

Capítulo 3

Parte experimental

Materiales y equipos

Equipos utilizados

Los espectros de ^1H -RMN fueron registrados en soluciones de CDCl_3 , DMSO-d_6 o CD_3CN según el caso en un equipo Varian Mercury Plus 200 MHz o Bruker AC 300 MHz. Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón respecto del TMS. Las multiplicidades se expresan como singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuatriplete (q), multiplete (m) y doble doblete (dd). Las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz.

Los espectros de ^{13}C -RMN fueron medidos en equipos Varian Mercury Plus 200 (50 MHz) o en un Bruker AC 300 (75 MHz) en soluciones deuteradas de cloroformo, dimetilsulfóxido o acetonitrilo según el caso. Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón respecto del TMS.

Los espectros de RMN bidimensionales se registraron en los mismos equipos anteriormente citados y en los mismos solventes deuterados.

Los análisis elementales fueron realizados en el Institut für Organische Chemie de la Universidad de Stuttgart, Alemania.

Los espectros de masa fueron determinados en un Cromatógrafo de Gases HP 5890 Series II Plus con una columna HP5-MS (30 m x 0,25 mm x 5 μm) acoplado a un detector selectivo de masa HP 5972 A de impacto electrónico y utilizando H_2 como gas portador. Las determinaciones fueron realizadas inyectando la muestra disuelta en diclorometano (1 μL).

Los espectros infrarrojos fueron realizados en un espectrómetro FT-IR Jasco 4200 en dispersión de KBr.

Los puntos de fusión fueron determinados en capilares cerrados en un equipo Buchi-Tottoli y no fueron corregidos.

Para la cromatografía en capa delgada se emplearon cromatofolios de sílica gel Merck 60 F₂₅₄ con indicador de fluorescencia.

Las columnas cromatográficas fueron realizadas utilizando sílica gel Merck 70-230 mesh, Merck 230-400 mesh o Grace Davison 60-200 mesh según el caso.

Solventes y reactivos

Se utilizaron productos comerciales cuyo origen se indican a continuación, habiendo sido purificados de ser necesario, empleando técnicas generales de laboratorio. ⁽²⁵²⁾

- Acetato de etilo Anedra
- Acetona técnica Anedra
- Acetonitrilo Carlo Erba
- Acetonitrilo deuterado Aldrich
- Ácido clorhídrico 36 % Anedra
- Amberlyst XN-1010 Aldrich
- Amoníaco 30 % p/V en agua, Anal Quim

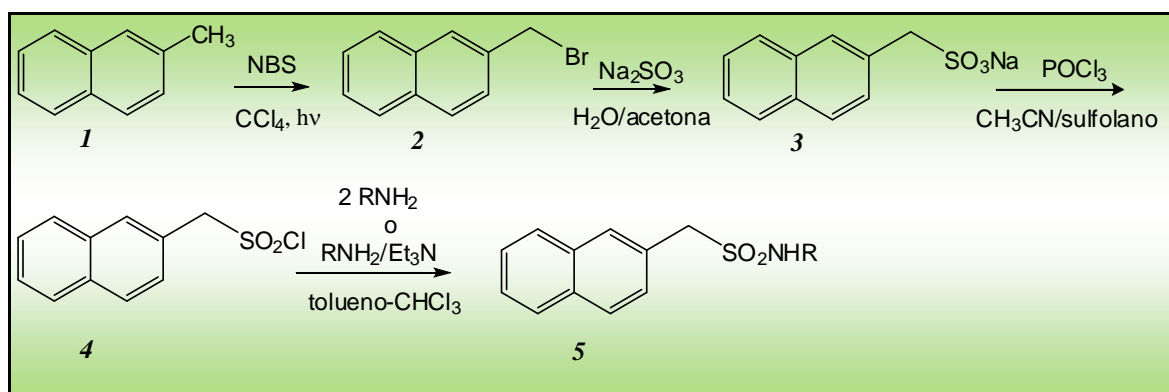
- Anilina *ReagentPlus*® 99 %, Sigma-Aldrich
- Bencilamina 98 % BDH
- Bicarbonato de sodio Anedra
- Bromo BDH
- *N*-bromosuccinimida *ReagentPlus*®, 99 % Aldrich
- *n*-Butilamina ≥99 % Aldrich
- Cianuro de potasio >95 % Fluka
- Ciclohexano de Petroquímica La Plata, destilado 80-81°C
- 4-Cloroanilina puris >99 % Fluka
- Cloroformo Anedra
- Cloroformo deuterado Aldrich
- Cloruro de calcio granulado Anedra
- Cloruro de tionilo Merck
- 1,2-Dicloroetano purum BDH secado y destilado desde P₂O₅.
- Diclorometano de Laboratorios Bagó, destilado 40-42°C
- Dimetilsulfóxido deuterado Aldrich
- Etanol 96 % Soria
- Éter dietílico Dorwil secado sobre sodio-benzofenona Fluka y destilado.
- Éter diisopropílico puris 99 % Carlo Erba
- Etilamina 97 % Aldrich
- Etilenglicol Merck
- 2-Feniletilamina 99 % Aldrich
- 4-Fluorbencilamina >98 % Fluka
- Hexano de Petroquímica La Plata, destilado 68-69°C
- Hidróxido de potasio Anedra
- Hidróxido de sodio Anedra
- Hidruro de aluminio y litio, polvo Reagent grade, 95 % Aldrich
- Iodo Anedra
- Isopropilamina 99 % Carlo Erba
- 2-Metilnaftaleno 97 % Fluka
- Metanol de Laboratorios Bagó, destilado 64-65°C
- Metilamina 33 % en etanol BDH
- Oxicloruro de fósforo *ReagentPlus*®, 99 % Aldrich
- Pentacloruro de fósforo 95 % Sigma-Aldrich
- Pentóxido de fósforo 99,9 % J. T. Baker
- Piridina Sintorgan
- *n*-Propilamina 98 % Aldrich
- Sulfato de magnesio anhidro, Anedra
- Sulfato de sodio anhidro, Anedra
- Sulfito de sodio anhidro purum >99 % Fluka
- Sulfolano 99 % Aldrich
- Tetracloruro de carbono Carlo Erba
- Tetrahidrofurano Carlo Erba secado sobre sodio-benzofenona Fluka y destilado
- Tolueno de Petroquímica La Plata, destilado 110-111°C.
- Trietilamina 99 % Sintorgan
- *s*-Trioxano >99 % Fluka

3.1. 2-NAFTILMETANSULFONAMIDAS

Las 2-naftilmetansulfonamidas utilizadas como sustratos en las reacciones de ciclización fueron obtenidas por adaptación de métodos descritos en la literatura. La ruta de reacción involucra la bromación del 2-metilnaftaleno, la formación de 2-naftilmetansulfonato de sodio por reacción con sulfito de sodio, su posterior transformación en cloruro de 2-naftilmetansulfonilo, el que finalmente reacciona con aminas primarias o amoníaco para dar las correspondientes 2-naftilmetansulfonamidas, todas ellas no descritas en literatura (*Esquema 125*).

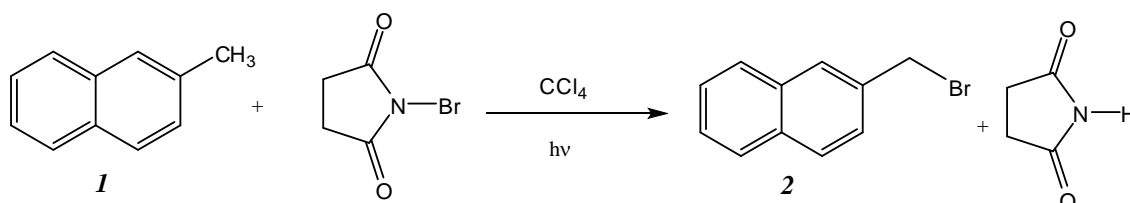
La ruta de síntesis fue la siguiente:

Esquema 125: Ruta de síntesis de 2-naftilmetansulfonamidas



3.1.1. PREPARACIÓN DE MATERIAS PRIMAS E INTERMEDIOS DE REACCIÓN

Preparación de 2-bromometilnaftaleno (2)

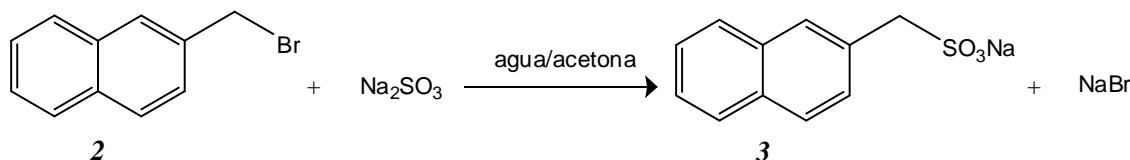


Este compuesto se preparó adaptando un método extensamente utilizado en este laboratorio. ⁽²⁵³⁾ En un balón de 500 ml se disolvieron 25,0 g (175 mmol) de 2-metilnaftaleno en 300 ml de CCl₄ y se colocaron 32,2 g (185 mmol) de NBS. La mezcla se agitó magnéticamente irradiándose con luz de lámpara de tungsteno de 200 W a una temperatura de 70°C por un tiempo de 4 h, momento en el que se observó la

desaparición total de la NBS en el fondo del balón. Se enfrió la mezcla, se filtró la succinimida con embudo de vidrio sinterizado y se lavó ésta con CCl_4 (3 x 50 ml). Posteriormente se eliminó el solvente por destilación simple, obteniéndose un sólido remanente de color pardo. El sólido se disolvió en 120 ml de tolueno y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 al 5% (1 x 30 ml) y agua (1 x 30 ml). Se secó sobre MgSO_4 , se evaporó el solvente y se llevó a peso constante en bomba de vacío. Se obtuvo el sólido crudo que pesó 38,2 g. La identidad del producto se confirmó por CG-EM.

Este sólido, de bajo punto de fusión, si bien mostraba la presencia de algo de reactivo por análisis de CCD de sílica gel (ciclohexano) no se purificó ya que los intentos de purificación por destilación fraccionada provocaban la descomposición del producto. Debido a esto, el crudo fue usado directamente en la preparación del producto siguiente.

Preparación de 2-naftilmetansulfonato de sodio (3)



Este producto fue obtenido según bibliografía ⁽²⁵⁴⁾. En un balón de 100 ml se colocaron 5,0 g de 2-bromometilnaftaleno crudo disueltos en 42 ml de acetona. Se agregó una solución de 3,1 g de sulfito de sodio anhidro en 10 ml de agua y se calentó a reflujo con agitación magnética, observándose la gradual aparición de sólido blanco. Se continuó la reacción por un total de 12 h. La mitad de volumen de la acetona añadida se eliminó en evaporador rotativo y el sólido se filtró en embudo Buchner, se lavó con agua (2 x 5 ml) para eliminar sales inorgánicas y luego con diclorometano (2 x 5 ml) para eliminar reactivo que no haya reaccionado (el 2-naftilmetansulfonato de sodio es insoluble en diclorometano y muy poco soluble en agua). El sólido se secó en tambor de vacío (3,9 g. **Rto: 70 %**, Rto lit: 73 %).

Preparación de Cloruro de 2-naftilmetansulfonilo (4)

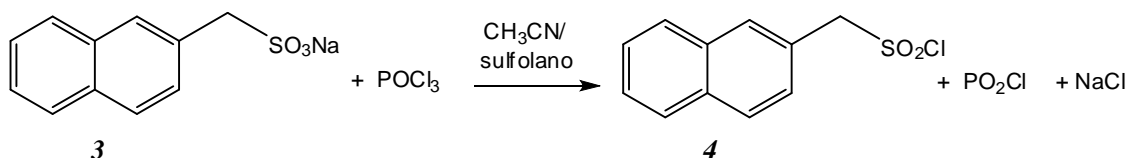
Se ensayó la síntesis de este compuesto empleando dos agentes halogenantes, pentacloruro de fósforo y oxiclorigenante de fósforo. A continuación se describen ambos ensayos.

Ensayo utilizando pentacloruro de fósforo

Se intentó sintetizar el cloruro de 2-naftilmetansulfonilo utilizando pentacloruro de fósforo como reactivo comúnmente usado en la literatura para la preparación de cloruros de sulfonilo. (35, 39)

En un tubo de reacción se colocaron 1,2 g (5 mmol) de 2-naftilmetansulfonato de sodio y se agregaron con agitación, 1,2 g (5,7 mmol) de PCl_5 . Se mezclaron ambos sólidos, se adosó un refrigerante conectado a una trampa para gases y se calentó a 85-90°C agitando magnéticamente. Luego de unos minutos de calentamiento comenzó a formarse una fase líquida y la mezcla empezó a adquirir un color pardo. Se dejó reaccionar con agitación por un total de 4 h, se llevó a temperatura ambiente y se volcó la mezcla sobre 6 g de hielo molido, precipitando un sólido pardo. Se agregaron 20 ml de cloroformo para disolver el sólido, se separó la fase orgánica, se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El análisis por CCD sobre sílica utilizando ciclohexano como solvente de desarrollo, mostró la presencia de numerosas manchas con poca diferencia de R_f entre ellas. Se evaporó el solvente orgánico en evaporador rotativo y se obtuvieron 547 mg de un sólido color pardo. La mezcla se separó por cromatografía en columna de sílica gel (230-400 mesh, utilizando 40 veces el peso de la muestra) eluyendo con ciclohexano y luego con mezclas ciclohexano/ CH_2Cl_2 9:1 y 8:2. La fracción principal fue el primer eluato, que pesó 303 mg (pf= 43-46°C), seguido de fracciones de poca masa. Se recrystalizó desde hexano (pf=46-47°C) y el producto se analizó por RMN de ^1H , ^{13}C y CG-masas, identificándolo como 2-clorometilnaftaleno (pf lit =47°C) (255).

Ensayo utilizando oxiclorigenato de fósforo en una mezcla sulfolano-acetonitrilo



Esta técnica fue adaptada de la bibliografía. (254, 256) En un balón de 25 ml se suspendieron 2,440 g (10 mmol) de 2-naftilmetansulfonato de sodio en una mezcla de 4 ml de acetonitrilo seco y 4 ml de sulfolano. Se agitó magnéticamente y se agregaron 4,20 ml de oxiclorigenato de fósforo (45 mmol) calentándose la mezcla a 55°C. Lentamente la mezcla fue adquiriendo un color verde y disminuyendo su viscosidad. Se dejó la mezcla reaccionando por un tiempo de 6 h luego del cual se dejó enfriar primero a temperatura ambiente, luego a 4-5°C y se volcó sobre 50 ml de agua helada. Precipitó un sólido color verde que se filtró en Buchner y se disolvió en 25 ml de diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua (3 x 15 ml) hasta pH neutro y se secó sobre MgSO_4 , se evaporó el solvente y se secó en tambor de vacío a temperatura ambiente. Se obtuvo un sólido color amarillo claro (1,645 g) que se purificó por cristalización de una mezcla hexano-acetato de etilo 8:2. Pf= 99-101°C. El sólido fue identificado como cloruro de 2-naftilmetansulfonilo por RMN de ^1H y ^{13}C . **Rto= 68%** (la bibliografía no aporta datos de pf ni de rendimiento).

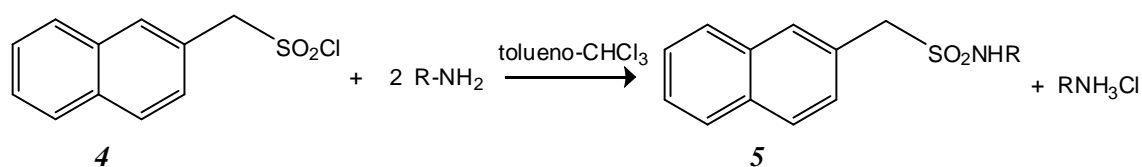
3.1.2. PREPARACIÓN DE 2-NAFTILMETANSULFONAMIDAS (5)

Estos compuestos fueron obtenidos por reacción del cloruro de 2-naftilmetansulfonilo con amoníaco acuoso concentrado o una solución de la amina en una mezcla de tolueno y cloroformo adaptando la técnica según bibliografía.⁽³⁶⁾

Se utilizaron dos técnicas generales según la amina utilizada:

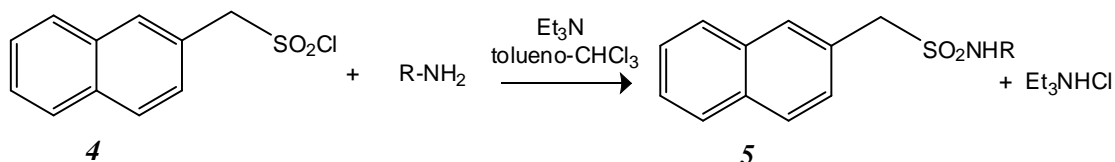
Técnica a: sobre una solución de 20 mmol de la amina, disuelta en una mezcla tolueno-cloroformo contenida en un balón y enfriada sobre agua/hielo se dejó caer desde ampolla de compensación una solución de 10 mmoles de cloruro de 2-naftilmetansulfonilo (o 0,5 equiv del mismo por equiv de amina) disueltos en una mezcla de tolueno-cloroformo, en forma lenta y con agitación magnética en un tiempo de 20-30 minutos. Luego del agregado se siguió agitando a una temperatura de 40°C por tiempos que variaron entre 12 y 24 h controlando la desaparición del reactivo por cromatografía en capa delgada de sílica gel (CH_2Cl_2 , $R_f_{\text{reactivo}}=0,90$) y revelando con luz UV.

Esta técnica fue utilizada cuando se trabajó con una amina de bajo costo lo que permitió utilizarla para formar el clorhidrato correspondiente.



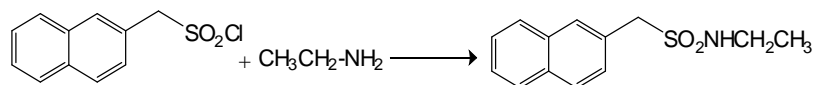
Técnica b: sobre una solución de 10 mmol de la amina y 10 mmol de trietilamina, disueltas en una mezcla tolueno-cloroformo contenida en un balón y enfriada sobre agua/hielo se dejó caer desde ampolla de compensación una solución de 10 mmoles de cloruro de 2-naftilmetansulfonilo (o 1 equiv del mismo por equiv de amina) disueltos en una mezcla de tolueno-cloroformo, en forma lenta y con agitación magnética en un tiempo de 20-30 minutos. Luego del agregado se siguió agitando a una temperatura de 40°C por tiempos que variaron entre 12 y 24 h controlando la desaparición del reactivo por CCD (CH_2Cl_2 , $R_f_{\text{reactivo}}=0,90$) y revelando con luz UV.

Esta técnica se utilizó principalmente con las aminas que, por su costo o disponibilidad, no fueron usadas como base reemplazándose las por trietilamina.



A continuación se describen los distintos caminos de síntesis para las 2-naftilmetansulfonamidas (5) al igual que la forma de purificación.

Preparación de N-etil-2-naftilmetansulfonamida (5a)



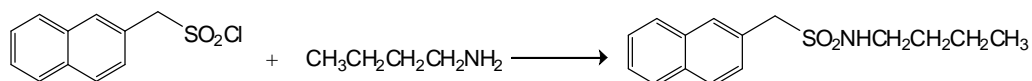
Para la síntesis de esta sulfonamida se utilizó la técnica *a* y se operó de la siguiente forma: en un balón de 50 ml se colocaron 1,60 ml de una solución de etilamina en tolueno al 20% (7,1 mmol de amina), se enfrió en baño de agua/hielo y se agregaron con agitación desde ampolla de compensación 800 mg del cloruro de 2-naftilmetansulfonilo (3,2 mmol) disueltos en una mezcla de 8 ml de tolueno y 7 ml de cloroformo. Se dejó agitando por 4 h a temperatura ambiente y posteriormente a 40°C por 24 h. Se observó luego de ese tiempo, un sólido gelatinoso de color blanco que se separó por centrifugación (cloruro de etilamonio). Este sólido se extrajo con una mezcla 50% V/V de tolueno/cloroformo (3 x 5 ml) centrifugando y separando cada vez con pipeta Pasteur. Se reunieron los extractos orgánicos con la fase orgánica original, se lavó con HCl 5% (1 x 5 ml, reacción ácida al papel indicador universal) y luego con porciones de 5 ml de agua hasta pH neutro. Se secó sobre MgSO₄, se evaporó el solvente y se llevó a peso constante obteniéndose un sólido blanco que pesó 525 mg, el que se purificó por cristalización de metanol hasta pf constante, (pf= 125,5-126°C). **Rto= 64 %**. El sólido fue identificado como N-etil-2-naftilmetansulfonamida.

Datos analíticos

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.91 – 7.78 (m, 4H, **H naftilo**), 7.57 – 7.45 (m, 3H, **H naftilo**), 4.36 (s, 2H, **CH₂SO₂NH**), 4.27 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, **SO₂NH**), 3.10 – 2.94 (m, 2H, **CH₂CH₃**), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, **CH₂CH₃**).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 133.40, 133.33, 130.33, 128.80, 128.18, 128.05, 127.97, 127.10, 126.93, 126.79, 59.05, 39.01, 16.09.

Preparación de N-butil-2-naftilmetansulfonamida (5b)



Siguiendo la técnica *a*, en un balón de 125 ml y enfriados en baño de agua helada, se colocaron 2 ml de butilamina (20 mmol) disueltas en 25 ml de tolueno y se agregaron con agitación magnética desde ampolla de compensación 2,404 g de cloruro de 2-naftilmetansulfonilo (10 mmol) disueltos en una mezcla de 25 ml de tolueno y 30 ml de cloroformo en un tiempo de 45 minutos. Se continuó agitando por 13 h hasta que el control por CCD reveló la ausencia de reactivo. Se observó una solución

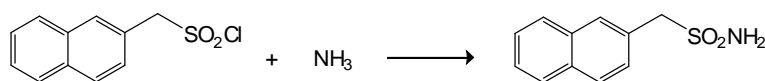
límpida. El solvente se evaporó en evaporador rotativo, se disolvió el sólido en 50 ml de diclorometano y se lavó sucesivamente con 25 ml de HCl al 5 % y porciones de 25 ml de agua hasta neutralidad. Se secó sobre MgSO₄, se evaporó el solvente en evaporador rotativo y se llevó a peso constante en tambor de vacío (1 torr, temperatura ambiente) obteniéndose un sólido blanco que pesó 2,014 g. Se recristalizó de AcOEt hasta pf constante, (pf= 131-132°C). **Rto= 65 %**. El sólido fue identificado como *N*-butil-2-naftilmetansulfonamida

Datos analíticos

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.90 – 7.82 (m, 4H, **H naftilo**), 7.57 – 7.46 (m, 3H, **H naftilo**), 4.37 (s ancho, 3H, **CH₂SO₂NH**), 2.99 (dd, *J* = 6.4 Hz, 6.7 Hz, 2H, **NHCH₂**), 1.54 – 1.35 (m, 2H, **NHCH₂CH₂**), 1.35 – 1.17 (m, 2H, **NHCH₂CH₂CH₂**), 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **NHCH₂CH₂CH₂CH₃**).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 133.42, 133.34, 130.31, 128.77, 128.15, 128.04, 127.95, 127.15, 126.89, 126.76, 58.99, 43.68, 32.54, 19.85, 13.77.

Preparación de 2-naftilmetansulfonamida (5c)



Se adaptó la técnica *a* para esta preparación: en un balón de 125 ml se emulsionaron, con agitación magnética, 4 ml de solución concentrada de NH₃ en agua (30 % p/V, 70 mmol NH₃) en 25 ml de tolueno. Se enfrió en baño de hielo-agua y desde ampolla de compensación se agregaron 2,404 g (10 mmol) de cloruro de 2-naftilmetansulfonilo disuelto en una mezcla de 25 ml de tolueno y 30 ml de CHCl₃ en un tiempo de 40 minutos. Se continuó la agitación a 40°C durante 13 h momento en el cual el análisis por CCD reveló la ausencia del reactivo, observándose la formación de un sólido blanco en pequeña proporción en el fondo del balón.

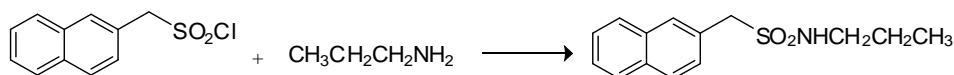
El solvente se evaporó a sequedad y el residuo se lavó con HCl al 5%, centrifugando y separando el líquido sobrenadante y finalmente con agua hasta neutralidad. El sólido se disolvió en AcOEt, se secó y evaporó el solvente en evaporador rotativo y luego se llevó a peso constante en tambor de vacío (1 torr, temperatura ambiente) obteniéndose un sólido blanco que pesó 1,591 g. Este sólido se purificó por cristalización de metanol hasta pf constante (pf= 147,5-148,5°C). **Rto: 58 %**. El sólido se identificó como 2-naftilmetansulfonamida.

Datos analíticos

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.97 – 7.86 (m, 4H, **H naftilo**), 7.57 – 7.47 (m, 3H, **H naftilo**), 6.91 (s, 2H, **NH₂**), 4.45 (s, 2H, **CH₂SO₂NH₂**).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 133.22, 132.95, 130.29, 129.07, 128.95, 128.25, 128.14, 127.98, 126.71, 60.82.

Preparación de *N*-propil-2-naftilmetansulfonamida (5d)



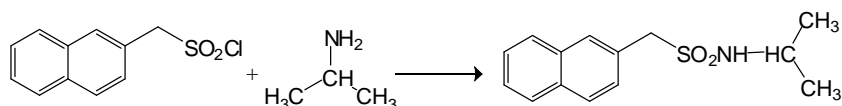
Empleando la técnica *a*, en un balón de 100 ml se disolvieron con agitación magnética 0,60 ml (14 mmol) de *n*-propilamina en 17 ml de tolueno. Se enfrió en baño de hielo-agua y desde ampolla de compensación se agregaron 1,650 g del cloruro de 2-naftilmetansulfonilo disuelto en una mezcla de 17 ml de tolueno y 22 ml de CHCl_3 , en un tiempo de 20 minutos. Se continuó con la agitación por 16 h más momento en el cual el análisis por CCD evidenció la presencia de dos manchas, una coincidente con la del reactivo y otra de menor R_f que éste. El solvente se evaporó a sequedad en evaporador rotativo y el sólido remanente se lavó con HCl al 5 % (2 x 10 ml) y agua hasta neutralidad, centrifugando y separando el líquido sobrenadante cada vez. El sólido se disolvió en diclorometano, se secó con MgSO_4 , se evaporó el solvente en evaporador rotativo llevándose luego a peso constante en pistola de vacío (1 torr, temperatura ambiente). Se obtuvo un sólido blanco que pesó 1,226 g que se separó por columna cromatográfica utilizando sílica gel (230-400 mesh, 20 veces el peso) y eluyendo con diclorometano. La fracción principal que correspondió a la mancha de menor R_f proporcionó un sólido blanco que pesó 0,905 g y que se recrystalizó desde AcOEt hasta pf constante ($pf = 135,5-136^\circ\text{C}$). **Rto: 51 %**. El sólido se identificó como *N*-propil-2-naftilmetansulfonamida.

Datos analíticos

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 7.88 – 7.79 (m, 4H, **H naftilo**), 7.63 – 7.39 (m, 3H, **H naftilo**), 4.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, SO_2NH), 4.34 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}$), 2.93 (td, $J = 7.0$ Hz, 6.2 Hz, 2H, NHCH_2), 1.58 – 1.37 (m, 2H, NHCH_2CH_2), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 133.41, 133.32, 130.34, 128.76, 128.17, 128.07, 127.97, 127.14, 126.90, 126.77, 58.97, 45.65, 23.86, 11.28.

Preparación de *N*-isopropil-2-naftilmetansulfonamida (5e)



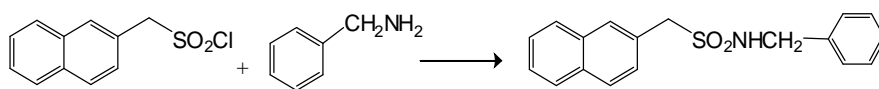
Siguiendo la técnica *a*, en un balón de 125 ml se disolvieron con agitación magnética 1,75 ml (20 mmol) de isopropilamina en 25 ml de tolueno. Se enfrió en baño de hielo-agua y desde ampolla de compensación se agregaron 2,404 g del cloruro de 2-naftilmetansulfonilo disuelto en una mezcla de 25 ml de tolueno y 30 ml de CHCl_3 , en un tiempo de 40 minutos. Se continuó con la agitación por 16 h más. Se evaporó el solvente a sequedad en evaporador rotativo y el sólido remanente se lavó con HCl al 5 % (1 x 20 ml) y agua hasta neutralidad, centrifugando y separando el líquido sobrenadante cada vez. El sólido se disolvió en metanol, se secó con MgSO_4 , se evaporó el solvente en evaporador rotativo y luego se llevó a peso constante en pistola de vacío (1 torr, temperatura ambiente). Se obtuvo un sólido blanco que pesó 2,044 g y que se recristalizó desde AcOEt hasta pf constante (pf= 128-129°C). **Rto: 77 %**. El sólido se identificó como *N*-isopropil-2-naftilmetansulfonamida.

Datos analíticos

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.89 – 7.78 (m, 4H, **H naftilo**), 7.56 – 7.45 (m, 3H, **H naftilo**), 4.35 (s, 2H, **CH₂SO₂NH**), 4.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, **SO₂NH**), 3.55-3.35 (m, 1H, **CH(CH₃)₂**), 1.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H, **CH(CH₃)₂**).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 133.37, 133.33, 130.43, 128.63, 128.20, 128.15, 127.95, 127.21, 126.85, 126.72, 60.17, 47.00, 24.43.

Preparación de *N*-bencil-2-naftilmetansulfonamida (5f)



Se procedió para esta síntesis según la técnica *a*. En un balón de 200 ml se disolvieron 2,20 ml de bencilamina (20 mmol) en 25 ml de tolueno. Se enfrió a 0°C y desde ampolla de compensación se agregaron 2,404 g del cloruro de 2-naftilmetansulfonilo disueltos en una mezcla de 25 ml tolueno y 30 ml de cloroformo durante un tiempo de 75 minutos. Luego de ese tiempo se continuó la agitación a 40°C por 24 h. El análisis por CCD mostró la presencia de una única mancha y ausencia de reactivo.

Se evaporó el solvente a sequedad y se lavó el sólido con HCl al 5 % (1 x 20 ml) y agua hasta neutralidad, centrifugando y separando el líquido sobrenadante cada vez. El sólido se disolvió en diclorometano, se secó sobre MgSO_4 y se eliminó el

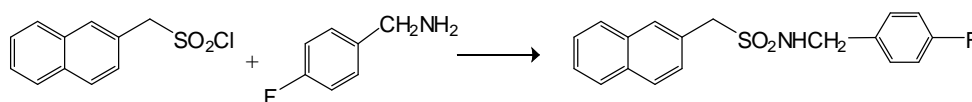
solvente en evaporador rotativo y posteriormente en tambor de vacío (1 torr, temperatura ambiente). Se obtuvo un sólido amarillo claro que pesó 1,949 g. Se purificó por recristalización desde metanol hasta *pf* constante, (*pf*= 147-148°C). **Rto: 62 %**. El sólido se identificó como *N*-bencil-2-naftilmetansulfonamida.

Datos analíticos

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ 7.96 – 7.83 (m, 3H, **H naftilo**), 7.80 (s, 1H, **H naftilo**), 7.68 (s, 1H, **H Ph**), 7.58 – 7.43 (m, 3H, **H naftilo**), 7.36 – 7.27 (m, 4H, **H Ph**), 4.47 (s, 2H, **CH₂SO₂NH**), 4.14 (s, 2H, **NHCH₂Ph**), 3.33 (s, 1H, **SO₂NH**).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, DMSO- d_6): δ 139.22, 133.40, 133.16, 130.56, 129.21, 129.01, 128.60, 128.43, 128.39, 128.21, 127.87, 126.98, 58.51, 46.87.

Preparación de *N*-(4-fluorbencil)-2-naftilmetansulfonamida (5g)



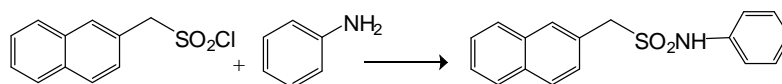
Para esta preparación se utilizó la técnica *b*. En un balón de 100 ml se colocaron 0,75 ml de 4-fluorbencilamina (6,6 mmol) disueltos en 17 ml de tolueno y luego 0,95 ml de trietilamina (6,7 mmol). Se enfrió en baño de hielo-agua y desde ampolla de compensación, con agitación magnética, se agregaron 1,583 g (6,6 mmol) de cloruro de 2-naftilmetansulfonilo disueltos en una mezcla de 20 ml de tolueno y 10 ml de cloroformo en un tiempo de 40 minutos. Luego se continuó la agitación por 24 h más a 40°C observándose al final de este tiempo la presencia de un sólido blanco gelatinoso. Se evaporó el solvente con evaporador rotativo y se obtuvo un residuo sólido que se lavó con HCl al 5 % (3 x 20 ml) y agua hasta neutralidad. Se disolvió el sólido en diclorometano, se secó sobre MgSO_4 , se evaporó el solvente y se llevó a peso constante en tambor de vacío (1 torr, temperatura ambiente). Se obtuvo un sólido color amarillo claro que pesó 1,265 g, el que se purificó por cristalización desde metanol hasta *pf* constante, (*pf*= 155-156°C). **Rto: 65 %**. La sustancia se identificó como *N*-(4-fluorbencil)-2-naftilmetansulfonamida.

Datos analíticos

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.94 – 7.74 (m, 3H, **H naftilo**), 7.70 (s, 1H, **H naftilo**), 7.62 – 7.39 (m, 3H, **H naftilo**), 7.30 – 7.14 (m, 2H, **H Ph**), 7.10 – 6.90 (m, 2H, **H Ph**), 4.53 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, **SO₂NH**), 4.35 (s, 2H, **CH₂SO₂NH**), 4.09 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, **NHCH₂C₆H₄F**).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 133.37, 130.38, 130.08, 129.92, 128.84, 128.12, 127.97, 127.94, 127.00, 126.85, 126.73, 116.14, 115.71, 59.91, 47.13.

Preparación de N-fenil-2-naftilmetansulfonamida (5h)



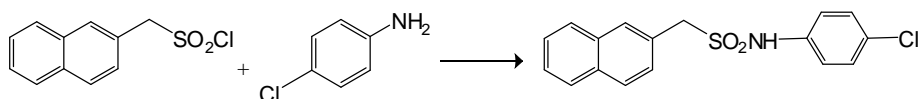
Según la técnica *b*, en un balón de 125 ml se disolvieron 0,92 ml de anilina (10 mmol) y 1,42 ml de trietilamina (10 mmol) en 25 ml de tolueno. Se enfrió en baño de hielo-agua y desde ampolla de compensación se agregaron 2,404 g (10 mmol) de cloruro de 2-naftilmetansulfonilo disueltos en 50 ml de cloroformo en un lapso de 60 minutos. Se continuó la agitación a 60°C por 24 h y se analizó por CCD (CH_2Cl_2) observándose la presencia del cloruro de sulfonilo en pequeña proporción así como varios productos formados. La mezcla se enfrió y se evaporó el solvente en evaporador rotativo. El sólido gelatinoso remanente se lavó sucesivamente con HCl al 5% (3 x 15 ml) y luego con agua hasta neutralidad (4 x 15 ml) centrifugando y separando el líquido sobrenadante cada vez. Se disolvió el sólido en diclorometano, se secó sobre MgSO_4 y en el análisis por CCD se confirmó la presencia de al menos cuatro manchas, entre ellas el cloruro de 2-naftilmetansulfonilo. Se evaporó el solvente en evaporador rotativo y en tambor de vacío y se obtuvo un líquido denso de color amarillo claro que pesó 1,683 g. Se separó en columna cromatográfica utilizando sílica gel 230-400 mesh (25 veces el peso de la muestra utilizando CH_2Cl_2 como solvente de desarrollo), obteniéndose 4 eluatos principales y analizándose los dos de mayor masa. La primera sustancia en eluir fue, luego de llevar a peso constante, un sólido amarillento de 319 mg de masa que se identificó como el cloruro de 2-naftilmetansulfonilo por pf de una mezcla con patrón del mismo y comparación de Rf en distintos solventes. La tercera sustancia en eluir, dio por resultado 1,247 g de un sólido amarillento que se recristalizó de metanol hasta pf constante (pf= 125-125,5°C), **Rto: 42 %**. Este sólido se identificó como N-fenil-2-naftilmetansulfonamida.

Datos analíticos

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.86 – 7.76 (m, 2H, **H naftilo**), 7.76 – 7.69 (m, 1H, **H naftilo**), 7.64 (s, 1H, **H naftilo**), 7.55 – 7.44 (m, 2H, **H naftilo**), 7.40 – 7.29 (m, 3H, **1H naftilo**, **2H Ph**), 7.22 – 7.10 (m, 3H, **H Ph**), 6.62 (s, 1H, **SO₂NH**), 4.43 (s, 2H, **CH₂SO₂NH**).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 136.98, 133.21, 133.12, 130.58, 129.64, 128.63, 127.92, 127.82, 127.73, 126.82, 126.59, 125.89, 124.92, 119.97, 57.51.

Preparación de N-(4-clorofenil)-2-naftilmetansulfonamida (5i)



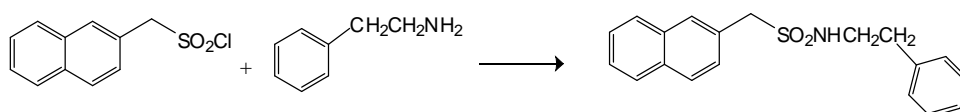
Para esta preparación se siguió la técnica *b*. En un balón de 200 ml se colocaron 1,911 g de *p*-cloroanilina (15 mmol) disueltas en 40 ml de tolueno y 3,4 ml de trietilamina (24 mmol). Se enfrió en baño de hielo-agua y desde ampolla de compensación y con agitación magnética se agregaron 3,660 g (15 mmol) de cloruro de 2-naftilmetansulfonilo disueltos en una mezcla de 50 ml de tolueno y 35 ml de cloroformo en un tiempo de 2 h. Se continuó la agitación por 24 h más a 40°C. Se observó la formación de un sólido blanco decantado que se separó por centrifugación, se extrajo con AcOEt reuniéndose los extractos con la mezcla orgánica original. Se lavó con HCl al 5 % (2 x 20 ml) y luego con agua hasta neutralidad. Se secó sobre MgSO₄ y se analizó la solución por CCD. Se observó en el análisis la presencia de una mancha intensa de cloruro de 2-naftilmetansulfonilo así como una mancha tenue correspondiente a la *p*-cloroanilina y una tercera mancha intensa de menor R_f que éstas. Se evaporó el solvente en evaporador rotativo y luego en tambor de vacío hasta peso constante obteniéndose un sólido amarillo que pesó 3,786 g. Se separó en columna cromatográfica usando sílica gel 230-400 mesh (20 veces el peso de la muestra, empleando siembra seca) eluyendo con CH₂Cl₂. Se evaporó la fracción principal correspondiente a la mancha de menor R_f obteniéndose un sólido amarillo que pesó 1,810 g, el que se recrystalizó desde metanol hasta pf constante (pf= 161-162°C). **Rto: 36 %**. La sustancia se identificó como *N*-(4-clorofenil)-2-naftilmetansulfonamida.

Datos analíticos

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 9.99 (s, 1H, SO₂NH), 7.98 – 7.80 (m, 3H, **H naftilo**), 7.77 (s, 1H, **H naftilo**), 7.59 – 7.46 (m, 2H, **H Ph**), 7.43 – 7.32 (m, 3H, **H naftilo**), 7.28 – 7.17 (m, 2H, **H Ph**), 4.65 (s, 2H, CH₂SO₂NH).

¹³C RMN (50 MHz, DMSO-d₆): δ 138.17, 133.34, 133.24, 130.92, 129.85, 129.13, 128.52, 128.43, 128.19, 128.03, 127.66, 127.18, 127.07, 121.21, 57.75.

Preparación de N-(2-feniletil)-2-naftilmetansulfonamida (5j)



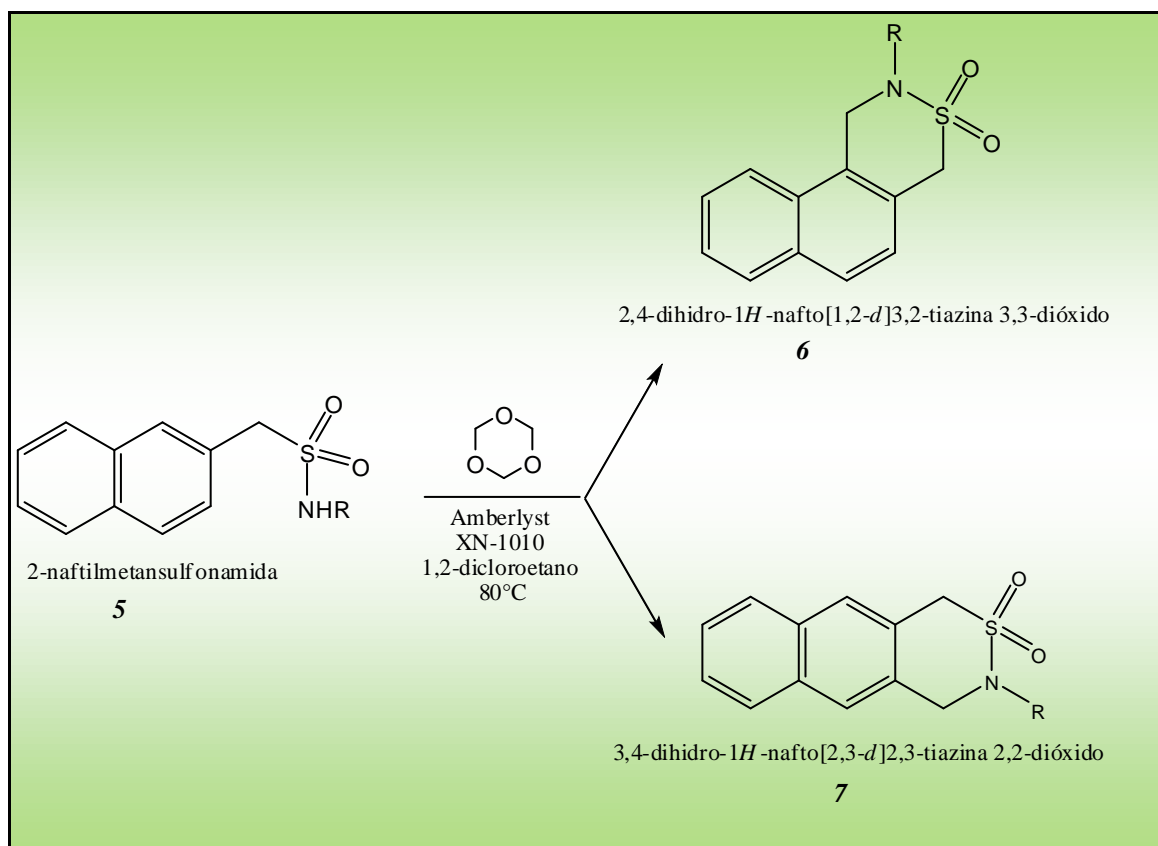
Se procedió para esta síntesis según la técnica *b*. En un balón de 200 ml se disolvieron 1,25 ml de 2-feniletilamina (10 mmol) y 1,45 ml de trietilamina (10 mmol) en 25 ml de tolueno. Se enfrió a 0°C y desde ampolla de compensación se agregaron 2,404 g del cloruro de 2-naftilmetansulfonilo (10 mmol) disuelto en una mezcla de 25 ml tolueno y 35 ml de cloroformo en un tiempo de 75 minutos. Luego de ese tiempo se continuó la agitación a 60°C por 8 h. El análisis por CCD mostró la presencia de una mancha intensa de menor R_f que la del reactivo y una mancha coincidente con éste de baja intensidad. Se evaporó el solvente a sequedad, se disolvió en 50 ml de diclorometano y se lavó con HCl al 5 % (2 x 20 ml) y agua hasta neutralidad. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el solvente en evaporador rotativo llevándose a peso constante en bomba de vacío (1 torr, temperatura ambiente). Se obtuvo un sólido amarillo claro que pesó 2,433 g, el que se purificó por recristalización desde etanol hasta pf constante, (pf= 130-131°C). **Rto: 75 %**. El sólido se identificó como *N*-(2-feniletil)-2-naftilmetansulfonamida.

Datos analíticos

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90 – 7.77 (m, 4H, **H naftilo**), 7.54 (dd, *J* = 6.2, 3.2 Hz, 2H, **H naftilo**), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **H naftilo**), 7.25 (m, 3H, **H Ph**), 7.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, **H Ph**), 4.35 (s, 2H, **CH₂SO₂NH**), 4.21 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, **CH₂SO₂NH**), 3.25 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, **NHCH₂CH₂Ph**), 2.77 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, **NHCH₂CH₂Ph**).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 137.69, 133.19, 133.14, 130.07, 128.79, 128.77, 128.61, 127.97, 127.75, 127.71, 126.86, 126.75, 126.71, 126.57, 59.05, 44.82, 36.59.

3.2. CICLIZACIÓN DE 2-NAFTILMETANSULFONAMIDAS



Esquema 126

Optimización de las condiciones generales de reacción

Con el objeto de optimizar las condiciones de reacción, se realizaron ensayos de ciclización con una de las sulfonamidas sintetizadas, la *N*-butil-2-naftilmetansulfonamida (1 mmol) variando la proporción de catalizador y la temperatura de reacción. Se realizaron pruebas a 40°C utilizando 1,5 y 3 meq de resinas Amberlyst XN-1010 y a 80°C utilizando 1,5 meq de las mismas resinas. Se ensayaron las condiciones teniendo en cuenta el trabajo realizado en nuestro laboratorio acerca de la ciclización de bencilsulfonamidas utilizando este mismo catalizador.⁽³⁷⁾ Estas resinas fueron elegidas inicialmente debido a su mayor volumen de poro teniendo en cuenta el mayor tamaño molecular de los sustratos utilizados en el presente trabajo comparado con el de las bencilsulfonamidas.

Como metodología general, se disolvió la sulfonamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano seco, se agregaron 30 mg de *s*-trioxano y la cantidad correspondiente de resina. Se calentó a 40 u 80°C según el caso y se controló el avance de la reacción por CCD (CH₂Cl₂) revelando con luz UV. Se dejó reaccionar hasta un máximo de 12 h, se filtró la resina, se lavó con 1,2-dicloroetano y se evaporó el solvente separando la mezcla en caso de haber sido necesario por cromatografía en columna de sílica gel (CH₂Cl₂).

Parte experimental

Se obtuvo un rendimiento casi cuantitativo para el caso en que se operó a 80° y 1,5 meq de resinas mientras que en los otros dos casos se obtuvieron subproductos de reacción. Estos resultados se muestran en la siguiente *Tabla 1*:

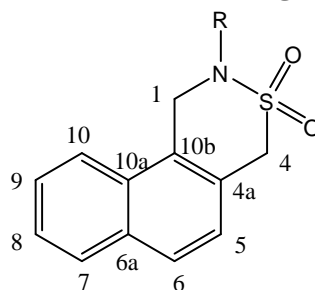
Tabla 1

meq resina	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1,5	40	12	51
3	40	12	76
1,5	80	3	96
3	80	3	97

Luego de analizar los resultados de estos ensayos, se decidió llevar a cabo las ciclizaciones de las 2-naftilmetansulfonamidas utilizando 1,5 meq de resinas Amberlyst XN-1010 en 1,2-dicloroetano a 80°C.

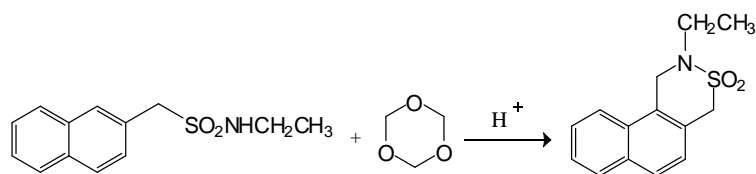
Procedimiento general

Las reacciones se llevaron a cabo en un tubo de reacción con 1 mmol de sulfonamida disuelta en 4 ml de 1,2-dicloroetano seco, agregando luego s-trioxano (30 mg, 0,33 mmol) y 454 mg de resinas Amberlyst XN-1010 seca (1,5 meq de resina). En todos los casos se agitó magnéticamente en forma suave y con protección de la humedad ambiente. Las reacciones se condujeron a reflujo (80°C) y el control de avance de reacción se efectuó mediante CCD de sílica gel utilizando CH₂Cl₂ como solvente de desarrollo y revelando con luz UV. Transcurrido el tiempo de reacción en cada caso (que varió entre 3 y 24 h), la solución fue separada de la resina por filtración en papel de filtro. La resina se trató varias veces con 2 ml de 1,2-dicloroetano a ebullición hasta no observar absorción de luz UV en los extractos que fueron filtrados y reunidos con el filtrado original. Finalmente el solvente se eliminó en evaporador rotativo y se llevó a peso constante en tambor de vacío (1 torr), purificando el producto por recristalización hasta pf constante o, en caso de haber sido necesario, por cromatografía en columna de sílica gel (CH₂Cl₂) y posterior recristalización hasta pf constante. Todos los productos de ciclización son sustancias nuevas y fueron caracterizadas por análisis elemental y técnicas espectroscópicas. Para la asignación de señales de espectros RMN se utilizó la numeración correspondiente a este tipo de compuestos según IUPAC y que se muestra en la siguiente ilustración.



Para el reporte del espectro de masa, se indicaron el ion molecular (M⁺• si éste estuvo presente), el pico base (PB) y los picos de mayor abundancia.

Ciclización de N-etil-2-naftilmetansulfonamida



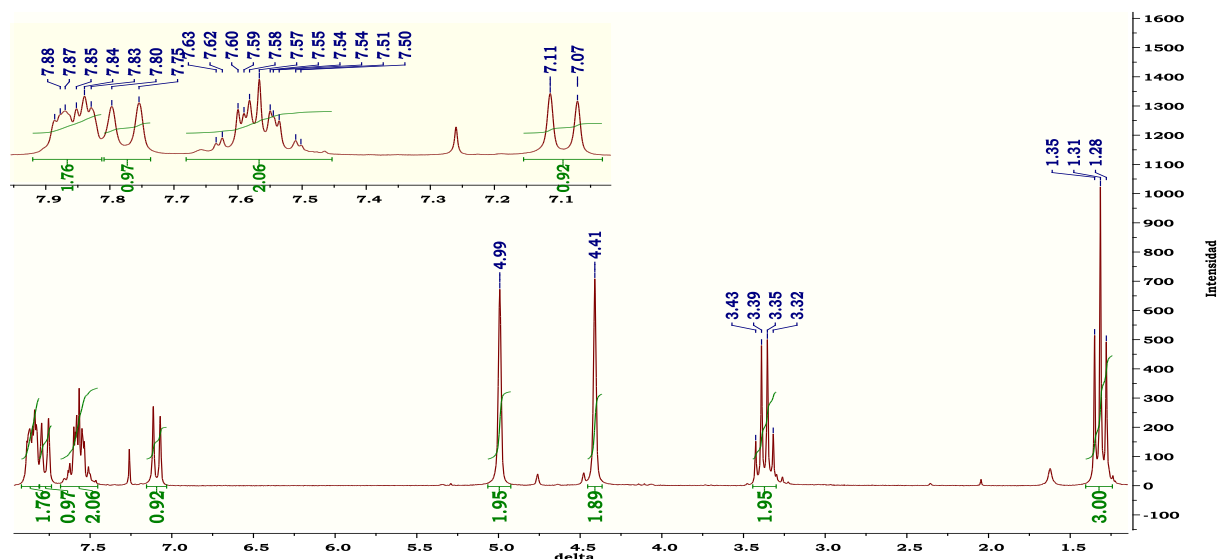
En un tubo de reacción se disolvieron 249 mg (1 mmol) de N-etil-2-naftilmetansulfonamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron el trioxano y las resinas de intercambio iónico. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave observándose por CCD la desaparición del reactivo y un producto con mayor Rf que éste luego de 3 h de reacción. Se aisló el producto según el procedimiento general obteniéndose un sólido amarillo claro (248 mg) que se recristalizó de una mezcla hexano-AcOEt (1:1), pf= 87-88°C. **Rto= 95 %**. El producto fue identificado como 2-etil-2,4-dihidro-1H-nafto[1,2-d]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6a**)

Datos analíticos

Análisis elemental: C₁₄H₁₅NO₂S . C 64,32 %; H 5,84 %; N 5,36 %; S 12,28 %.

Calculado: C 64,34 %; H 5,79 %; N 5,36 %; O 12,24 %; S 12,27 %.

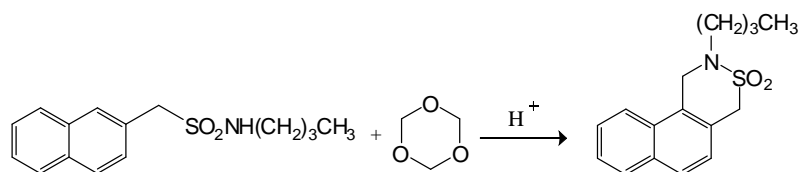
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.92 – 7.81 (m, 2H, **H-7**, **H-10**), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H, **H-6**), 7.68 – 7.45 (m, 2H, **H-8**, **H-9**), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H, **H-5**), 4.99 (s, 2H, ArCH₂N), 4.41 (s, 2H, CH₂SO₂N), 3.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H, NCH₂CH₃), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H, NCH₂CH₃).



¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 133.08, 130.49, 129.16, 128.62, 127.44, 127.21, 126.71, 125.91, 125.47, 122.16, 50.38, 50.01, 43.62, 13.91.

EM (m/z): 261 (M⁺•), 196 (PB), 182, 167, 153, 155, 142, 140, 115, 56

Ciclización de *N*-butil-2-naftilmetansulfonamida



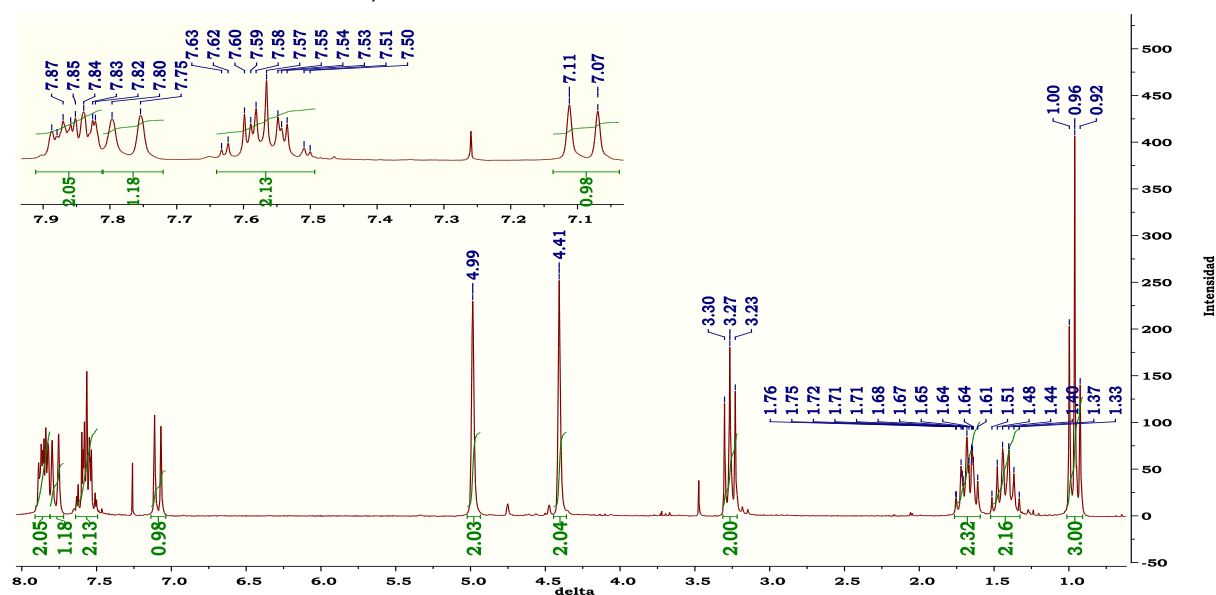
En un tubo de reacción se disolvieron 281 mg (1 mmol) de *N*-butil-2-naftilmetansulfonamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron el trioxano y las resinas de intercambio iónico. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave observándose por CCD la desaparición del reactivo y un producto con mayor Rf que éste luego de 3 h de reacción. Se aisló el producto según el procedimiento general obteniéndose un aceite incoloro que pesó 284 mg que se cristalizó desde AcOEt (pf= 79-80°C). **Rto= 96 %**. La sustancia se identificó como 2-butil-2,4-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*d*]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6b**).

Datos analíticos

Análisis elemental: C₁₆H₁₉NO₂S . C 66,42 %; H 6,68 %; N 4,88 %; S 10,97 %.

Calculado: C 66,41 %; H 6,62 %; N 4,84 %; O 11,06 %; S 11,08 %.

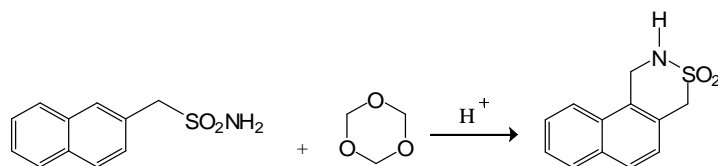
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.91 – 7.81 (m, 2H, **H-7**, **H-10**), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H-6**), 7.64 – 7.49 (m, 2H, **H-8**, **H-9**), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H-5**), 4.99 (s, 2H, Ar**CH**₂N), 4.41 (s, 2H, **CH**₂SO₂N), 3.31 – 3.22 (m, 2H, N**CH**₂CH₂CH₂CH₃), 1.76 – 1.59 (m, 2H, N**CH**₂**CH**₂CH₂CH₃), 1.43 (m, *J* = 7.2 Hz, 2H, N**CH**₂CH₂**CH**₂CH₃), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, N**CH**₂CH₂CH₂**CH**₃).



¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 133.09, 130.55, 129.16, 128.61, 127.42, 127.24, 126.70, 125.97, 125.39, 122.18, 50.93, 49.63, 48.47, 30.43, 20.06, 13.90.

EM (m/z): 289 (M⁺), 224, 182 (PB), 168, 155, 153, 141, 115, 57, 41.

Ciclización de 2-naftilmetansulfonamida



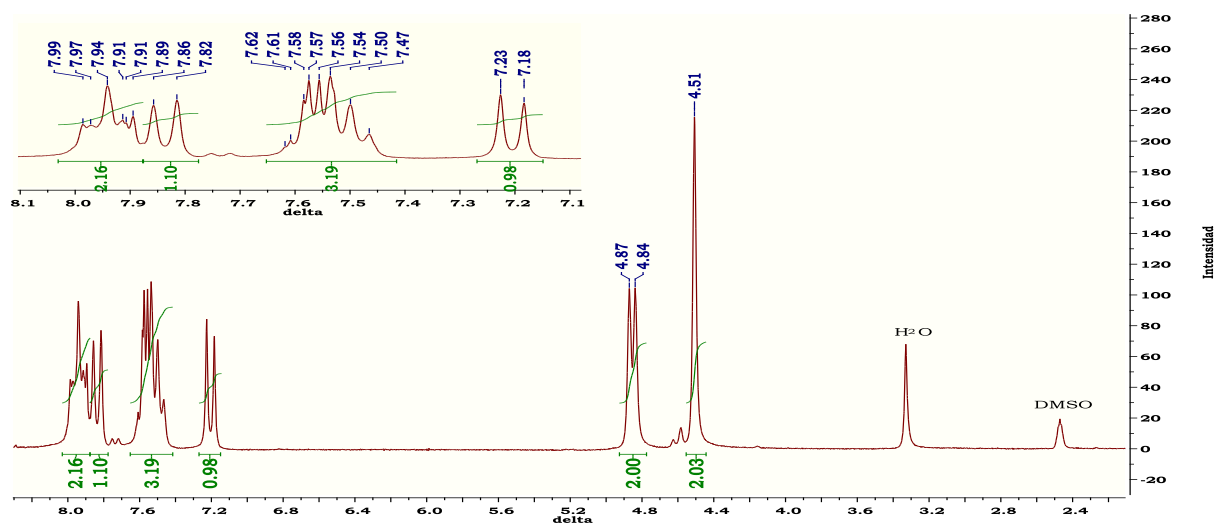
En un tubo de reacción se disolvieron 221 mg (1 mmol) de 2-naftilmetansulfonamida en 5 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron el trioxano y las resinas de intercambio iónico. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave observándose por CCD la desaparición del reactivo y un producto con mayor Rf que éste luego de 12 h de reacción. Finalizado este tiempo se dejó enfriar la mezcla y al llegar a temperatura ambiente se observó la precipitación de un sólido blanco. Se volvió a calentar y redissolver el sólido y se separó la solución de la resina en caliente. El producto fue aislado según el procedimiento general obteniéndose un sólido blanco que pesó 195 mg que se recrystalizó desde acetonitrilo, *pf*= 186-187°C. **Rto= 88 %**. El producto se identificó como 2,4-dihidro-1H-nafto[1,2-*d*]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6c**)

Datos analíticos

Análisis elemental: C₁₂H₁₁NO₂S . C 61,82 %; H 4,78 %; N 5,96 %; S 13,77 %.

Calculado: C 61,78 %; H 4,75 %; N 6,00 %; O 13,72 %; S 13,74 %.

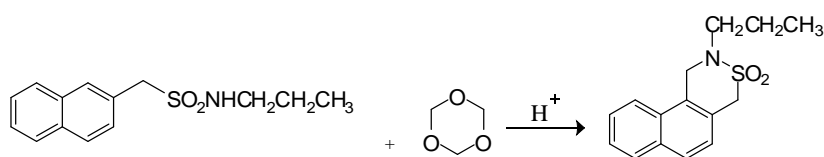
¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.03 – 7.88 (m, 2H, **H-7**, **H-10**), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H-6**), 7.65 – 7.42 (m, 3H, **H-8**, **H-9**, SO₂NH), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H-5**), 4.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, ArCH₂N), 4.51 (s, 2H, CH₂SO₂N).



¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 133.02, 130.14, 129.20, 128.51, 128.23, 127.66, 127.60, 126.97, 126.71, 123.21, 50.73, 46.47.

EM (m/z): 233 (M⁺•), 168 (PB), 167, 141, 139, 115, 64.

Ciclización de *N*-propil-2-naftilmetansulfonamida



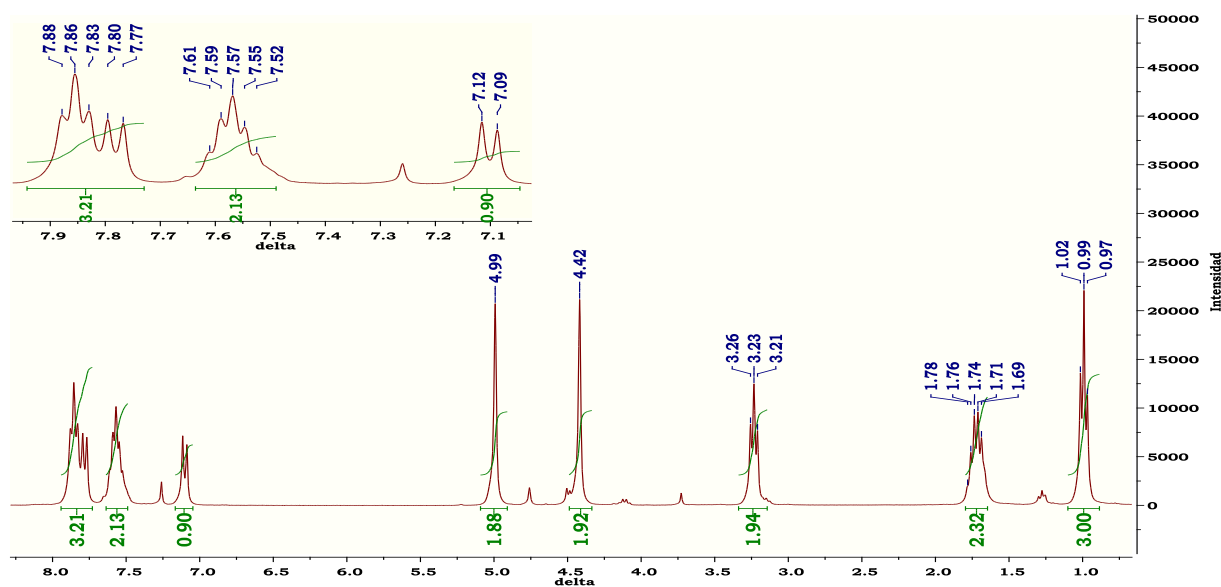
En un tubo de reacción se disolvieron 275 mg (1 mmol) de *N*-propil-2-naftilmetansulfonamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron el trioxano y las resinas de intercambio iónico. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave observándose por CCD la desaparición del reactivo y un producto con mayor Rf que éste luego de 3 h de reacción. Se aisló el producto según el procedimiento general obteniéndose un sólido blanco de masa 268 mg que se recrystalizó desde tolueno, pf= 82-83°C. **Rto: 98 %**. El sólido se identificó como 2-propil-2,4-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*d*]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6d**)

Datos analíticos

Análisis elemental: C₁₅H₁₇NO₂S . C 65,41 %; H 6,23 %; N 5,05 %; S 11,69 %.

Calculado: C 65,43 %; H 6,22 %; N 5,09 %; O 11,62 %; S 11,64 %.

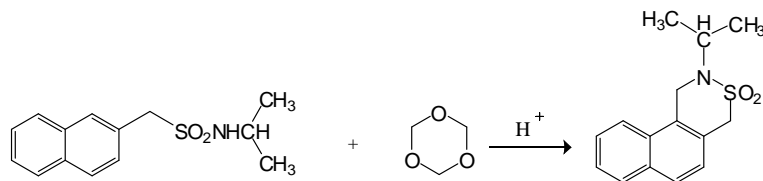
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94 – 7.73 (m, 3H, **H-6**, **H-7**, **H-10**), 7.63 – 7.50 (m, 2H, **H-8**, **H-9**), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **H-5**), 4.99 (s, 2H, Ar**CH**₂N), 4.42 (s, 2H, **CH**₂SO₂N), 3.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, N**CH**₂CH₂CH₃), 1.80 – 1.65 (m, 2H, NCH₂**CH**₂CH₃), 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, NCH₂CH₂**CH**₃).



¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 132.89, 130.33, 128.95, 128.41, 127.21, 127.02, 126.49, 125.76, 125.19, 121.95, 50.74, 50.26, 49.44, 21.51, 11.14.

EM (m/z): 275 (M⁺), 210, 182 (PB), 167, 155, 153, 139, 141, 115, 43

Ciclización de *N*-isopropil-2-naftilmetansulfonamida



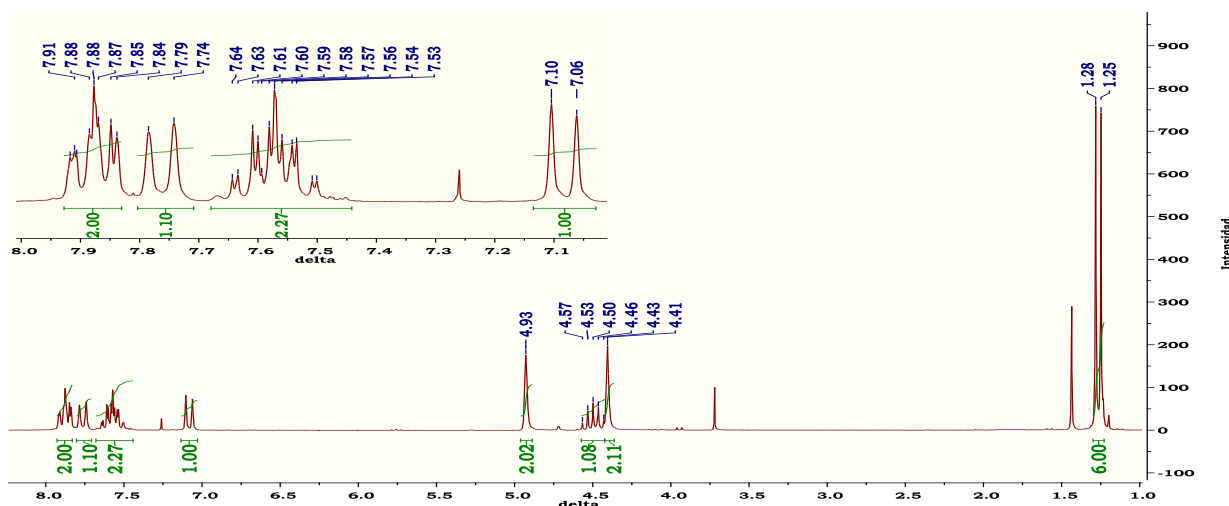
En un tubo de reacción se disolvieron 263 mg (1 mmol) de *N*-isopropil-2-naftilmetansulfonamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron el trioxano y las resinas de intercambio iónico. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave observándose por CCD la desaparición del reactivo y un producto con mayor Rf que éste luego de 3 h de reacción. Se aisló el producto según el procedimiento general obteniéndose un sólido blanco de masa 269 mg que se recrystalizó desde ciclohexano, $pf = 111-112^{\circ}C$. **Rto: 97 %**. El sólido se identificó como 2-isopropil-2,4-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*d*]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6e**)

Datos analíticos

Análisis elemental: $C_{15}H_{17}NO_2S$. C 65,40 %; H 6,25 %; N 5,05 %; S 11,65 %.

Calculado: C 65,43 %; H 6,22 %; N 5,09 %; O 11,62 %; S 11,64 %.

1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 – 7.81 (m, 2H, **H-7**, **H-10**), 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, **H-6**), 7.68 – 7.44 (m, 2H, **H-8**, **H-9**), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, **H-5**), 4.93 (s, 2H, $ArCH_2N$), 4.50 (m, $J = 6.8$ Hz, 1H, $NCH(CH_3)_2$), 4.41 (s, 2H, CH_2SO_2N), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, $NCH(CH_3)_2$).

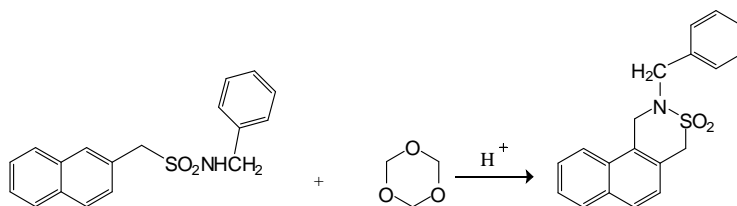


^{13}C RMN (50 MHz, $CDCl_3$): δ 133.00, 130.15, 129.17, 128.47, 127.40, 127.26, 126.63, 126.55, 126.08, 122.12, 52.41, 48.20, 44.26, 20.88.

FT-IR: $\nu_{SO_2} = 1332$ y 1145 cm^{-1} ; ν_{N-H} no presenta absorción

EM (m/z): 275 (M^+), 260, 210, 196 (PB), 168, 155, 141, 139, 115, 43

Ciclización de N-bencil-2-naftilmetansulfonamida



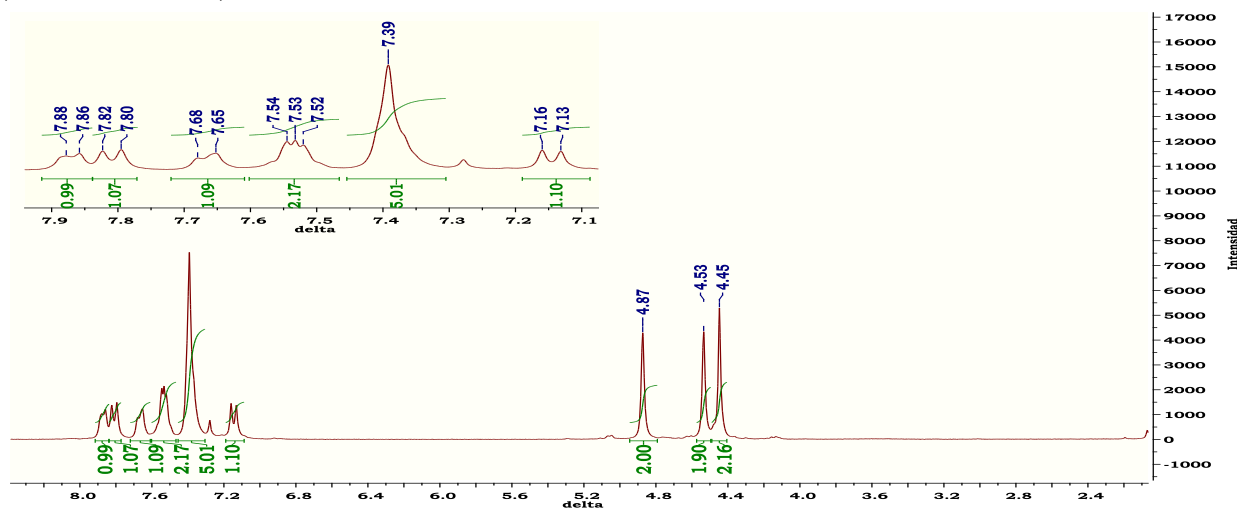
En un tubo de reacción se disolvieron 311 mg (1 mmol) de *N*-bencil-2-naftilmetansulfonamida en 6 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron el trioxano y las resinas de intercambio iónico. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave observándose por CCD la desaparición del reactivo y un producto con mayor Rf que éste luego de 3 h de reacción. Se aisló el producto según el procedimiento general obteniéndose un sólido blanco que pesó 305 mg que se recrystalizó desde una mezcla AcOEt/metanol, pf= 100-101°C. **Rto: 94 %**. El sólido se identificó como 2-bencil-2,4-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*d*]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6f**)

Datos analíticos

Análisis elemental: C₁₉H₁₇NO₂S . C 70,58 %; H 5,30 %; N 4,30 %; S 9,96 %.

Calculado: C 70,56%; H 5,30 %; N 4,33 %; O 9,89 %; S 9,91 %.

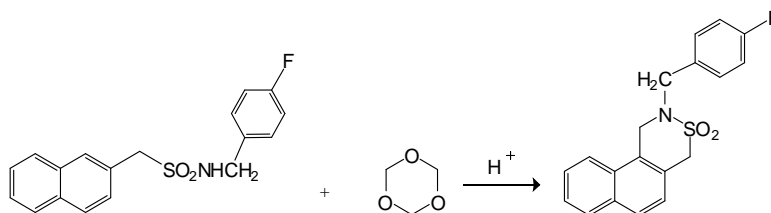
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, **H-10**), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **H-6**), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, **H-7**), 7.61 – 7.47 (m, 2H, **H-8**, **H-9**), 7.39 (s ancho, 5H, **H-Ph**), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **H-5**), 4.87 (s, 2H, Ar**CH**₂N), 4.53 (s, 2H, **CH**₂SO₂N), 4.45 (s, 2H, N**CH**₂Ph).



¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 135.52, 133.10, 130.55, 129.10, 128.87, 128.72, 128.44, 127.44, 127.20, 126.77, 125.73, 125.11, 122.23, 52.04, 50.23, 49.85.

EM (m/z): 323 (M⁺•), 258, 232, 168, 141, 115, 92, 91 (PB), 65

Ciclización de *N*-(4-fluorbencil)-2-naftilmetansulfonamida

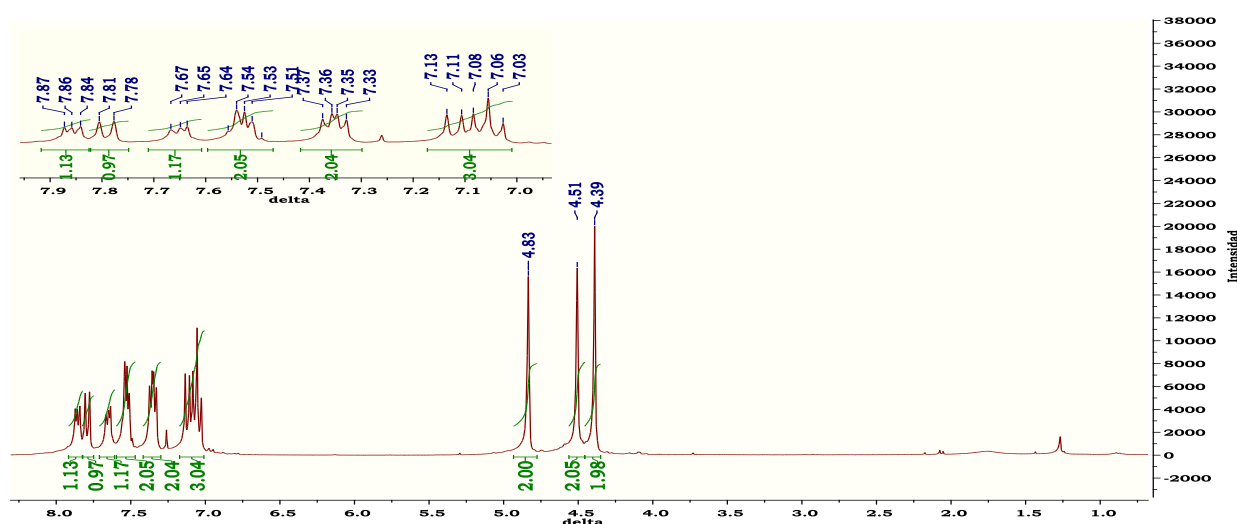


En un tubo de reacción se colocaron 329 mg (1 mmol) de *N*-(4-fluorbencil)-2-naftilmetansulfonamida que se disolvieron en 4 ml de 1,2-dicloroetano a 60°C y se agregaron el trioxano y las resinas de intercambio iónico. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave observándose por CCD la desaparición del reactivo y un producto con mayor Rf que éste luego de 7 h de reacción. Se aisló el producto según el procedimiento general obteniéndose un aceite color amarillo claro que se purificó por columna cromatográfica (sílica 70-230 mesh, 20 veces el peso). Se obtuvo un aceite color amarillo muy pálido, cromatográficamente homogéneo que pesó 254 mg y que no se logró cristalizar. **Rto: 74 %**. El compuesto se identificó como 2-(4-fluorbencil)-2,4-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*d*]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6g**)

Datos analíticos

Análisis elemental: C₁₉H₁₆FNO₂S . C 66,88 %; H 4,71 %; F 5,61 % N 4,13 %; S 9,40 %.
Calculado: C 66,84 %; H 4,72 %; F 5,56 %; N 4,10 %; O 9,37 %; S 9,39 %.

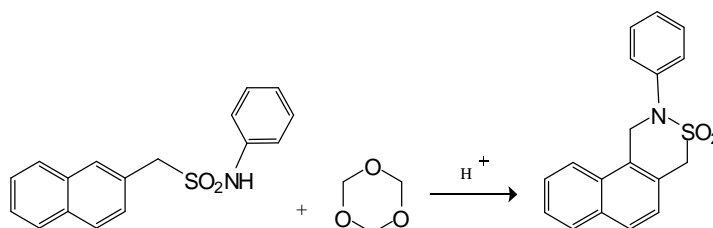
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.89 – 7.83 (m, 1H, **H-10**), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H-6**), 7.70 – 7.60 (m, 1H, **H-7**), 7.59 – 7.47 (m, 2H, **H-8**, **H-9**), 7.35 (dd, *J* = 8.4 Hz, 5.4 Hz, 2H, **H-Ph**), 7.17 – 7.01 (m, 3H, **H-5**, **2H-Ph**), 4.83 (s, 2H, ArCH₂N), 4.51 (s, 2H, CH₂SO₂N), 4.39 (s, 2H, NCH₂C₆H₄F).



¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 132.90, 131.06, 130.40, 130.29, 128.94, 128.57, 127.29, 126.93, 126.60, 125.49, 124.78, 121.91, 115.95, 115.66, 51.16, 49.93, 49.73.

EM (m/z): 341 (M⁺•), 276, 232, 168, 141, 115, 109 (PB), 83

Ciclización de *N*-fenil-2-naftilmetansulfonamida



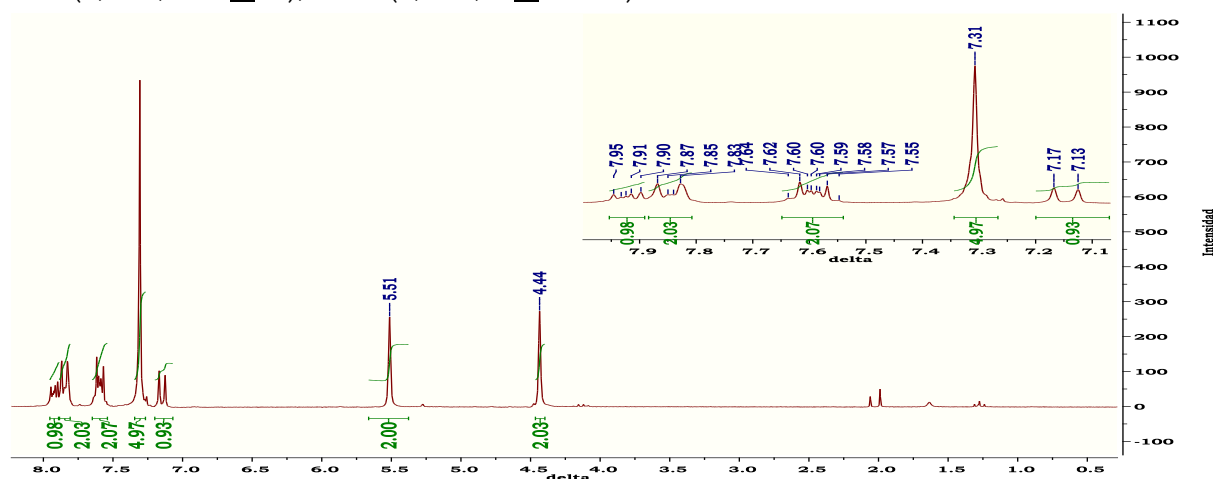
En un tubo de reacción se disolvieron 309 mg (1 mmol) de *N*-fenil-2-naftilmetansulfonamida en 5 ml de 1,2-dicloroetano. Se agregó luego el *s*-trioxano, las resinas de intercambio iónico y se calentó a reflujo con agitación suave por un tiempo de 24 h. Por análisis en capa delgada (diclorometano) se observó la ausencia de reactivo y la presencia de 4 manchas, una de ellas, de mayor *R_f* que la sulfonamida. Se filtró y lavó la resina como en los casos anteriores y se eliminó el solvente obteniéndose un sólido que pesó 260 mg. Se separó por columna cromatográfica utilizando sílica gel 230-400 mesh (50 veces el peso de la muestra) y eluyendo con diclorometano. Se separó y analizó la fracción principal que producía la mancha de mayor *R_f*. Se obtuvo un sólido que pesó 160 mg que se recristalizó desde AcOEt, *pf*= 180-181°C. **Rto: 60 %**. El sólido fue identificado como 2-fenil-2,4-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*d*]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6h**)

Datos analíticos

Análisis elemental: C₁₈H₁₅NO₂S . C 69,93 %; H 4,82 %; N 4,55 %; S 10,30 %.

Calculado: C 69,88 %; H 4,89 %; N 4,53 %; O 10,34 %; S 10,36 %.

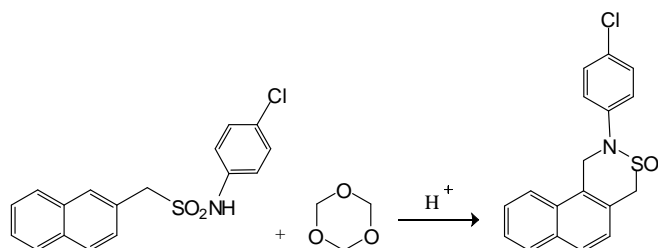
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.95 – 7.89 (m, 1H, **H-10**), 7.88 – 7.81 (m, 2H, **H-6**, **H-7**), 7.65 – 7.54 (m, 2H, **H-8**, **H-9**), 7.31 (s ancho, 5H, **H-Ph**), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H-5**), 5.51 (s, 2H, Ar**CH**₂N), 4.44 (s, 2H, **CH**₂SO₂N).



¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 141.57, 133.37, 129.88, 129.61, 129.27, 128.88, 127.86, 127.62, 127.41, 126.95, 126.19, 126.04, 125.87, 122.29, 55.09, 48.56.

EM (*m/z*): 309 (M⁺•), 245, 244 (PB), 141, 139, 115, 104, 77, 51

Ciclización de *N*-(4-clorofenil)-2-naftilmetansulfonamida



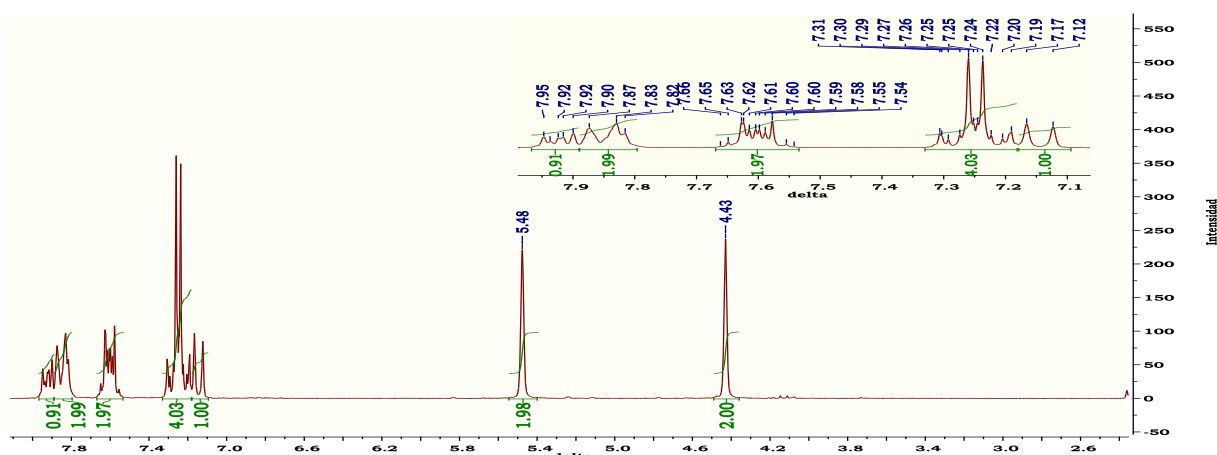
En un tubo de reacción se disolvieron 335 mg (1 mmol) de *N*-(4-clorofenil)-2-naftilmetansulfonamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano en caliente. Se dejó enfriar unos grados y se agregaron el *s*-trioxano y las resinas Amberlyst XN-1010. Se calentó a reflujo con agitación suave por 24 h. Luego de ese tiempo se observó la presencia de una mancha de baja intensidad correspondiente a la sulfonamida y una mancha intensa de mayor *R_f* que ésta. Se dejó enfriar y se aisló el producto según el procedimiento general, obteniéndose un sólido color amarillo pálido que pesó 337 mg el que se recrystalizó desde AcOEt, *pf*= 158-159°C. **Rto: 95 %**. El sólido se identificó como 2-(4-clorofenil)-2,4-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*d*]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6i**)

Datos analíticos

Análisis elemental: C₁₈H₁₄ClNO₂S . C 62,87 %; H 4,17 %; Cl 10,43 %; N 4,09 %; S 9,36 %.

Calculado: C 62,88 %; H 4,10 %; Cl 10,31 %; N 4,07 %; O 9,31 %; S 9,33 %.

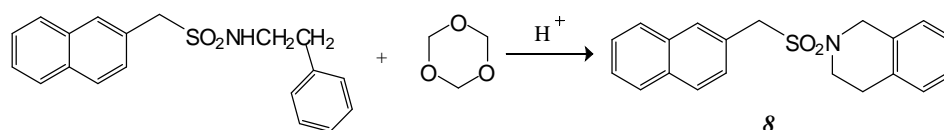
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.97 – 7.89 (m, 1H, **H-10**), 7.89 – 7.80 (m, 2H, **H-6**, **H-7**), 7.67 – 7.53 (m, 2H, **H-8**, **H-9**), 7.33 – 7.18 (m, 4H, **H-Ph**), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H-5**), 5.48 (s, 2H, Ar**CH**₂N), 4.43 (s, 2H, **CH**₂SO₂N).



¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 140.00, 133.55, 133.38, 129.82, 129.70, 129.31, 129.04, 127.72, 127.32, 127.08, 127.04, 125.84, 125.81, 122.20, 54.95, 48.64.

EM (*m/z*): 345 (M⁺•), 343 (M⁺•), 280, 278 (PB), 244, 215, 166, 153, 141, 139, 115, 111, 75, 77, 64

Ciclización de *N*-(2-feniletil)-2-naftilmetansulfonamida



En un tubo de reacción se disolvieron 325 mg (1 mmol) de *N*-(2-feniletil)-2-naftilmetansulfonamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano. Se agregaron 30 mg de s-trioxano (0,33 mmol) y 454 mg (1,5 meq) de resinas Amberlyst XN-1010. Se calentó a reflujo con agitación suave por 1 h momento en el cual se observó la presencia de un insoluble que se disolvió con el agregado de 2 ml más de disolvente. Se dejó reaccionar por un tiempo de 24 h observándose en el análisis por CCD en diclorometano la presencia de una mancha intensa de menor R_f que el reactivo y una mancha de baja intensidad coincidente con éste. Se filtró la resina en caliente y se lavó con varias porciones de 2 ml de 1,2-dicloroetano a ebullición. Se reunieron las fases orgánicas, se evaporó el solvente y se secó hasta peso constante en tambor de vacío (1 torr, 40°C) obteniéndose un sólido blanco que pesó 262 mg. El mismo se recristalizó desde tolueno hasta pf constante (223-224°C). **Rto: 78 %**. El sólido se identificó como *N*-(2-naftilmetansulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**8**).

Datos analíticos

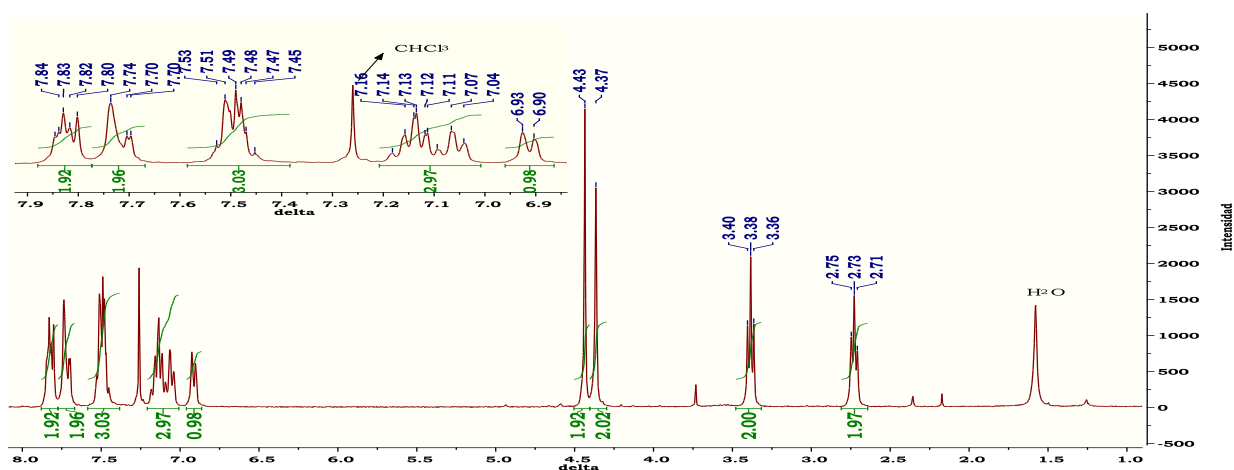
Análisis elemental: C₁₉H₁₇NO₂S. C 71,23 %; H 5,72 %; N 4,24 %; S 9,60 %.

Calculado: C 71,19 %; H 5,68 %; N 4,15 %; O 9,48 %; S 9,50 %.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.87 – 7.79 (m, 2H, **H-8**, **H-5**), 7.77 – 7.68 (m, 2H, **H-1**, **H-4**), 7.55 – 7.44 (m, 3H, **H-3**, **H-6**, **H-7**), 7.22 – 7.01 (m, 3H, **H Ph**), 6.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, **H Ph**), 4.43 (s, 2H, Ar**CH**₂N), 4.37 (s, 2H, **CH**₂SO₂N), 3.38 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, N**CH**₂CH₂Ph), 2.73 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, NCH₂**CH**₂Ph).*

* La numeración corresponde al sustituyente naftilo.

Parte experimental



¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 133.42, 133.10, 133.09, 132.09, 130.18, 129.00, 128.52, 127.97, 127.82, 127.69, 126.86, 126.66, 126.48, 126.37, 126.29, 126.08, 57.68, 47.31, 43.72, 29.03.

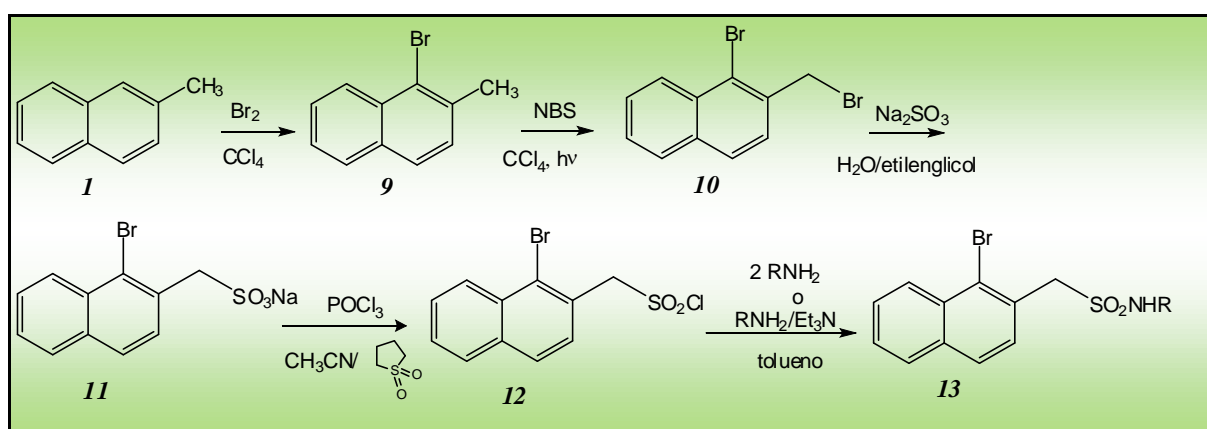
EM (m/z): 142, 141 (PB), 132, 129, 115, 104, 91, 77, 64, 39

3.3. 2-NAFTILMETANSULFONAMIDAS CON UN SUSTITUYENTE EN EL NÚCLEO: 1-BROMO-2-NAFTILMETANSULFONAMIDAS

Fueron sintetizadas 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas según una ruta sintética que involucra en primer lugar la preparación de 1-bromo-2-metilnaftaleno por bromación de 2-metilnaftaleno y luego una serie de transformaciones similares a las que se usaron para la obtención de las sulfonamidas sin sustituyente nuclear (*Esquema 127*)

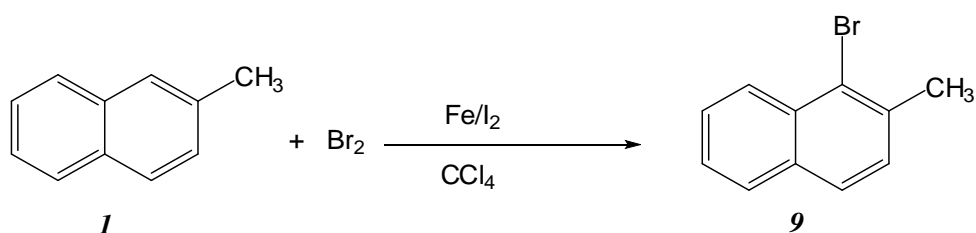
La ruta de síntesis fue la siguiente:

Esquema 127: Ruta de síntesis de 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas



3.3.1. PREPARACIÓN DE MATERIAS PRIMAS E INTERMEDIOS DE REACCIÓN

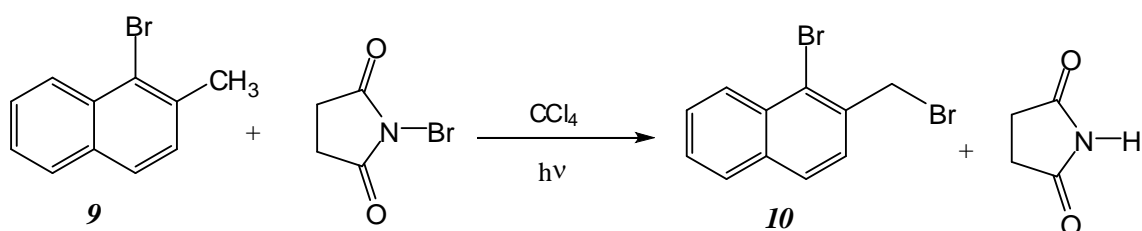
Preparación de 1-bromo-2-metilnaftaleno (9)



Esta materia prima fue preparada según un método descrito en literatura ⁽²⁵⁷⁾. En un balón de 3 bocas de 250 ml se disolvieron 26,9 g (189 mmol) de 2-metilnaftaleno en 60 ml de CCl₄ y se enfrió a 0°C en baño de hielo-agua. En una de las bocas se colocó un termómetro, en otra una ampolla de compensación y en la tercera boca se colocó una bocha con CaCl₂ anhidro. Se cubrió el equipo para evitar la entrada de luz y se agregó a la solución un cristal de I₂ y 100 mg de hierro en polvo.

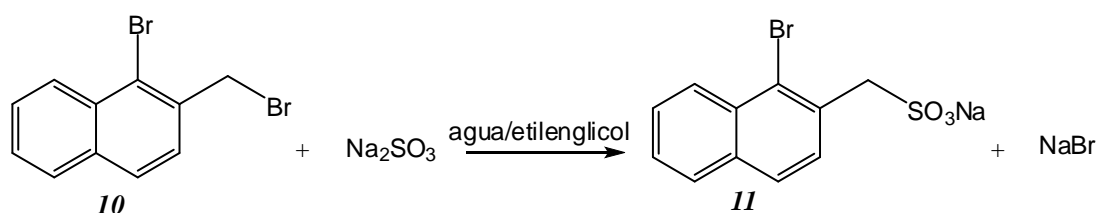
Desde la ampolla de compensación y con agitación magnética se agregó una solución de 9,7 ml de bromo (189 mmol) en 60 ml de CCl₄ en un lapso de 5 h con la precaución de que la temperatura no superara los 5°C. Se quitó el baño y se agitó la mezcla hasta alcanzar la temperatura ambiente, se analizó por CCD (ciclohexano) y se observó una sola mancha de un R_f mayor que el del reactivo. La mezcla se lavó con solución de KOH al 10 % (2 x 60 ml), luego con agua (1 x 60 ml) y se secó sobre CaCl₂ anhidro. Esta solución fue utilizada directamente en la preparación siguiente.

Preparación de 1-bromo-2-bromometilnaftaleno (**10**)



La técnica se adaptó de la misma manera que para la preparación de 2-bromometilnaftaleno (2) ^(253, 258). En un balón de 500 ml se colocó la mezcla de la preparación anterior y se agregaron 130 ml más de CCl₄. Se adicionaron 37,0 g de *N*-bromosuccinimida (190 mmol), se adosó un refrigerante conectado a una trampa para gases y con agitación magnética enérgica se calentó a 50-60°C irradiando con luz UV usando una lámpara de W de 200 watts. La solución anaranjada fue tomando un color pardo oscuro y luego de 1 h de reacción pudo verse la desaparición de la NBS en el fondo del balón y la aparición de un sólido sobrenadante (succinimida). Se continuó la reacción por un total de 5 h y se filtró el sólido con succión en embudo de vidrio fritado. Se lavó el sólido con porciones de CCl₄ caliente (3 x 30 ml), se eliminó el solvente por destilación y se obtuvo un sólido color amarillo claro que se secó en tambor de vacío a temperatura ambiente. El sólido pesó 38,0 g y se purificó por recristalización desde una mezcla de hexano y ciclohexano hasta pf constante, pf= 98-99°C. Rto: 67 % (a partir de 2-metilnaftaleno).

Preparación de 1-bromo-2-naftilmetansulfonato de sodio (**11**)

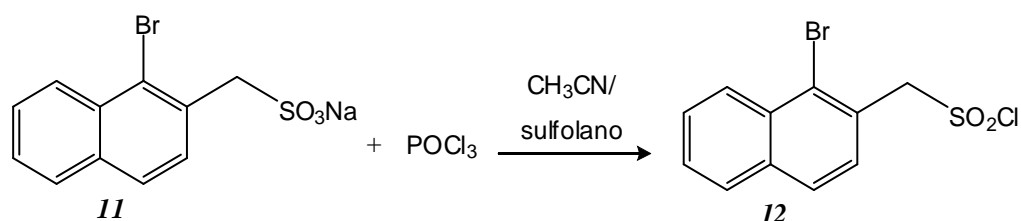


Al no encontrarse la sustancia descrita en literatura se intentó sintetizar la misma adaptando la técnica que se utilizó para la preparación del 2-

naftilmetansulfonato de sodio (3) ⁽²⁵⁴⁾ con resultados negativos recuperándose casi la totalidad del reactivo. Se repitió la preparación utilizando etilenglicol en lugar de acetona como co-solvente.

En un balón de 250 ml se colocaron 25,3 g (84 mmol) de 1-bromo-2-bromometilnaftaleno y se agregó una solución de 11,2 g (88 mmol) de sulfito de sodio anhidro disuelto en una mezcla de 45 ml de agua y 90 ml de etilenglicol. Se agitó la mezcla enérgicamente y se calentó, obteniéndose una solución a 120°C. Se dejó reaccionar a esa temperatura y Al llegar a esa temperatura y luego de 2 h de reacción se tomó una pequeña muestra de la solución, se extrajo con CH₂Cl₂ y se analizó por CCD (ciclohexano) no observándose reactivo. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y al no haber formación de sólido se enfrió a -15°C y precipitó abundante sólido blanco. Éste se filtró rápidamente por succión y se lavó con agua helada (2 x 10 ml), acetona (5 x 20 ml) y se secó hasta masa constante en tambor de vacío (1 torr) a 60°C. El sólido seco pesó 21,1 g. Rto: 78 %.

Preparación de cloruro de 1-bromo-2-naftilmetansulfonilo (12)



Esta sustancia no está descrita en bibliografía y para su preparación se adaptó una técnica de literatura. ⁽²⁵⁹⁾ En un balón de 250 ml se suspendieron 18,8 g (58 mmol) de 1-bromo-2-naftilmetansulfonato de sodio en una mezcla de 80 ml de acetonitrilo-sulfolano 1:1. Se agregaron 22 ml (234 mmol) de oxiclorigo de fósforo destilado y se adosó un refrigerante con una bocha de CaCl₂ anhidro. Se calentó a 65-70°C con agitación enérgica por un total de 8 h. Con el transcurso del tiempo la suspensión blanca fue tornándose de un color verde claro. Se analizó la mezcla por CCD (ciclohexano) y se observaron dos manchas, una de R_f=0,6 y otra muy tenue en el origen, probablemente del reactivo. La mezcla se enfrió a 4°C, se volcó sobre 200 ml de agua helada, precipitando un sólido color pardo claro que se filtró por succión y se lavó varias veces con agua hasta pH 6. Se secó hasta peso constante en tambor de vacío (1 torr) a 40°C y en presencia de pentóxido de fósforo. El mismo pesó 15,0 g y fue recrystalizado desde AcOEt hasta pf constante, pf= 111-112°C. Rto: 81 %. El sólido se identificó como el cloruro de 1-bromo-2-naftilmetansulfonilo.

Datos analíticos

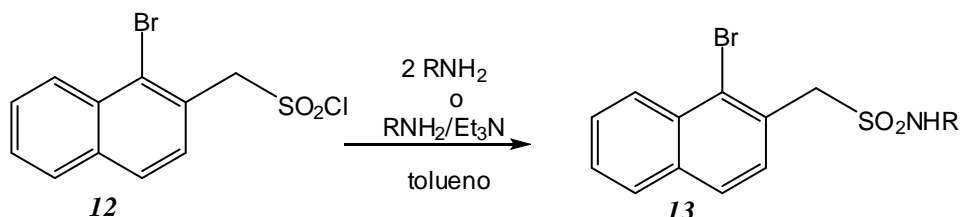
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8.43 – 8.29 (m, 1H, **H naftilo**), 7.93 – 7.81 (m, 2H, **H naftilo**), 7.73 – 7.55 (m, 3H, **H naftilo**), 5.41 (s, 2H, **CH₂SO₂**).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 135.02, 132.69, 128.74, 128.58, 128.46, 128.40, 128.31, 124.54, 71.60.

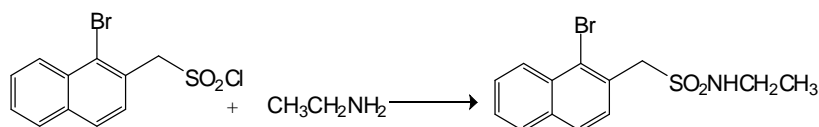
3.3.2 PREPARACIÓN DE 1-BROMO-2-NAFTILMETANSULFONAMIDAS (11)

Estos compuestos nuevos fueron obtenidos por reacción de cloruro de 1-bromo-2-naftilmetansulfonilo con amoníaco acuoso concentrado o una solución de la amina en tolueno adaptando la técnica según bibliografía. ⁽³⁶⁾

Se utilizaron las mismas técnicas que fueron usadas para la obtención de las 2-naftilmetansulfonamidas sin sustituyente nuclear. (Ver técnicas en pág 93)



Preparación de N-etil-1-bromo-2-naftilmetansulfonamida (13a)



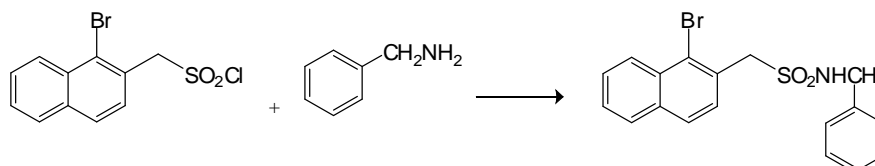
Se procedió según la técnica *a*. En un balón de 50 ml se colocaron 2,00 ml (9 mmol) de una solución de etilamina 20 % en tolueno sobre 10 ml de tolueno. Se enfrió en baño de agua-hielo y se agregaron gota a gota desde ampolla de compensación 1,275 g (4 mmol) de cloruro de 1-bromo-2-naftilmetansulfonilo disueltos en 20 ml de tolueno. Se fue formando un sólido blanco que quedaba en suspensión. Luego del agregado del cloruro de sulfonilo, la mezcla se agitó hasta alcanzar temperatura ambiente y se calentó posteriormente a 80°C. El análisis por CCD (CH₂Cl₂) a las 2 h de calentamiento reveló una única mancha de R_f mucho menor que la del reactivo y la ausencia de éste. Se dejó enfriar, se lavó con solución de HCl al 5 % (2 x 10 ml), agua (2 x 10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó en evaporador rotativo obteniéndose un sólido color pardo claro que se secó en tambor de vacío (1 torr) a 40°C hasta peso constante. El sólido pesó 944 mg y se purificó por recristalización de tolueno hasta pf constante. Pf= 129-130°C. **Rto:** 72 %. La sustancia se identificó como N-etil-1-bromo-2-naftilmetansulfonamida.

Datos analíticos

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8.42 – 8.26 (m, 1H, **H naftilo**), 7.91 – 7.75 (m, 2H, **H naftilo**), 7.70 – 7.47 (m, 3H, **H naftilo**), 4.74 (s, 2H, **CH₂SO₂**), 4.30 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, **NHCH₂CH₃**), 3.14 – 2.94 (m, 2H, **NHCH₂CH₃**), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, **NHCH₂CH₃**).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 134.46, 132.50, 129.02, 128.46, 128.25, 128.21, 128.14, 127.88, 127.54, 126.37, 59.56, 39.23, 16.17.

Preparación de *N*-bencil-1-bromo-2-naftilmetansulfonamida (13b)



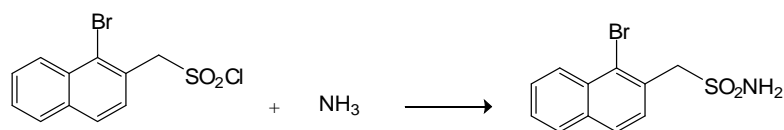
Se utilizó para esta preparación la técnica *b*. En un balón de 50 ml se disolvieron 0,65 ml de bencilamina (6 mmol) y 0,85 ml de trietilamina (6 mmol) en 10 ml de tolueno seco. Se agitó magnéticamente y se enfrió en baño de agua helada. Posteriormente se agregó desde ampolla de compensación y de a gotas, una solución de 1,916 g de cloruro de 1-bromo-2-naftilmetansulfonilo (6 mmol) disueltos en 20 ml de tolueno. Se observó la rápida aparición de un sólido blanco en suspensión. Se quitó el baño de agua y se calentó a 80°C con agitación por 12 h. El análisis por CCD de sílica gel (CH_2Cl_2) reveló la presencia de manchas de baja intensidad coincidentes con la de los reactivos así como una de mayor intensidad de R_f intermedio a éstos. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se separó el sólido por centrifugación mientras que el líquido sobrenadante se evaporó en evaporador rotativo obteniéndose un sólido que se disolvió en 15 ml de CH_2Cl_2 . El sólido centrifugado se solubilizó en 5 ml de HCl 5 % y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml) que se reunió con la solución orgánica anterior. Ésta se lavó sucesivamente con HCl 5 % (2 x 5 ml) y agua hasta neutralidad. Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se evaporó el solvente y se obtuvo un sólido color amarillo pálido que se secó en tambor de vacío (1 torr, temperatura ambiente). El sólido, que pesó 1,888 g, fue purificado por columna cromatográfica (sílica gel 230-400 mesh, 15 veces el peso) eluyendo con CH_2Cl_2 . En el primer eluato se obtuvieron 510 mg del cloruro de sulfonilo y en un segundo eluato, 1,292 g de un sólido blanco que se recristalizó de CH_3CN . $P_f = 116\text{-}118^\circ\text{C}$. **Rto: 56 %**. La sustancia se identificó como *N*-bencil-1-bromo-2-naftilmetansulfonamida.

Datos analíticos

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 8.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, **H naftilo**), 7.88 – 7.75 (m, 2H, **H naftilo**), 7.68 – 7.51 (m, 3H, **H naftilo**), 7.31 – 7.14 (m, 5H, **H-Ph**), 4.76 (s, 2H, **CH₂SO₂**), 4.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, **NHCH₂Ph**), 4.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, **NHCH₂Ph**).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 137.00, 134.51, 132.53, 128.98, 128.94, 128.49, 128.34, 128.23, 128.19, 128.16, 127.65, 127.61, 126.51, 60.21, 48.02.

Preparación de 1-bromo-2-naftilmetansulfonamida (13c)



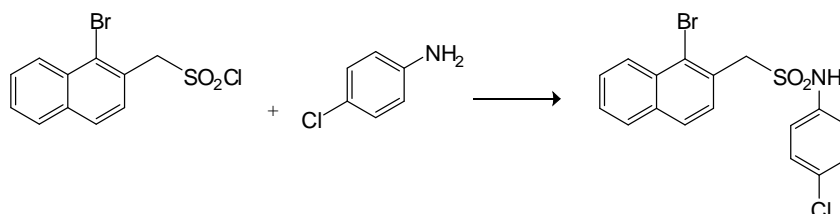
Para esta preparación se utilizó la técnica *a*. En un balón de 50 ml se colocaron 10 ml de tolueno y se agregaron 2 ml de NH₃ (c) (33 mmol). Se agitó, se enfrió a 0°C y se agregaron lentamente desde ampolla de compensación 1,916 g (6 mmol) de cloruro de 1-bromo-2-naftilmetansulfonilo disueltos en 20 ml de tolueno formándose rápidamente un sólido blanco. Se calentó a 50°C y al cabo de 3 h se agregaron 2 ml más de NH₃ (c) y se agitó por 12 h. El análisis por CCD (CH₂Cl₂) reveló la presencia de reactivo así como una segunda sustancia de R_f menor que aquel. El sólido blanco se separó por centrifugación y la solución se evaporó a sequedad obteniéndose un sólido amarillo pálido. Ambos sólidos se disolvieron en una mezcla de 150 ml de AcOEt y 30 ml de HCl 5 %. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con HCl 5 % (1 x 20 ml) y posteriormente agua hasta neutralidad. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el solvente en evaporador rotativo y se llevó a peso constante en tambor de vacío obteniéndose un sólido blanco que pesó 1,565 g. Se separó en columna cromatográfica de sílica gel (70-230 mesh, 20 veces el peso, siembra sólida) se separaron 480 mg del cloruro de sulfonilo y 1,040 g de un sólido blanco que se recristalizó desde CH₃CN hasta pf constante. Pf= 176-177°C. **Rto: 57 %**. La sustancia se identificó como 1-bromo-2-naftilmetansulfonamida.

Datos analíticos

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H naftilo**), 8.03 – 7.89 (m, 2H, **H naftilo**), 7.73 – 7.55 (m, 3H, **H naftilo**), 7.08 (s, 2 H, SO₂NH₂), 4.71 (s, 2H, CH₂SO₂).

¹³C RMN (50 MHz, DMSO-d₆): δ 134.38, 132.36, 130.10, 129.79, 128.99, 128.75, 128.25, 127.91, 127.83, 126.02, 61.48.

Preparación de N-(4-clorofenil)-1-bromo-2-naftilmetansulfonamida (13d)



Para esta preparación se utilizó la técnica *b*. En un balón de 50 ml se disolvieron 800 mg de *p*-cloroanilina (6,3 mmol) en 30 ml de tolueno seco y se agregaron 0,9 ml de Et₃N (6,4 mmol). Se colocó en baño de agua fría y se agregaron lentamente desde ampolla de compensación y con agitación magnética, 2,000 g de

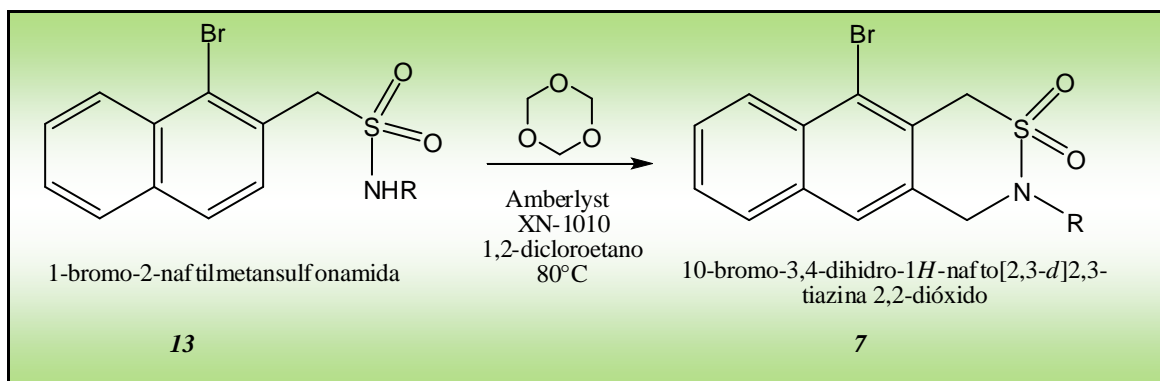
cloruro de 1-bromo-2-naftilmetansulfonilo disueltos en 25 ml de tolueno seco. Se observó la lenta aparición de un sólido blanco en suspensión. Se calentó a 80°C y se dejó reaccionar por 18 h. Luego de ese tiempo el análisis por CCD (CH₂Cl₂) reveló la presencia de los reactivos así como de un producto de menor R_f que éstos. El sólido se separó por centrifugación y se disolvió en una mezcla de HCl 5 % (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml). La solución filtrada se evaporó hasta sequedad en evaporador rotativo obteniéndose un sólido que se disolvió en 20 ml de CH₂Cl₂, reuniéndose con la mezcla anterior. De esta mezcla se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con HCl 5 % (1 x 10 ml) y agua hasta neutralidad. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el solvente en evaporador rotativo y se obtuvo un sólido color amarillo pálido que se llevó a peso constante en tambor de vacío (1 torr, 40°C). El sólido pesó 1,645 g y se recristalizó desde AcOEt hasta pf constante (172-173°C). **Rto: 65 %**. La sustancia se identificó como *N*-(4-clorofenil)-1-bromo-2-naftilmetansulfonamida.

Datos analíticos

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN): δ 8.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, **H naftilo**), 7.91 (m, 3H, **H naftilo**), 7.71 – 7.57 (m, 2H, **H naftilo**), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H naftilo**), 7.27 – 7.20 (m, 2H, **H-Ph**), 7.19 – 7.13 (m, 2H, **H-Ph**), 4.89 (s, 2H, **CH₂SO₂N**).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN): δ 137.86, 135.22, 133.10, 130.06, 130.05, 129.75, 129.30, 129.10, 128.86, 128.49, 128.47, 128.40, 127.03, 121.68, 59.70.

3.4. CICLIZACIÓN DE 1-BROMO-2-NAFTILMETANSULFONAMIDAS

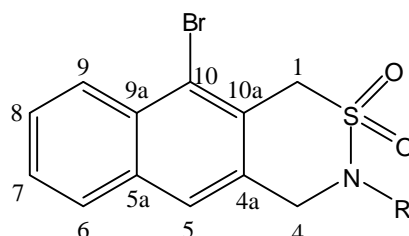


Esquema 128

Procedimiento general

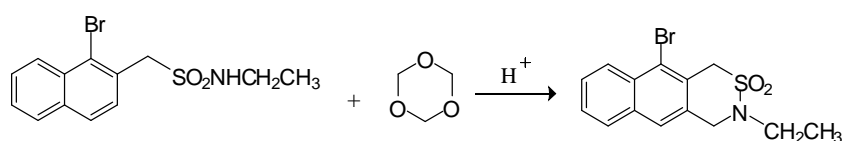
Para la ciclización de las 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas se utilizó el mismo procedimiento general empleado para la ciclización de las 2-naftilmetansulfonamidas.

Los productos de ciclización de las 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas son sustancias nuevas y fueron caracterizadas e identificadas por análisis elemental y técnicas espectroscópicas. Para la asignación de señales de espectros RMN se utilizó la numeración correspondiente a este tipo de compuestos según IUPAC y que se muestra en la siguiente ilustración.



Para el reporte del espectro de masa, se indicaron el ion molecular (M^+ si éste estuvo presente), el pico base (PB) y los picos de mayor abundancia.

Ciclización de N-etil-1-bromo-2-naftilmetansulfonamida



Parte experimental

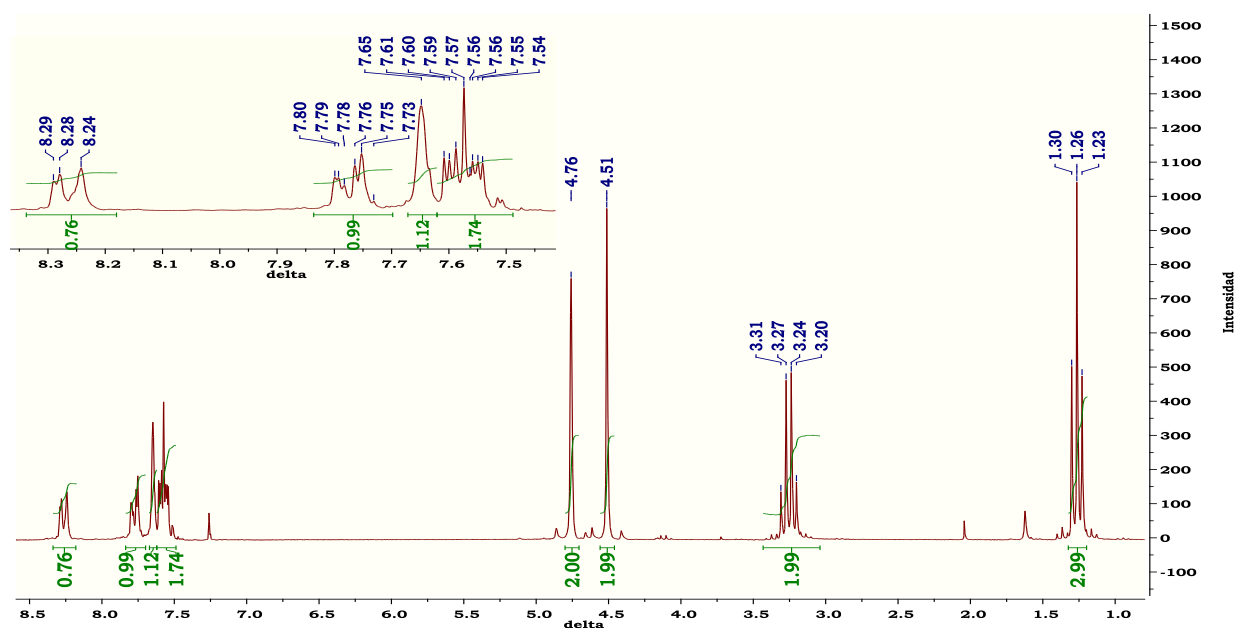
En un tubo de reacción se disolvieron 328 mg de *N*-etil-1-bromo-2-naftilmetansulfonamida (1 mmol) en 5 ml de 1,2-dicloroetano seco. Se agregaron luego el *s*-trioxano (30 mg) y las resinas Amberlyst XN-1010 (1,5 meq) y se calentó a reflujo por 12 h tiempo en el cual, el análisis por CCD (CH₂Cl₂) prácticamente no mostraba presencia de reactivo y a su vez evidenciaba la presencia de un producto de mayor R_f que éste. Se aisló el producto según el procedimiento general obteniéndose un sólido blanco que se llevó a peso constante en tambor de vacío (1 torr, temperatura ambiente). El sólido pesó 330 mg y se recrystalizó desde AcOEt hasta pf constante (163-164°C). **Rto: 90 %**. El producto fue identificado como 3-etil-10-bromo-3,4-dihidro-1*H*-nafto[2,3-*d*]2,3-tiazina 2,2-dióxido (**7a**).

Datos analíticos

Análisis elemental: C₁₄H₁₄BrNO₂S . C 49,49 %; H 4,19 %; Br 23, 56 % N 4,11 %; S 9,51 %.

Calculado: C 49,42 %; H 4,15 %; Br 23,48 %; N 4,12 %; O 9,40 %; S 9,42 %.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8.34 – 8.18 (m, 1H, **H-9**), 7.77 (m, 1H, **H-6**), 7.65 (s, 1H, **H-5**), 7.62 – 7.49 (m, 2H, **H-7**, **H-8**), 4.76 (s, 2H, ArCH₂N), 4.51 (s, 2H, CH₂SO₂), 3.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, NCH₂CH₃), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, NCH₂CH₃).

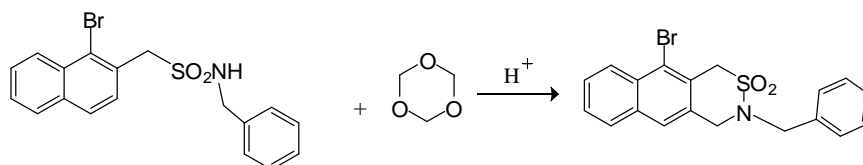


¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 133.52, 131.60, 128.55, 128.20, 128.00, 127.86, 127.34, 127.00, 126.35, 126.27, 51.98, 51.19, 43.26, 13.84.

FT-IR: ν_{SO₂} = 1339 y 1142 cm⁻¹; ν_{N-H} = no presenta absorción

EM (m/z): 341 (M⁺•), 339 (M⁺•), 276 (PB), 274, 262, 260, 235, 233, 196, 167, 153, 152, 139, 76

Ciclización de N-bencil-1-bromo-2-naftilmetansulfonamida



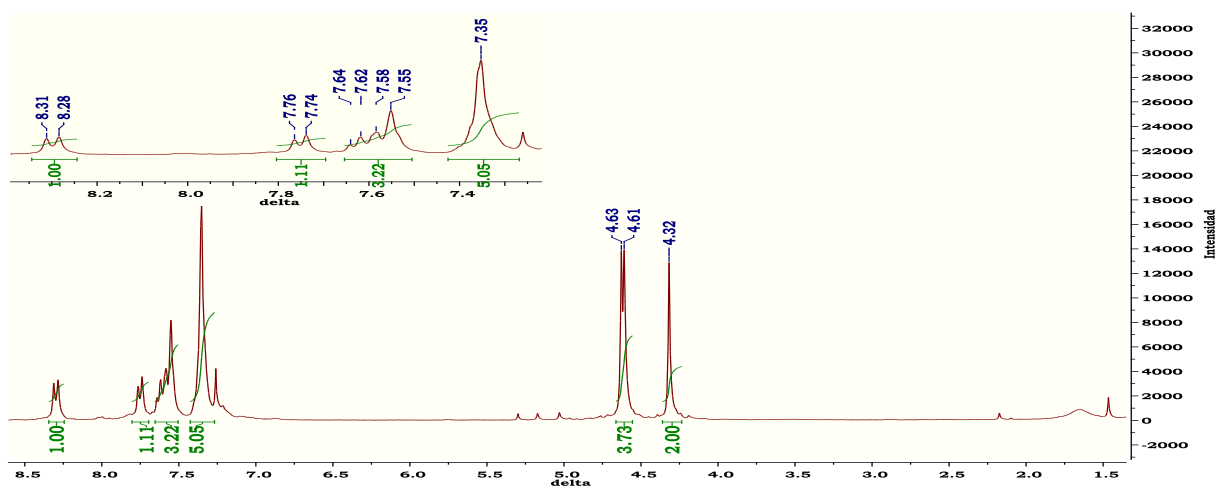
En un tubo de reacción de 10 ml se disolvieron 402 mg (1 mmol) de *N*-bencil-1-bromo-2-naftilmetansulfonamida en 5 ml de 1,2-dicloroetano seco. Se agregaron luego 30 mg de *s*-trioxano (0,33 mmol), 454 mg de resinas Amberlyst XN-1010 (1,5 meq) y se calentó a reflujo por 24 h. El análisis por CCD (CH₂Cl₂) mostró la presencia de reactivo así como de un producto de mayor R_f que éste. El producto se aisló según el procedimiento general obteniéndose un sólido blanco que se llevó a peso constante en tambor de vacío (1 torr, temperatura ambiente). El sólido pesó 412 mg y se purificó en columna cromatográfica utilizando sílica gel 230-400 mesh (20 veces el peso) eluyendo con CH₂Cl₂. Se obtuvo como primer eluato 295 mg de un sólido blanco que se recrystalizó desde tolueno (pf= 51-52°C). **Rto: 71 %**. La sustancia fue identificada como 3-bencil-10-bromo-3,4-dihidro-1*H*-nafto[2,3-*d*]2,3-tiazina 2,2-dióxido (**7b**).

Datos analíticos

Análisis elemental: C₁₉H₁₆BrNO₂S. C 56,77 %; H 4,03 %; Br 19,92 % N 3,56 %; S 7,95 %.

Calculado: C 56,72 %; H 4,01 %; Br 19,86 %; N 3,48 %; O 7,95 %; S 7,97 %.

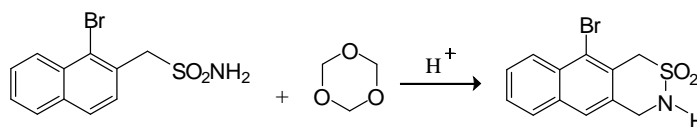
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H-9**), 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H-6**), 7.60 (m, 3H, **H-5**, **H-7**, **H-8**), 7.35 (s, 5H, **H-Ph**), 4.63 (s, 2H, Ar**CH**₂N), 4.61 (s, 2H, **CH**₂SO₂), 4.32 (s, 2H, N**CH**₂Ph).



¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 134.88, 133.38, 131.46, 128.87, 128.71, 128.30, 128.06, 127.94, 127.80, 127.68, 127.18, 126.65, 126.41, 126.13, 51.51, 51.40, 51.03.

EM (m/z): 310, 246, 221, 219 (PB), 141, 140, 139, 115, 106, 91, 77, 51

Ciclización de 1-bromo-2-naftilmetansulfonamida



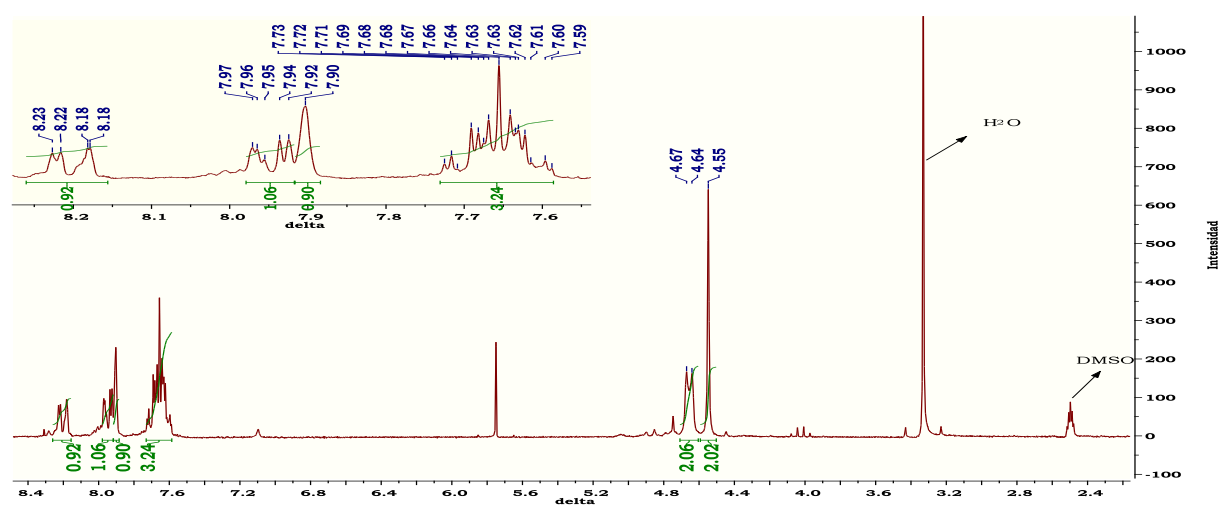
En un tubo de reacción se disolvieron 326 mg de 1-bromo-2-naftilmetansulfonamida (1 mmol) en 6 ml de 1,2-dicloroetano caliente, se agregaron luego el s-trioxano y las resinas Amberlyst XN-1010. Se calentó a reflujo y luego de 1,5 h de reacción se observó la aparición de abundante sólido blanco que no se redisolvió con agregado de más solvente (2 ml). Se dejó reaccionar por 24 h y se centrifugó el sólido, el que se lavó con 3 ml de MeOH y 3 ml de CH₃CN reuniendo los lavados con el filtrado original, (el sólido resultó ser insoluble en varios solventes ensayados, de naturaleza polar y no polar). El análisis por CCD (CH₂Cl₂) del líquido filtrado y los lavados mostró la presencia de algo de reactivo así como un producto de R_f levemente mayor que éste. Se evaporó el solvente a sequedad obteniéndose un sólido blanco que se llevó a peso constante en tambor de vacío (1 torr, 40°C). El sólido pesó 165 mg y se purificó en columna cromatográfica de sílica gel 230-400 mesh (40 veces el peso de la muestra, siembra sólida). Se obtuvo del primer eluato un sólido blanco que pesó 115 mg y que se recrystalizó de etanol (p_f= 192-193°C) **Rto: 55 %**. La sustancia fue identificada como 10-bromo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,3-d]2,3-tiazina 2,2-dióxido (**7c**)

Datos analíticos

Análisis elemental: C₁₂H₁₀BrNO₂S . C 46,22 %; H 3,24 %; Br 25,65 % N 4,44 %; S 10,31 %.

Calculado: C 46,17 %; H 3,23 %; Br 25,60 %; N 4,49 %; O 10,25 %; S 10,27 %.

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 8.20 (m, 1H, **H-9**), 7.98 – 7.92 (m, 1H, **H-6**), 7.90 (s, 1H, **H-5**), 7.73 – 7.59 (m, 3H, **H-7**, **H-8**, SO₂NH), 4.66 (d, J = 6.1 Hz, 2H, ArCH₂N), 4.55 (s, 2H, CH₂SO₂).

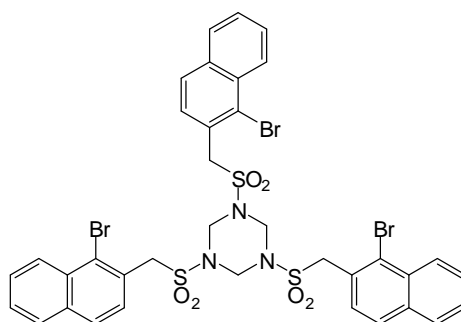


Parte experimental

^{13}C RMN (50 MHz, DMSO- d_6): δ 133.57, 131.41, 131.03, 129.03, 129.00, 128.82, 128.32, 127.11, 126.14, 125.38, 52.74, 47.83.

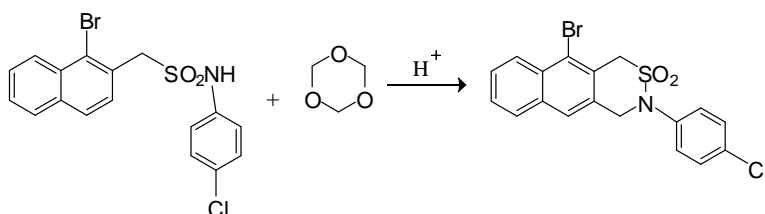
EM (m/z): 313 ($M^{+\bullet}$), 311 ($M^{+\bullet}$), 246, 248, 168, 167 (PB), 141, 140, 139, 115, 83, 63

El sólido insoluble inicialmente se secó a peso constante en tambor de vacío (40 mg, $pf = 293\text{-}296^\circ\text{C}$ (d)). El mismo resultó ser insoluble en los solventes de uso general en RMN por lo cual no pudo ser analizado. Se plantea que podría tratarse del producto cinético de esta reacción: la 1,3,5-tris(1-bromo-2-naftilmetansulfonil)-1,3,5-triazina, Rto: 19 %).



1,3,5-tris(1-bromo-2-naftilmetansulfonil)-1,3,5-triazina

Ciclización de *N*-(4-clorofenil)-1-bromo-2-naftilmetansulfonamida



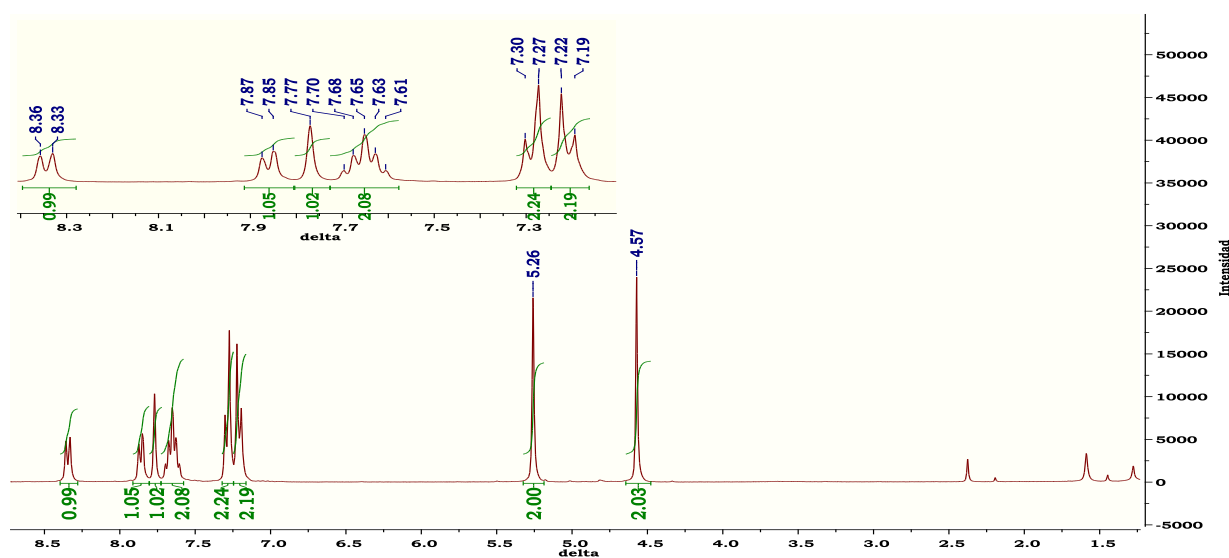
En un tubo de reacción se disolvieron 410 mg de *N*-(4-clorofenil)-1-bromo-2-naftilmetansulfonamida (1 mmol) en 5 ml de 1,2-dicloroetano. Se agregaron luego el s-trioxano y las resinas Amberlyst XN-1010. Se calentó a reflujo con agitación y se dejó reaccionando por 24 h. El análisis por CCD de la mezcla (ciclohexano-AcOEt 9:1) mostró la presencia de sulfonamida así como de un producto de mayor R_f que ésta. La resina se filtró estando la solución caliente y se lavó con 1,2-dicloroetano caliente (5 x 3 ml) reuniéndose los lavados con el filtrado original. El solvente se evaporó en evaporador rotativo y se obtuvo un sólido blanco que se llevó a peso constante en tambor de vacío (355 mg). El sólido fue purificado en columna cromatográfica de sílica gel 230-400 (30 veces el peso de la muestra) aislándose en el primer eluato un sólido blanco de masa 118 mg que se recrystalizó desde tolueno hasta constancia de pf ($208\text{-}209^\circ\text{C}$). **Rto: 28 %**. El sólido fue identificado como 10-bromo-3-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-1*H*-nafto[2,3-*d*]2,3-tiazina 2,2-dióxido (**7d**).

Datos analíticos

Análisis elemental: C₁₈H₁₃BrClNO₂S . C 51,17 %; H 3,11 %; Br: 18,93 %; Cl 8,33 % N 3,34 %; S 7,66 %.

Calculado: C 51,14 %; H 3,10 %; Br 18,90 %; Cl: 8,39 %; N 3,31 %; O 7,57 %; S 7,59 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H-9**), 7.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, **H-6**), 7.77 (s, 1H, **H-5**), 7.72 – 7.58 (m, 2H, **H-7**, **H-8**), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, **H-Ph**), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, **H-Ph**), 5.26 (s, 2H, Ar**CH**₂N), 4.57 (s, 2H, **CH**₂SO₂).



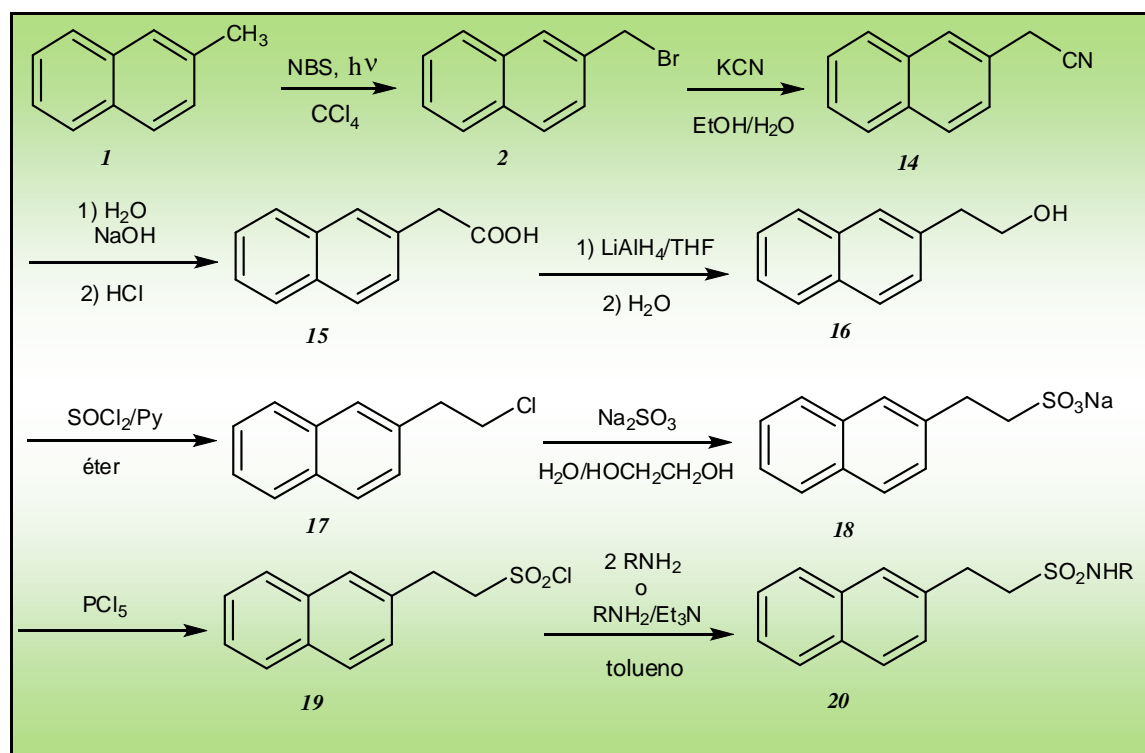
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 139.30, 133.58, 133.31, 131.55, 129.44, 129.19, 128.25, 127.95, 127.94, 127.34, 126.58, 126.49, 126.45, 125.09, 55.82, 50.13.

EM (m/z): 280, 279, 278, 244, 215, 167, 166, 156, 155, 153, 152, 142, 141 (PB), 140, 139, 129, 128, 127, 115, 111, 93, 91, 82, 80, 77, 65, 64, 63, 51, 50, 48, 39

3.5. 2-(2-NAFTIL)ETANSULFONAMIDAS

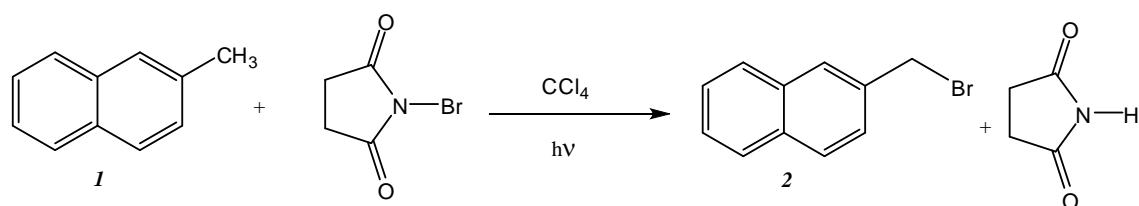
Las 2-(2-naftil)etansulfonamidas utilizadas como sustratos en las reacciones de ciclización, fueron obtenidas por adaptación de métodos descritos en la literatura a través de un camino que comprende en primer lugar la formación del 2-(2-cloroetil)naftaleno mediante bromación-cianuración del 2-metilnaftaleno, hidrólisis del nitrilo formado a ácido 2-naftilacético, posterior reducción de éste a 2-(2-naftil)etanol y la cloración del alcohol para obtener el producto esperado. En una segunda etapa se sintetizan las sulfonamidas a partir del cloruro de alquilo mediante reacciones ya estudiadas en nuestro laboratorio y análogas a la preparación de las 2-naftilmetansulfonamidas. Estas reacciones involucran la formación de 2-(2-naftil)etansulfonato de sodio por reacción con sulfito de sodio, su posterior transformación en cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo, el que finalmente reacciona con aminas primarias para dar las correspondientes 2-(2-naftil)etansulfonamidas, todas ellas no descritas en literatura (*Esquema 129*).

Esquema 129: Ruta de síntesis de las 2-(2-naftil)etansulfonamidas



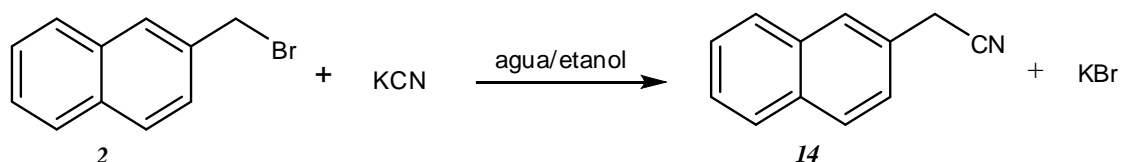
3.5.1 PREPARACIÓN DE MATERIAS PRIMAS E INTERMEDIOS DE REACCIÓN

Preparación de 2-bromometilnaftaleno (**2**)



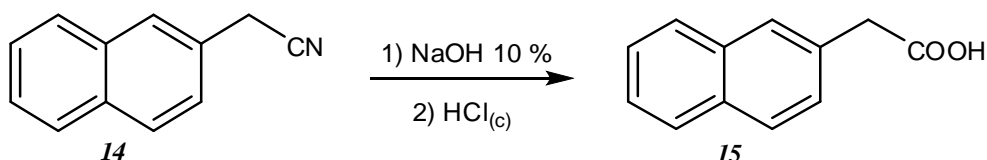
Este compuesto es un precursor tanto de las 2-(2-naftil)etansulfonamidas como de las 2-naftilmetansulfonamidas y se preparó de la misma manera. La técnica para esta síntesis ya fue descrita en la sección 1A.1. Se partió de 5,3 g de 2-metilnaftaleno (37 mmol) y 7,3 g de NBS (38 mmol), obteniéndose 8,3 g de producto crudo. Este producto no fue purificado y se utilizó directamente en la preparación posterior.

Preparación de 2-naftilacetonitrilo (**14**)



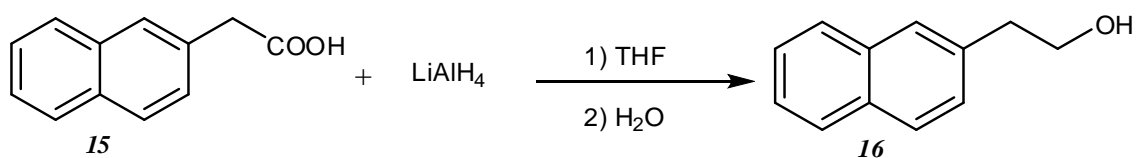
Esta preparación fue llevada a cabo siguiendo una técnica empleada en nuestro laboratorio. ⁽²⁶⁰⁾ En un balón de 50 ml se disolvieron 8,3 g de 2-bromometilnaftaleno sin purificar en 30 ml de etanol a 60°C obteniéndose una solución rojiza. Se agregaron 2,6 g (40 mmol) de cianuro de potasio disueltos en 4,5 ml de agua, precipitando instantáneamente un sólido blanco y tornándose la solución de un color marrón oscuro. Se agitó enérgicamente y se calentó a 80°C por 3 h momento en el que ya no se observaba presencia de reactivo por CCD (hexano/AcOEt 8:2). Como el producto resultó ser insoluble a temperatura ambiente en la mezcla etanol-agua utilizada, se separó el bromuro de potasio precipitado filtrando la solución en caliente y lavando el sólido con etanol a 60°C. Los lavados se juntaron con la solución original y se destiló el etanol. Al residuo se agregaron 30 ml de diclorometano y 20 ml de agua y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 15 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el solvente obteniéndose un sólido color pardo claro que pesó 5,5 g. Se purificó por columna utilizando sílica gel 70-230 mesh y eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt 8:2 obteniéndose un sólido que pesó 4,4 g que se recrystalizó de una mezcla de etanol-agua. Pf= 83-84°C (lit ⁽²⁶¹⁾: pf=85,6-86,2°C). Rto a partir del 2-metilnaftaleno: 67 %.

Preparación de ácido 2-naftilacético (**15**)



Para esta preparación se hizo una adaptación de dos técnicas descriptas en bibliografía. ⁽²⁶²⁻²⁶³⁾ En un balón de 50 ml se colocaron 4,1 g (24 mmol) de 2-naftilacetonitrilo y se suspendieron en una solución de 3,2 g (100 mmol) de hidróxido de sodio disueltos en 32 ml de agua. La suspensión se calentó a reflujo con agitación magnética por 6 h y luego a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución alcalina resultante se extrajo con CH₂Cl₂ y se acidificó enfriando en baño de hielo con HCl concentrado hasta viraje del indicador Rojo Congo. Precipitó abundante sólido amarillo que se filtró por succión, se lavó un par de veces con agua helada y se llevó a peso constante en tambor de vacío (1 torr) a 60°C en presencia de pentóxido de fósforo. El sólido seco pesó 4,4 g, pf=136-140°C (pf lit ⁽²⁶⁴⁾=139-141°C). Rto= 96 %.

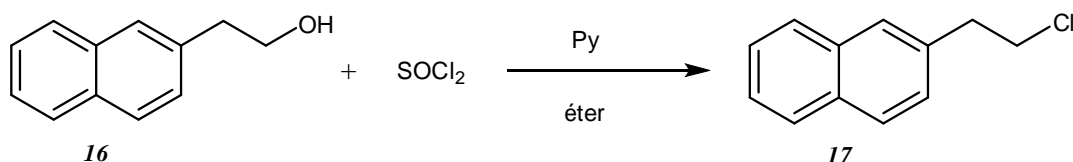
Preparación de 2-(2-naftil)etanol (**16**)



Para la reducción del ácido 2-naftilacético a 2-(2-naftil)etanol se utilizó una técnica descrita en la literatura ⁽²⁶⁵⁾ con pequeñas modificaciones. En un balón de 2 bocas de 500 ml se colocaron 50 ml de THF anhidro, se conectó a un refrigerante y éste a una corriente de argón y se enfrió en baño de hielo-agua. Se agregaron luego 3,0 g (78 mmol) de LiAlH₄ con agitación magnética enérgica formándose una suspensión color gris. Se agregó luego gota a gota y desde ampolla de compensación una solución de 10,3 g (55 mmol) de ácido 2-naftilacético disueltos en 200 ml de THF seco. El goteo se fue controlando de manera que el desprendimiento de hidrógeno fuera controlado. Finalizado el agregado de la solución se quitó el baño de hielo y se calentó a reflujo por 21 h. Se dejó alcanzar temperatura ambiente y se enfrió en baño de hielo. Desde ampolla de decantación se agregaron lentamente y controlando la formación de gas, 50 ml de agua (la solución cambió de color gris a verde y luego a una tonalidad amarilla precipitando abundante sólido). Se agregaron 150 ml de éter etílico y el sólido decantado se separó por centrifugación extrayendo con éter (5 x 20 ml) hasta no observar absorción al UV sobre cromatoplasmas de los extractos. Se juntaron los extractos con la solución original, se agregaron 200 ml de agua, formándose dos fases que se separaron en ampolla. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el solvente en evaporador rotativo obteniéndose un sólido color pardo claro que pesó 6,6 g, el que se purificó por cristalización de una mezcla hexano/AcOEt. Pf= 62-65°C. Rto: 70 % (Pf lit= 69-70° Rto lit: 80 %) ⁽²⁶⁵⁾. El sólido se

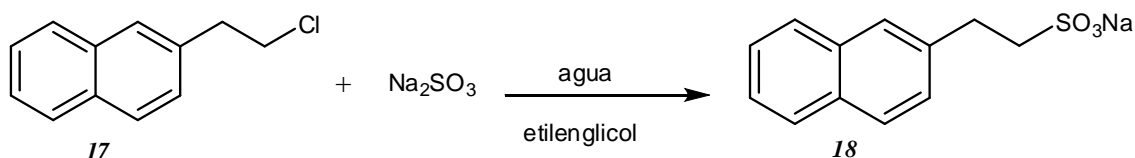
identificó como 2-(2-naftil)etanol analizado por CG-masa y espectroscopia ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

Preparación de 2-(2-cloroetil)naftaleno (**17**)



Esta síntesis se realizó siguiendo una técnica de literatura. ⁽²⁶⁶⁾ En un balón de 200 ml se colocaron 5,8 g (34 mmol) de 2-(2-naftiletanol) y se disolvieron en 47 ml de éter seco. Se agregaron con pipeta 1,6 ml de piridina seca, se colocó en baño de agua fría y desde ampolla de compensación se agregaron lentamente y con agitación magnética 12 ml de cloruro de tionilo (al principio del agregado se formó un sólido amarillento que se fue disolviendo con el agregado del cloruro de tionilo). Al finalizar este agregado se cambió rápidamente la ampolla por un refrigerante y se calentó la mezcla a 40°C por 18 h. Luego de ese tiempo el análisis de la mezcla por CCD (hexano) mostró la presencia de una mancha intensa de $R_f=0.55$, una mancha de muy baja intensidad en el origen y la ausencia de reactivo. Posteriormente se enfrió en heladera y se volcó sobre 100 g de hielo molido. Se agregaron 50 ml más de éter y se separó la fase orgánica. Ésta se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el solvente obteniéndose un sólido color pardo claro que pesó 5,9 g. El mismo se separó en columna cromatográfica utilizando sílica gel 60-200 mesh (10 veces el peso de la muestra, eluyendo con ciclohexano) obteniéndose un sólido blanco que pesó 5,5 g que se recristalizó de isopropanol, $pf=46-48^\circ\text{C}$, R_{to} : 85 % (pf lit= 52°C , R_{to} lit: 83,9 %). ⁽²⁶⁶⁾

Preparación de 2-(2-naftil)etansulfonato de sodio (**18**)

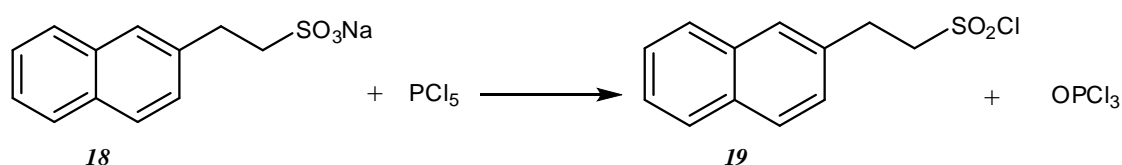


Si bien la sustancia se encuentra descrita en literatura a partir del derivado bromado, ⁽²⁶⁷⁾ se sintetizó utilizando la técnica explicitada en ésta con la modificación de utilizar el derivado clorado como reactivo y utilizando etilenglicol como co-solvente ⁽²⁶⁸⁾ debido a que en ensayos previos con agua como único solvente se observaron resultados negativos.

En un balón de 100 ml se colocaron 9,0 g (47 mmol) de 2-(2-cloroetil)naftaleno y se le agregaron 6,3 g (50 mmol) de sulfito de sodio anhidro disueltos en una mezcla

de 30 ml de agua y 30 ml de etilenglicol. Se agitó enérgicamente la mezcla con agitación magnética, calentándose a 120°C. Al alcanzar dicha temperatura el reactivo fundido se había solubilizado y se observó la aparición de un sólido blanco. Se dejó reaccionando a esa temperatura por un tiempo de 22 h, se enfrió a 4-5°C precipitando abundante sólido que se filtró por succión y se lavó sucesivamente con agua helada (2 x 5 ml) y acetona (3 x 10 ml). El sólido se secó en tambor de vacío (1 torr), a 70°C en presencia de pentóxido de fósforo, (11,1 g). La sustancia se purificó por recristalización de agua. Rto: 83 %.

Preparación de cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo (19)



Para la preparación de este compuesto se siguió una técnica descrita en literatura con algunas modificaciones. ⁽²⁶⁷⁾ En un balón de 50 ml se colocaron 11,1 g (43 mmol) de 2-(2-naftil)etansulfonato de sodio y se agregaron 9,4 g (45 mmol) de pentacloruro de fósforo. Se agitó la mezcla, se colocó un refrigerante conectado a una trampa para gases y se calentó en forma lenta con agitación magnética. Al alcanzar los 80-85°C comenzó a aparecer líquido de color pardo. Se dejó reaccionando a 90°C por 8 h y se enfrió a temperatura ambiente y luego a 4°C, temperatura a la cual la mezcla solidificó. Se disgregó el sólido, se volcó sobre 70 g de agua helada y se agregaron 60 ml de diclorometano, disolviéndose el sólido en este último. Las fases se separaron en ampolla y la fase orgánica se lavó con agua hasta neutralidad. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se analizó por CCD (ciclohexano/AcOEt 9:1 como solvente de desarrollo) observándose una mancha intensa de R_f=0.45, otra de menor intensidad de R_f=0.70 y ausencia de reactivo. El solvente se evaporó en evaporador rotativo dando como resultado un sólido color pardo claro que se secó en tambor de vacío (1 torr) a temperatura ambiente hasta masa constante (8,3 g). La mezcla se separó en columna cromatográfica utilizando sílica gel 60-200-mesh (30 veces el peso de la muestra, siembra sólida disolviendo en diclorometano) y eluyendo con una mezcla de ciclohexano/AcOEt 9:1. Se obtuvo la fracción principal (mancha de menor R_f) como un sólido blanco que pesó 7,0 g, que se recristalizó de metanol hasta pf constante, pf= 66-67°C (Pf lit= 66-66,5°C) ⁽²⁶⁷⁾ Rto: 64 % (Rto lit= 73 %). El sólido fue identificado como cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo

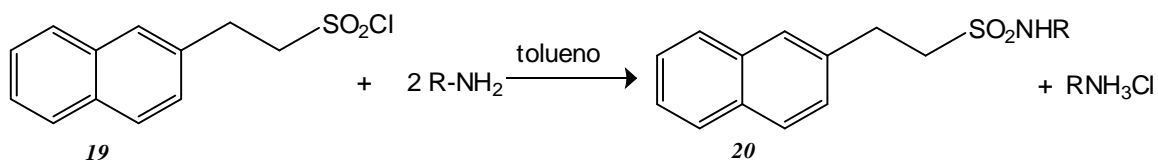
3.5.2. PREPARACIÓN DE LAS 2-(2-NAFTIL)ETANSULFONAMIDAS (20)

Estos compuestos fueron obtenidos por reacción de cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo con una solución de la amina en tolueno adaptando técnicas de bibliografía. ⁽³⁹⁾

Se utilizaron dos técnicas según la amina utilizada:

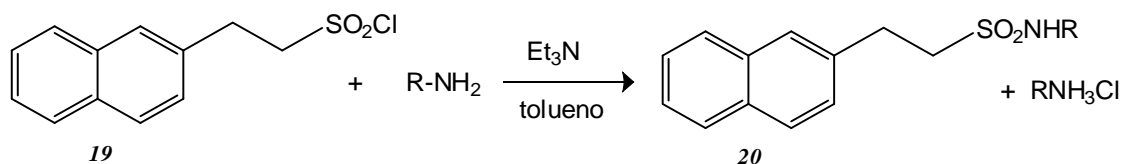
Técnica a: se goteó lentamente y con agitación magnética una solución del cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo disuelto en tolueno sobre otra solución enfriada en baño de agua fría que contenía el doble de mmoles (o gran exceso para algunos casos) de la amina disuelta en tolueno. Luego del agregado se siguió agitando a una temperatura de 80°C por tiempos que variaron entre 3 y 24 h controlando por cromatografía en capa delgada de sílica gel la desaparición del reactivo (Rf=0.85 usando diclorometano como solvente de desarrollo) y revelando con luz UV.

Se utilizó esta técnica cuando se trabajó con una amina accesible o de bajo costo, lo que permitió utilizarla para formar el correspondiente clorhidrato.



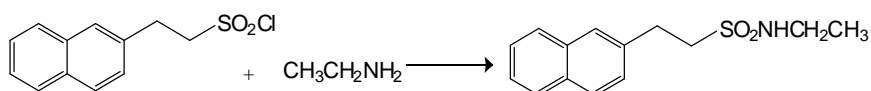
Técnica b: se hizo gotear lentamente y con agitación magnética una solución del cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo disuelto en tolueno sobre otra solución enfriada en baño de agua fría que contenía cantidades equimolares de amina primaria y trietilamina disueltas en tolueno. Luego del agregado se siguió agitando a una temperatura de 40°C por tiempos que variaron entre 3 y 24 h controlando la desaparición del reactivo por cromatografía en capa delgada de sílica gel (Rf=0.85; CH₂Cl₂) y revelando con luz UV.

Esta técnica se utilizó con el empleo de aminas que por su costo o disponibilidad no fueron utilizadas como base en exceso sino que se decidió reemplazar la base por trietilamina.



A continuación se describen los distintos caminos de síntesis y purificación de las 2-(2-naftil)etansulfonamidas.

Preparación de N-etil-2-(2-naftil)etansulfonamida (20a)



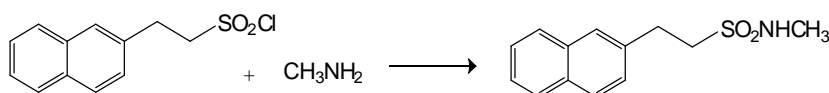
Para esta preparación se adaptó la técnica *a*. En un tubo de reacción se colocó 1,00 ml de solución de etilamina en tolueno al 20 % (4,4 mmol amina) y se le agregó 1 ml de tolueno. Se enfrió en baño de agua y se adicionaron desde ampolla de compensación 329 mg de cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo (1,3 mmol) disueltos en 5 ml de tolueno. Finalizado el agregado, se colocó un refrigerante y se calentó a 80°C con agitación magnética. Luego de 4 h de reacción, el análisis por CCD reveló la ausencia de reactivo y la presencia de una única mancha de menor Rf que éste. Se dejó enfriar la mezcla precipitando un sólido blanco gelatinoso que se separó por centrifugación y se lavó con tolueno (3 x 2 ml) y CH₂Cl₂ (2 x 2 ml). Los lavados se reunieron con la fase orgánica inicial y las fases reunidas se lavaron sucesivamente con solución de HCl al 5 % (1 x 10 ml) y agua hasta pH neutro (4 x 15 ml). Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el solvente en evaporador rotativo obteniéndose un sólido blanco que se secó en tambor de vacío (1 torr) a temperatura ambiente hasta peso constante, dando por resultado un sólido que pesó 266 mg (pf=113-115°C) que se recristalizó desde éter isopropílico hasta pf constante. Pf= 118-119°C. **Rto: 87 %**. El sólido fue identificado como *N*-etil-2-(2-naftil)etansulfonamida.

Datos analíticos

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.78 – 7.63 (m, 3H, **H naftilo**), 7.58 (s, 1H, **H naftilo**), 7.45 – 7.31 (m, 2H, **H naftilo**), 7.24 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.7 Hz, 1H, **H naftilo**), 4.30 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, SO₂NH), 3.36 – 3.24 (m, 2H, CH₂CH₂SO₂), 3.24 – 3.13 (m, 2H, CH₂CH₂SO₂), 3.01 (m, *J* = 7.2 Hz, 6.1 Hz, 2H, NHCH₂), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, NHCH₂CH₃).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 135.59, 133.75, 132.55, 128.89, 127.93, 127.74, 127.10, 126.76, 126.67, 126.12, 53.71, 38.54, 30.41, 15.93.

Preparación de *N*-metil-2-(2-naftil)etansulfonamida (20b)



Para esta síntesis se empleó la técnica *a*. En un balón de 50 ml se colocaron 3 ml de metilamina al 33 % en etanol (32 mmol de amina) y se disolvieron en 15 ml de tolueno. Se enfrió en baño de agua, se agitó magnéticamente y se hizo gotear desde ampolla de compensación una solución de 1,508 g (5,9 mmol) de cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo en 20 ml de tolueno. Se calentó luego a 80°C y antes de alcanzar esa temperatura se observó la formación de sólido en pequeña proporción. Se dejó reaccionar por un tiempo de 3 h y se quitó la fuente de calentamiento al observar por

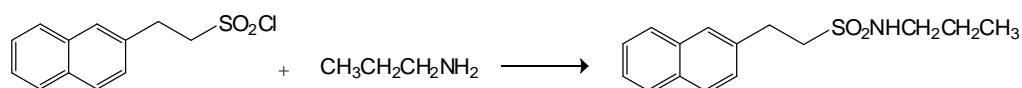
CCD, que se había consumido el reactivo y visualizándose una única mancha de menor Rf que éste. Se evaporó el solvente en evaporador rotativo obteniéndose un sólido blanco que se disolvió en 30 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó sucesivamente con 30 ml de HCl al 5 % y agua hasta neutralidad. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el solvente en evaporador rotativo y luego en bomba de vacío (1 torr) a temperatura ambiente. El producto pesó 1,165 g (pf= 125-127°C) y se purificó por cristalización de AcOEt hasta pf constante, pf= 129-130°C. **Rto: 79 %**. El sólido fue identificado como *N*-metil-2-(2-naftil)etansulfonamida.

Datos analíticos

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (m, 3H, **H naftilo**), 7.68 (s, 1H, **H naftilo**), 7.55 – 7.41 (m, 2H, **H naftilo**), 7.34 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1.6 Hz, 1H, **H naftilo**), 4.30 (q, *J* = 4.9 Hz, 1H, SO₂N**H**), 3.40 (m, 2H, CH₂**H**₂SO₂), 3.34 – 3.21 (m, 2H, **CH**₂CH₂SO₂), 2.72 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, NH**CH**₃).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 135.53, 133.75, 132.57, 128.89, 127.93, 127.74, 127.09, 126.70, 126.67, 126.12, 52.45, 30.31, 29.56.

Preparación de *N*-propil-2-(2-naftil)etansulfonamida (20c)



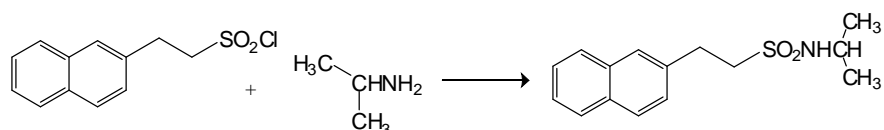
Se adaptó la técnica *b* para esta preparación. En un balón de 50 ml se colocaron 15 ml de tolueno y se disolvieron 0,44 ml de propilamina (5,4 mmol) y 0,75 ml de trietilamina (5,4 mmol). Se enfrió, con agitación magnética, en baño de agua fría y se agregaron desde ampolla de compensación 1,341 g de cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo (5,3 mmol) disueltos en 20 ml de tolueno. La mezcla se calentó a 80°C y se la dejó reaccionar por 3 h, tiempo en el cual ya no se observó presencia de reactivo sino una única mancha de Rf inferior a éste. Se quitó la fuente de calentamiento, se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y precipitó un sólido blanco gelatinoso que se separó por centrifugación. El solvente se evaporó en evaporador rotativo obteniéndose un residuo sólido que se juntó con el centrifugado y se disolvieron en 30 ml de CH₂Cl₂. Se agregaron 15 ml de HCl al 5 %, se separaron las fases en ampolla descartándose la fase acuosa ácida y la fase orgánica se lavó con agua hasta neutralidad. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el solvente primero en evaporador rotativo y luego en tambor de vacío (1 torr) a temperatura ambiente obteniéndose un sólido blanco que pesó 1,174 g (pf= 116-120°C) el que se purificó por recristalización de tolueno hasta pf constante, pf= 120,5-121,5°C. **Rto: 80 %**. El sólido fue identificado como *N*-propil-2-(2-naftil)etansulfonamida.

Datos analíticos

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (m, 3H, **H naftilo**), 7.68 (s, 1H, **H naftilo**), 7.55 – 7.41 (m, 2H, **H naftilo**), 7.34 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.8 Hz, 1H, **H naftilo**), 4.38 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, **SO₂NH**), 3.40 (m, 2H, **CH₂CH₂SO₂**), 3.34 – 3.23 (m, 2H, **CH₂CH₂SO₂**), 3.01 (q, 2H, **NHCH₂CH₂CH₃**), 1.59 – 1.38 (m, 2H, **NHCH₂CH₂CH₃**), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, **NHCH₂CH₂CH₃**).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 135.61, 133.76, 132.57, 128.88, 127.91, 127.72, 127.08, 126.75, 126.65, 126.10, 53.75, 45.26, 30.44, 23.73, 11.29.

Preparación de N-isopropil-2-(2-naftil)etansulfonamida (20d)



Para esta preparación se utilizó la técnica *a*. En un balón de 50 ml se colocaron 15 ml de tolueno y se disolvieron 0,70 ml de isopropilamina (8,2 mmol). Se enfrió en baño de agua y se agregaron gota a gota y con agitación magnética, 975 mg (3,8 mmol) de cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo disueltos en 15 ml de tolueno. Se calentó a 80°C por 3 h, tiempo en el cual ya no se observó presencia de reactivo por CCD sino una única mancha de menor Rf que éste. Se dejó enfriar y precipitó un sólido blanco. Se agregaron 15 ml de tolueno y se lavó con 20 ml de solución de HCl al 5 %. La fase acuosa que tenía pH ácido se la extrajo con CH_2Cl_2 (por presentar opalescencia) y el extracto se juntó con la fase orgánica original. Se lavó con agua hasta neutralidad y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó en evaporador rotativo donde se obtuvo un sólido blanco que se secó en tambor de vacío (1 torr) a temperatura ambiente. El sólido pesó 978 mg (pf= 91-94°C) y se recrystalizó desde AcOEt hasta pf constante, pf= 94-95°C. **Rto: 92 %**. El producto fue identificado como N-isopropil-2-(2-naftil)etansulfonamida.

Datos analíticos

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.87 – 7.73 (m, 3H, **H naftilo**), 7.67 (s, 1H, **H naftilo**), 7.55 – 7.41 (m, 2H, **H naftilo**), 7.33 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.7 Hz, 1H, **H naftilo**), 4.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, **SO₂NH**), 3.78 – 3.55 (m, 1H, **NHCH(CH₃)₂**), 3.45 – 3.34 (m, 2H, **CH₂CH₂SO₂**), 3.34 – 3.23 (m, 2H, **CH₂CH₂SO₂**), 1.21 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H, **NHCH(CH₃)₂**).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 135.71, 133.79, 132.57, 128.87, 127.92, 127.73, 127.09, 126.84, 126.61, 126.06, 55.25, 46.52, 30.57, 24.48.

Preparación de N-butil-2-(2-naftil)etansulfonamida (20e)



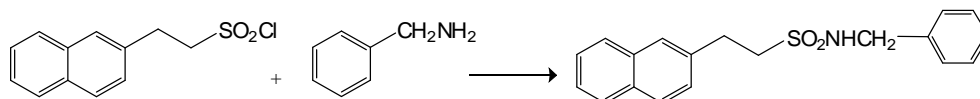
Se utilizó en esta síntesis la técnica *a*. En un balón de 50 ml se disolvió 1,00 ml de butilamina (10 mmol) en 15 ml de tolueno, se enfrió en baño de agua, se agitó magnéticamente y se agregó de a gotas desde una ampolla de compensación, una solución de 1,273 g (5 mmol) de cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo disueltos en 15 ml de tolueno observándose la precipitación de un sólido blanco. Se colocó un refrigerante y se calentó a 80°C por un tiempo de 3 h momento en el cual no se observó presencia de reactivo por CCD y se visualizó una mancha de menor Rf que éste. Se dejó enfriar, se separó el sólido precipitado por centrifugación y se evaporó el solvente en evaporador rotativo obteniéndose un sólido blanco. Los sólidos reunidos se disolvieron en 20 ml de diclorometano y se agregaron 15 ml de HCl al 5 %, se separaron las fases en ampolla y la fase acuosa se lavó con porciones de 10 ml de agua hasta neutralidad. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el solvente en evaporador rotativo y se secó el sólido obtenido en tambor de vacío (1 torr) y temperatura ambiente hasta peso constante. El sólido seco pesó 1,206 g y se purificó por recristalización de etanol hasta pf constante. Pf= 130-131°C. **Rto: 83 %**. El producto fue identificado como *N*-butil-2-(2-naftil)etansulfonamida.

Datos analíticos

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.88 – 7.74 (m, 3H, **H naftilo**), 7.69 (s, 1H, **H naftilo**), 7.55 – 7.41 (m, 2H, **H naftilo**), 7.35 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.8 Hz, 1H, **H naftilo**), 3.94 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, SO₂NH), 3.39 (m, 2H, CH₂CH₂SO₂), 3.34 – 3.23 (m, 2H, CH₂CH₂SO₂), 3.01 (q, 2H, NHCH₂), 1.47 – 1.15 (m, 4H, NHCH₂CH₂CH₂), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, NH(CH₂)₃CH₃).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 135.57, 133.74, 132.56, 128.93, 127.92, 127.70, 127.19, 127.10, 126.72, 126.15, 53.61, 43.29, 32.36, 30.49, 19.90, 13.76.

Preparación de *N*-bencil-2-(2-naftil)etansulfonamida (20f)



Se utilizó para esta preparación la técnica *a*. En un balón de 50 ml se colocaron 15 ml de tolueno y 1,00 ml de bencilamina (9,2 mmol). Se enfrió en baño de agua y desde ampolla de compensación se agregaron 1,160 g (4,6 mmol) de cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo disueltos en 15 ml de tolueno con agitación magnética. Durante el agregado fue formándose un sólido blanco. Se calentó a 80°C y se dejó reaccionando por 3 horas. Luego de ese tiempo el análisis por CCD reveló la ausencia

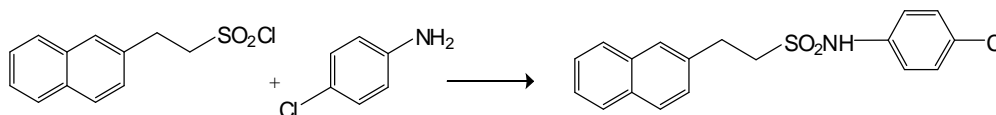
de reactivo y la presencia de una única mancha con Rf menor a éste. Se dejó enfriar la mezcla, se separó el sólido precipitado por centrifugación y se evaporó el solvente en evaporador rotativo obteniéndose un sólido blanco. Los sólidos reunidos se disolvieron en 20 ml de diclorometano y se agregaron 15 ml de HCl al 5 %, se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con porciones de 10 ml de agua hasta neutralidad. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el solvente en evaporador rotativo y se secó el sólido obtenido en pistola de secado (1 torr y temperatura ambiente) hasta peso constante (1,348 g). El producto obtenido se purificó por recristalización de etanol hasta pf constante. Pf= 152-153°C. **Rto: 90 %**. El mismo fue identificado como *N*-bencil-2-(2-naftil)etansulfonamida.

Datos analíticos

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.86 – 7.75 (m, 3H, **H naftilo**), 7.56 (s, 1H, **H naftilo**), 7.53 – 7.45 (m, 2H, **H naftilo**), 7.33 (d deformado, *J* = 4.3 Hz, 3H, **1H naftilo**, **2H Ph**), 7.25 (m, 3H, **3H Ph**), 4.63 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, SO₂NH), 4.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, NHCH₂Ph), 3.36 – 3.16 (m, 4H, CH₂CH₂SO₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 136.71, 135.21, 133.52, 132.34, 128.91, 128.62, 128.13, 128.01, 127.70, 127.49, 126.87, 126.52, 126.42, 125.88, 54.27, 47.24, 30.17.

Preparación de *N*-(4-clorofenil)-2-(2-naftil)etansulfonamida (20g)



Se utilizó para esta preparación la técnica *b*. En un balón de 50 ml se colocaron 15 ml de tolueno y se disolvieron 637 mg de *p*-cloroanilina (5 mmol) y 0,70 ml (5 mmol) de trietilamina. Desde ampolla de compensación se agregaron 1,272 g (5 mmol) de cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo disueltos en 25 ml de tolueno con agitación magnética. Se calentó a 80°C y luego de 16 h de reacción se observó la presencia de un sólido blanco y el análisis por CCD reveló la presencia de una mancha de mediana intensidad correspondiente al cloruro de sulfonilo, observándose la presencia de *p*-cloroanilina (Rf=0.55) con muy baja intensidad y una mancha intensa de menor Rf que la amina (Rf=0.40). Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó el solvente en evaporador rotativo. El residuo sólido se disolvió en 40 ml de CH₂Cl₂, agregándose 30 ml de HCl al 5 %. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con HCl al 5 % (2 x 20 ml, pH ácido) y agua hasta neutralidad (4 x 30 ml). Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el solvente en evaporador rotativo, obteniéndose un sólido amarillo claro que se secó en tambor de vacío (1 torr, a temperatura ambiente) hasta masa constante (1,310 g). La mezcla se separó en columna cromatográfica utilizando sílica gel 230-400 mesh (20 veces el peso de la muestra, eluyendo con diclorometano) y se obtuvieron 280 mg de cloruro de sulfonilo impurificado con otra

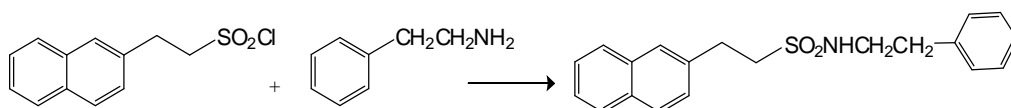
sustancia de Rf muy similar y 818 mg de un sólido color amarillo claro que se recrystalizó de tolueno hasta pf constante, pf=98-99°C. **Rto: 48 %**. El sólido fue identificado como *N*-(4-clorofenil)-2-(2-naftil)etansulfonamida.

Datos analíticos

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.82 – 7.67 (m, 3H, **H naftilo**), 7.56 (s, 1H, **H naftilo**), 7.51 – 7.40 (m, 2H, **H naftilo**), 7.26 (m, **1H naftilo**, **2H Ph**), 7.00 – 6.90 (m, 2H, **H Ph**), 6.86 (s, 1H, **SO₂NH**), 3.51 – 3.38 (m, 2H, **CH₂CH₂SO₂**), 3.35 – 3.20 (m, 2H, **CH₂CH₂SO₂**).

$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 135.30, 134.83, 133.70, 132.59, 130.93, 129.84, 129.00, 127.91, 127.73, 127.23, 126.75, 126.66, 126.26, 121.94, 52.79, 30.20.

Preparación de *N*-(2-feniletil)-2-(2-naftil)etansulfonamida (20h)



Se utilizó para esta preparación la técnica *b*. En un balón de 100 ml se colocaron 15 ml de tolueno y se disolvió 1,00 ml de 2-feniletilamina (8 mmol) junto con 1,15 ml de trietilamina (8 mmol). Se enfrió en baño de agua y desde ampolla de compensación se agregaron con agitación magnética, 2,047 g (8 mmol) de cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo disueltos en 25 ml de tolueno. Durante el agregado fue formándose un sólido blanco. Se calentó a 80°C y se dejó reaccionando por 6 horas. Luego de ese tiempo el análisis por CCD mostró la ausencia de reactivo y la presencia de una única mancha con Rf menor a éste. Se dejó enfriar la mezcla, se separó el sólido precipitado por centrifugación y se evaporó el solvente en evaporador rotativo obteniéndose un sólido blanco. Los sólidos reunidos se disolvieron en 50 ml de diclorometano y se agregaron 15 ml de HCl al 5 %, se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con 15 ml más de HCl al 5 % y posteriormente con porciones de 10 ml de agua hasta neutralidad. Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se evaporó el solvente en evaporador rotativo y se secó el sólido obtenido en pistola de secado (1 torr y temperatura ambiente) hasta peso constante (2,241 g). El producto obtenido se purificó por recrystalización de AcOEt hasta pf constante. Pf= 106-107°C. **Rto: 82 %**. El mismo fue identificado como *N*-(2-feniletil)-2-(2-naftil)etansulfonamida.

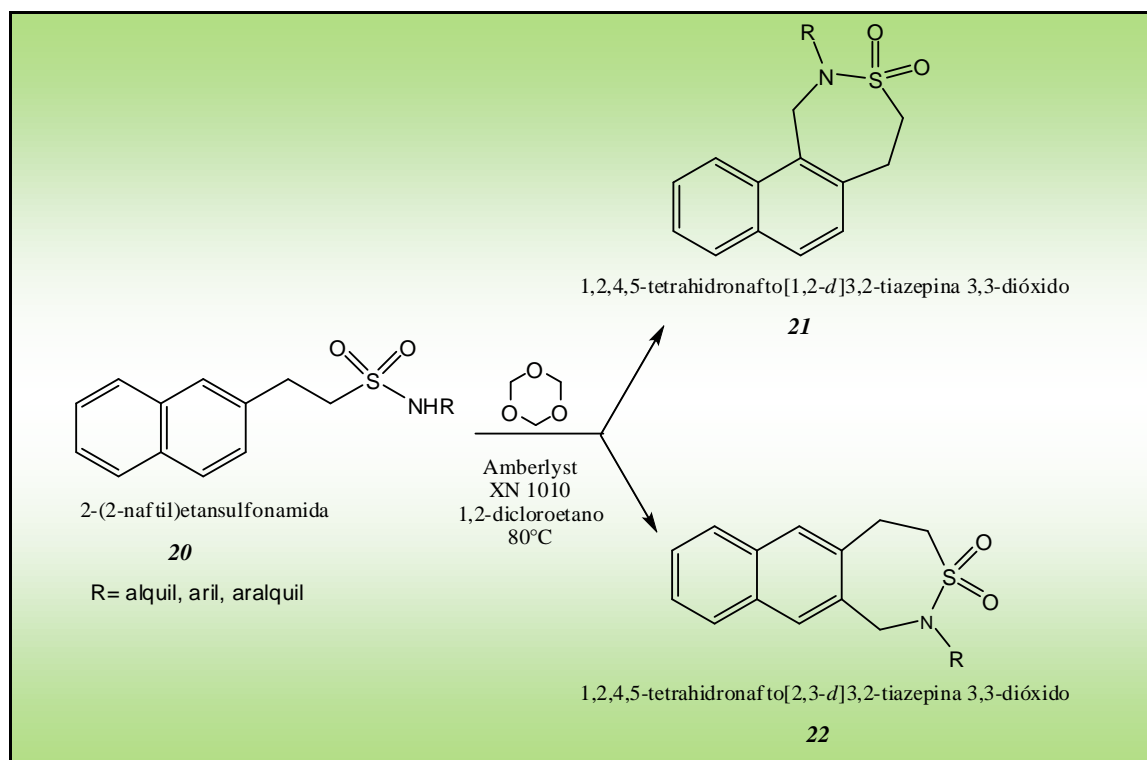
Datos analíticos

Parte experimental

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.90 – 7.78 (m, 3H, **H naftilo**), 7.65 (s, 1H, **H naftilo**), 7.56 – 7.47 (m, 2H, **H naftilo**), 7.35 – 7.20 (m, 4H, **1H naftilo**, **3H Ph**), 7.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, **H Ph**), 4.12 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, SO_2NH), 3.33 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$), 3.26 – 3.17 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.78 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 137.66, 135.29, 133.52, 132.34, 128.82, 128.77, 128.63, 127.73, 127.50, 126.93, 126.84, 126.51, 126.46, 125.91, 53.57, 44.44, 36.48, 30.10.

3.6. CICLIZACIÓN DE 2-(2-NAFTIL)ETANSULFONAMIDAS



Esquema 130

Optimización de las condiciones generales de reacción

Con el objeto de optimizar las condiciones de reacción, se realizaron ensayos de ciclización con una de las sulfonamidas obtenidas, la *N*-butil-2-(2-naftil)etansulfonamida (1 mmol) en 1,2-dicloroetano como solvente variando la proporción de catalizador y la temperatura de reacción. Se realizaron pruebas a 40°C utilizando 1,5 y 3 meq de resinas Amberlyst XN-1010 y a 80°C utilizando 1,5 meq de las mismas resinas. Se ensayaron estas condiciones teniendo en cuenta el trabajo acerca de la ciclización de 2-feniletansulfonamidas que utilizó otras resinas de intercambio iónico como catalizador. ⁽⁴²⁾ Estas resinas fueron elegidas inicialmente debido a su mayor volumen de poro teniendo en cuenta el mayor tamaño molecular de los sustratos utilizados en este trabajo comparado con el de las 2-feniletansulfonamidas.

Como metodología general, se disolvió la sulfonamida en 4 ml del solvente seco, se agregaron 30 mg de *s*-trioxano y la cantidad correspondiente de resina. Se calentó a 40 u 80°C según el caso y se controló el avance de la reacción por CCD (CH₂Cl₂), revelando con luz UV. Se dejó reaccionar hasta un máximo de 12 h, se filtró la resina, se lavó con 1,2-dicloroetano y se evaporó el solvente separando la mezcla en caso de haber sido necesario por cromatografía en columna de sílica gel. Se obtuvo un rendimiento casi cuantitativo para el caso en que se operó con 1,5 meq de resinas a 80°C, mientras que en los otros dos casos se obtuvieron subproductos de reacción que no fueron analizados. Estos resultados se muestran en la *Tabla 2*:

Tabla 2

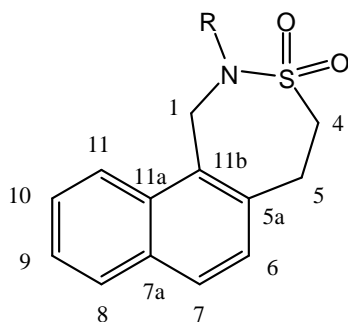
meq resina	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1,5	40	12	69
3	40	12	86
1,5	80	3	99
3	80	3	99

Luego de analizar los resultados de estos ensayos, se decidió llevar a cabo las ciclizaciones de las 2-(2-naftil)etansulfonamidas utilizando 1,5 meq de resinas Amberlyst XN-1010 en 1,2-dicloroetano a 80°C.

Procedimiento general

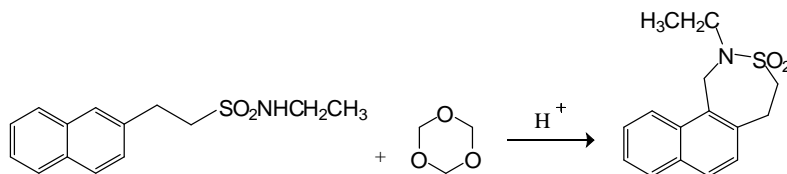
Las reacciones se llevaron a cabo en un tubo de reacción con 1 mmol de sulfonamida disuelta en 4 ml de 1,2-dicloroetano seco, agregando luego s-trioxano (30 mg, 0,33 mmol) y 454 mg de resinas Amberlyst XN-1010 seca (1,5 meq de resina). En todos los casos se agitó magnéticamente en forma suave y con protección de la humedad ambiente. Las reacciones se condujeron a reflujo (80°C) controlando el avance de reacción mediante cromatografía en capa delgada de sílica gel utilizando diclorometano como solvente de desarrollo. Transcurrido el tiempo de reacción en cada caso, que fue variable entre 3 y 24 h, la solución fue separada de la resina por filtración con papel de filtro. La resina se trató varias veces (controlando los extractos por CCD) con 2 ml de 1,2-dicloroetano a ebullición cada vez. Los extractos fueron filtrados y reunidos con el filtrado original. Finalmente se eliminó el solvente en evaporador rotativo y se llevó a peso constante en tambor o pistola de vacío (1 torr) a temperatura ambiente purificando el producto por recristalización hasta pf constante o, en caso de haber sido necesario, por cromatografía en columna de sílica gel (CH₂Cl₂ como solvente de elución) y posterior recristalización hasta pf constante.

Todos los productos de ciclización son sustancias nuevas y fueron caracterizadas e identificadas por análisis elemental y técnicas espectroscópicas. Para la asignación de señales de espectros RMN se utilizó la numeración correspondiente a este tipo de compuestos según IUPAC y que se muestra en la siguiente ilustración.



Para el reporte del espectro de masa, se indicaron el ion molecular (M⁺ si éste estuvo presente), el pico base (PB) y los picos de mayor abundancia.

Ciclización de N-etil-2-(2-naftil)etansulfonamida

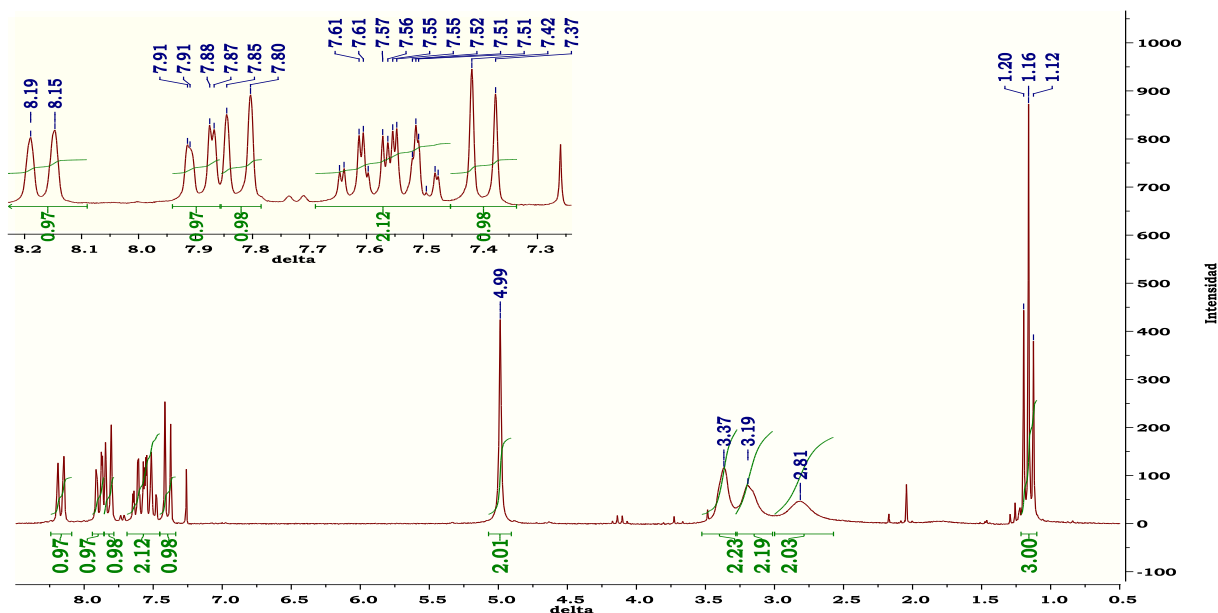


En un tubo de reacción se disolvieron 263 mg (1 mmol) de N-etil-2-(2-naftil)etansulfonamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron el s-trioxano y las resinas Amberlyst XN-1010. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave observándose por CCD la desaparición del reactivo y un producto con mayor Rf que éste luego de 6 h de reacción. El producto se aisló según el procedimiento general obteniéndose un sólido color pardo claro (219 mg) que se recristalizó de AcOEt, $p_f=174-175^\circ\text{C}$. **Rto= 81 %**. El producto fue identificado como 2-etil-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-d]3,2-tiazepina 3,3-dióxido (**21a**).

Datos analíticos

Análisis elemental: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$. C 65,33 %; H 6,13 %; N 5,17 %; S 11,60 %.
 Calculado: C 65,43 %; H 6,22 %; N 5,09 %; O 11,62 %; S 11,64 %.

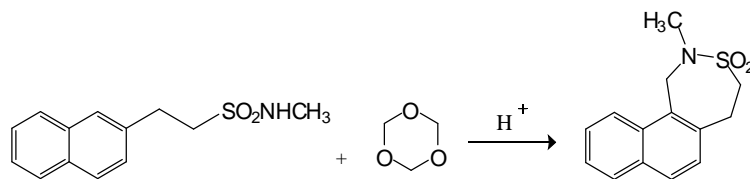
$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 8.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, **H-11**), 7.89 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1.2 Hz, 1 H, **H-8**), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, **H-7**), 7.69 – 7.45 (m, 2H, **H-9**, **H-10**), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, **H-6**), 4.99 (s, 2H, Ar**CH**₂N), 3.37 (s ancho, 2H, CH₂**CH**₂SO₂), 3.19 (s ancho, 2H, **CH**₂CH₂SO₂), 2.81 (s ancho, 2H, N**CH**₂CH₃), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, N**CH**₂**CH**₃).



$^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 137.57, 133.09, 132.95, 132.90, 129.26, 128.81, 127.53, 125.95, 122.44, 50.43, 43.08, 41.54, 31.25, 15.05.

EM (m/z): 275 (M^+), 210, 182, 168, 167 (PB), 165, 152, 115, 64

Ciclización de N-metil-2-(2-naftil)etansulfonamida



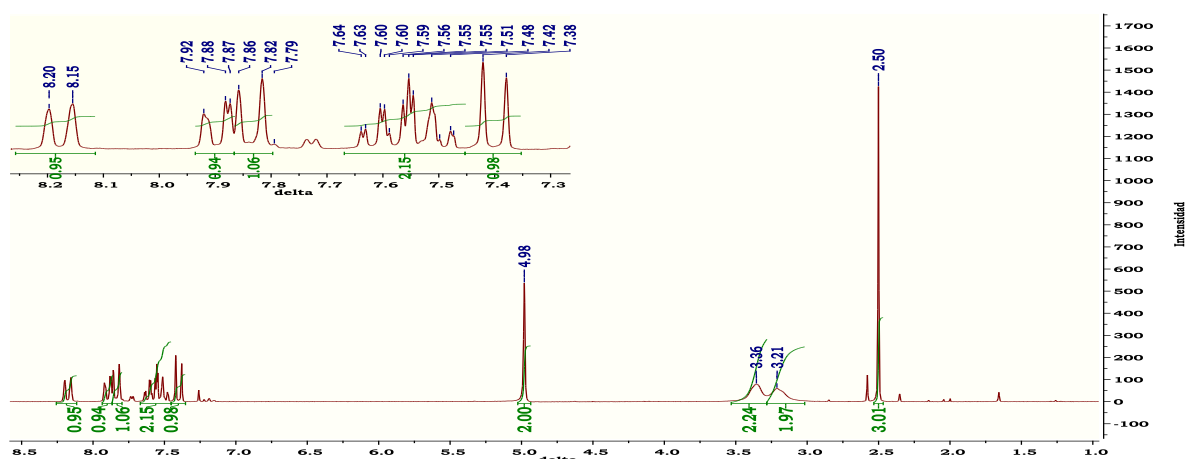
En un tubo de reacción se disolvieron 249 mg de *N*-metil-2-(2-naftil)etansulfonamida (1 mmol) en 4 ml de 1,2-dicloroetano a 40°C. Se agregaron luego el *s*-trioxano y las resinas de intercambio iónico. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave por un tiempo de 6 h momento en que se observó por análisis en CCD la ausencia de reactivo así como una mancha intensa de mayor *R_f* que éste y una mancha poco intensa de menor *R_f* que el reactivo. El producto se aisló según el procedimiento general obteniéndose un sólido de color pardo claro que se secó en tambor de vacío hasta peso constante (259 mg). La mezcla se separó en columna cromatográfica (sílica gel 70-230 mesh, 22 veces el peso de la muestra y utilizando diclorometano como solvente de elución) obteniéndose como fracción principal 204 mg de un sólido color pardo claro que se recrystalizó de AcOEt, *pf*= 209-210°C. **Rto: 78 %**. El producto fue identificado como 2-metil-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*d*]3,2-tiazepina 3,3-dióxido (**21b**).

Datos analíticos

Análisis elemental: C₁₄H₁₅NO₂S . C 64,21 %; H 5,70 %; N 5,25 %; S 12,28 %.

Calculado: C 64,34 %; H 5,79 %; N 5,36 %; O 12,24 %; S 12,27 %.

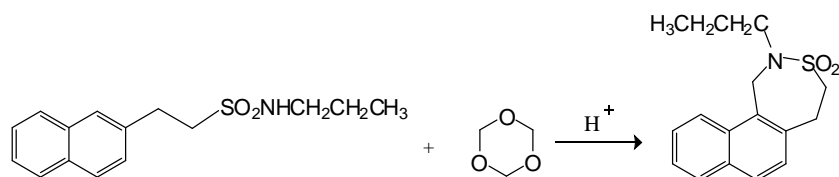
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **H-11**), 7.94 – 7.87 (m, 1H, **H-8**), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **H-7**), 7.67 – 7.45 (m, 2H, **H-9**, **H-10**), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **H-6**), 4.98 (s, 2H, ArCH₂N), 3.36 (s ancho, 2H, CH₂CH₂SO₂), 3.21 (s ancho, 2H, CH₂CH₂SO₂), 2.50 (s, 3H, NCH₃).



¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 137.50, 132.98, 131.90, 129.43, 129.29, 128.57, 127.52, 125.96, 122.63, 48.73, 46.08, 34.35, 31.10.

EM (*m/z*): 261 (M⁺•), 196, 182, 167 (PB), 165, 152, 115, 42

Ciclización de *N*-propil-2-(2-naftil)etansulfonamida



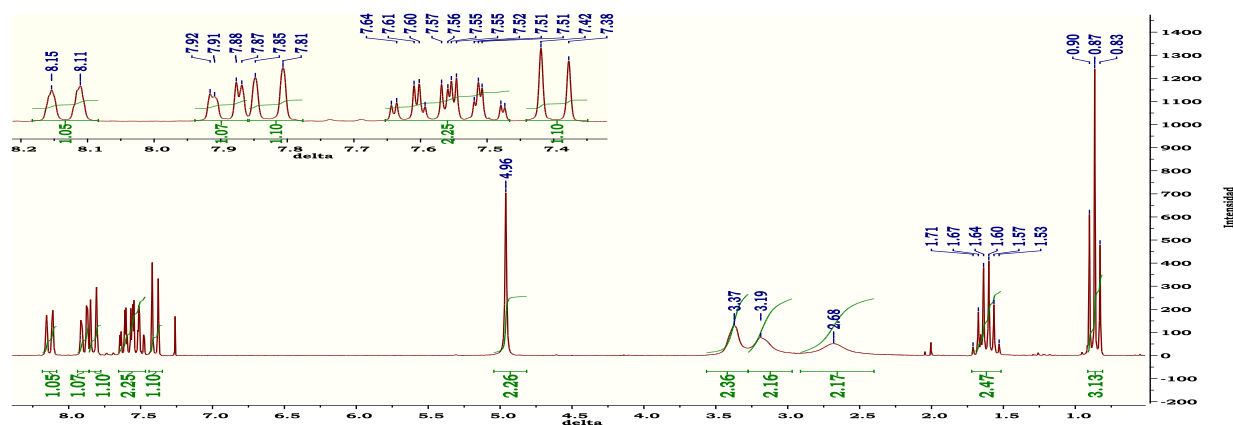
En un tubo de reacción se disolvieron 277 mg (1 mmol) de *N*-propil-2-(2-naftil)etansulfonamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron luego el *s*-trioxano junto con las resinas Amberlyst XN-1010. Se calentó a 80°C por un tiempo de 6 horas tiempo en el cual el análisis por CCD reveló la ausencia de reactivo así como una mancha intensa de mayor R_f que éste y al menos 3 manchas más polares de baja intensidad. La mezcla se aisló según el procedimiento general obteniéndose un sólido que se llevó a peso constante en pistola de vacío (291 mg). Se separó la mezcla por cromatografía en columna (sílica gel 70-230 mesh, 16 veces el peso de la muestra) y se obtuvo como fracción principal 220 mg de un sólido blanco que se recrystalizó de AcOEt, *pf*=148-149°C. **Rto: 77 %**. La sustancia fue identificada como 2-propil-1,2,4,5-tetrahydronafto[1,2-*d*]3,2-tiazepina 3,3-dióxido (**21c**).

Datos analíticos

Análisis elemental: C₁₆H₁₉NO₂S . C 66,36 %; H 6,59 %; N 4,73 %; S 11,13 %.

Calculado: C 66,41 %; H 6,62 %; N 4,84 %; O 11,06 %; S 11,08 %.

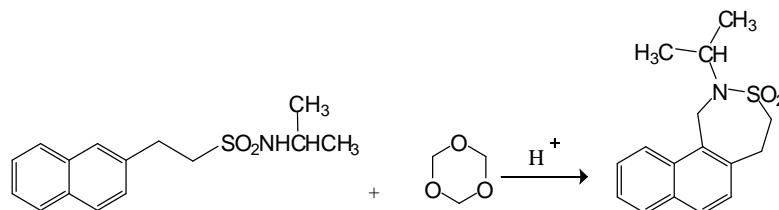
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **H-11**), 7.89 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.5 Hz, 1H, **H-8**), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, **H-7**), 7.65 – 7.47 (m, 2H, **H-9**, **H-10**), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, **H-6**), 4.96 (s, 2H, ArCH₂N), 3.37 (s ancho, 2H, CH₂CH₂SO₂), 3.19 (s ancho, 2H, CH₂CH₂SO₂), 2.68 (s ancho, 2H, NCH₂CH₂CH₃), 1.62 (m, *J* = 7.3 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₃), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, NCH₂CH₂CH₃).



¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 137.68, 133.06, 132.99, 132.86, 129.27, 129.24, 128.79, 127.53, 125.95, 122.37, 50.37, 48.03, 43.42, 31.25, 22.52, 11.35.

EM (*m/z*): 289 (M^{•+}), 260, 182, 168, 167 (PB), 152

Ciclización de N-isopropil-2-(2-naftil)etansulfonamida



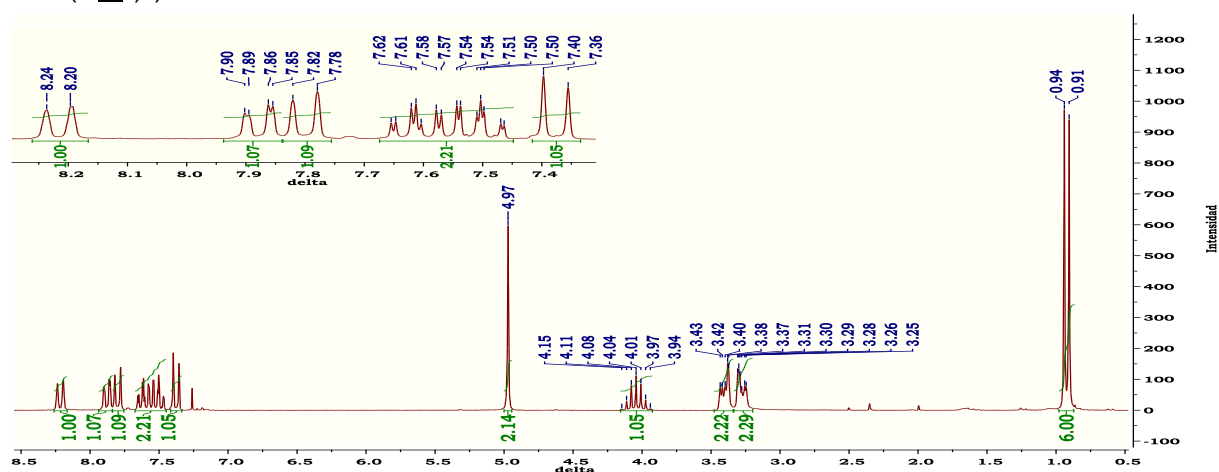
En un tubo de reacción se disolvieron 277 mg (1 mmol) de N-isopropil-2-(2-naftil)etansulfonamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron luego el s-trioxano junto con las resinas Amberlyst XN-1010. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave por un tiempo de 6 h momento en que se observó por análisis en CCD la ausencia de reactivo así como una mancha intensa de mayor Rf que éste y una mancha poco intensa de menor Rf que el reactivo. La mezcla se aisló según el procedimiento general obteniéndose un sólido de color pardo claro que se secó en tambor de vacío hasta peso constante (237 mg). La mezcla se separó en columna cromatográfica (silica gel 70-230 mesh, 17 veces el peso de la muestra) obteniéndose como fracción principal 141 mg de un sólido color blanco que se recrystalizó de CH₃CN, pf=150-151°C. **Rto: 51 %**. El mismo fue identificado como 2-isopropil-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-d]3,2-tiazepina 3,3-dióxido (**21d**).

Datos analíticos

Análisis elemental: C₁₆H₁₉NO₂S . C 66,39 %; H 6,58 %; N 4,77 %; S 11,12 %.

Calculado: C 66,41 %; H 6,62 %; N 4,84 %; O 11,06 %; S 11,08 %.

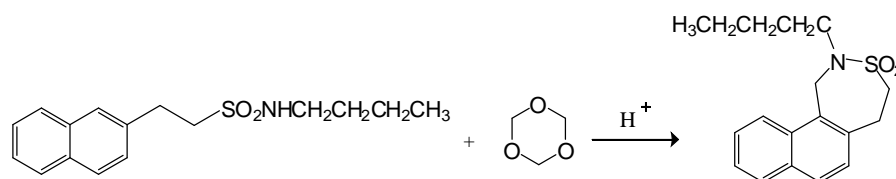
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H, **H-11**), 7.88 (dd, J = 8.0 Hz, 1.5 Hz, 1H, **H-8**), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **H-7**), 7.56 (m, 2H, **H-9**, **H-10**), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **H-6**), 4.97 (s, 2H, ArCH₂N), 4.04 (m, J = 6.9 Hz, 1H, NCH(CH₃)₂), 3.48 – 3.34 (m, 2H, CH₂CH₂SO₂), 3.33 – 3.20 (m, 2H, CH₂CH₂SO₂), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 6H NCH(CH₃)₂).



¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 137.15, 135.75, 133.12, 131.59, 129.29, 128.95, 128.91, 127.29, 125.77, 122.88, 53.48, 51.26, 41.80, 31.53, 21.73.

EM (m/z): 289 (M⁺), 274, 182, 168, 167 (PB), 165, 152, 115, 43

Ciclización de N-butil-2-(2-naftil)etansulfonamida



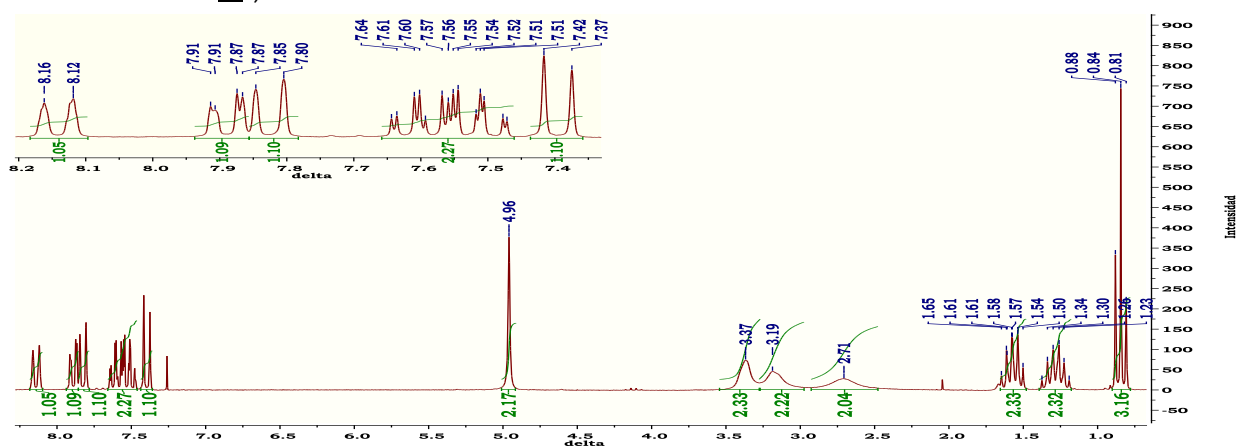
En un tubo de reacción se disolvieron 291 mg de N-butil-2-(2-naftil)etansulfonamida (1 mmol) en 4 ml de 1,2-dicloroetano seco y se agregaron luego el s-trioxano junto con las resinas Amberlyst XN-1010. Se calentó a reflujo (80°C) y se dejó reaccionando por un tiempo de 3 h momento en que el análisis por CCD mostró la ausencia de reactivo y una sola mancha de mayor R_f que éste. Se aisló según la técnica general y se obtuvo un sólido blanco que se llevó a peso constante en tambor de vacío. El sólido de masa 300 mg se recrystalizó de AcOEt, pf=104-105°C. **Rto: 99 %**. El producto fue identificado como 2-butyl-1,2,4,5-tetrahydro-nafto[1,2-d]3,2-tiazepina 3,3-dióxido (**21e**).

Datos analíticos

Análisis elemental: C₁₇H₂₁NO₂S . C 67,36 %; H 7,04 %; N 4,66 %; S 10,55 %.

Calculado: C 67,29 %; H 6,98 %; N 4,62 %; O 10,55 %; S 10,57 %.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H, **H-11**), 7.89 (dd, J = 8.0 Hz, 1.5 Hz, 1H, **H-8**), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **H-7**), 7.66 – 7.46 (m, 2H, **H-9, H-10**), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **H-6**), 4.96 (s, 2H, ArCH₂N), 3.37 (s ancho, 2H, CH₂CH₂SO₂), 3.19 (s ancho, 2H, CH₂CH₂SO₂), 2.71 (s ancho, 2H, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.65 – 1.48 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.39 – 1.18 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H, NCH₂CH₂CH₂CH₃).

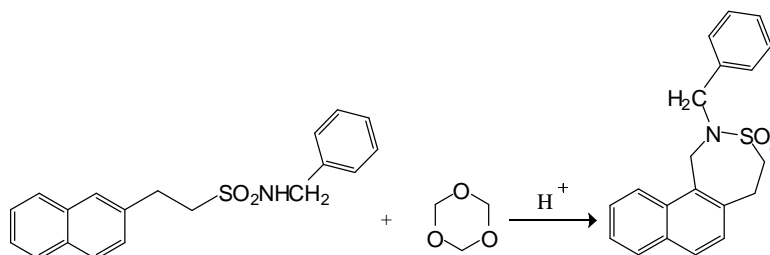


¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 137.67, 133.05, 132.99, 132.87, 129.27, 129.23, 128.79, 127.49, 125.95, 122.46, 50.35, 46.17, 43.38, 31.27, 31.24, 19.98, 13.88.

FT-IR: ν_{SO₂} = 1327 y 1145 cm⁻¹; ν_{N-H} = no presenta absorción

EM (m/z): 303 (M⁺), 238, 196, 182, 168, 167 (PB), 165, 152, 115, 42

Ciclización de N-bencil-2-(2-naftil)etansulfonamida



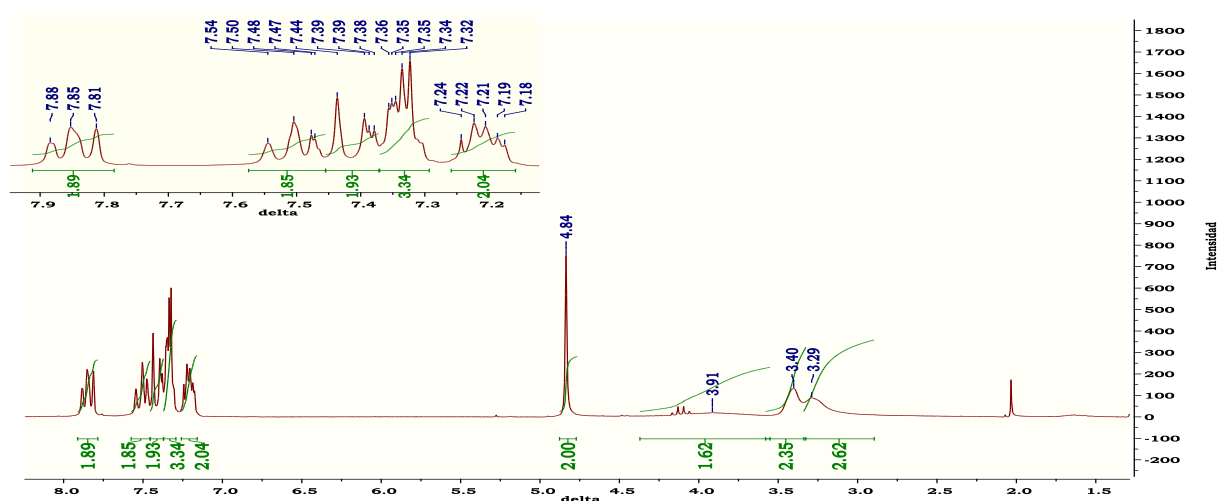
En un tubo de reacción de 10 ml se disolvieron 324 mg (1 mmol) de *N*-bencil-2-(2-naftil)etansulfonamida en 5 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron el s-trioxano junto con las resinas. Se agitó magnéticamente y se calentó a 80°C durante 3 horas, tiempo en el que por análisis de CCD se observó la desaparición del reactivo así como una mancha intensa de mayor R_f que éste. Se aisló según procedimiento general y se obtuvo como resultado un sólido blanco que se llevó a peso constante en pistola de vacío (334 mg) y se recrystalizó de AcOEt, pf=163-164°C. **Rto: 99 %**. La sustancia fue identificada como 2-bencil-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*d*]3,2-tiazepina 3,3-dióxido (**21f**).

Datos analíticos

Análisis elemental: C₂₀H₁₉NO₂S . C 71,12 %; H 5,61 %; N 4,19 %; S 9,53 %.

Calculado: C 71,19 %; H 5,68 %; N 4,15 %; O 9,48 %; S 9,50 %.

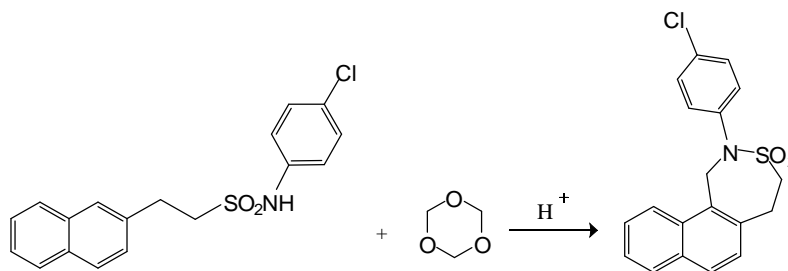
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.91 – 7.78 (m, 2H, **H-11**, **H-8**), 7.50 (m, 2H, **H-7**, **H-10**), 7.40 (m, 2H, **H-9**, **H-6**), 7.37 – 7.29 (m, 3H, **H-Ph**), 7.26 – 7.16 (m, 2H, **H-Ph**), 4.84 (s, 2H, ArCH₂N), 3.91 (s ancho, 2H, NCH₂Ph), 3.40 (s ancho, 2H, CH₂CH₂SO₂), 3.29 (s ancho, 2H, CH₂CH₂SO₂).



¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 137.65, 136.49, 132.90, 132.86, 132.63, 129.41, 128.93, 128.78, 128.40, 128.03, 127.02, 126.04, 123.27, 51.08, 49.77, 42.80, 31.29.

EM (m/z): 337 (M⁺•), 272, 246, 244, 182, 168, 167, 165, 153, 152, 142, 128, 115, 92, 91 (PB), 78, 77, 65, 64, 51, 39

Ciclización de *N*-(4-clorofenil)-2-(2-naftil)etansulfonamida



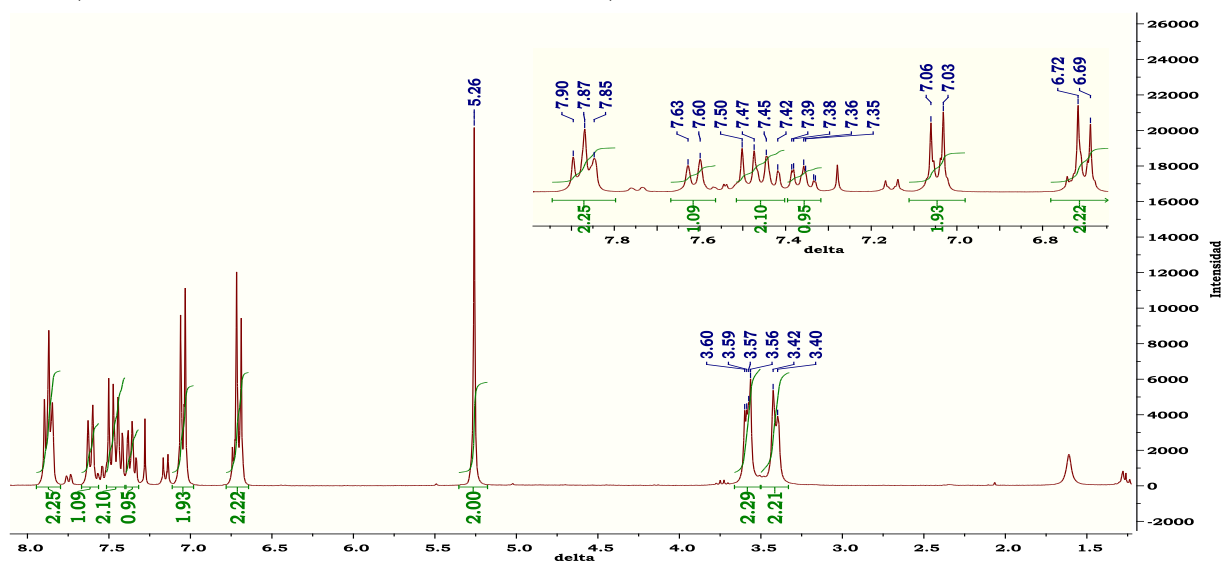
En un tubo de reacción se disolvieron 344 mg (1 mmol) de *N*-(4-clorofenil)-2-(2-naftil)etansulfonamida en 5 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron luego el s-trioxano junto las resinas Amberlyst XN-1010. Se agitó magnéticamente y se calentó a 80°C por un tiempo de 24 horas, tiempo en el que se observó mediante análisis por CCD la desaparición total de reactivo así como una mancha intensa de mayor Rf que éste y varias manchas de baja intensidad con bajos valores de Rf. La mezcla se aisló según la técnica general obteniéndose un aceite amarillo que se llevó a peso constante en pistola de vacío (360 mg). La mezcla se separó por cromatografía en columna (sílica gel 70-230 mesh, 30 veces el peso de la muestra, eluyendo con diclorometano) y se obtuvo como fracción principal 228 mg de un sólido blanco que se purificó por recristalización de etanol, $pf=169-171^{\circ}C$. **Rto: 64 %**. La sustancia fue identificada como 2-(4-clorofenil)-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*d*]3,2-tiazepina 3,3-dióxido (**21g**).

Datos analíticos

Análisis elemental: C₁₉H₁₆ClNO₂S. C 63,69 %; H 4,53 %; Cl 9,97 %; N 3,89 %; S 8,92 %.

Calculado: C 63,77 %; H 4,51 %; Cl 9,91 %; N 3,91 %; O 8,94 %; S 8,96 %.

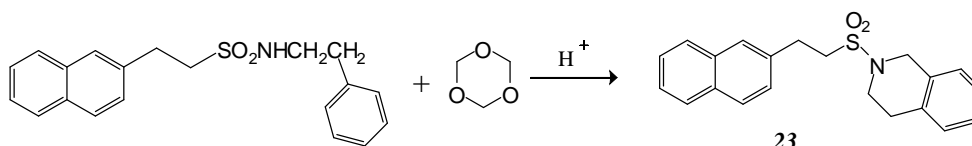
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (m, 2H, **H-11**, **H-8**), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H-7**), 7.51 – 7.40 (m, 2H, **H-10**, **H-6**), 7.40 – 7.32 (m, 1H, **H-9**), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, **H Ph**), 6.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, **H Ph**), 5.26 (s, 2H, ArCH₂N), 3.58 (m, 2H, CH₂CH₂SO₂), 3.41 (d ancho, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH₂CH₂SO₂).



^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 138.24, 136.83, 133.93, 133.56, 132.75, 131.89, 129.94, 129.36, 129.28, 128.70, 128.30, 127.15, 125.77, 122.49, 52.41, 47.91, 31.21.

EM (m/z): 292, 167 (PB), 165, 153, 152, 149, 128, 127, 115, 111, 75, 63

Ciclización de *N*-(2-feniletil)-2-(2-naftil)etansulfonamida



En un tubo de reacción se disolvieron 339 mg (1 mmol) de *N*-(2-feniletil)-2-(2-naftil)etansulfonamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron el *s*-trioxano junto con las resinas Amberlyst XN-1010. Se agitó magnéticamente y se calentó a 80°C durante 12 horas, tiempo en el que mediante análisis por CCD se observó la desaparición del reactivo así como una mancha intensa de mayor R_f que éste. Se dejó enfriar y se aisló según el procedimiento general obteniéndose como resultado un sólido blanco que se llevó a peso constante en pistola de vacío (304 mg) y se recristalizó de AcOEt, *pf*=164-165°C. **Rto: 86 %**. La sustancia fue identificada como *N*-(2-(2-naftil)etansulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**23**).

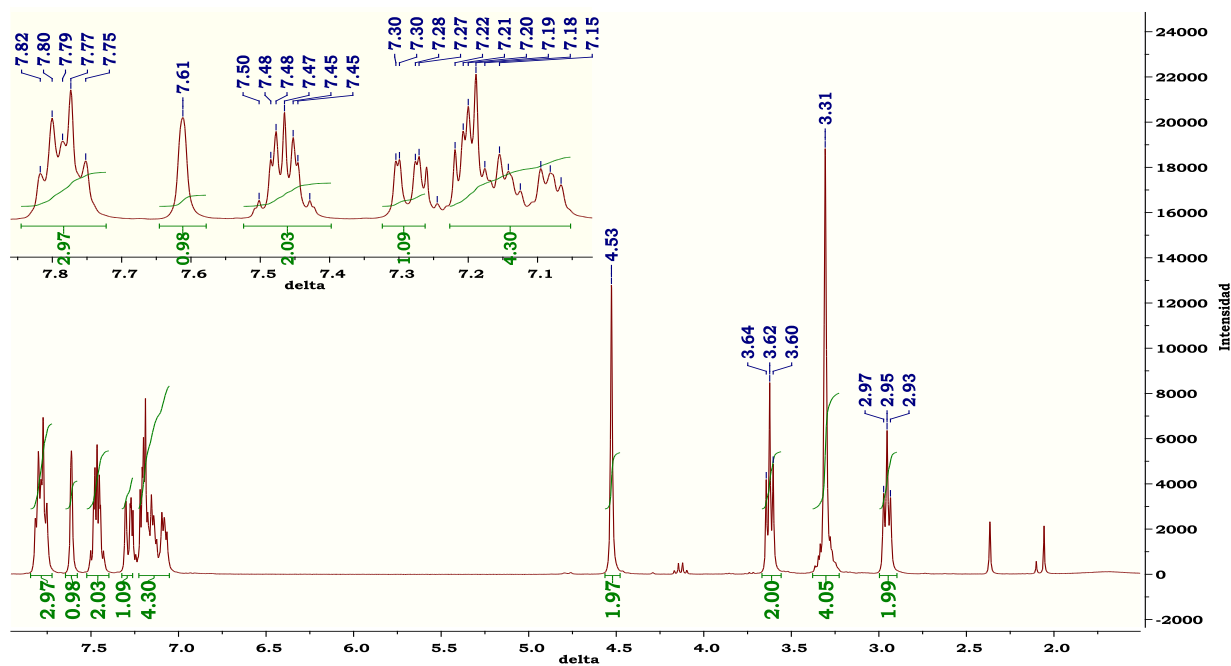
Datos analíticos

Análisis elemental: C₂₀H₁₉NO₂S . C 71,85 %; H 5,98 %; N 4,06 %; S 9,14 %.

Calculado: C 71,76 %; H 6,02 %; N 3,99 %; O 9,10 %; S 9,12 %.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85 – 7.72 (m, 3H, **H-4**, **H-5**, **H-8**), 7.61 (s, 1H, **H-1**), 7.52 – 7.40 (m, 2H, **H-6**, **H-7**), 7.29 (dd, $J = 8.5$ Hz, 1.6 Hz, 1H, **H-3**), 7.23 – 7.05 (m, 4H, **H Ph**), 4.53 (s, 2H, Ar**CH**₂N), 3.62 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, N**CH**₂CH₂Ar), 3.31 (s deformado, 4H, **CH**₂**CH**₂SO₂), 2.95 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, N**CH**₂**CH**₂Ar).*

* La numeración corresponde al sustituyente naftilo.



¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 135.43, 133.54, 133.28, 132.33, 132.00, 129.12, 128.60, 127.70, 127.48, 126.99, 126.84, 126.56, 126.51, 126.37, 126.27, 125.82, 51.82, 47.13, 43.37, 29.73, 28.99.

EM (m/z): 156, 155, 154 (PB), 153, 141, 132, 128, 115, 104, 91, 78, 77, 51