencensulfonamida, 4-metoxibenzaldehído y acrilato de metilo, fue sometida a una reacción de acoplamiento de Heck intramolecular con 5 mol % Pd(OAc)₂, 2 mol % P(*o*-tolil)₃ y Et₃N en THF a 160°C por una hora para obtener la correspondiente sultama (269) con rendimiento moderado.



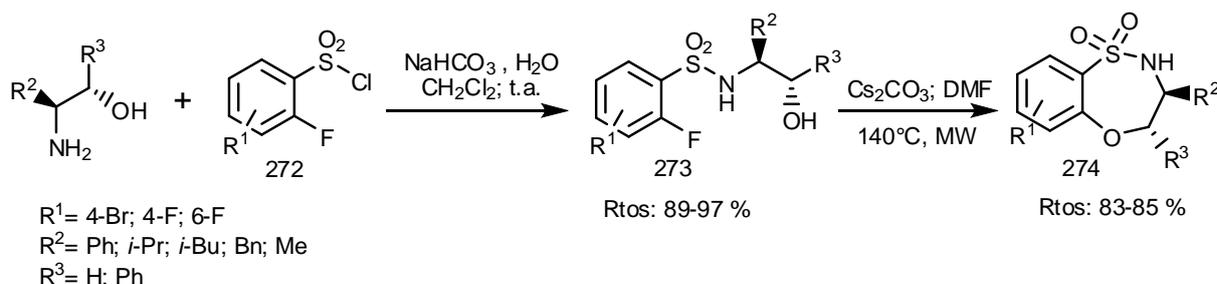
Esquema 109

Por otra parte, Silvestri y colaboradores ⁽⁵⁹⁾ sintetizaron en 2006 una serie de benzosultamas de 7 miembros *via* una ciclización de tipo Pictet-Spengler. La sultama tricíclica 271 fue preparada con 51 % de rendimiento *via* una condensación entre la sulfonamida 270 y 2,2-dietoxiacetato de etilo en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico (APTS) en alcohol absoluto a reflujo. La acilación de la sulfonamida con varios cloruros de acilo en presencia de NaHCO₃ a reflujo de 1-bromo-3-cloropropano produjo las respectivas amidas. Las pruebas biológicas realizadas sobre estos compuestos, también conocidos como PBTDS, mostraron que son una nueva clase de agente para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (LMC).



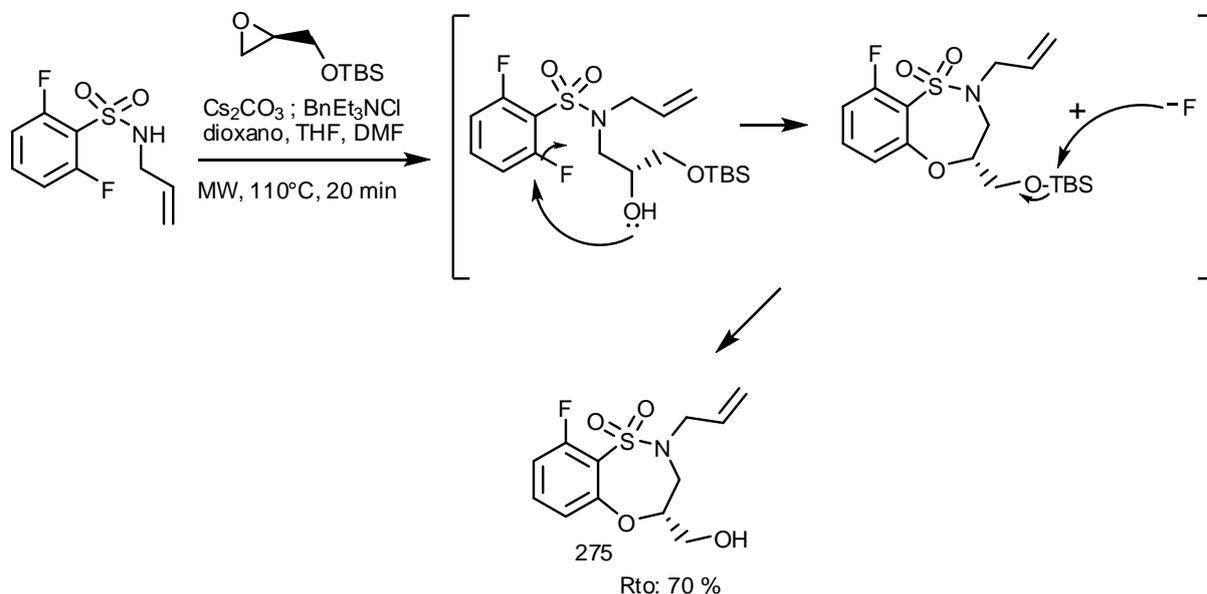
Esquema 110

Recientemente, Hanson, Organ y colaboradores estudiaron la síntesis de 1,5,2-benzotiazepinas 1,1-dióxido quirales por una ruta de *O*-arilación intramolecular en una SNA. ⁽²¹⁶⁾ La adición de cloruros de 2-fluorbencensulfonilo (272) a 1,2-diamino alcoholes en un sistema bifásico de CH₂Cl₂/H₂O en presencia de NaHCO₃ produjo las β-hidroxi-2-fluorbencensulfonamidas 273 con excelentes rendimientos. Estos productos fueron luego sometidos a radiación de microondas a 140°C por 30 min en DMF en presencia de Cs₂CO₃ para generar una variedad de benzotiazepinas 1,1-dióxido (274) con muy buenos rendimientos.



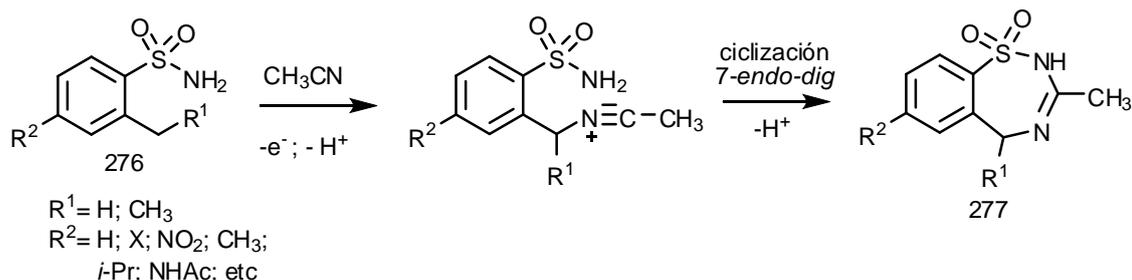
Esquema 111

Simultáneamente, estos autores describieron también otra ruta alternativa para la síntesis de estas benzotiazepinas 1,1-dióxido (275) *vía* un protocolo de reacción cascada formal [4+3]-epóxido. ⁽²¹⁷⁾ La apertura de anillo de epóxido seguida de ciclización intramolecular por SNA produjo estas sultamas con buen rendimiento (*Esquema 112*).



Esquema 112

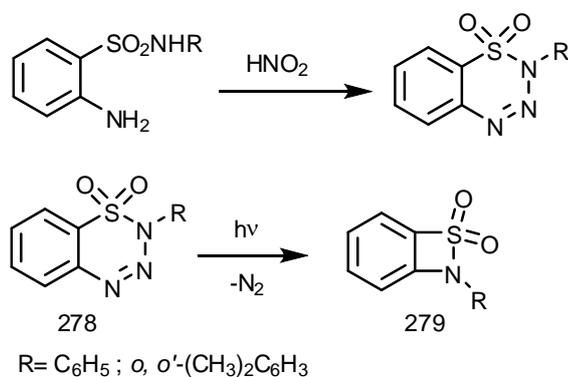
La electroquímica también se ha aplicado a la síntesis de sultamas en el año 1988 donde Palmisano y colaboradores ⁽²¹⁸⁾ prepararon 3-metil-2,5-dihidro-1,2,4-benzotiadiazepinas 1,1-dióxido (277) por heterociclización electroquímica (oxidación) *one-pot* de *o*-toluensulfonamidas (276) utilizando ánodo de Pt en CH₃CN.



Esquema 113

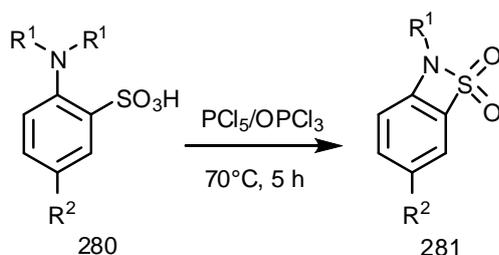
2.2.2.4. OTRAS BENZOSULTAMAS

Las sultamas más pequeñas, las 1,2-benzotiazete 1,1-dióxidos (benzosultamas de 4 miembros) (279) fueron preparadas inicialmente por Burgess en 1971⁽²¹⁹⁾ por fotólisis de 2-aryl-2*H*-1,2,3,4-benzotriazina 1,1-dióxidos (278) con eliminación de N_2 . El autor menciona la gran inestabilidad de estos compuestos aun a bajas temperaturas. La benzotriazina fue preparada por nitrosación de *o*-amino-*N*-arilbencensulfonamidas.



Esquema 114

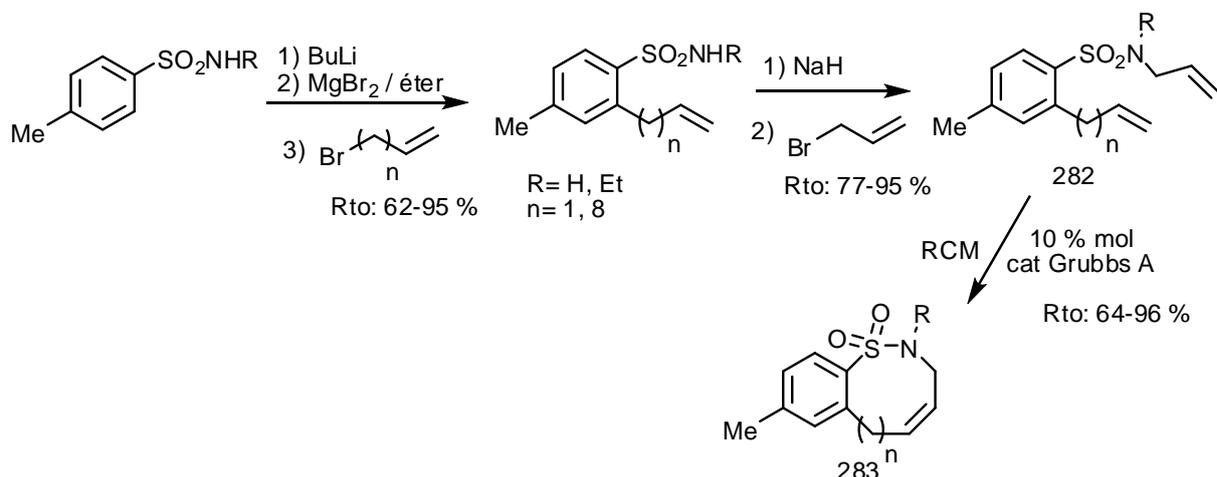
En 1998, Wu sintetizó estas benzosultamas por una ciclización demetilativa de ácidos 2-(dimetilamino)bencensulfónicos (280) promovida por la acción de reactivos clorantes.⁽²²⁰⁾ Los benzotiazetes formados (281) resultaron ser, al igual que los análogos de Burgess, muy reactivos e inestables frente a nucleófilos que produjeron la apertura del anillo de cuatro miembros con mucha facilidad. Los autores proponen dos mecanismos diferentes para estas reacciones.

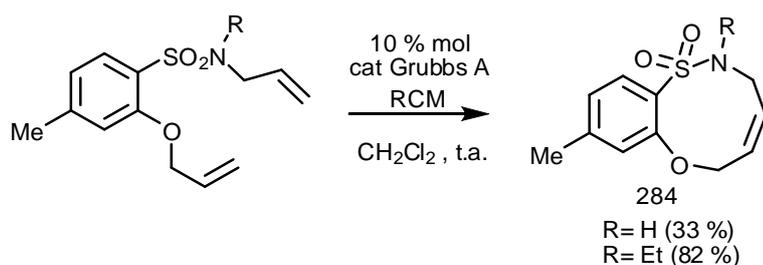


R¹ = CH₃; R² = H Rto: 61 %
 R¹ = CH₃; R² = CH₃ Rto: 49 %
 R¹ = H; R² = CH₃ Rto: 55 %

Esquema 115

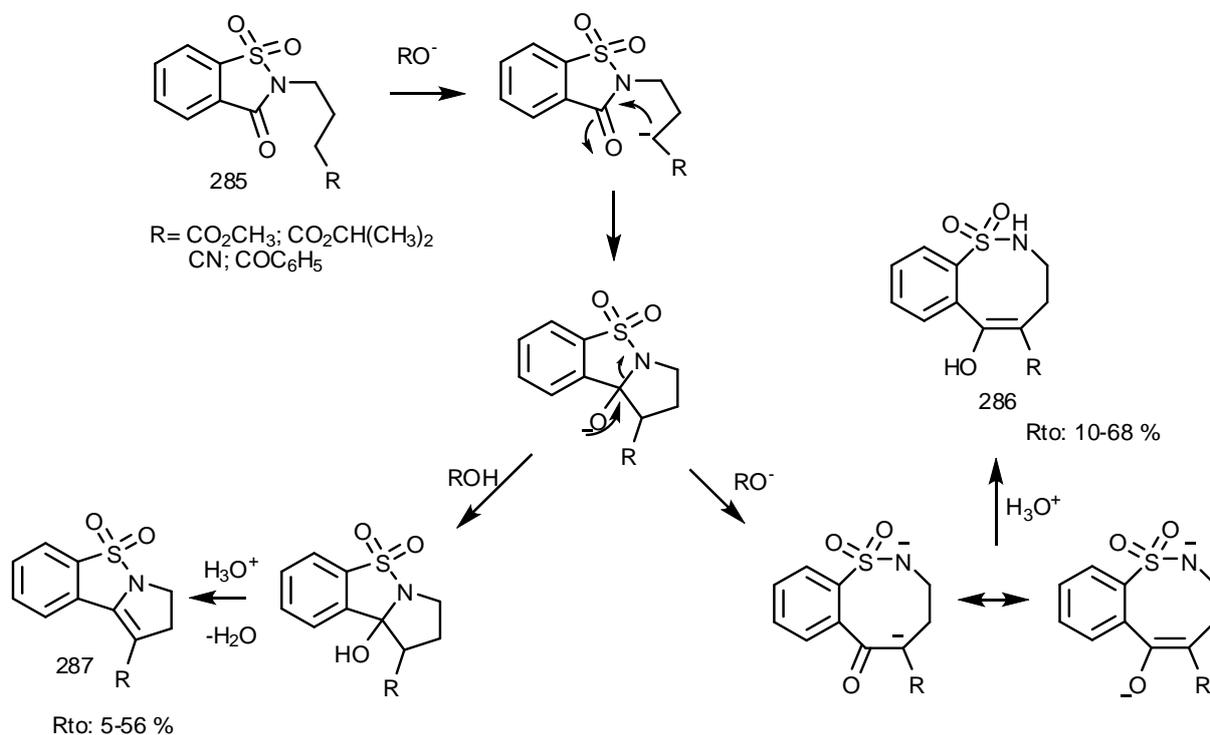
Con respecto a la síntesis de benzosulfamas de mayor tamaño, Snieckus y colaboradores utilizaron la técnica combinada de *orto* metalación dirigida (DoM) y metátesis con cierre de anillo (RCM) para sintetizar benzosulfamas con anillos de 8 o más miembros. ⁽¹³⁷⁾ Sometieron *p*-toluensulfonamidas a una transmetalación DoM-Mg y posterior reacción con bromuros de alquilo para producir una alquilación de las mismas. La alilación del átomo de nitrógeno producida por NaH seguido de bromuro de alilo condujo a la formación de las sulfonamidas 282 que al ser sometidas a una RCM utilizando el catalizador de Grubbs tipo A generaron las correspondientes sulfamas (283) con buenos rendimientos. Las de 8 miembros se obtuvieron con excelentes rendimientos (90-96 %) mientras que las de 15 miembros ($n = 8$, R = Et) se obtuvieron con buenos rendimientos (64 %) como una mezcla *cis-trans* determinada por ¹H-RMN. También fueron sintetizadas por este método, sulfamas oxigenadas (284) con modestos a buenos rendimientos.





Esquema 116

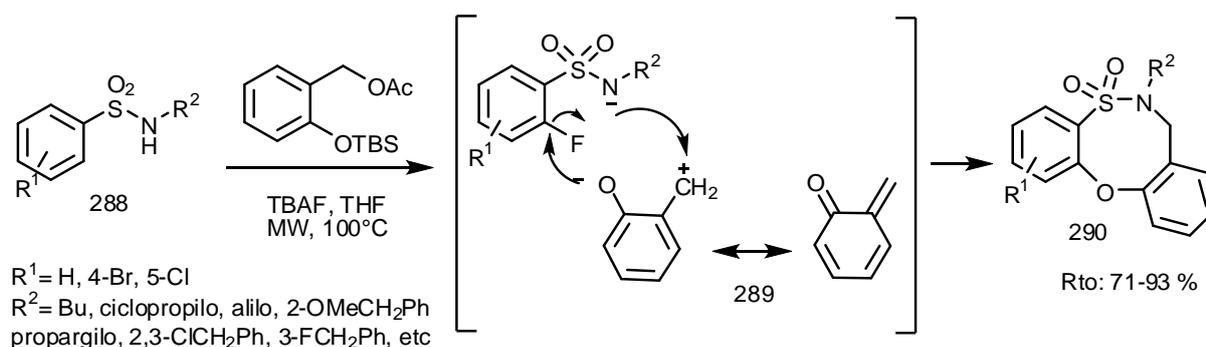
En 1995, Blanco y otros estudiaron la síntesis de 6-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazocinas 1,1-dióxido 5-sustituidas (286) a partir de reacciones inducidas por alcóxidos de sacarinas *N*-sustituidas (derivados de ácido γ -(2-sacarin)-butanoico, (285).⁽²²¹⁾ Al tratar las sacarinas 285 con *t*-butóxido de sodio o metóxido de sodio en DMSO o alcohol *t*-butílico por un tiempo de 25 o 30 minutos, se obtuvieron las correspondientes benzotiazocinas con rendimientos moderados. A partir de los líquidos madres de reacción se obtuvieron 2,3-dihidropirrolo[1,2-*b*]1,2-benzotiazoles 5,5-dióxido 1-sustituidos (287) en tiempos de reacción que fueron variables entre 10 horas a 3 días. El mecanismo de la reacción para la obtención de los productos se muestra en el *Esquema 117*. La presencia de tautomerismo ceto-enólico y la mayor abundancia del tautómero enol fue confirmada por métodos espectroscópicos para el caso de las benzotiazocinas.



Esquema 117

En 2010, el grupo de Hanson y Samarakoon sintetizaron 5,2,1-dibenzooxatiazocinas 2,2-dióxido por una ciclización [4+4] *one-pot* a través de la

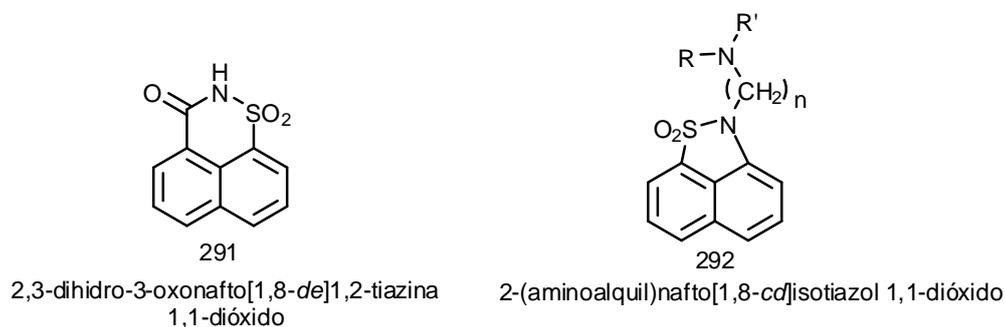
generación *in situ* de una metilenciclohexanona con estructura de *orto*-quinona. ⁽²²²⁾ El tratamiento de *o*-fluorbensensulfonamidas (288) con acetato de *o*-terbutildimetilsililoxibencilo en presencia de TBAF e irradiación de microondas produjo en primer lugar la estructura *o*-quinoide (289) por parte del acetato de *o*-sililoxibencilo que cicla en una reacción [4+4] con el anión de la sulfonamida. El producto formado es la correspondiente benzooxosultama de 8 miembros (290) con buenos rendimientos.



Esquema 118

2.2.3. SULTAMAS TRICÍCLICAS: NAFTOSULTAMAS

Las naftosultamas han sido en general muy poco desarrolladas y son escasos los ejemplos encontrados en literatura acerca de la síntesis de este tipo de compuestos con la excepción de la 2,3-dihidro-3-oxonafto[1,8-*de*]1,2-tiazina 1,1-dióxido (291) y la 2-(aminoalquil)nafto[1,8-*cd*]isotiazol 1,1-dióxido (292) que han sido estudiadas como antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT₂ ⁽²²³⁻²²⁴⁾ y 5-HT₇ ⁽²²⁵⁾.

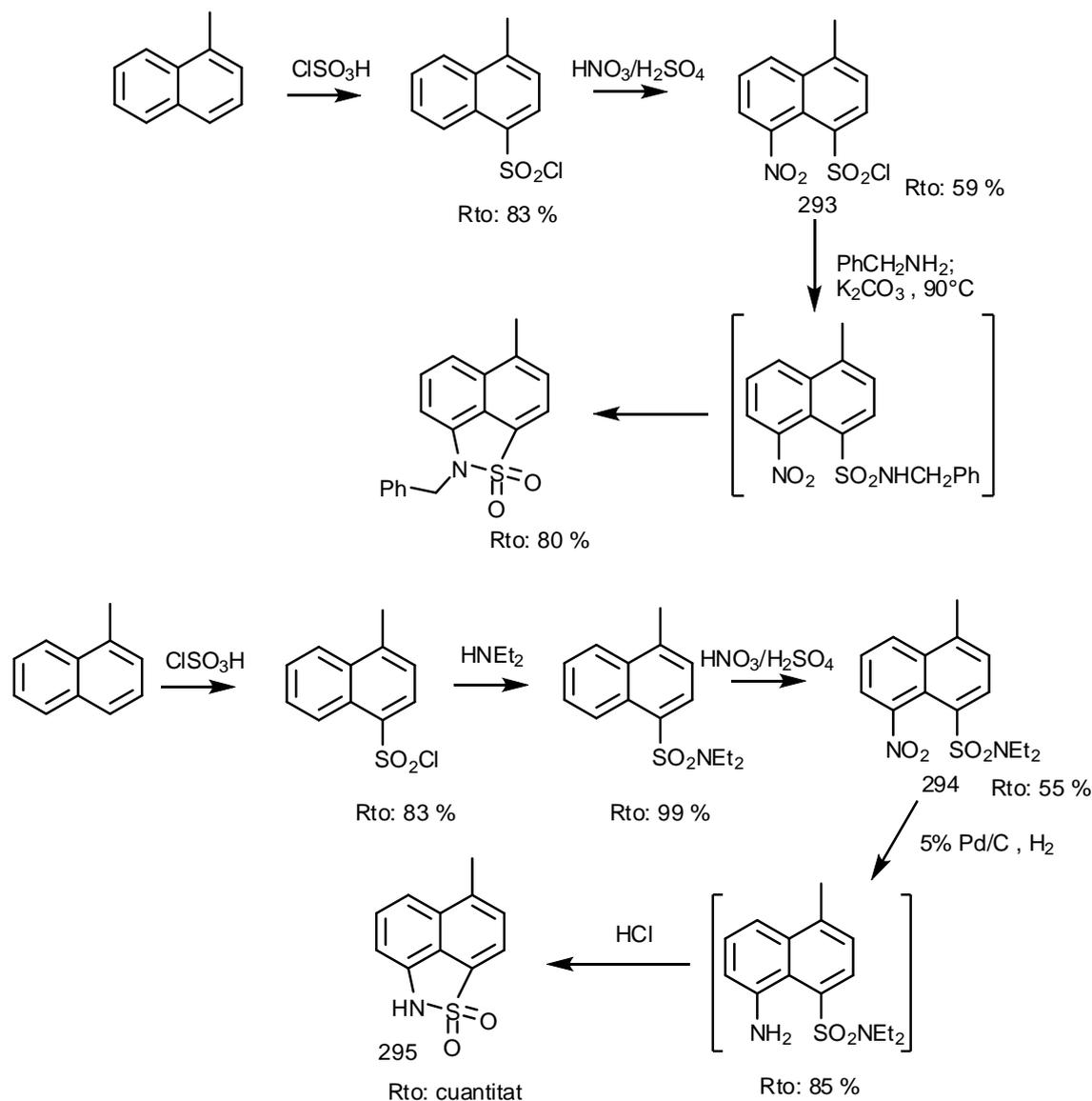


Kaufman y Zobel fueron los primeros en preparar la tiazina 292 en 1922. ⁽²²⁶⁾ Lombardino preparó esta sultama en 1971 ⁽¹²⁸⁾ por un método ya expuesto en página 40 al igual que la síntesis más difundida de la sultama 291.

Miller y colaboradores sintetizaron esta naftotiazina en el año 2000 por dos rutas diferentes. ⁽²²⁷⁾ En la primera, el anillo de sultama fue formado por adición

Introducción

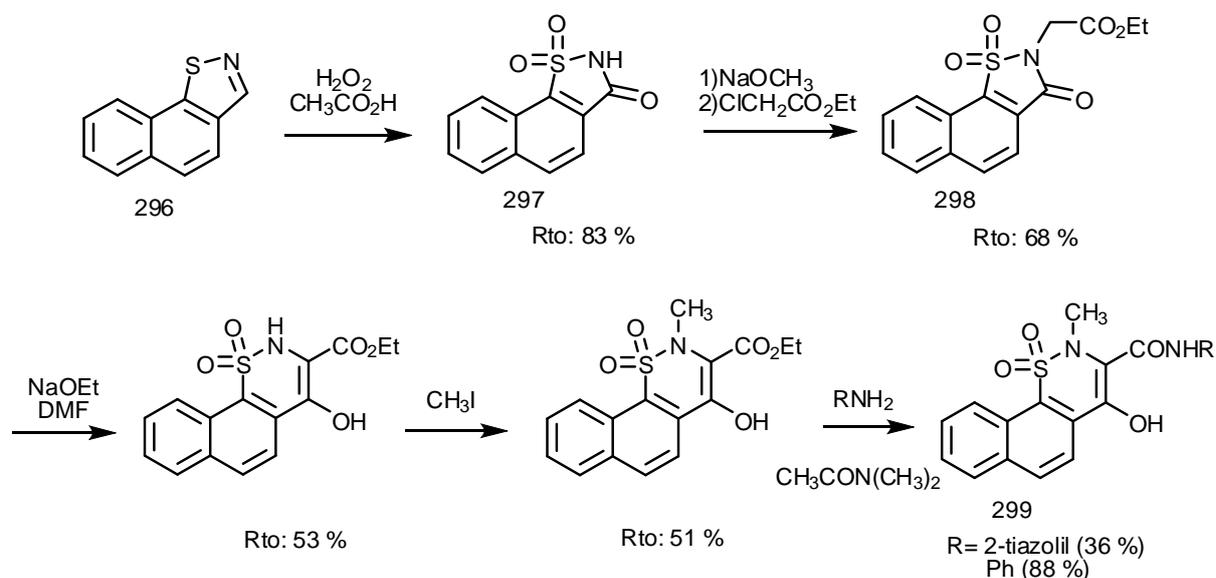
directa de amoníaco o bencilamina a cloruro de 4-metil-8-nitronaftalen-1-sulfonilo (293) para formar la correspondiente sulfonamida, que es ciclada en un paso posterior por calentamiento con carbonato de potasio. En una segunda ruta, la ciclización de la metilnitrosulfonamida (294) a la metilnaftosultama (295) fue llevada a cabo usando un secuencia *one-pot* de hidrogenación-ciclización. La reducción del nitroderivado a la amina se realizó con un rendimiento cuantitativo y la ciclización se produjo por tratamiento con HCl de la aminosulfonamida y calentamiento a reflujo por 3 h.



Esquema 119

Steiner sintetizó en 1978 nafto[2,1-*e*]1,2-tiazinas análogas a las drogas oxicam. (228) Estas naftotiazinas (299) fueron sintetizadas por apertura de anillo de naftoisotiazolinas sultamas (298) con etóxido de sodio en DMF de manera análoga a la apertura de benzisotiazolinas *S,S*-dióxido para formar benzotiazinas *S,S*-dióxido de

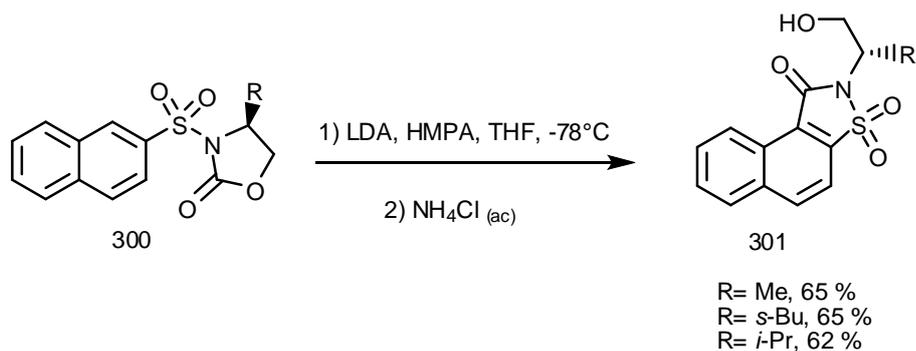
tipo oxicam. A su vez las 2,3-dihidro-3-oxonafto[2,1-*d*]isotiazolinas 1,1-dióxido (297) fueron sintetizadas a partir de la oxidación de nafto[2,1-*d*]isotiazol (296).



Esquema 120

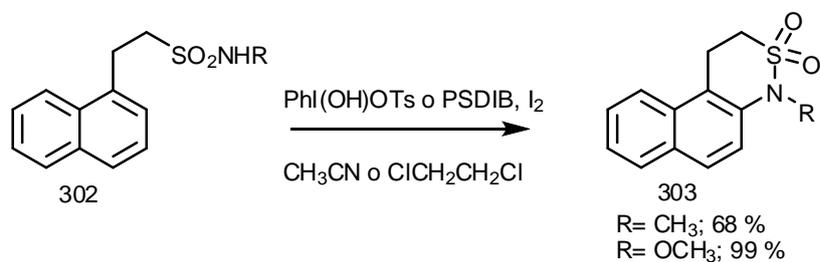
En una forma análoga, Trummlitz y colaboradores de los laboratorios Boehringer Ingelhem sintetizaron ese mismo tipo de naftosultamas en 1976. ⁽²²⁹⁾

Aliyenne y colaboradores reportaron un método efectivo para preparar una naftosultama quiral derivada de la sacarina a partir de *N*-(arilsulfonil)-oxazolidin-2-onas. ⁽²³⁰⁾ La oxazolidinona 300 fue tratada con 2 equivalentes de LDA en THF anhidro y HMPA a -78°C seguida de agregado de solución saturada de NH_4Cl para obtener las naftoisotiazolinonas 1,1-dióxido (301) enantioméricamente puras con buenos rendimientos (62-65 %). La reacción ocurre por una *o*-litiación al C1 del grupo naftilo y posterior ataque nucleofílico al carbono carbonílico de la oxazolidinona con apertura de anillo. La adición de HMPA resultó ser esencial para el éxito de esta preparación. Sin HMPA, o aun siendo reemplazado por TMEDA, el proceso de ciclización no se pudo lograr. Además aunque la *orto*-litiación puede ocurrir en el C1 o C3 del anillo de naftaleno, la ciclización probó que la *o*-litiación fue regioselectiva y la desprotonación ocurrió exclusivamente en el C1.



Esquema 121

Togo y colaboradores sintetizaron en el año 2000 y años subsiguientes, 1,2-dihidro-4*H*-nafto[2,1-*c*]3,4-tiazinas 3,3-dióxido (303) a partir de ciclización de 2-(1-naftil)etansulfonamidas (302) utilizando iodo organohipervalente. (65, 207-208)



Esquema 122

2.3 RESINAS DE INTERCAMBIO CATIONICO MACRORETICULARES FUERTEMENTE ÁCIDAS

Las resinas de intercambio catiónico consisten en una matriz de un polímero entrecruzado con grupos aniónicos que son los responsables de una carga negativa excedente. Esta carga negativa excedente es balanceada por cationes como contraiones que son libres de moverse en la superficie y pueden ser reemplazados por otros iones. En la mayoría de las aplicaciones donde se utilizan resinas de intercambio iónico como catalizadores, son los iones $-\text{SO}_3^-$ los que aportan la carga negativa y los contraiones, los protones. Estos protones son los responsables de la actividad catalítica. ⁽²³¹⁾

Las resinas de intercambio iónico han sido empleadas desde sus orígenes para variados fines, como separaciones cromatográficas, ⁽²³²⁾ extracción de productos naturales, ⁽²³³⁾ purificación de agua ⁽²³⁴⁾ y catálisis en diversos tipos de reacciones tanto en fase líquida como en fase gaseosa. ⁽²³⁵⁾

El uso de las mismas como agentes catalíticos en reacciones orgánicas se remonta al año 1918 cuando Rice y Osugi las emplearon para la inversión de la sacarosa. ⁽²³⁶⁾ El uso de estas resinas comenzó a tener una mayor aplicación después de la segunda guerra mundial donde muchos trabajos de esta primera época se deben a Farbernindustrie de Wolfen y Ludwigshafen, sin embargo las aplicaciones no fueron patentadas hasta comienzos de 1952. En los primeros años fueron muy utilizadas en la hidrólisis de ésteres de ácido acético, ⁽²³⁷⁾ en esterificaciones de ácidos carboxílicos con un gran número de alcoholes, ⁽²³⁸⁾ así como también en formación de acetales y condensaciones aldólicas. ⁽²³⁹⁾ Posteriormente se las utilizó para hidratación de olefinas ⁽²⁴⁰⁾ y en la eterificación de isobuteno con metanol para la preparación de metilterbutiléter, ⁽²⁴¹⁾ de gran aplicación como elevador de octanaje en naftas dando lugar a numerosas patentes comerciales en la industria petroquímica. También estas resinas han sido utilizadas en reacciones de alquilación y acilación sobre anillos aromáticos. ⁽²⁴²⁾ Lo mencionado, lo cual no abarca todas las aplicaciones, da lugar a un extenso campo de utilización de este tipo de catalizadores tanto en procesos de laboratorio como procesos industriales.

Los motivos por los que han sido ampliamente utilizadas podrían explicarse por las siguientes ventajas: simplicidad de las preparaciones en las que estas resinas son utilizadas, facilidad de separación de las mismas por filtrado y lavado con solvente y obtención de productos crudos con buen grado de pureza dada por la selectividad que habitualmente poseen y que genera por lo tanto un número menor de subproductos. ⁽²⁴³⁾ Otra de las ventajas que presentan es que su uso no genera desechos de reacción que deban ser destruidos, disminuyendo la contaminación ambiental así como los procesos de corrosión especialmente en procesos industriales. Por último puede mencionarse la ventaja de que pueden ser reutilizadas con una pérdida muy baja en su actividad.

Se han reportado numerosos artículos en la literatura acerca del uso y propiedades de estas resinas como catalizadores ácidos, entre ellos puede mencionarse los trabajos de Chakrabarti y Sharma, ^(231, 244) Olah, ⁽²⁴⁵⁾ y Sun. ⁽²⁴⁶⁾

Cómo se fabrica una resina

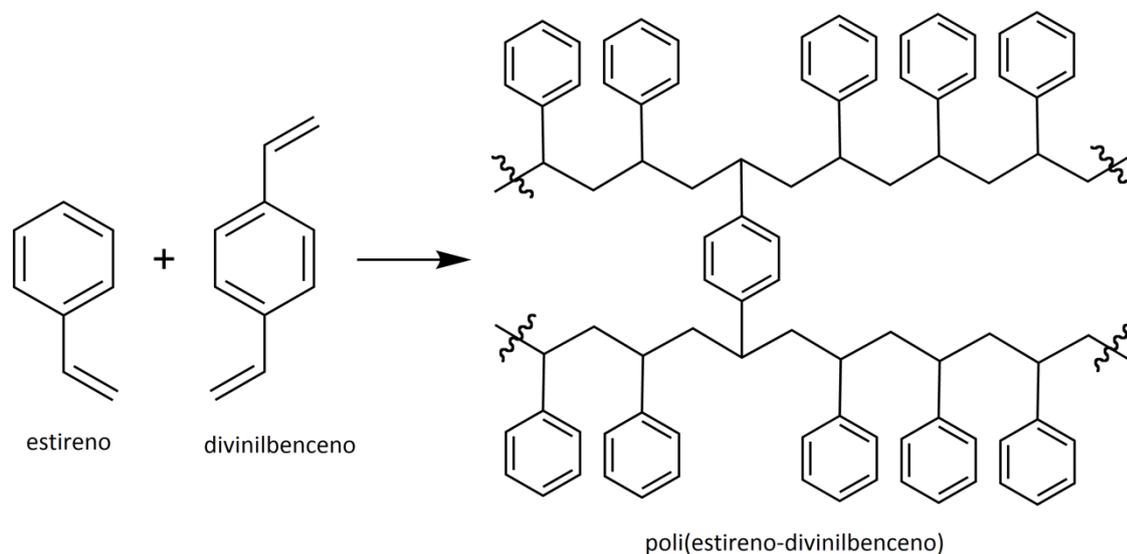
Antecedentes

Las primeras resinas utilizadas fueron obtenidas por condensación de fenoles sulfonados con formaldehído. ⁽²³⁵⁾ Posteriormente se prepararon por copolimerización entre dos monómeros formando una red tridimensional. Los monómeros más usados son el estireno y el divinilbenceno (DVB). En algunos casos se usan también acrilatos o metacrilatos en la copolimerización con el DVB.

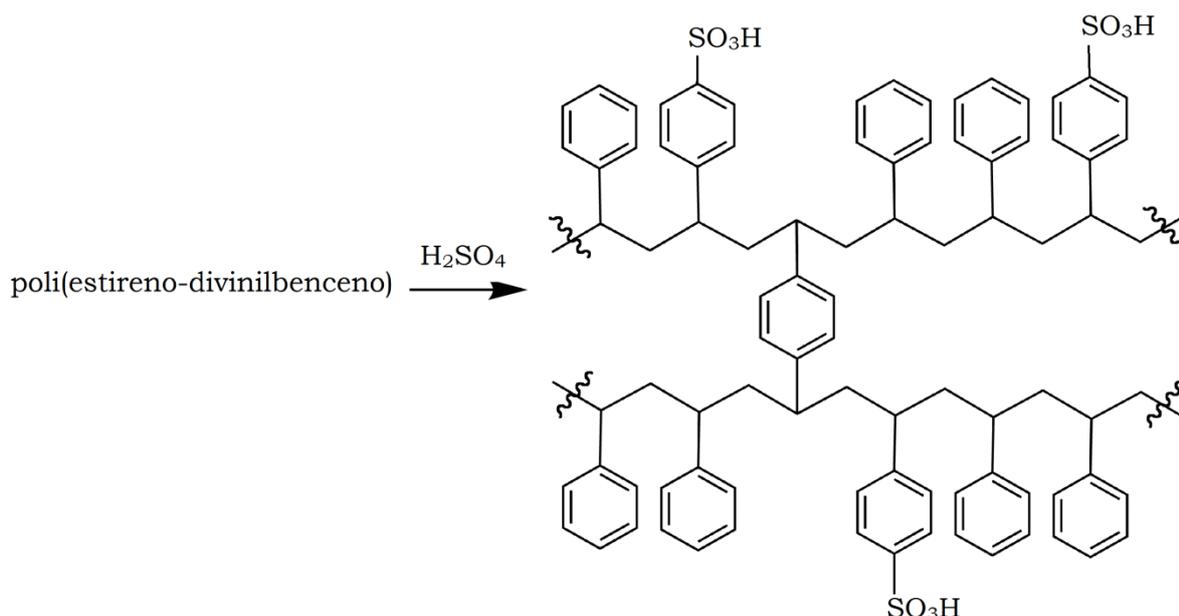
El estireno forma un polímero en dos dimensiones, lineal y soluble en solventes orgánicos y la copolimerización con el DVB produce el entrecruzamiento que une las cadenas y forma un polímero en tres dimensiones insoluble (*Esquema 123*).

En estos polímeros se introducen sobre los anillos bencénicos grupos que dan a la resina características que dividen a la misma en dos grandes grupos: *catiónicas o ácidas* y *aniónicas o básicas*, de acuerdo a las cargas negativas o positivas de los grupos, que generan afinidad por cargas positivas o negativas respectivamente.

A su vez, dentro de cada grupo pueden encontrarse dos subgrupos: *catiónicas fuertes*, citando como ejemplo aquellas que contienen grupos $-SO_3H$, que son preparadas por sulfonación en los anillos bencénicos (*Esquema 124*) y *catiónicas débiles* que contienen por ejemplo, grupos $-PO_3H_2$ o $-COOH$. De la misma manera se encuentran *aniónicas fuertes* y *aniónicas débiles*.



Esquema 123: copolimerización de estireno y divinilbenceno



Esquema 124: proceso de sulfonación del co-polímero estireno-DVB

Capacidad de una resina

La capacidad de intercambio iónico de una resina es la medida del contenido de sitios activos, o de la facilidad para tomar contraiones por unidad de volumen y se expresa como número de meq/g de resina seca. La capacidad teórica es el número de grupos funcionales por unidad de peso seco.

Expansión de una resina

Las resinas producidas en una primera generación, eran geles elásticos que en estado seco absorbían activamente agua u otros solventes polares. ⁽²⁴⁷⁾ Al producirse este efecto, la estructura del gel aumenta de volumen hasta que la tensión generada por la tensión de la red del polímero iguala el efecto osmótico.

Cuando estas resinas se introducen en un solvente orgánico polar, la expansión producida es mucho menor que en agua y utilizadas en solventes poco polares este fenómeno no se produce a menos que el solvente presente trazas de agua. Trabajando en condiciones anhidras, la resina comienza a actuar como un gel de permeación debido al tamaño del poro.

Además del solvente, el tamaño del poro en las resinas tipo gel depende del grado de entrecruzamiento producido por la copolimerización. Con un pequeño grado de entrecruzamiento los poros de la resina permiten el pasaje de las moléculas de los reactivos libremente y la reacción ocurre más rápidamente. En general, este tipo de resinas tiene un buen funcionamiento con un 2 % de DVB habiéndose encontrado que al aumentar ese valor, la actividad decrece significativamente. ⁽²⁴⁸⁾

Con el paso del tiempo, las necesidades de utilizar estas resinas en reacciones donde el solvente no fuera agua o solventes polares comenzó a ser un inconveniente

dado que el tamaño del poro, al no producirse la expansión por la acción del agua o los solvente polares, era inapropiado para la mayoría de las reacciones con sustancias orgánicas. Esto generó la necesidad de desarrollar un tipo de resinas más abiertas.

En las resinas macroreticulares, el mayor tamaño del poro no impide la difusión de las moléculas hacia los sitios activos de la resina, convirtiéndolas en indicadas para ser usadas en solventes orgánicos de mediana y baja polaridad. El porcentaje de DVB para una actividad óptima es del 8 %. ^(248, 249) De esta manera comenzó una nueva era en la historia de este tipo de catalizadores.

Las resinas macroporosas obtenidas a partir de co-polímeros de estireno y divinilbenceno tienen, a pesar de su amplio uso, una limitación que viene dada por la temperatura máxima de trabajo la cual no puede superar los 120°C, si bien existen excepciones en la literatura. ⁽²⁵⁰⁾ A temperaturas elevadas se produce despolimerización sobre todo en presencia de oxígeno. ⁽²⁴⁸⁾

Las resinas Amberlyst XN-1010

Las resinas utilizadas en este trabajo, las Amberlyst XN-1010 se encuentran dentro de la clasificación mencionada anteriormente, como resinas macroreticulares fuertemente ácidas conteniendo grupos ácido sulfónico. Las características son: ⁽²⁵¹⁾

- volumen del poro: 47 %
- capacidad de intercambio: 3,3 meq/g
- área superficial: 540 m²/g

Estas resinas han sido utilizadas en nuestro laboratorio en la síntesis de 3,4-dihidro-1*H*-2,3-benzotiazinas 2,2-dióxido por reacción de sulfonilamidometilación intramolecular de bencilsulfonamidas ⁽³⁷⁾ con resultados muy satisfactorios.