

Capítulo 4

Discusión de los resultados

4. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En este trabajo se han estudiado las síntesis de:

- 2,4-dihidro-1H-nafto[1,2-d]3,2-tiazinas 3,3-dióxido a través de sulfonilamidometilación intramolecular de 2-naftilmetansulfonamidas.
- 10-bromo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,3-d]2,3-tiazinas 2,2-dióxido por sulfonilamidometilación intramolecular de 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas.
- 1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-d]3,2-tiazepinas 3,3-dióxido por sulfonilamidometilación intramolecular de 2-(2-naftil)etansulfonamidas.

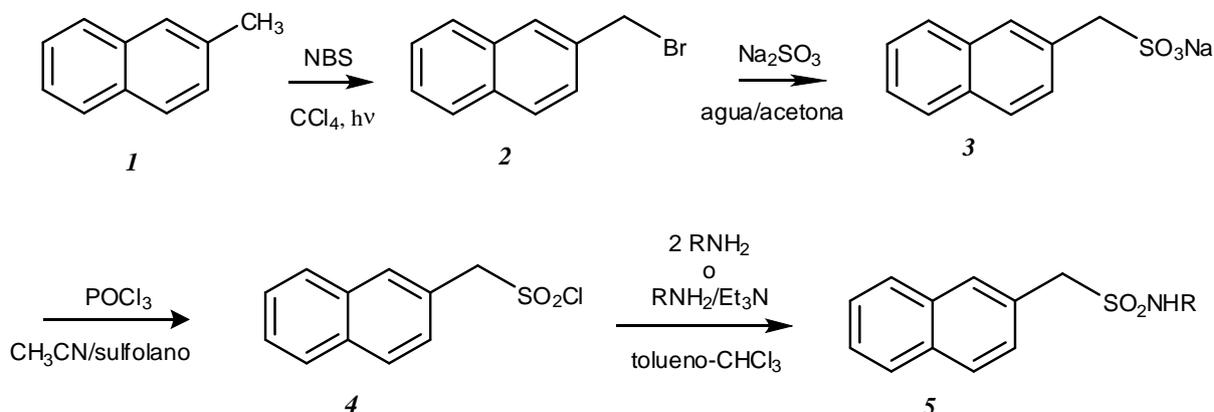
Estas reacciones fueron llevadas a cabo utilizando resinas Amberlyst XN-1010 como catalizador ácido. La elección de este catalizador fue hecha en base a experiencias previas que mostraron su potencialidad para este tipo de reacción. ⁽³⁷⁾

A continuación se realiza un análisis de los resultados experimentales de este trabajo de tesis.

4.1. Síntesis de 2-naftilmetansulfonamidas

Las 2-naftilmetansulfonamidas utilizadas como sustratos en la sulfonilamidometilación intramolecular fueron sintetizadas a partir de 2-metilnaftaleno por una ruta sintética que involucra la bromación bencílica del mismo, posterior reacción con sulfito de sodio para obtener 2-naftilmetansulfonato de sodio. Éste fue usado en la preparación del cloruro de 2-naftilmetansulfonilo, el que mediante reacción con amoníaco o aminas primarias proporcionó las correspondientes sulfonamidas. En el *Esquema 131* se muestra la ruta sintética seguida.

Esquema 131



El método de bromación bencílica del 2-metilnaftaleno (**1**) con *N*-bromosuccinimida que se utilizó fue adaptado de una técnica ampliamente utilizada en nuestro laboratorio. ⁽²⁵³⁾ Si bien el producto (**2**) fue aislado y purificado en ensayos previos, fue usado directamente sin purificación debido a que las impurezas no afectaban el rendimiento en la preparación posterior y, por otra parte, dado que es un compuesto muy irritante y lacrimógeno su manipulación fue dificultosa en especial al trabajar con mayores proporciones.

Para la preparación del sulfonato (**3**) se intentó en primer lugar adaptar la síntesis de bencilsulfonatos utilizada en nuestro laboratorio ⁽³⁶⁾ que utiliza sulfito de sodio en agua como solvente obteniéndose resultados negativos. La insolubilidad del 2-bromometilnaftaleno en agua no dio lugar a la formación de producto aun con tiempos prolongados de reacción. La utilización de acetona como co-solvente, según una técnica extraída de literatura para la síntesis de este producto, ⁽²⁵⁴⁾ fue satisfactoria con un rendimiento comparable al de bibliografía.

Para la síntesis del cloruro de 2-naftilmetansulfonilo (**4**) se ensayó en primer lugar la preparación utilizando pentacloruro de fósforo como reactivo clorante, reactivo de amplio uso en nuestro laboratorio para la preparación de cloruros de bencilsulfonilo. ^(36, 39) Con el uso de este reactivo, sin embargo, el producto final no fue el esperado sino que se obtuvo como único producto el 2-clorometilnaftaleno, debido a la inestabilidad del cloruro de sulfonilo en la mezcla a la temperatura de reacción generando descomposición del mismo con eliminación de SO₂. ⁽²⁶⁹⁾ Este mismo resultado se obtuvo en experiencias previas de nuestro laboratorio para la preparación de cloruros de bencilsulfonilo cuando se trabajó a temperaturas mayores a 90°C. Para la transformación del sulfonato en el correspondiente cloruro de sulfonilo se empleó la técnica desarrollada por Fujita ⁽²⁵⁶⁾ que emplea oxiclорuro de fósforo/sulfolano como reactivo de cloración en acetonitrilo como solvente. La utilización de esta técnica proporcionó el cloruro de sulfonilo con buen rendimiento (68 %) y sólo trazas del 2-clorometilnaftaleno. El autor sugiere que el sulfolano cumple un rol importante en la reacción al solvatar las especies iónicas intermediarias.

La síntesis de las 2-naftilmetansulfonamidas (**5**) preparadas según técnicas utilizadas en nuestro laboratorio ^(36, 39) condujo a las correspondientes sulfonamidas con rendimientos buenos (entre 58 % para R=H y 77 % para R=*i*-Pr) con excepción del producto con R=Ph donde el rendimiento obtenido fue más bajo (42 %). Este bajo rendimiento al sintetizar sulfonamidas con R=Ph también fue observado en el caso de la ciclización de bencilsulfonamidas donde se observaron además productos de oxidación del grupo fenilo.

Se empleó como solvente una mezcla de tolueno y cloroformo (se utilizó cloroformo para aumentar la solubilidad del cloruro de sulfonilo ya que éste presentaba moderada solubilidad en tolueno). Se utilizaron dos técnicas, donde la primera (*a*) utiliza dos equivalentes de amina por cada equivalente de cloruro de sulfonilo mientras que en la segunda (*b*) se empleó un equivalente de amina y uno de trietilamina por equivalente de cloruro de sulfonilo. Ambas técnicas proporcionaron resultados similares. En todos los casos se trabajó a temperaturas moderadas (40°C-60°C) debido a la inestabilidad del cloruro de sulfonilo a mayores temperaturas.

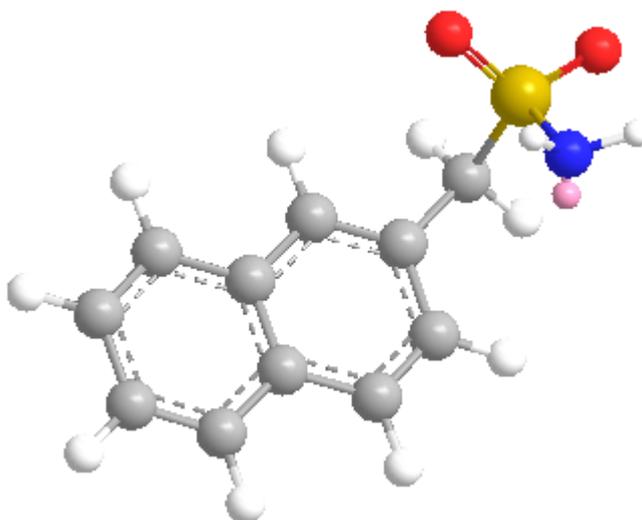
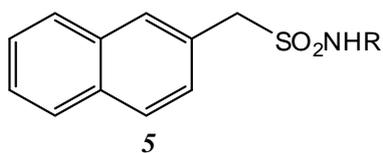
Las 2-naftilmetansulfonamidas son nuevas y fueron caracterizadas por ¹H-RMN y ¹³C-RMN.

Discusión de los resultados

Los resultados obtenidos en la síntesis de las sulfonamidas pueden observarse en la *Tabla 3*.

Tabla 3: 2-naftilmetansulfonamidas N-sustituidas obtenidas (5)

Compuesto	R	Técnica	Rend. %	Punto de fusión °C	Solv. de cristalizac.
5a	etilo	<i>a</i>	64	125,5-126	metanol
5b	<i>n</i> -butilo	<i>a</i>	64	131-132	AcOEt
5c	H	<i>a</i>	58	147,5-148,5	metanol
5d	<i>n</i> -propilo	<i>a</i>	51	135,5-136	AcOEt
5e	isopropilo	<i>a</i>	77	128-129	AcOEt
5f	bencilo	<i>a</i>	62	147-148	metanol
5g	4-fluorbencilo	<i>b</i>	65	155-156	metanol
5h	fenilo	<i>b</i>	42	125-125,5	metanol
5i	4-clorofenilo	<i>b</i>	64	161-162	metanol
5j	2-feniletilo	<i>b</i>	75	130-131	etanol

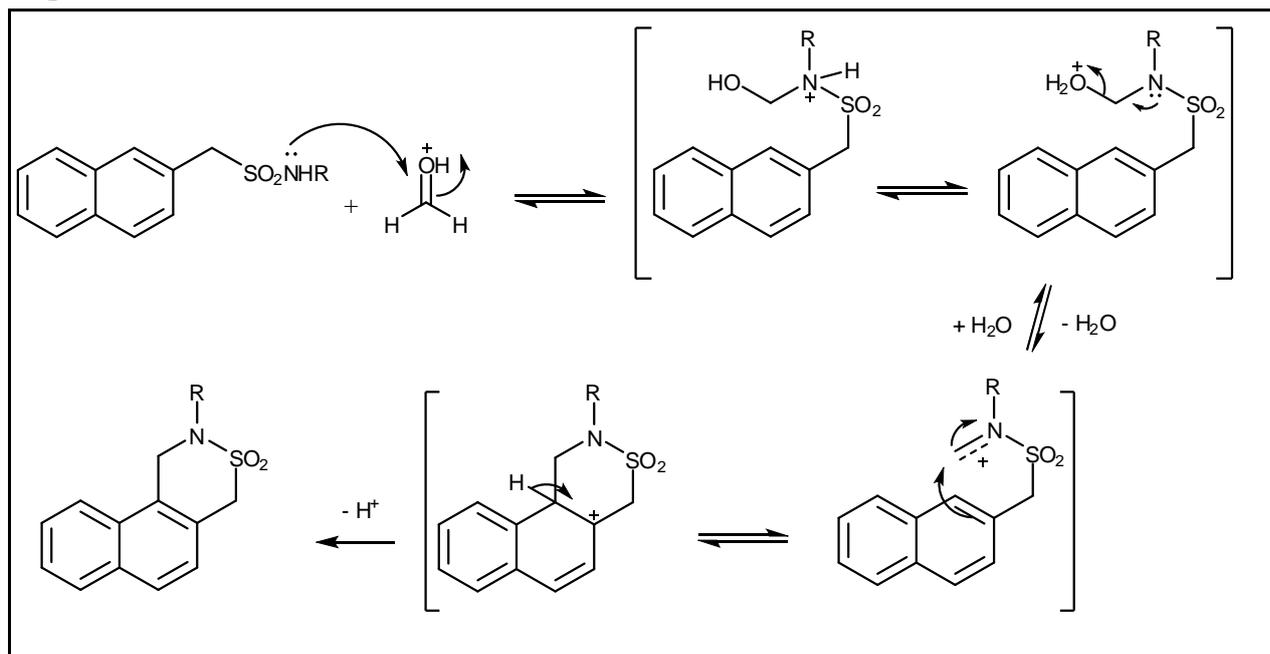


Esquema de 2-naftilmetansulfonamida (**5c**) realizado en Chem3D Ultra 10.0

4.2. Ciclización de las 2-naftilmetansulfonamidas con trioxano: síntesis de 2,4-dihidro-1H-nafto[1,2-d]3,2-tiazinas 3,3-dióxido

En estudios previos ^(36, 39) se ha interpretado la ciclización de las sulfonamidas empleando trioxano como fuente de formaldehído a través de la formación de un intermediario de tipo iminio. El proceso global puede esquematizarse de la siguiente manera:

Esquema 132

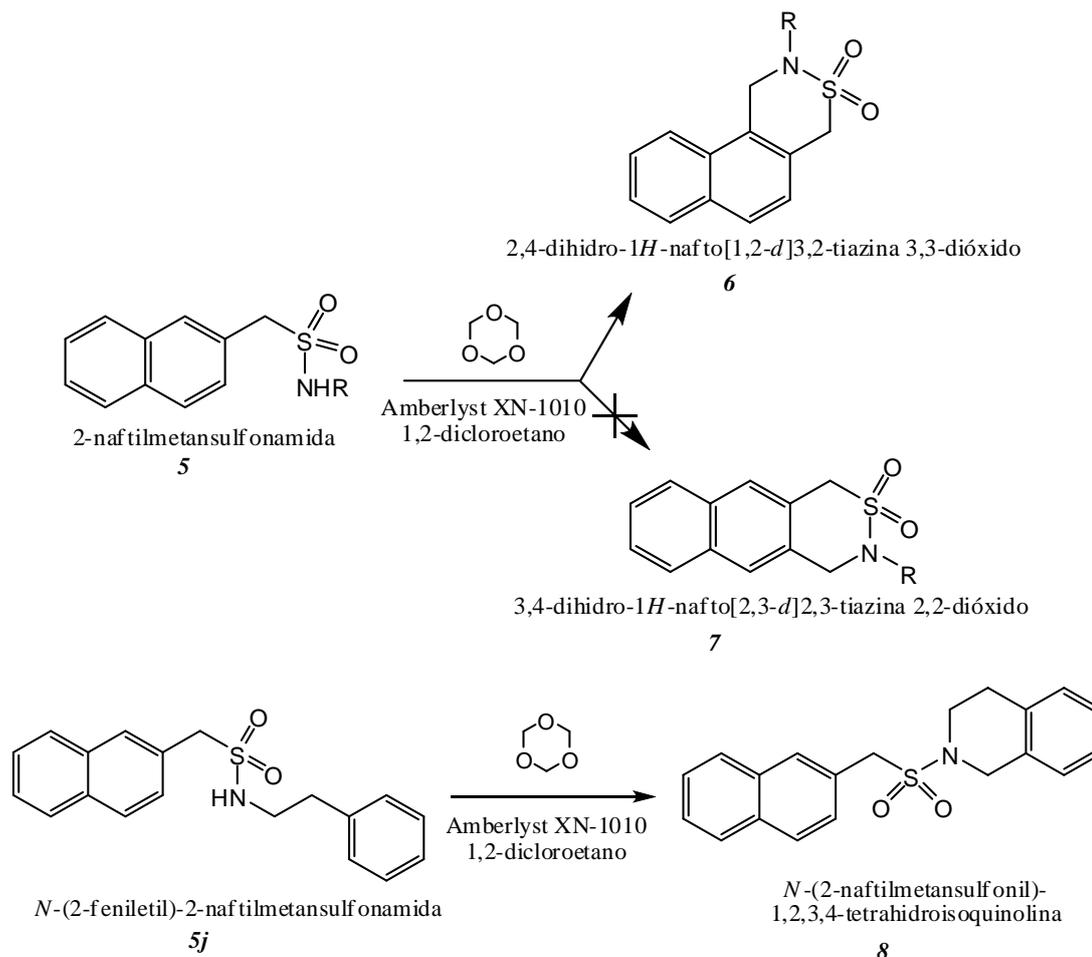


Como se puede observar en el *Esquema 132* la etapa de ciclización consiste en una sustitución electrofílica aromática intramolecular por lo que es de esperar que la reactividad del intermediario iminio depende de su mayor o menor electrofiliidad. En las 2-naftilmetansulfonamidas utilizadas en el presente trabajo, el sustituyente R tuvo influencia sobre la reactividad del intermediario iminio mencionado.

En la etapa de ciclización existen dos posibles posiciones de cierre de anillo, hacia la posición 1 o hacia la posición 3. Del cierre de anillo sobre la posición 1 se obtienen las 2,4-dihidro-1H-nafto[1,2-d]3,2-tiazinas 3,3-dióxido (**6**) mientras que el cierre de anillo sobre la posición 3 produce las 3,4-dihidro-1H-nafto[2,3-d]2,3-tiazinas 2,2-dióxido (**7**).

Al ser la posición 1 del anillo de naftaleno más reactiva para la sustitución electrofílica aromática que la posición 3 es de suponer como se muestra en el *Esquema 133*, que el cierre de anillo se produzca en posición 1. ⁽²⁷⁰⁻²⁷³⁾

Esquema 133



En todos los casos se observó únicamente la ciclización sobre la posición 1 del anillo de naftaleno con la consecuente formación de las 2,4-dihidro-1H-nafto[1,2-d]3,2-tiazinas 3,3-dióxido (**6**) a excepción del sustrato **5j** (R= 2-feniletilo) donde la ciclización se produjo en el anillo fenilo del sustituyente 2-feniletilo proporcionando la *N*-(2-naftilmetansulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**8**).

Estos productos son nuevos y su caracterización fue llevada a cabo mediante análisis elemental y técnicas espectroscópicas de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, RMN bidimensional, FT-IR y espectrometría de masa.

Para la ciclización de las 2-naftilmetansulfonamidas con formaldehído se utilizaron resinas Amberlyst XN-1010 como catalizador ácido y s-trioxano como fuente de formaldehído. Las reacciones se llevaron a cabo utilizando 1,5 meq de resina en 1,2-dicloroetano a reflujo. Se ensayaron previamente otras condiciones utilizando como reacción testigo la ciclización de la *N*-butil-2-naftilmetansulfonamida con el objetivo de elegir las condiciones generales de reacción. Estos resultados se muestran en la *Tabla 4*.

Tabla 4: ciclización de N-butil-2-naftilmetansulfonamida (5b) a distintas temperaturas y proporción de catalizador para la obtención de 6b

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

De acuerdo con estos resultados puede concluirse que el efecto de la temperatura es muy importante para esta reacción ya que el rendimiento obtenido utilizando 1,5 meq de resina a una temperatura de 80°C es netamente superior al obtenido cuando se trabajó con la misma proporción de catalizador a 40°C (96 y 51 % respectivamente).

El efecto de la proporción de catalizador utilizado no es tan marcado en reacciones llevadas a cabo a 80°C. Si en cambio, fue importante cuando se efectuó la reacción a una temperatura de 40°C, donde el rendimiento utilizando 3 meq de resina es 25 % mayor al obtenido cuando se trabajó con 1,5 meq de resina (76 y 51 % respectivamente).

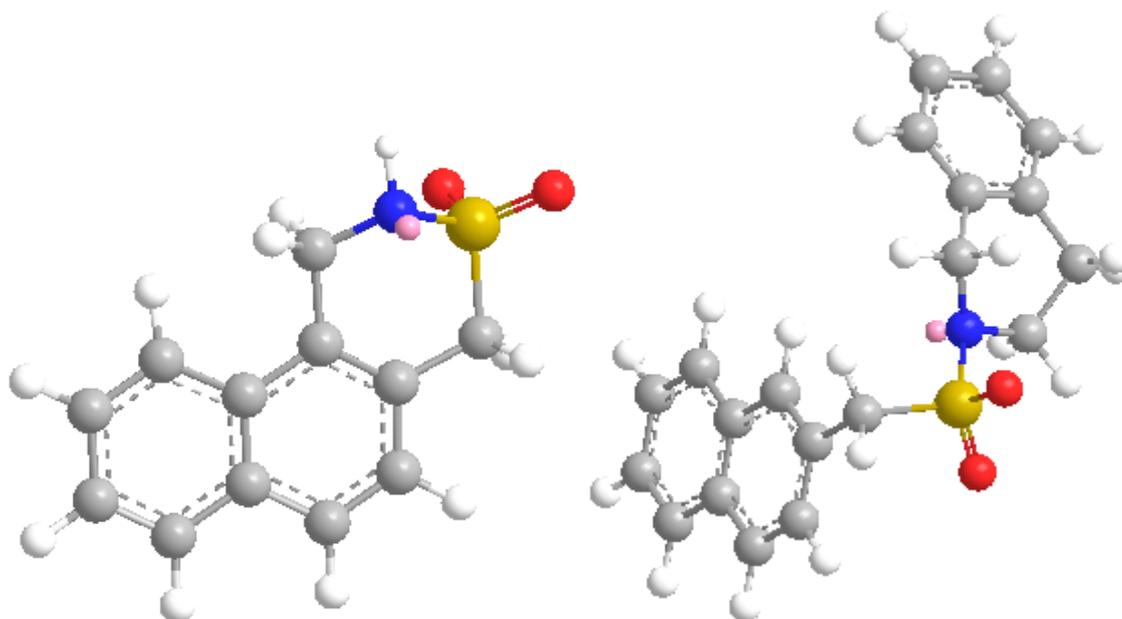
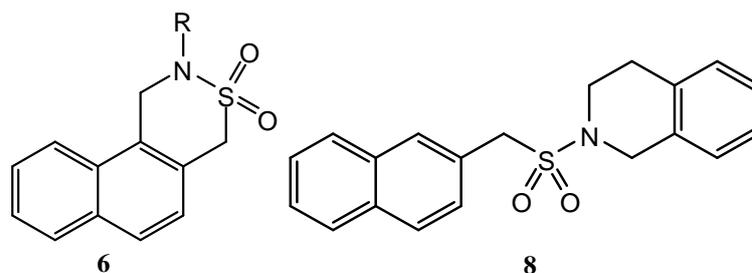
Cuando se llevó a cabo la reacción utilizando 1,5 meq o 3 meq de resina a una temperatura de 80°C, el rendimiento de la reacción fue casi cuantitativo (96 % y 97 % respectivamente) sin cambios sustanciales en la velocidad de la reacción por lo que se decidió trabajar utilizando 1,5 meq de resina a 80°C con el resto de los sustratos.

En la *Tabla 5* se detallan los resultados obtenidos para la ciclización de las 2-naftilmetansulfonamidas.

*Tabla 5: Ciclización de 2-naftilmetansulfonamidas (5)**

Producto	R	Rto. (%)	Punto de fusión (°C)	Solvente de cristalización	Tiempo de reacción (h)
6a	etilo	95	87-88	hexano/AcOEt	3
6b	n-butilo	96	79-80	AcOEt	3
6c	H	88	186-187	acetonitrilo	12
6d	n-propilo	98	82-83	tolueno	3
6e	isopropilo	97	111-112	ciclohexano	3
6f	bencilo	94	100-101	AcOEt/metanol	3
6g	4-fluorbencilo	74	-	-	7
6h	fenilo	60	180-181	AcOEt	24
6i	4-clorofenilo	95	158-159	AcOEt	24
8	2-feniletilo*	78	223-224	tolueno	24

* La ciclización de **5j** produjo N-(2-naftilmetansulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**8**) con un 78 % de rendimiento.



Esquemas de 2,4-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*d*]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6c**) y *N*-(2-naftilmetansulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (**8**) realizados en Chem3D Ultra 10.0

Los rendimientos obtenidos para aquellos casos en los que R es un resto alquílico o aralquílico fueron excelentes superando en todos los casos el 90 % a excepción del sustrato **5g**. Los tiempos de reacción para estos sustratos fueron además moderados (3 h para R= Et, *i*-Pr, PhCH₂ y 7 h para R= 4-FC₆H₄CH₂). Este efecto favorable de grupos donores de electrones al nitrógeno en la ciclización puede ser atribuida a la estabilización del intermediario iminio. Los rendimientos al ser similares entre sí muestran que el volumen espacial de los grupos R=alquilo o aralquilo no tiene influencia sobre el resultado de la ciclización utilizando las resinas Amberlyst XN-1010, con excepción del sustrato con R= 4-FC₆H₄CH₂ (**5g**) que proporcionó un rendimiento levemente menor (74 %).

El rendimiento obtenido para el caso de la 2-naftilmetansulfonamida (R=H) fue muy bueno (88 %) pero con un tiempo mayor de reacción (12 h), observándose que en tiempos menores la reacción fue incompleta.

Para el caso de las 2-naftilmetansulfonamidas donde R es un resto arílico los resultados fueron diferentes. La ciclización de la *N*-fenil-2-naftilmetansulfonamida (**5h**) se produjo con un 60 % de rendimiento en un tiempo de reacción de 24 h mientras que la ciclización de *N*-(4-clorofenil)-2-naftilmetansulfonamida (**5i**) proporcionó un 95 % de rendimiento de la correspondiente naftotiazina luego de 24 h de reacción. Estos resultados permiten concluir que el tamaño de los grupos arilo no tiene influencia en el rendimiento de las ciclizaciones ya que **6i** se obtuvo con rendimiento similar a **6a-e**.

La diferencia de velocidad comparada con los sustratos *N*-alquílicos no puede ser atribuida al catalizador ya que si bien **6h** y **6i** se obtuvieron luego de prolongados tiempos de reacción, poseen sustituyentes voluminosos al igual que **6f** y **6g**, los que se obtuvieron con cortos periodos de reacción. Esta menor velocidad de reacción puede ser atribuida a la menor nucleofilia del nitrógeno de la sulfonamida para formar el correspondiente ion iminio en la reacción con formaldehído debido a la deslocalización de los electrones no enlazantes sobre el grupo arilo.

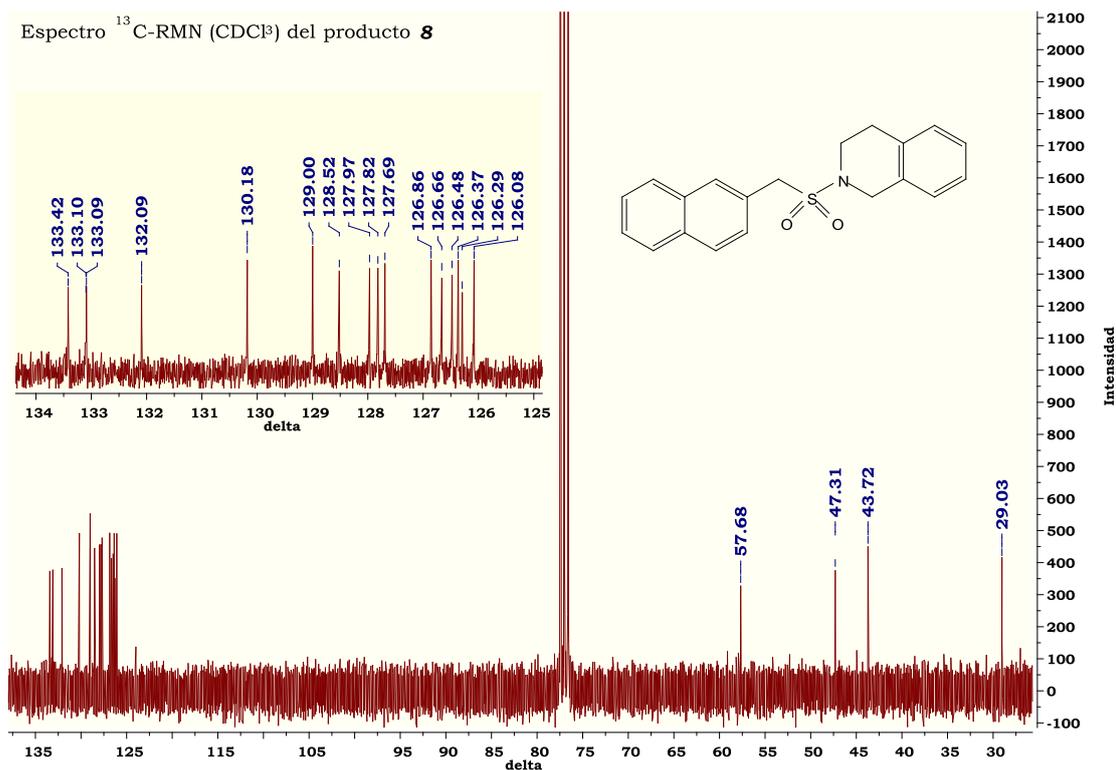
La ciclización de **5j** (R= 2-feniletilo) arrojó un resultado distinto. El cierre de anillo por reacción con formaldehído para esta sulfonamida puede producirse en el anillo de naftaleno (en posiciones 1 o 3) para generar las respectivas naftotiazinas *S,S*-dióxido o, alternativamente, puede producirse en el anillo bencénico del sustituyente 2-feniletilo. En ambos casos se produce un cierre de anillo en un proceso tipo 6-*endo-trig*, favorable según las reglas de Baldwin.⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾

El análisis espectroscópico demostró que la ciclización de la *N*-(2-feniletil)-2-naftilmetansulfonamida (**5j**) se produjo sobre el anillo bencénico del sustituyente 2-feniletilo con la consecuente formación de la *N*-(2-naftilmetansulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**8**) con un 78 % de rendimiento, no observándose otros productos de reacción.

La formación de anillo favorecida fue aquella que posee el grupo SO₂ exocíclico en lugar del anillo que posee el SO₂ endo-cíclico debido a factores termodinámicos, a pesar de que la ciclización en el último caso se produciría sobre un anillo de naftaleno, más reactivo hacia la SEA que el anillo fenilo donde se produce la ciclización en el primer caso.

El espectro de ¹H-RMN del reactivo **5j** mostró la presencia de señales de 7 protones pertenecientes al grupo naftilo en la zona δ 7.42-7.90 y señales de 5 protones correspondientes al anillo fenilo en δ 7.08-7.32; mientras que en el espectro ¹H-RMN del producto (**8**) pudo observarse la presencia de señales de 7 protones unidos al grupo naftilo en la zona δ 7.45-7.90 (con un patrón de picos casi idéntico a **5j** donde, al igual que en ese sustrato, se observó un singulete correspondiente al H-1 a δ 7.79 para el reactivo y δ 7.80 para el producto). Además se observó la presencia de señales de 4 protones en una zona de campos más altos (δ 6.88-7.20) que pueden ser asignados a 4 protones unidos al grupo fenilo.

Asimismo el espectro ¹³C-RMN del producto de ciclización (**8**) mostró la presencia de 16 carbonos arílicos no equivalentes en la zona δ 126.08-133.42, mientras que el mismo espectro del producto de ciclización sobre el anillo de naftaleno presentaría un total de 14 carbonos arílicos no equivalentes.



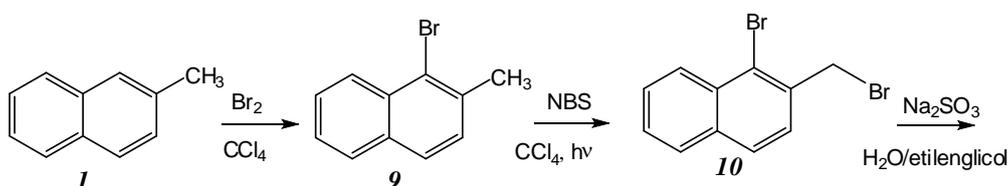
El espectro de masas presenta además un patrón de picos muy diferente al de las 2,4-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*d*]3,2-tiazinas 3,3-dióxido, observación que confirma que el compuesto final no es una dihidronaftotiazina.

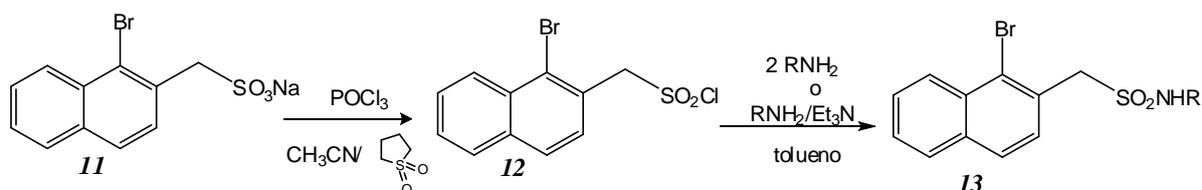
Estas observaciones permitieron concluir que la ciclización de **5j** se produjo sobre el anillo fenilo del sustituyente unido al nitrógeno en concordancia con lo observado en trabajos anteriores de nuestro laboratorio para la reacción de *N*-aralquibencil y *N*-aralquilfenilsulfonamidas con formaldehído que proporcionaron *N*-aralquilsulfoniltetrahidroisoquinolinas. (36, 39, 44)

4.3 Síntesis de 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas

Se prepararon 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas según la siguiente ruta de síntesis:

Esquema 134





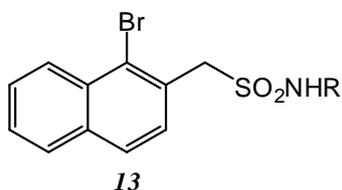
Sobre el sustrato de partida, 2-metilnaftaleno, se realizaron dos bromaciones consecutivas, una sobre el anillo y la otra sobre la cadena lateral. En primer lugar se bromó en posición 1 con Br₂ en CCl₄ en ausencia de luz y posteriormente se utilizó el producto sin aislar para la bromación de cadena lateral con la misma metodología utilizada para la síntesis del 2-bromometilnaftaleno. El 1-bromo-2-bromometilnaftaleno (**10**) se obtuvo con un 67 % de rendimiento a partir del 2-metilnaftaleno y posteriormente fue transformado en el sulfonato (**11**) utilizando Na₂SO₃ anhidro en agua-etilenglicol (78 % de rendimiento) que luego reaccionó con POCl₃ en una mezcla acetonitrilo-sulfolano para obtener el correspondiente cloruro de sulfonilo (**12**) con un 81 % de rendimiento.

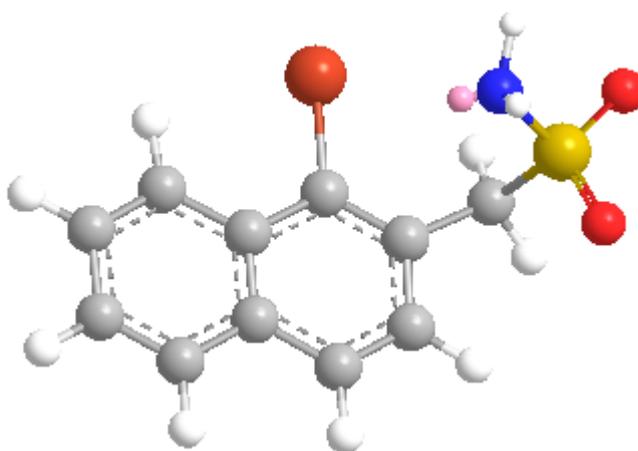
Las 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas (**13**) se obtuvieron por reacción del cloruro de 1-bromo-2-naftilmetansulfonilo y aminas primarias o amoníaco según las mismas técnicas (a) y (b) descritas para la obtención de las 2-naftilmetansulfonamidas con buenos rendimientos. Los resultados obtenidos se muestran en la *Tabla 6*.

Estas sulfonamidas son sustancias nuevas y fueron caracterizadas por ¹H-RMN y ¹³C-RMN.

Tabla 6: 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas N-sustituidas (**13**) obtenidas

Compuesto	R	Técnica	Rend. %	Punto de fusión °C	Solv. de cristalizac.
13a	etilo	a	72	129-130	tolueno
13b	bencilo	b	56	116-118	acetonitrilo
13c	H	a	57	176-177	acetonitrilo
13d	p-clorofenilo	b	65	172-173	AcOEt





Esquema de 1-bromo-2-naftilmetansulfonamida (**13c**) realizado en Chem3D Ultra 10.0

4.4 Ciclización de las 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas con trioxano: síntesis de 10-bromo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,3-d]2,3-tiazinas 2,2-dióxido.

Para la ciclización de las 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas se utilizaron las mismas condiciones de reacción que para las 2-naftilmetansulfonamidas con el fin de comparar resultados teniendo en cuenta que la ciclización debe ocurrir hacia una posición β del anillo de naftaleno (posición menos reactiva) además de producirse sobre un anillo menos activado por la presencia de bromo en posición 1.

En todos los casos, la ciclización condujo a la formación de 10-bromo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,3-d]2,3-tiazinas 2,2-dióxido (**7**). Los resultados se detallan en la Tabla 7.

Estos productos no están descriptos en literatura y fueron caracterizados por análisis elemental y espectroscopías ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, RMN bidimensional, FT-IR y espectrometría de masa.

Esquema 135

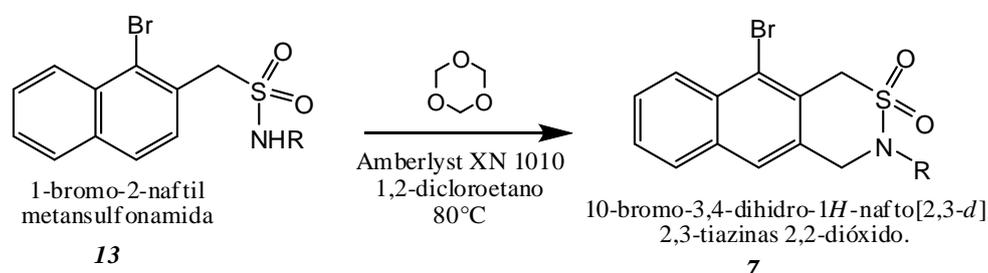
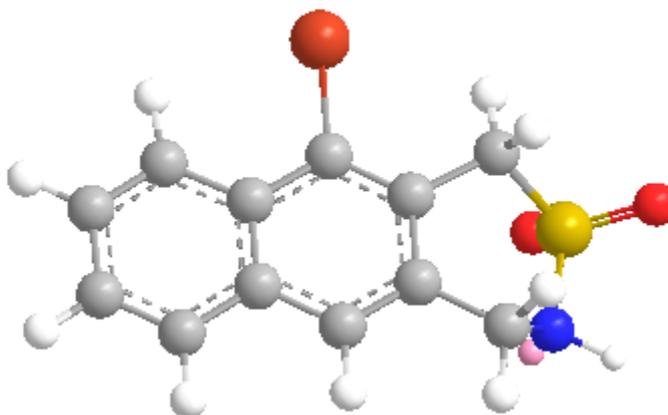


Tabla 7: Ciclización de 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas (13)

Producto	R	Rto. (%)	Punto de fusión (°C)	Solvente de cristalización	Tiempo de reacción (h)
7a	etilo	90	163-164	AcOEt	12
7b	bencilo	71	51-52	tolueno	24
7c	H	55	192-193	etanol	24
7d	<i>p</i> -clorofenilo	28	208-209	tolueno	24



Esquema de 10-bromo-3,4-dihidro-1*H*-nafto[2,3-*d*]2,3-tiazina 2,2-dióxido (**7c**) realizado en Chem3D Ultra 10.0

Puede observarse en la *Tabla 7* que el rendimiento de estas ciclizaciones estuvo influenciado por la naturaleza del sustituyente unido al N. La obtención de **7a** (R=etilo) produjo el mayor rendimiento (90 %) debido al mismo efecto estabilizador del ion iminio por parte del radical alquilo observado previamente para los sustratos **5**. Si bien para la formación de **7a** el tiempo de reacción es mayor, no se observaron cambios significativos en cuanto al rendimiento final comparando con **6a**. En cambio la ciclización para R=arilo (formación de **7d**) se produjo con bajo rendimiento (28 %) evidenciándose una menor reactividad del sustrato **13d** hacia la posición β de cierre de anillo en comparación con **5i** (95 % de rendimiento).

En general, como se puede observar en la *Tabla 8*, el rendimiento de la ciclización de las 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas fue inferior al de las respectivas 2-naftilmetansulfonamidas en todos los casos y con mayores tiempos de reacción debido a la menor reactividad de las 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas a causa de la desactivación del anillo por parte del bromo en posición 3. No puede descartarse para estos sustratos algún efecto estérico que retarde también la velocidad de reacción por el tamaño molecular en comparación con el volumen del poro de la resina.

El mecanismo propuesto para esta ciclización es el mismo que fue planteado para el caso de las 2-naftilmetansulfonamidas (pág 156).

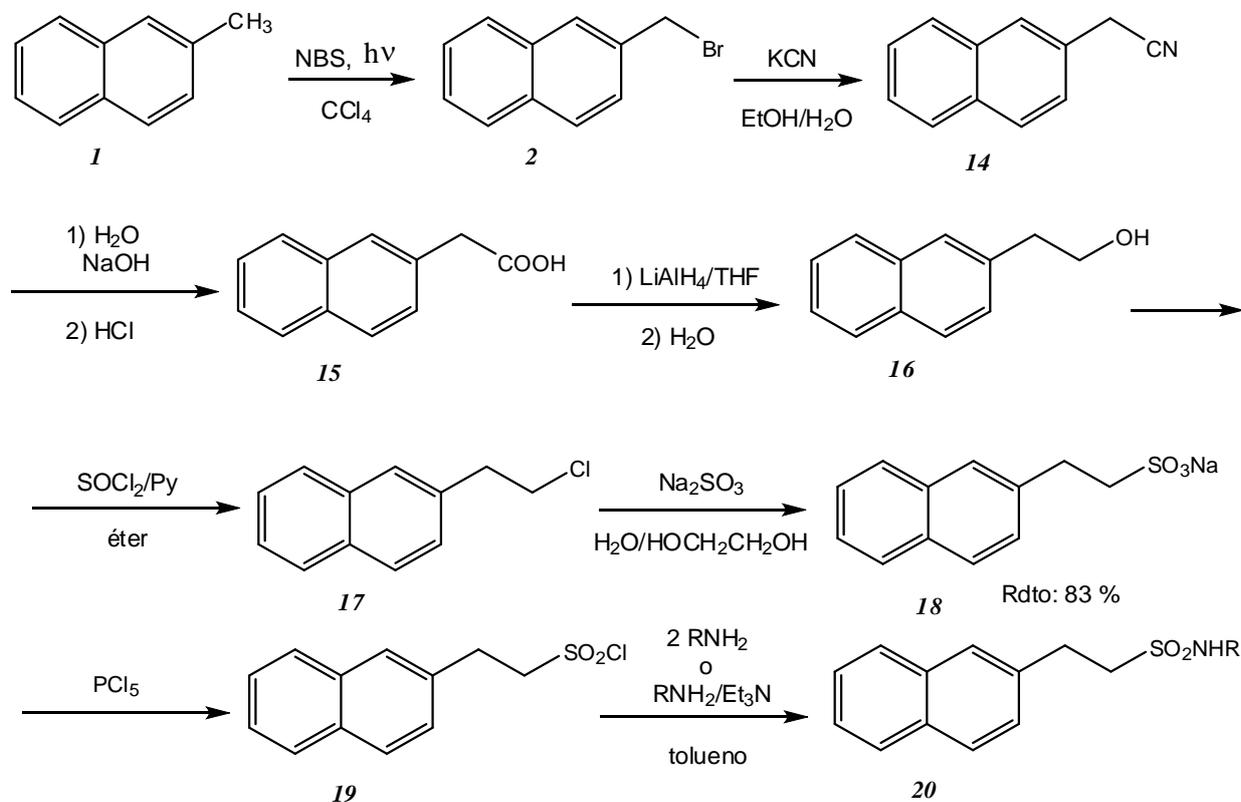
Tabla 8: tabla comparativa de rendimientos de **6** y **7**

Producto	R	Rto (%)	Tiempo de reacción (h)
6a	etilo	95	3
7a	etilo	90	12
6f	bencilo	94	3
7b	bencilo	71	24
6c	H	88	12
7c	H	55	24
6i	<i>p</i> -clorofenilo	95	24
7d	<i>p</i> -clorofenilo	28	24

4.5. Síntesis de 2-(2-naftil)etansulfonamidas

Las 2-(2-naftil)etansulfonamidas utilizadas como sustrato en la sulfonilamidometilación intramolecular fueron sintetizadas a partir de 2-metilnaftaleno (**1**) por una ruta sintética que se ilustra en la siguiente *Esquema 136*:

Esquema 136



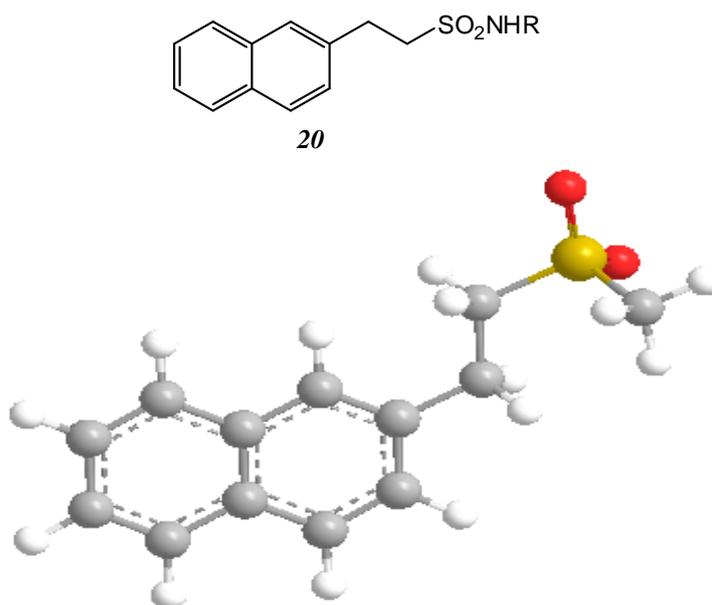
Para los primeros pasos de reacción, el 2-metilnaftaleno se sometió a bromación de cadena lateral con NBS/CCl₄ en presencia de luz y sin aislar se cianuró utilizando KCN. El rendimiento de 2-naftilacetónitrilo (**14**) a partir de 2-metilnaftaleno fue de 67 %. El nitrilo se hidrolizó utilizando catálisis básica y posteriormente se acidificó para obtener ácido 2-naftilacético (**15**) con excelente rendimiento (96 %). La posterior reducción del ácido a alcohol (**16**) se llevó a cabo utilizando LiAlH₄ en THF a reflujo como solvente durante 21 h con buen rendimiento (70 %). El 2-(2-naftil)etanol se transformó en el correspondiente cloruro (**17**) por reacción con SOCl₂ en éter a reflujo por 18 h con un 85 % de rendimiento. A partir del cloruro de alquilo se realizaron transformaciones utilizadas en nuestro laboratorio para la síntesis de sulfonamidas.^(36-37, 39) El 2-(2-naftil)etansulfonato de sodio (**18**) se intentó sintetizar en primer lugar utilizando sulfito de sodio empleando agua como solvente pero al igual que en el caso del 2-bromometilnaftaleno, la insolubilidad del cloruro de alquilo en agua no permitió la formación de producto aun con extensos tiempos de reacción. Se procedió entonces a utilizar etilenglicol como co-solvente según una técnica utilizada por Truce y colaboradores en 1953.⁽²⁶⁸⁾ La mayor solubilidad del reactivo en esta mezcla de solventes a 120°C permitió la formación del sulfonato con un 83 % de rendimiento. El cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo (**19**) se preparó con buen rendimiento utilizando PCl₅ a una temperatura de 90°C (64 %).

La preparación de las 2-(2-naftil)etansulfonamidas (**20**) se realizó por métodos utilizados en nuestro laboratorio para la síntesis de bencil y 2-feniletansulfonamidas.^(36, 39) Se utilizaron dos técnicas, la primera (a) utiliza el doble de equivalentes de amina con respecto al cloruro de sulfonilo mientras que en la segunda (b) se empleó un equivalente de amina y de trietilamina por equivalente de cloruro de sulfonilo. En ambas técnicas, el solvente utilizado fue tolueno y la temperatura de reacción de 80°C y proporcionando resultados similares donde los rendimientos variaron entre buenos y muy buenos con mejores resultados para los casos donde R es un resto alquílico o aralquílico (entre 79 % para R=Me y 92 % para R=*i*-Pr) mientras que para el sustrato con R=arilo el rendimiento fue inferior (48 % para R=4-ClC₆H₄).

Las 2-(2-naftil)etansulfonamidas son sustancias nuevas y fueron caracterizadas por ¹H-RMN y ¹³C-RMN. Los resultados obtenidos en la preparación de las éstas se presentan en la *Tabla 9*.

Tabla 9: 2-(2-naftil)etansulfonamidas N-sustituidas (20) obtenidas

Compuesto	R	Técnica	Rend (%)	Punto de fusión (°C)	Solvente de cristalización
20a	etilo	<i>a</i>	87	118-119	éter isopropílico
20b	metilo	<i>a</i>	79	129-130	AcOEt
20c	<i>n</i> -propilo	<i>b</i>	80	120,5-121,5	tolueno
20d	isopropilo	<i>a</i>	92	94-95	AcOEt
20e	<i>n</i> -butilo	<i>a</i>	83	130-131	etanol
20f	bencilo	<i>a</i>	90	152-153	etanol
20g	4-clorofenilo	<i>b</i>	48	98-99	tolueno
20h	2-feniletilo	<i>b</i>	82	106-107	AcOEt

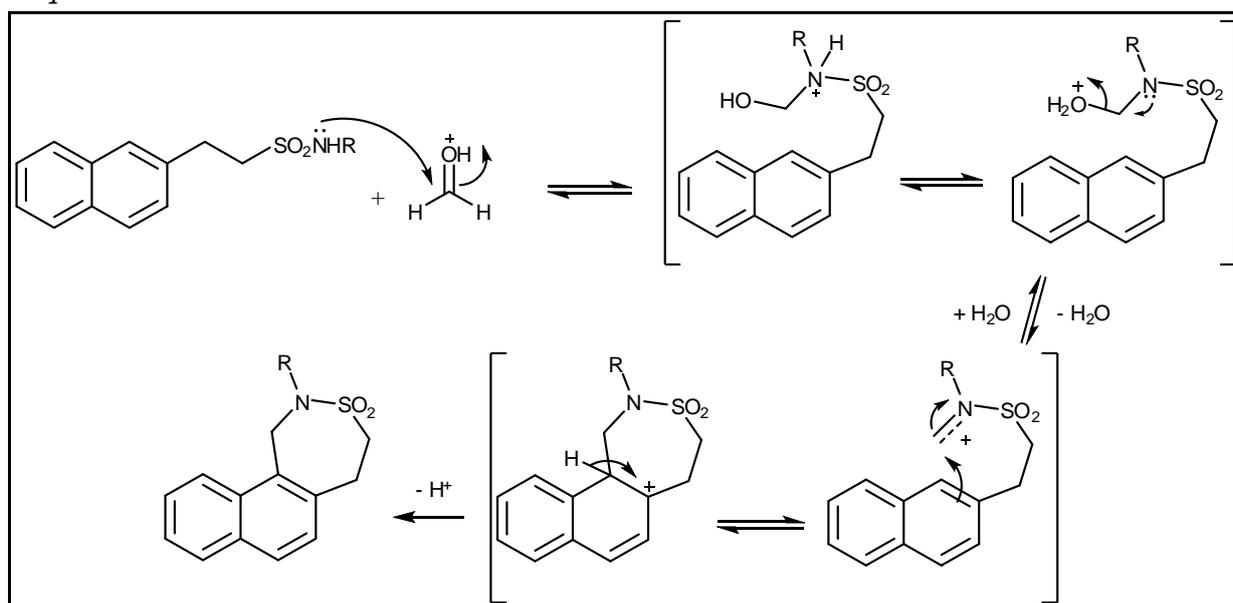


Esquema de *N*-metil-2-(2-naftil)etansulfonamida (**20b**) realizado en Chem3D Ultra 10.0

4.6. Ciclización de las 2-(2-naftil)etansulfonamidas con trioxano: síntesis de 1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*d*]3,2-tiazepinas 3,3-dióxido

El mecanismo propuesto para la ciclización de las 2-(2-naftil)etansulfonamidas es el mismo que para el caso de las 2-naftilmetansulfonamidas donde se produce un intermediario iminio por reacción entre la sulfonamida y el formaldehído que luego cicla al anillo naftilo mediante una sustitución electrofílica aromática intramolecular según puede visualizarse en el *Esquema 137*:

Esquema 137

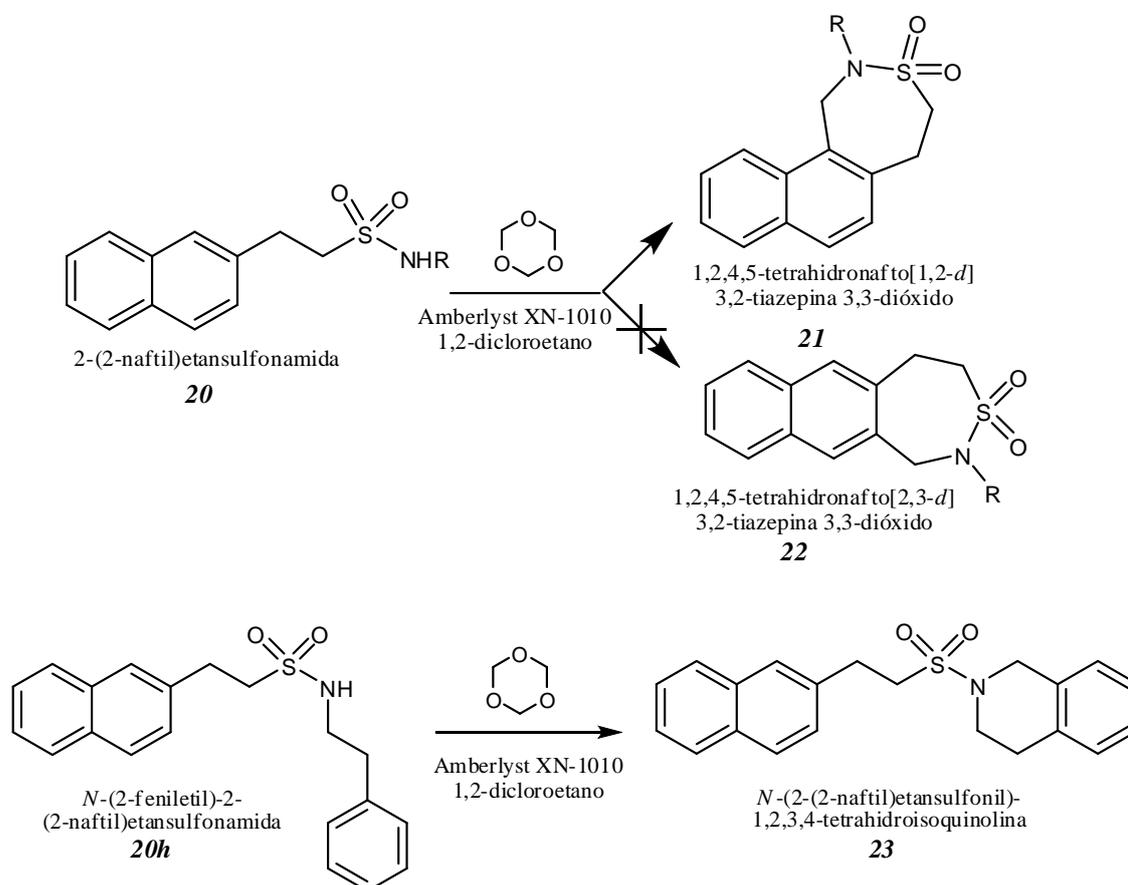


También aquí, existen dos posibilidades para la formación del anillo en la etapa de ciclización, hacia la posición 1 o hacia la posición 3 del anillo de naftaleno. Por ciclización sobre la posición 1 se obtienen las 1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*d*]3,2-tiazepinas 3,3-dióxido (**21**) mientras que la sustitución sobre la posición 3 produce las 1,2,4,5-tetrahidronafto[2,3-*d*]3,2-tiazepinas 3,3-dióxido (**22**).

Al ser la posición 1 del anillo de naftaleno más reactiva que la posición 3 en la sustitución electrofílica aromática es de suponer, como se muestra en el *Esquema 138*, que el cierre de anillo se produzca sobre la posición 1.

En todos los casos se observó únicamente la ciclización sobre la posición 1 del anillo de naftaleno con la consecuente formación de las 1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*d*]3,2-tiazepinas 3,3-dióxido (**21**) a excepción del sustrato **20h** (R= 2-feniletilo) donde la ciclización se produjo sobre el anillo fenilo del sustituyente 2-feniletilo proporcionando la *N*-(2-(2-naftil)etansulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**23**).

Esquema 138



Los productos no se encuentran descritos en literatura y fueron caracterizados por análisis elemental, espectroscopía de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, RMN bidimensional, FT-IR y espectrometría de masa.

Para la ciclización de las 2-(2-naftil)etansulfonamidas con formaldehído se utilizaron resinas Amberlyst XN-1010 como catalizador ácido y s-trioxano como fuente

de formaldehído. Las reacciones se llevaron a cabo utilizando 1,5 meq de resina en 1,2-dicloroetano a reflujo. Se ensayaron previamente otras condiciones de reacción utilizando como reacción testigo la ciclización de la *N*-butil-2-(2-naftil)etansulfonamida con el objetivo de elegir las condiciones generales de reacción. Estos resultados se muestran en la *Tabla 10*.

Tabla 10: ciclización de N-butil-2-(2-naftil)etansulfonamida (20e) a diferentes temperaturas y proporción de catalizador.

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

Según estos resultados puede observarse que el efecto de la temperatura, como ocurriera con la ciclización de las 2-naftilmetansulfonamidas, es muy importante para esta reacción ya que el rendimiento obtenido utilizando 1,5 meq de resina (80°C) es un 30 % mayor que el obtenido cuando se trabajó con la misma proporción de catalizador a 40°C (99 % y 69 % respectivamente).

El efecto de la proporción de catalizador utilizado fue importante en reacciones llevadas a cabo a 40°C en las que el rendimiento obtenido utilizando 3 meq de resina fue de 86 % mientras que fue de 69 % cuando se trabajó con 1,5 meq de resina.

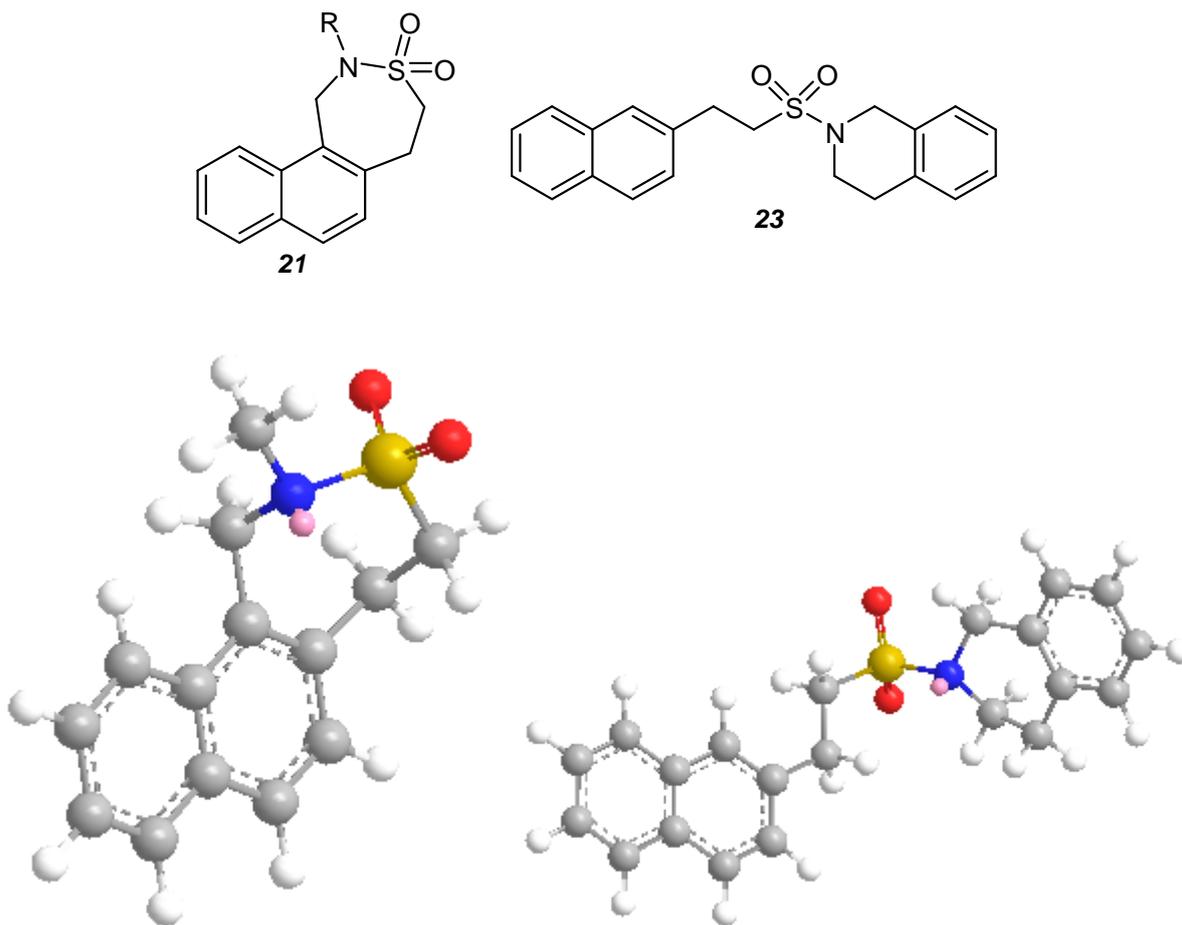
Cuando se llevó a cabo la reacción utilizando 1,5 meq o 3 meq de resina a una temperatura de 80°C, el rendimiento de la reacción fue prácticamente cuantitativo (99 % en ambos casos) sin cambios sustanciales en la velocidad de la reacción por lo que se decidió trabajar utilizando 1,5 meq de resina a 80°C con el resto de los sustratos.

Los rendimientos para la ciclización de las 2-(2-naftil)etansulfonamidas se presentan en la *Tabla 11*.

Tabla 11: ciclización de 2-(2-naftil)etansulfonamidas[†] (20)

Producto	R	Rto. (%)	Punto de fusión (°C)	Solvente de cristalización	Tiempo de reacción (h)
21a	etilo	81	174-175	AcOEt	6
21b	metilo	78	209-210	AcOEt	6
21c	<i>n</i> -propilo	77	147-148	AcOEt	6
21d	isopropilo	51	150-151	acetoniitrilo	6
21e	<i>n</i> -butilo	99	104-105	AcOEt	3
21f	bencilo	99	163-164	AcOEt	3
21g	4-clorofenilo	64	169-171	etanol	24
23	2-feniletilo [†]	86	164-165	AcOEt	12

[†] La ciclización de **20h** produjo *N*-(2-(2-naftil)etansulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**23**) con un 86 % de rendimiento.



Esquemas de *N*-metil-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*d*]3,2-tiazepina 3,3-dióxido (**21b**) y *N*-(2-(2-naftil)etansulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisouquinolina (**23**) realizados en Chem3D Ultra 10.0

Para el caso de las ciclizaciones de 2-(2-naftil)etansulfonamidas con sustituyente R=alquilo o aralquilo los rendimientos fueron muy buenos en especial cuando R=butilo y R=bencilo (formación de **21e** y **21f**) donde el rendimiento fue prácticamente cuantitativo. La excepción la constituye el sustrato con R=isopropilo que proporcionó un rendimiento más bajo (51 %) al igual que la ciclización de la *N*-isopropil-2-feniletansulfonamida para proporcionar la correspondiente benzotiazepina utilizando Amberlyst 15⁽⁴²⁾ o zirconia sulfatada⁽⁴³⁾ en trabajos previos de nuestro laboratorio. Es de suponer algún tipo de efecto estérico en la ciclización de estas *N*-isopropilsulfonamidas empleando los mencionados catalizadores heterogéneos.

Los tiempos de reacción para las 2-(2-naftil)etansulfonamidas fueron en general moderados (3-6 h) demostrando que, al igual que la ciclización de las 2-naftilmetansulfonamidas, el volumen espacial no tiene influencia apreciable en la ciclización utilizando las resinas Amberlyst XN-1010 como catalizador. Aquí también, el efecto estabilizador de los grupos donores de electrones al catión iminio produjo mayores rendimientos y menores tiempos de reacción comparado con el sustrato **20g** (R=*p*-clorofenilo) que se obtuvo con un rendimiento del 64 % y con un tiempo de reacción de 24 h. La menor nucleofilia del nitrógeno de la sulfonamida **20g** explica la

menor reactividad de ésta para formar el intermediario iminio y por ende la menor velocidad de reacción.

La ciclización de la *N*-(2-feniletíl)-2-(2-naftil)etansulfonamida (**20h**) condujo a un resultado diferente. Al igual que la *N*-(2-feniletíl)-2-naftilmetansulfonamida (**5j**) la ciclización puede producirse en el anillo de naftaleno (en posiciones 1 o 3) para generar las correspondientes naftotiazepinas *S,S*-dióxido (anillos de 7 miembros) o puede producirse en el anillo aromático del sustituyente 2-feniletilo con la consecuente formación de la *N*-(2-(2-naftil)etansulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**23**) (anillo de 6 miembros). La primera es una ciclización de tipo *7-endo-trig* mientras que la segunda es una ciclización en un proceso *6-endo-trig*, ambos favorables según las reglas de Baldwin.

El análisis espectroscópico concluyó que la ciclización de **20h** tuvo lugar sobre el anillo bencénico del sustituyente 2-feniletilo proporcionando la correspondiente *N*-aralquilsulfoniltetrahidroisoquinolina con un 86 % de rendimiento no observándose la formación de otros productos.

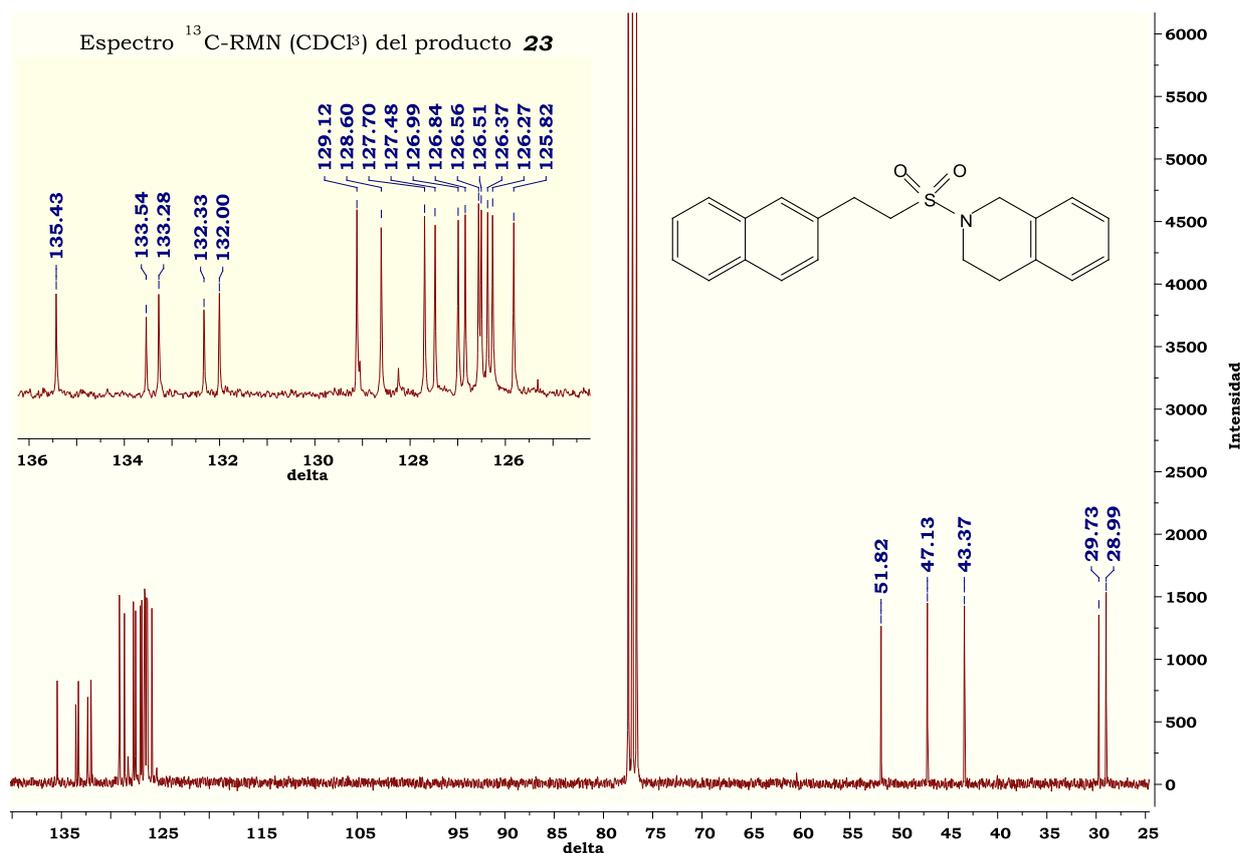
La formación de anillo favorecida para este sustrato (**20h**) fue aquella que proporciona un anillo de 6 miembros con el grupo SO₂ exo-cíclico en lugar de un anillo de 7 miembros con el grupo SO₂ endo-cíclico debido a factores termodinámicos, a pesar de que la ciclización en el último caso se produciría sobre un anillo de naftaleno, más reactivo hacia la SEA que el anillo fenilo donde se produce la ciclización en el primer caso.

El espectro de ¹H-RMN de la sulfonamida **20h** mostró la presencia de 7 protones del grupo naftilo, 6 en la zona δ 7.40-7.90 y uno correspondiente al H-3 en la zona δ 7.10-7.35 junto con otros 5 protones arílicos correspondientes al grupo fenilo del sustituyente unido al nitrógeno.

En el espectro ¹H-RMN del producto **23** pudo observarse la presencia de 6 protones unidos al grupo naftilo en la zona δ 7.42-7.85 (con un patrón de picos casi idéntico a **20h** donde, al igual que en ese sustrato, se observó un singulete correspondiente al H-1 a δ 7.65 para el reactivo y δ 7.61 para el producto). También se evidenció la presencia de 5 protones en una zona de campos más altos donde pudo observarse la señal del H-3 del grupo naftilo como un doble doblete centrado en δ 7.29 (J=8,5 Hz debido al acoplamiento con H-4 y J=1,6 Hz debido al acoplamiento con H-1), además de un multiplete que corresponde a la señal de 4 protones unidos al grupo fenilo en δ 7.05-7.23.

Asimismo el espectro ¹³C-RMN del producto de ciclización (**23**) mostró la presencia de 16 señales de carbonos arílicos no equivalentes en la zona δ 125.82-135.43 mientras que el mismo espectro del producto de ciclización sobre el anillo de naftaleno presentaría un total de 14 carbonos arílicos no equivalentes.

El espectro de masas presenta además un patrón de picos muy diferente al de las 1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*d*]3,2-tiazepinas 3,3-dióxido, observación que confirma que **23** no es una tetrahidronaftotiazepina.



Estas observaciones permitieron concluir que la ciclización de **20h** se produjo sobre el anillo fenilo del sustituyente unido al nitrógeno en concordancia con lo observado en trabajos anteriores de nuestro laboratorio para la reacción de *N*-aralquibencil y *N*-aralquifenetilsulfonamidas con formaldehído que proporcionaron *N*-aralquilsulfoniltetrahidroisoquinolinas. (36, 39, 44)

4.7. CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS

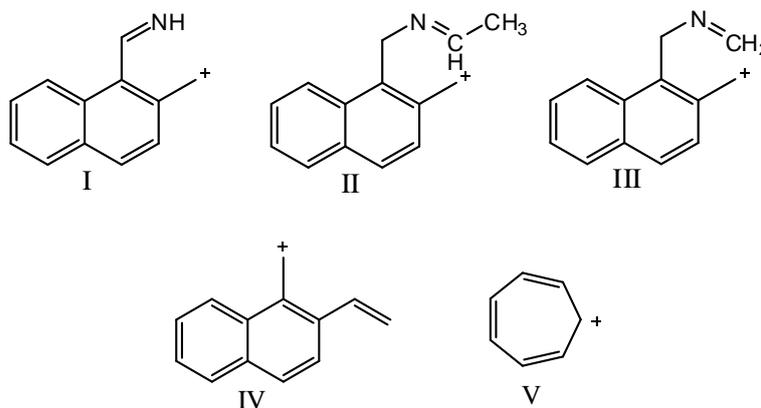
La caracterización de los nuevos compuestos obtenidos fue realizada mediante técnicas espectroscópicas de IR, resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono y espectrometría de masa.

Como se ha mencionado previamente para las 2-naftilmetansulfonamidas y las 2-(2-naftil)etansulfonamidas existe la posibilidad de obtener regioisómeros como resultado de la ciclización hacia la posición 1 o 3 del anillo de naftaleno. Pudo comprobarse a través del empleo de espectroscopía de resonancia magnética nuclear, que la reacción es regioselectiva con ciclización sobre la posición 1 del naftaleno, confirmado por las señales de los espectros obtenidos que fueron acordes con la formación de los regioisómeros propuestos como productos.

Los EM presentan los fragmentos correspondientes al ión molecular, además de fragmentaciones características de los productos esperados. Para el caso de las 2,4-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*d*]3,2-tiazinas 3,3-dióxido (**6**), todas presentan un pico a $m/z=168$ correspondiente al ion I debido a la pérdida del grupo R, SO₂ e H• (para el compuesto **6** con R=H representa el pico base) mientras que para R= etilo o isopropilo, el pico base se encuentra en $m/z=196$ correspondiente al pico II debido a la pérdida de SO₂ y un radical hidrógeno o metilo respectivamente. Para los productos con R= butilo o propilo, el pico base se encuentra a $m/z=182$ que corresponde al ion III por pérdida de SO₂ y un radical propilo o etilo respectivamente. Los productos **6** con resto arílico o aralquílico muestran un pico base dependiente del sustituyente.

Para las 10-bromo-3,4-dihidro-1*H*-nafto[2,3-*d*]2,3-tiazinas 2,2-dióxido (**7**) el espectro de masa es más complejo y se observan diferentes grupos de picos, no observándose iones en común. Puede apreciarse la presencia de bromo en los iones de mayor masa por la relación de intensidad de picos de un mismo clúster que difieren en dos unidades de masa (relación 1:1).

En cuanto a las 1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*d*]3,2-tiazepinas 3,3-dióxido (**21**) el pico base se observa a $m/z=167$ para todos los productos debido al ion IV (formado por pérdida de SO₂, H• y el grupo N-R) con excepción del producto con R= bencilo donde el pico base se presenta a $m/z=91$ correspondiente al ion tropilio V. Asimismo todas presentan un pico a $m/z=182$ que corresponde (al igual que en el caso de **6**) al ion III.

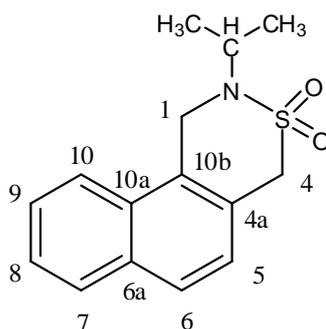


Respecto a la caracterización por resonancia magnética nuclear, se muestra a modo de ejemplo el análisis realizado sobre tres compuestos, uno de cada serie de productos obtenidos:

- 2-isopropil-2,4-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*d*]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6e**)
- 3-etil-10-bromo-3,4-dihidro-1*H*-nafto[2,3-*d*]2,3-tiazina 2,2-dióxido (**7a**)
- 2-butil-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*d*]3,2-tiazepina 3,3-dióxido (**21e**).

Se realizó además un breve análisis de los espectros infrarrojo y de masa de estos 3 productos.

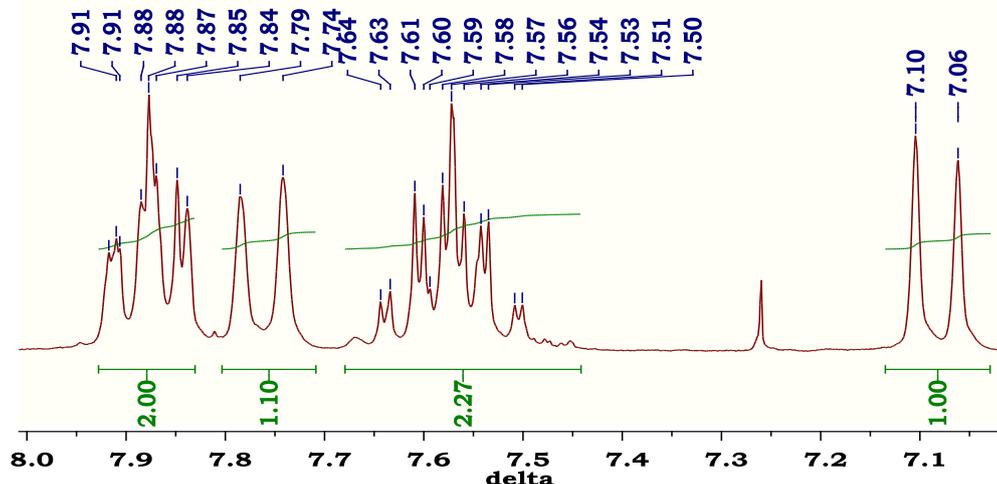
2-isopropil-2,4-dihidro-1H-nafto[1,2-d]3,2-tiazina 3,3-dióxido (6e)



Se analizó en primer lugar el espectro de ^1H -RMN observándose un doblete a campo alto (δ 1.26) que integra para 6 protones correspondiente a los CH_3 del grupo isopropilo y un multiplete a δ 4.48 que integra para 1 protón que corresponde al metino del grupo isopropilo. Esta última señal muestra un débil solapamiento con un singulete que integra para 2 H y que se asigna inicialmente al metileno ArCH_2SO_2 (H del C-4) en 4.37 ppm. Por último se observa el metileno formado luego de la ciclización que puede verse como un singulete que integra para 2 H a δ 4.93. Además son apreciables señales a campos bajos de los protones aromáticos de multiplicidad variable, los que pudieron ser asignados empleando el espectro mencionado y con mayor exactitud a través de técnicas de correlación bidimensionales.

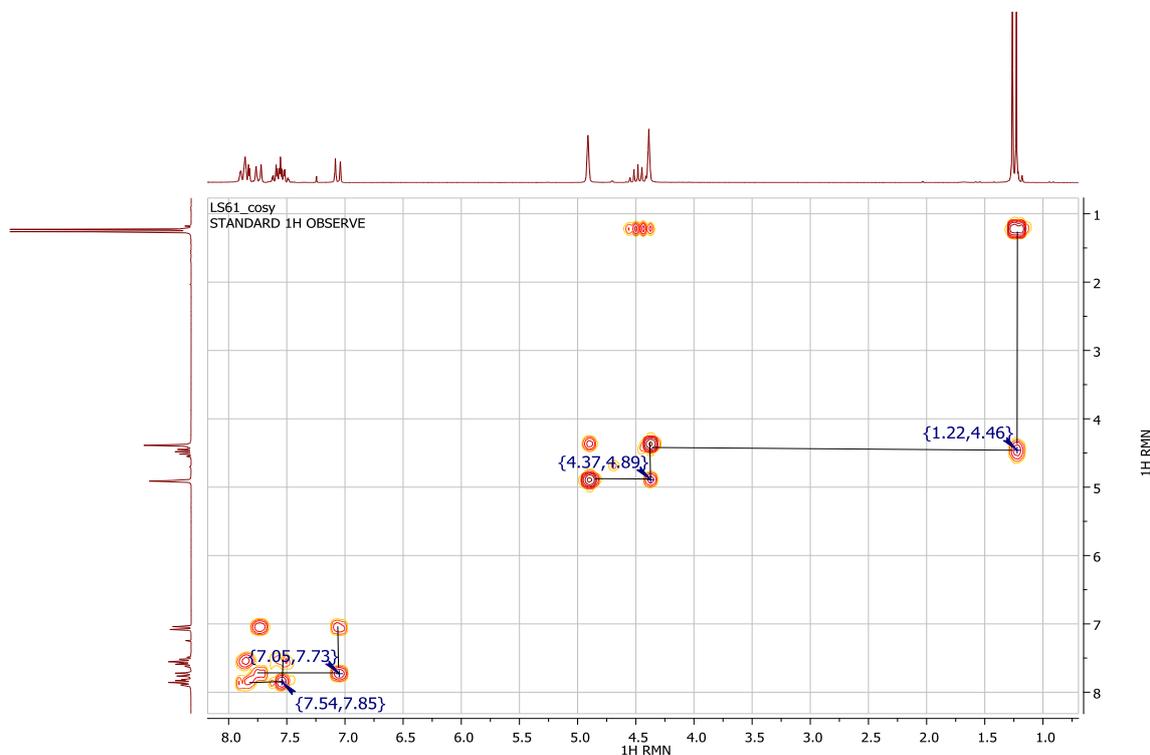
Entre estas señales pueden observarse dos dobletes que integran ambos para 1 H con valores de δ 7.08 y 7.76 e idéntica constante de acoplamiento ($J= 8,6$ Hz) correspondientes según dichos datos a los H-5 e H-6 respectivamente. Estos dobletes confirman que el producto de ciclización fue formado por cierre de anillo en posición 1 del grupo naftilo. El espectro de ^1H -RMN ampliado en zona aromática puede observarse en el *Esquema 139*. Este mismo patrón de picos en dicha zona pudo observarse en el resto de los productos de ciclización de 2-naftilmetansulfonamidas demostrando que la regioselectividad de la reacción fue general con la excepción del producto **8**.

Esquema 139



Empleando el espectro de correlación H-H g-COSY que se muestra en el *Esquema 140* se asignaron los H-5, H-6, H-9 y H-10 por las correlaciones observadas. Pudo observarse también, correlación entre hidrógenos no vecinos como en el caso de los singuletes de los metilenos de los C-1 y C-4 debido probablemente a su posición adyacente al anillo de naftaleno.

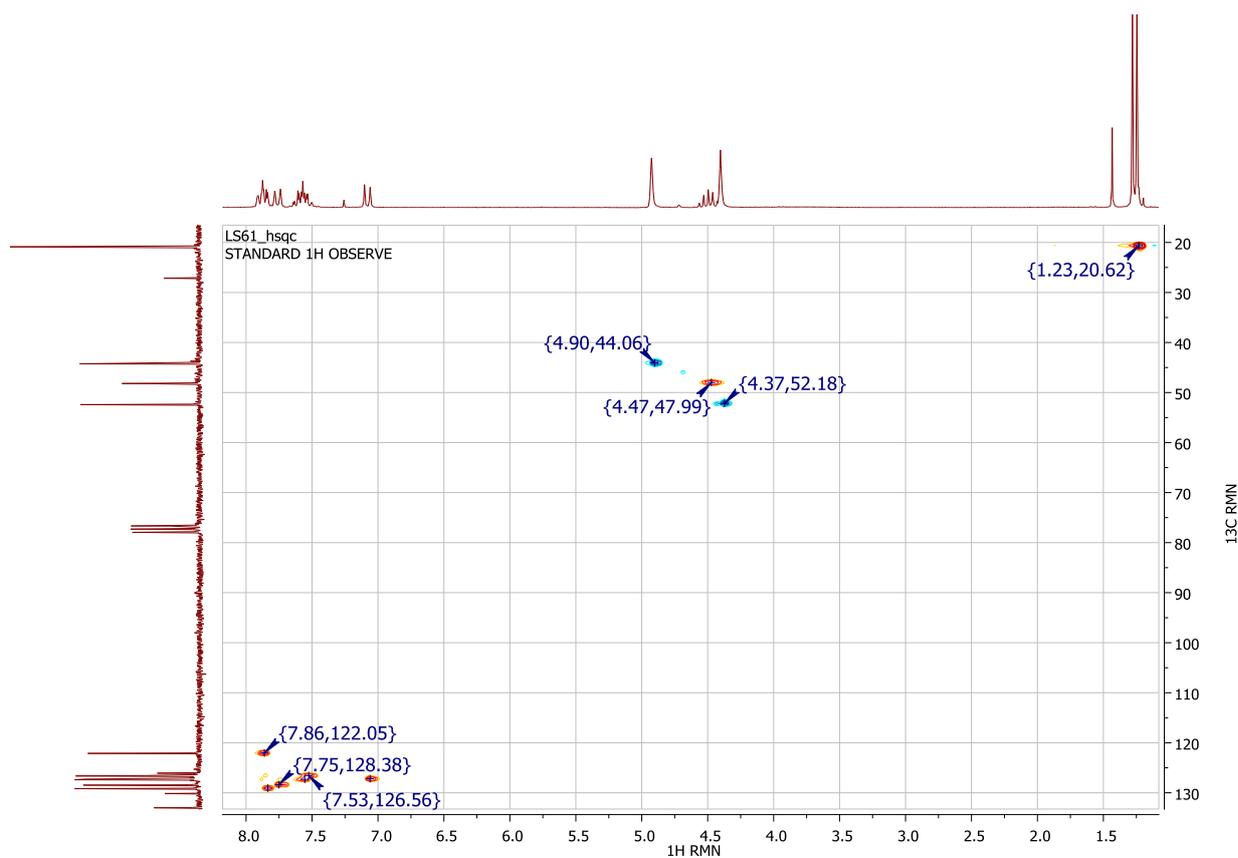
Esquema 140: Espectro de correlación H-H g-COSY obtenido para 2-isopropil-2,4-dihidro-1H-nafto[1,2-d]3,2-tiazina 3,3-dióxido (6e)



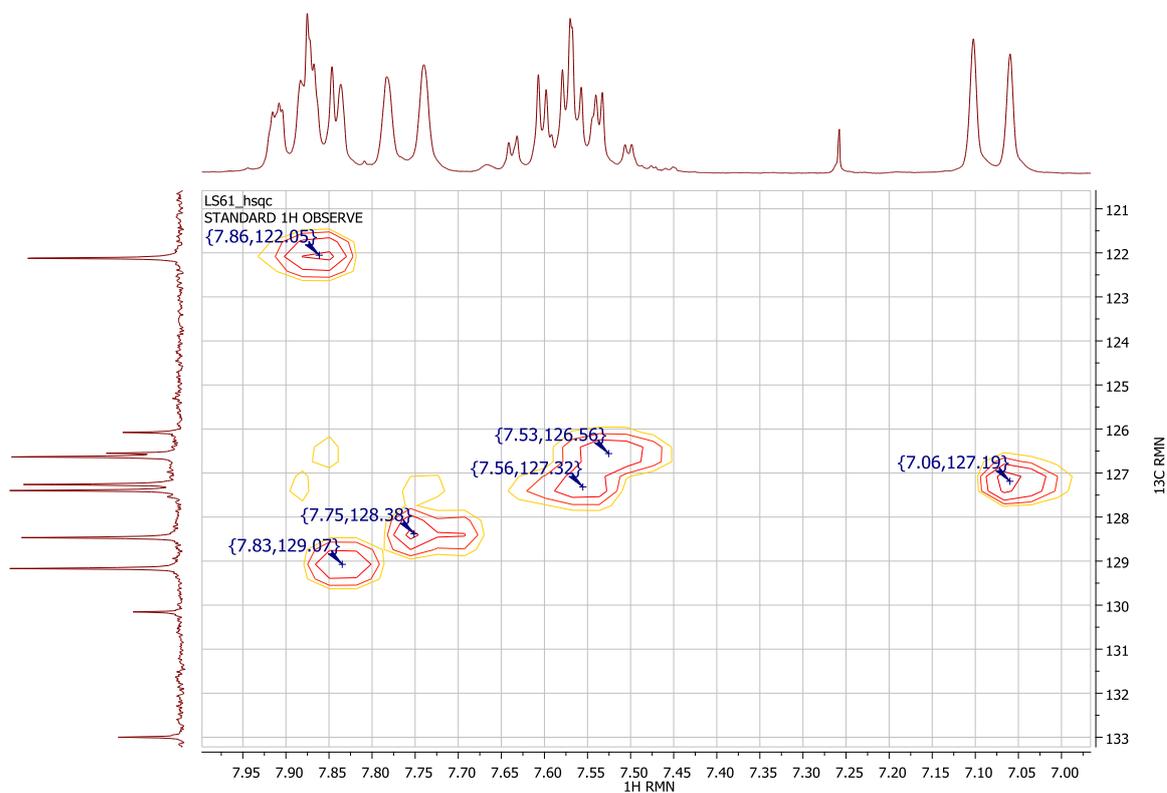
Mediante el estudio del espectro de correlación C-H g-HSQC (*Esquema 141*) se asignaron carbonos a los hidrógenos detectados, siempre que estos no presentaran señales superpuestas, en cuyo caso se asignaron las señales a más de un carbono. Se muestra también una ampliación de la zona aromática (entre 7.00 y 7.95 ppm) a fin de observar mejor la correlación existente (*Esquema 142*). En la misma puede verse que si bien el multiplete entre 7.80-7.94 ppm integra para 2 H (H-7 y 10), los carbonos pueden ser asignados en 122.05 para C-10 y 129.07 para el C-7. De la misma forma, en el multiplete que se visualiza entre 7.47 y 7.67 ppm correspondiente a los H-8 y 9, pueden distinguirse dos carbonos, C-8 y C-9. Las restantes asignaciones realizadas para el sustituyente isopropilo así como para los dos metilenos del nuevo anillo formado se muestran en la *Tabla 13*.

Para la asignación de los carbonos internos del anillo (cuaternarios) se empleó la técnica de correlación HMBC (*Esquemas 143 y 144*) que establece correlaciones a larga distancia haciendo uso de la mayor sensibilidad asociada a la detección de protones y es en esencia un HMQC “optimizado” para detectar correlaciones *vía* acoplamiento débiles. El espectro muestra conectividades entre C e H a 2 y 3 enlaces de distancia.

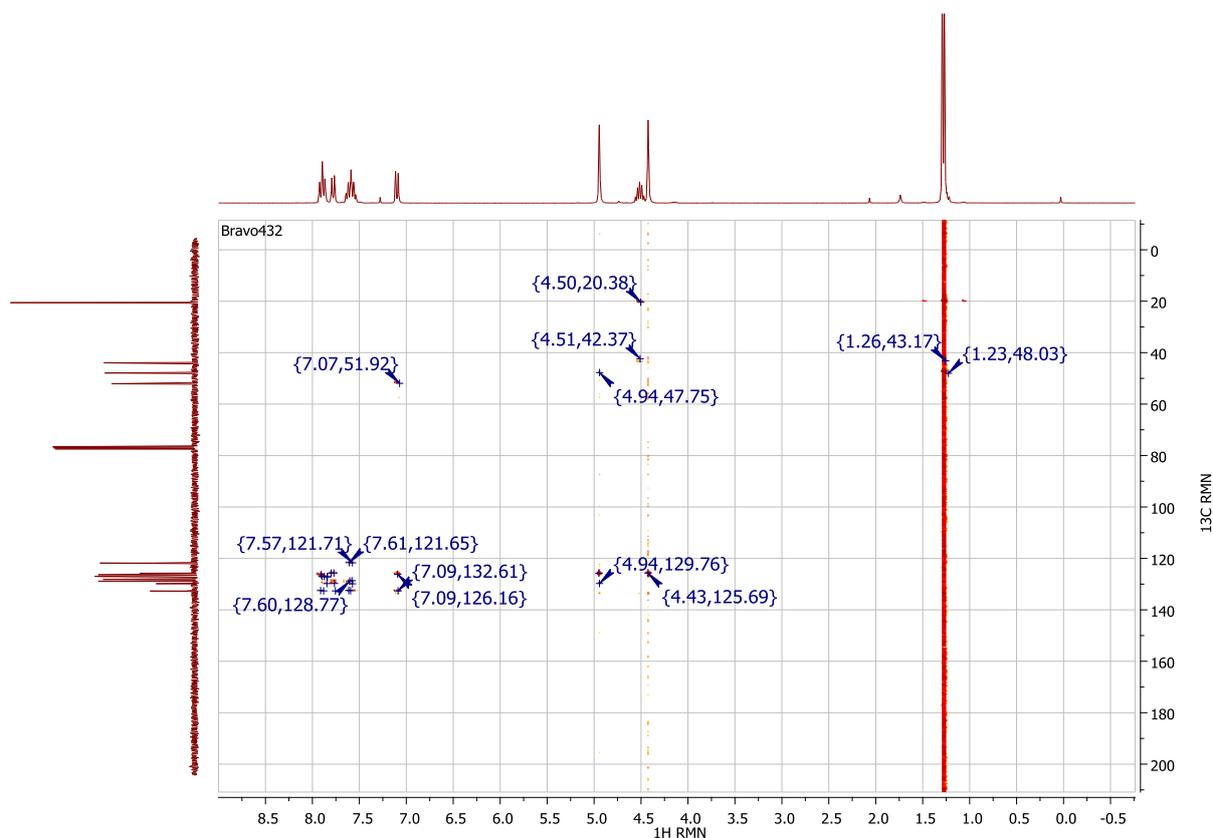
Esquema 141: Espectro de correlación C-H g-HSQC para 2-isopropil-2,4-dihidro-1H-nafto[1,2-d]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6e**)



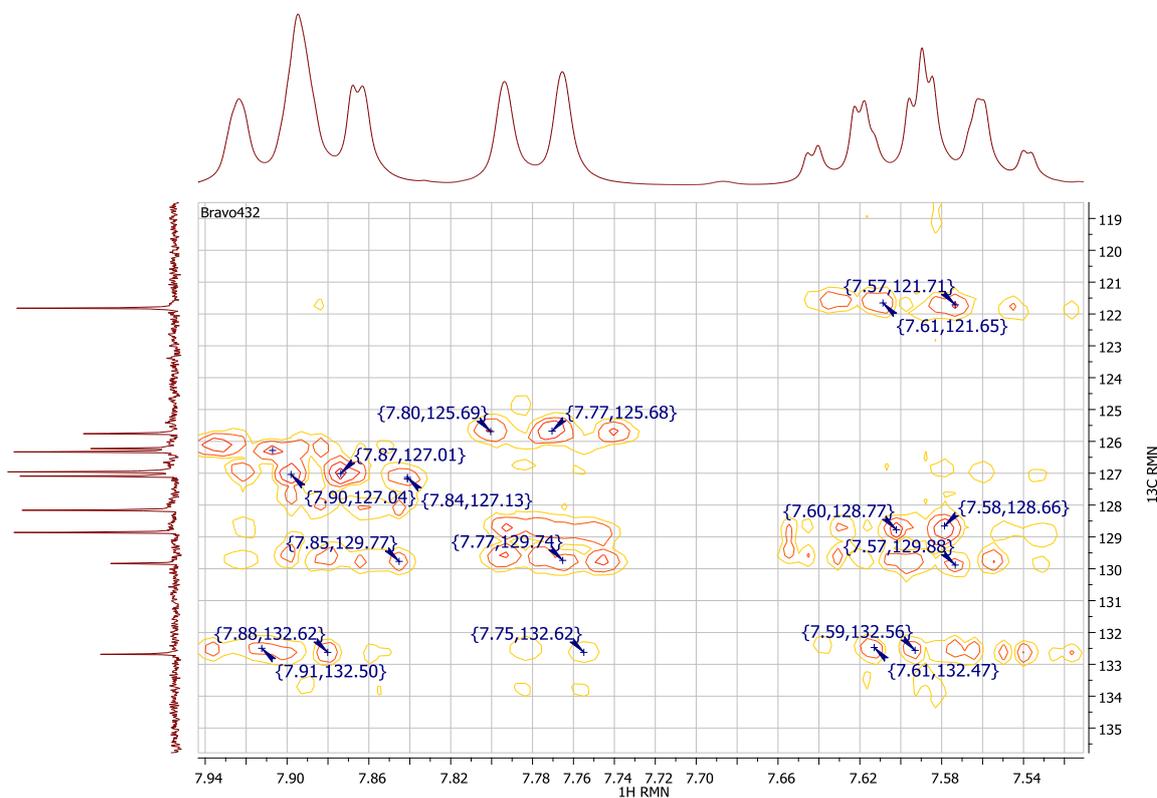
Esquema 142: Ampliación de la zona de señales aromáticas de esquema 141



Esquema 143: Espectro de correlación HMBC para 2-isopropil-2,4-dihidro-1H-nafto[1,2-d]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6e**)

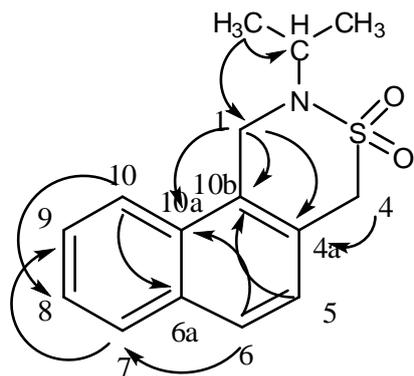


Esquema 144: Ampliación de la zona de señales aromáticas de esquema 142



De lo observado en los espectros se establecieron las siguientes interacciones C-H (Tabla 12) y asignaciones (Tabla 13):

Tabla 12: Interacciones observadas de C e H en HMBC para 2-isopropil-2,4-dihidro-1H-nafto[1,2-d]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6e**)



H (ppm)	C (ppm)	Tipo de interacción
1.26	48.20	NCH(CH₃) ₂ ----->> N CH (CH ₃) ₂
1.26	44.26	NCH(CH₃) ₂ -->> Ar CH₂ N
4.41	127.26	Ar CH₂ SO ₂ ----->>C-5
4.92	129.89	Ar CH₂ N -->>C-4a
4.92	125.84	Ar CH₂ N ----->>C-10a
7.10	133.00	H-5 ----->>C-10b
7.10	126.29	H-5 ----->>C-6a
7.76	129.17	H-6 ----->>C-7
7.76	125.84	H-6 ----->>C-10a
7.76	129.91	H-6 ----->>C-4a
7.88	127.40	H-7 ----->>C-9
7.92	126.63	H-10 ----->>C-8
7.92	126.55	H-10 ----->>C-6a

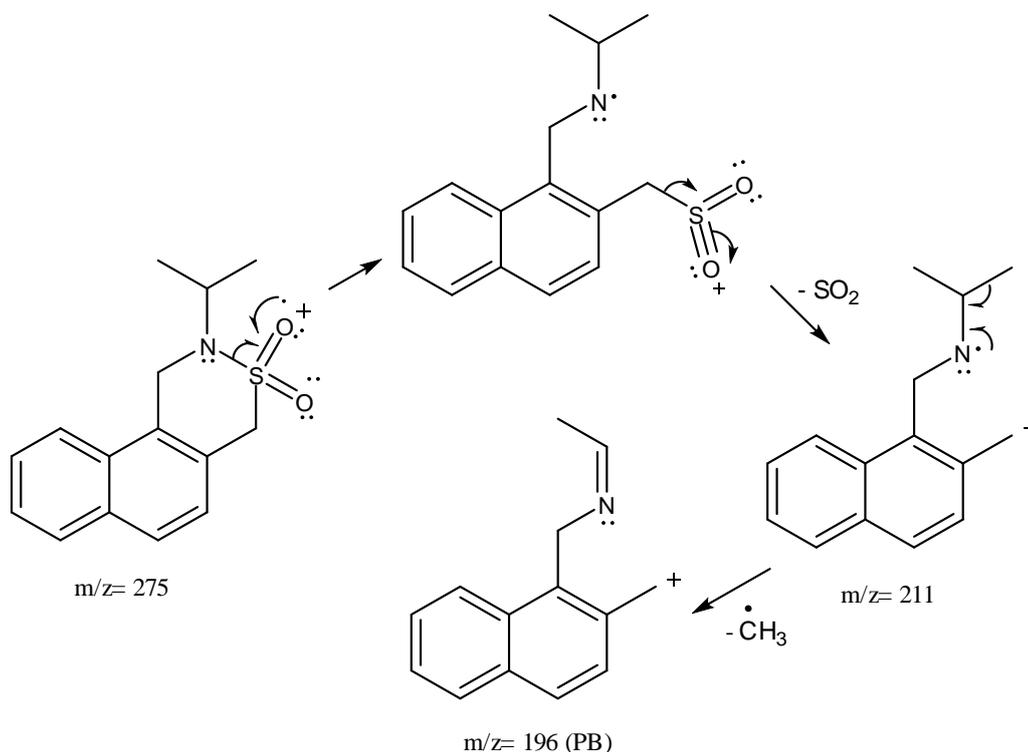
Tabla 13: Asignación de carbonos e hidrógenos para 2-isopropil-2,4-dihidro-1H-nafto[1,2-d]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6e**)

H (ppm)	C (ppm)	Asignación
1.26	20.88	NCH(CH₃) ₂
4.41	52.41	Ar CH₂ SO ₂
4.50	48.20	N CH (CH ₃) ₂
4.92	44.26	Ar CH₂ N
7.06	127.26	H-5, C-5
7.47-7.67	126.63 127.40	H-8, H-9; C-8, C-9
7.76	128.47	H-6, C-6
7.80-7.94	122.12 129.17	H-10, C-10 H-7, C-7
-	126.08 126.55	C-10a C-6a
-	130.15 133.00	C-4a C-10b

El espectro FT-IR muestra las bandas de absorción debidas a la vibración de estiramiento del grupo SO₂N a $\nu = 1332$ y 1145 cm^{-1} y no presenta absorción en la zona típica del grupo N-H.

Discusión de los resultados

El espectro de masa de este producto presenta el pico base a un valor de $m/z=196$ debido al siguiente mecanismo de fragmentación propuesto:



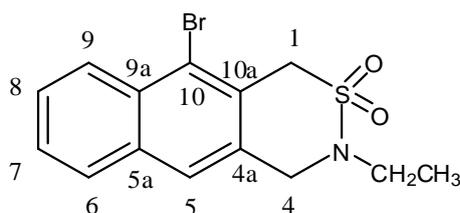
En la *Tabla 14* se detallan los valores de δ de C e H de los metilenos del anillo de tiazina para cada producto **6** y para el producto **8***

Tabla 14

Producto	δ H-1	δ C-1	δ H-4	δ C-4
6a	4.99	50.38	4.41	50.01
6b	4.99	50.93	4.41	49.63
6c	4.85	50.73	4.51	46.47
6d	4.99	50.74	4.42	50.26
6e	4.93	52.41	4.41	48.20
6f	4.87	52.04	4.53	50.23
6g	4.83	51.16	4.51	49.93
6h	5.51	55.09	4.44	48.56
6i	5.48	54.95	4.43	48.64
8*	4.43	57.68	4.37	47.31

* **H-1-C-1** corresponde a H-1-C-1 del anillo de tetrahydroisoquinolina; **H-4-C-4** corresponde a CH₂ del sustituyente naftilo.

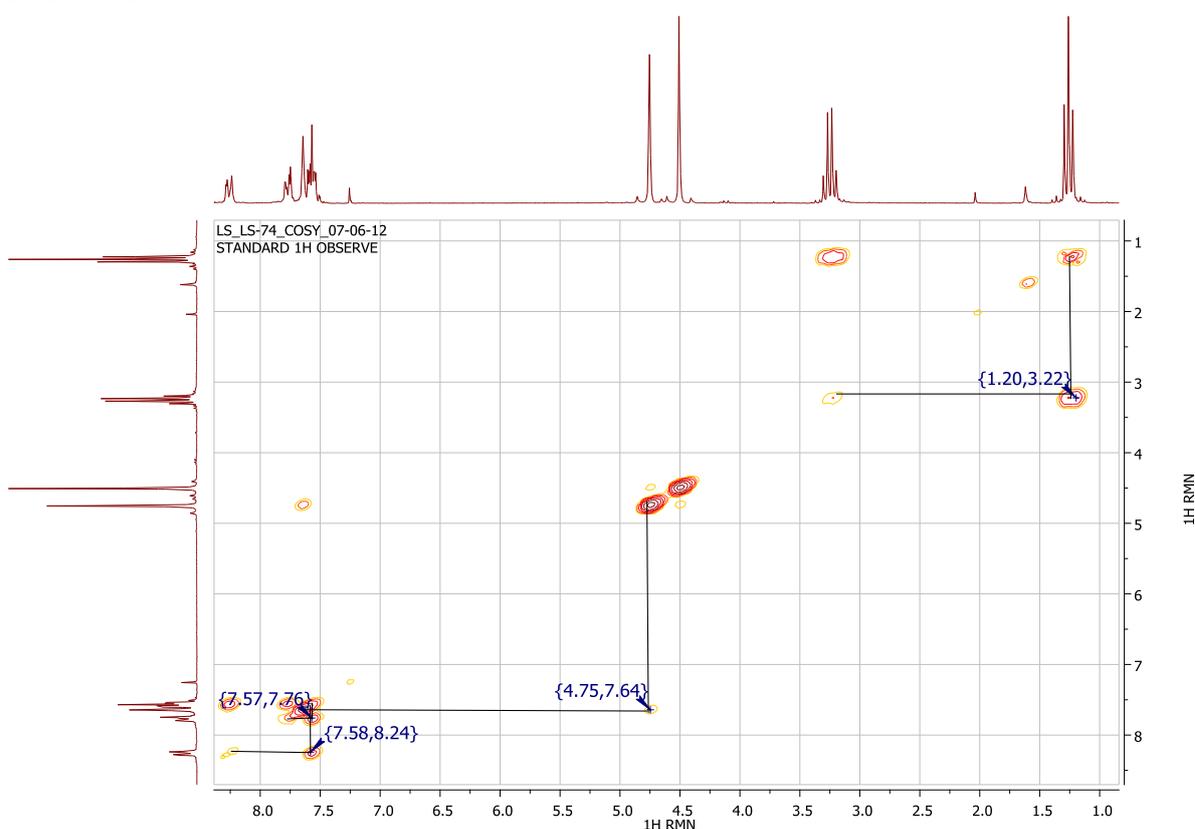
3-etil-10-bromo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,3-d]2,3-tiazina 2,2-dióxido (7a)



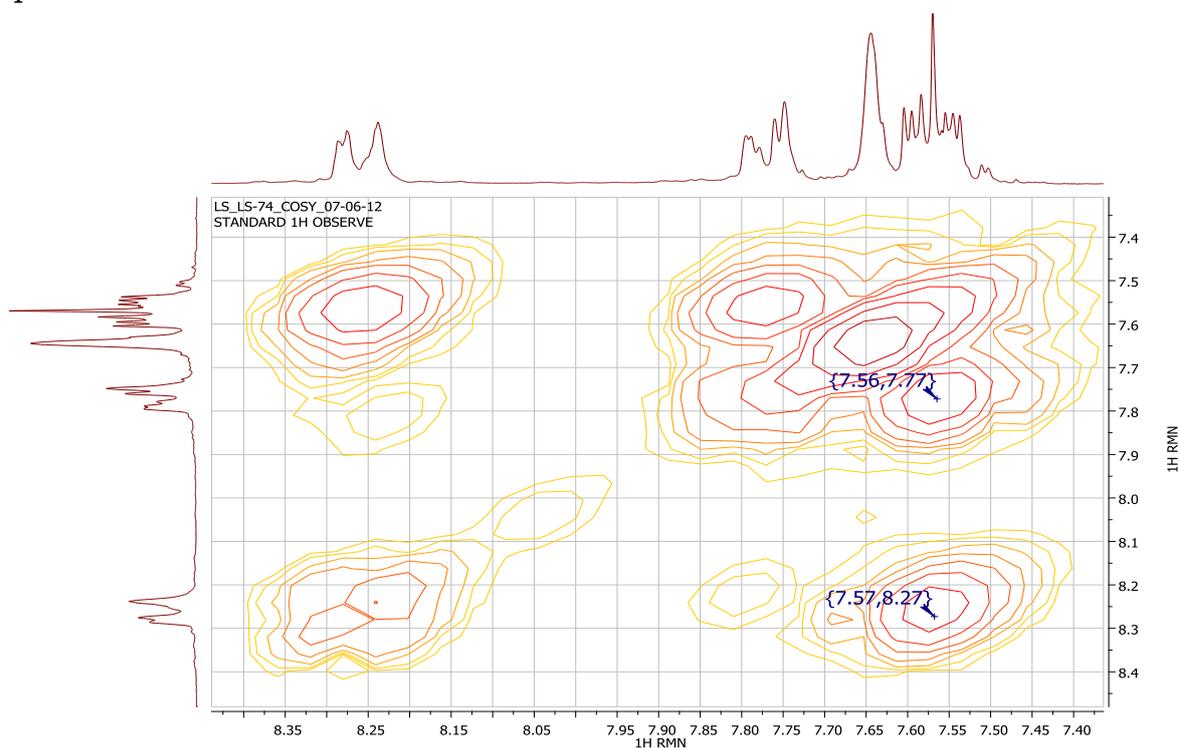
El análisis del espectro de protones para este compuesto muestra en primer lugar un triplete a campo alto (δ 1.23) que integra para 3 protones correspondiente al CH_3 del grupo etilo y un cuatriplete a δ 3.22 que integra para 2 protones correspondientes al metileno del sustituyente etilo. Luego se visualizan 2 singuletes que integran para dos protones cada uno, el primero asignado al metileno ArCH_2SO_2 en 4.49 ppm y el segundo asignado al metileno formado luego de la ciclización a δ = 4.90. Las señales a campos bajos de los protones aromáticos no poseen buena resolución debido a la cercanía de los mismos, en consecuencia, el único que pudo ser asignado inequívocamente mediante este espectro es el H-5 por ser, debido a su estructura, el único singulete dentro de este grupo.

El espectro de correlación H-H g-COSY que se muestra en la *Esquema 145* aportó datos, derivados de los acoplamientos observados para los H-7, H-8 y H-9. La ampliación de la zona aromática muestra los acoplamientos mencionados (*Esquema 146*).

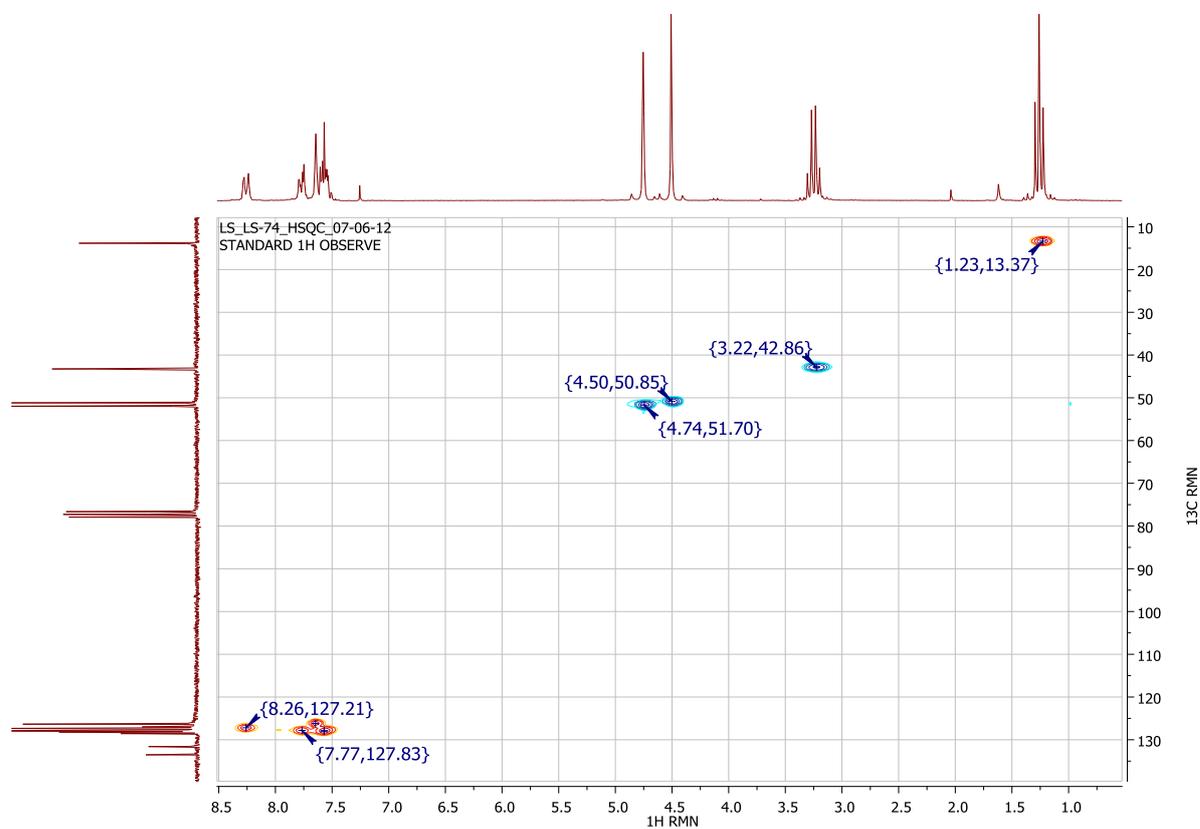
Esquema 145: Espectro de correlación H-H g-COSY para 3-etil-10-bromo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,3-d]2,3-tiazina 2,2-dióxido (7a)



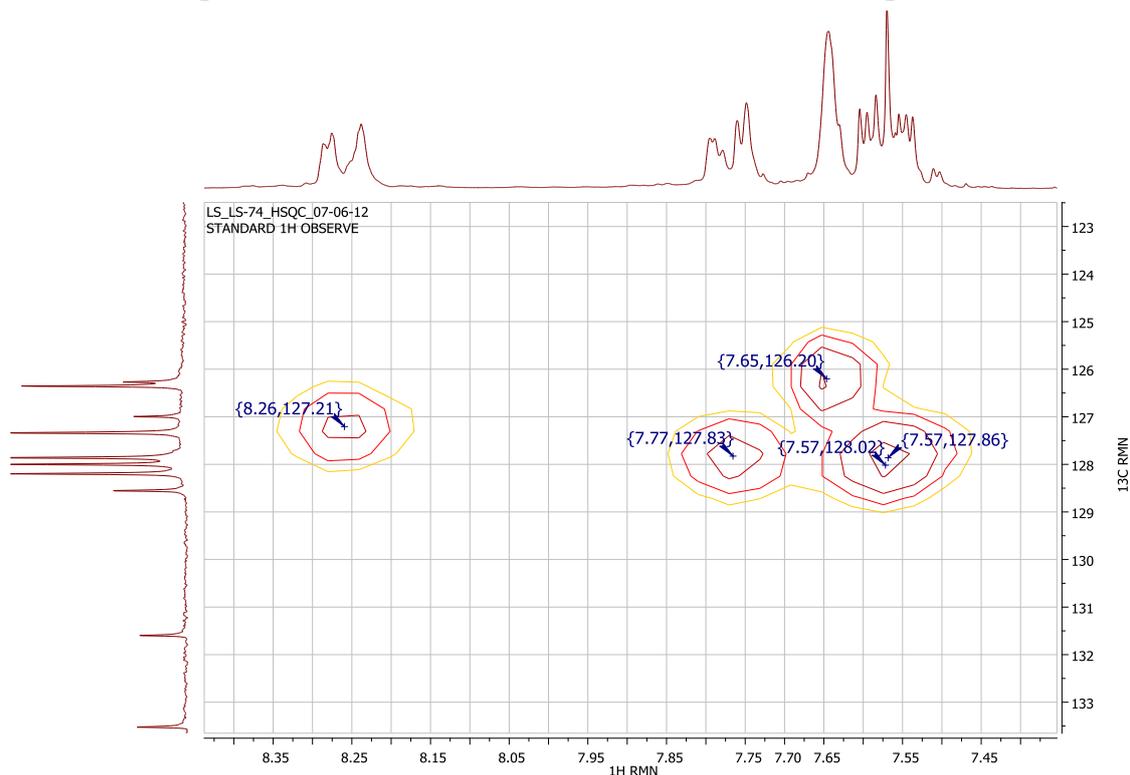
Esquema 146: Ampliación de la zona entre 7.3 ppm y 8.5 ppm donde se observan los acoplamientos H-6 – H-7 e H-8 – H-9



Esquema 147: Espectro de correlación C-H g-HSQC para 3-etil-10-bromo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,3-d]2,3-tiazina 2,2-dióxido (**7a**)



Esquema 148: Ampliación de la zona de señales aromáticas de esquema 146



Mediante el estudio del espectro g-HSQC (*Esquema 147 y 148*) se asignaron carbonos a los hidrógenos detectados. Con las señales de los protones previamente asignados por el espectro monodimensional de hidrógeno y el g-COSY se asignaron los carbonos 5, 6 y 9. Los C-7 y C-8 restantes se asignaron finalmente a las señales δ 128.00 y 128.20, aunque como se hayan relacionadas con un multiplete para el H-7 y H-8 la asignación no se muestra concluyente. Las asignaciones se muestran en la *Tabla 15*.

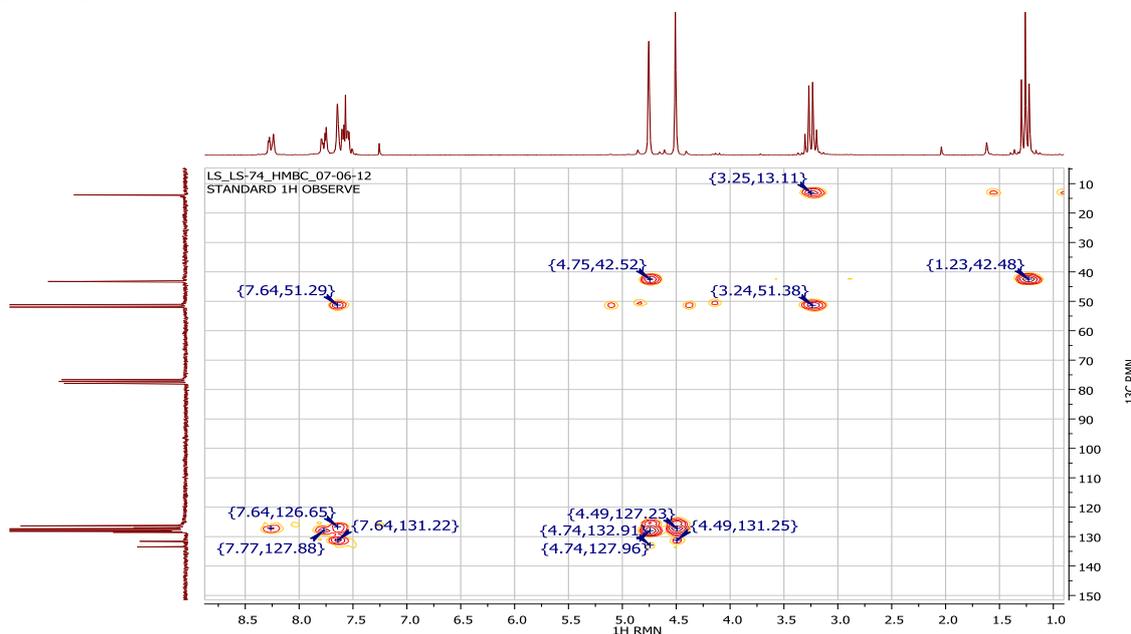
Tabla 15: Asignación de carbonos e hidrógenos empleando técnicas g-COSY y g-HSQC para 3-etil-10-bromo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,3-d]2,3-tiazina 2,2-dióxido (7a).

H (ppm)	C (ppm)	Asignación
1.26	13.84	NCH ₂ CH ₃
3.26	43.26	NCH ₂ CH ₃
4.51	51.19	ArCH ₂ SO ₂
4.76	51.98	ArCH ₂ N
7.49-7.62	128.00 128.20	H-7, H-8; C-7, C-8
7.65	126.35	H-5; C-5
7.77	127.86	H-6; C-6
8.18-8.34	127.34	H-9; C-9
-	126.27	C- 4a ; C-5a; C-9a ; C-10; C-10a
-	127.00	
-	128.55	
-	131.60	
-	133.52	

Discusión de los resultados

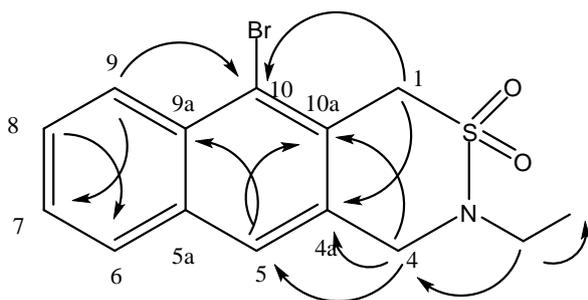
Los carbonos cuaternarios no pudieron ser asignados a través de estas técnicas para lo que se empleó la técnica de correlación heteronuclear HMBC (Esquema 149).

Esquema 149: Espectro de correlación HMBC para 3-etil-10-bromo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,3-d]2,3-tiazina 2,2-dióxido (**7a**)



De lo observado se establecieron las siguientes correlaciones y la *Tabla 16*:

*Tabla 16: Interacciones observadas de C e H en HMBC para 3-etil-10-bromo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,3-d]2,3-tiazina 2,2-dióxido (**7a**)*

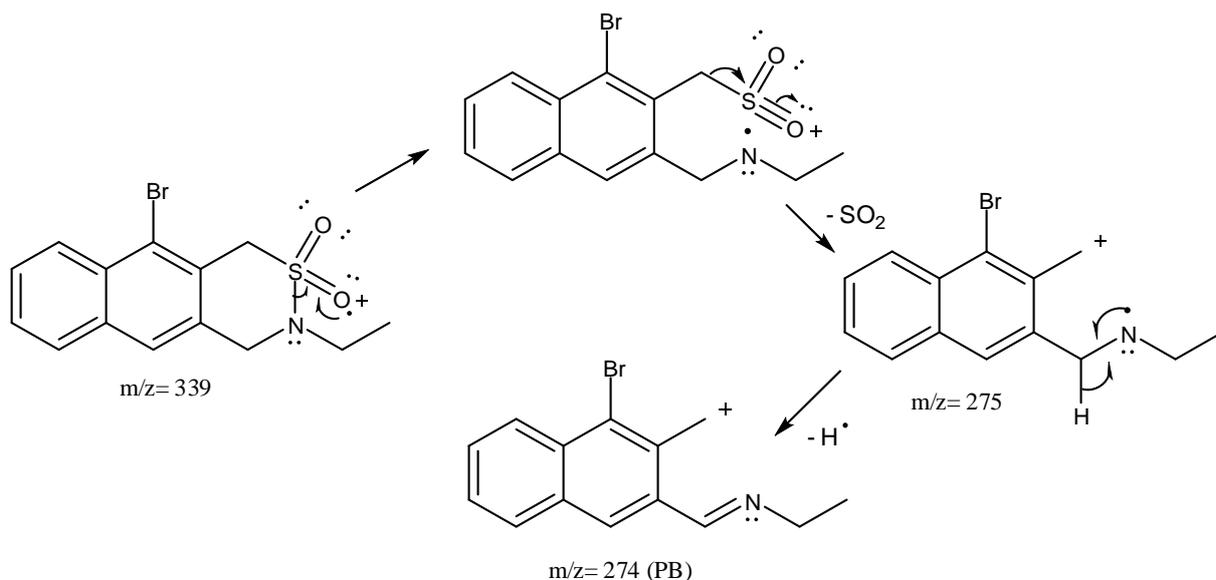


H (ppm)	C (ppm)	Tipo de interacción
1.24	43.26	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3 \rightarrow \underline{\text{C}}\text{H}_3$
3.22	13.84	$\underline{\text{C}}\text{H}_3 \rightarrow \underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$
4.49	127.00	H-1 \rightarrow C-10
4.74	43.26	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3 \rightarrow \text{C-4}$
4.74	133.52	H-4 \rightarrow C-4a
7.55	128.00	H-8 \rightarrow C-6
7.64	126.27	H-5 \rightarrow C-9a
7.64	131.60	H-5 \rightarrow C-10a
8.26	127.86	H-9 \rightarrow C-7
8.26	127.00	H-9 \rightarrow C-10

A partir de estas correlaciones puede concluirse que las señales que se observan a 126.27, 127.00, 128.55, 131.60 y 133.52 pueden ser asignados a los C-9a, C-10, C-5a, C-10a y C-4a respectivamente.

El espectro FT-IR muestra las bandas de absorción debidas a la vibración de estiramiento del grupo SO_2N a $\nu = 1339$ y 1142 cm^{-1} y no presenta absorción en la zona típica del grupo N-H.

El espectro de masa de este producto presenta el pico base a un valor de $m/z = 274$ así como un pico a un valor de $m/z = 276$ con una abundancia relativa de 98,4%, lo que confirma la presencia de Br en el ion que produce el PB. El mecanismo de fragmentación propuesto es el siguiente:

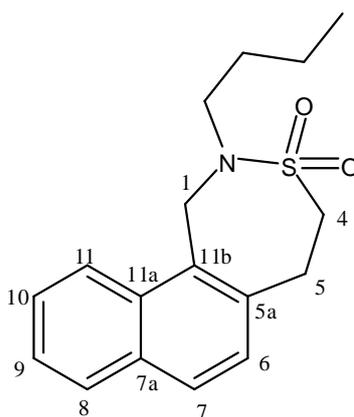


En la *Tabla 17* se detallan los valores de δ de C e H de los metilenos del anillo de tiazina para cada producto **7**.

Tabla 17

Producto	$\delta \text{ H-1}$	$\delta \text{ C-1}$	$\delta \text{ H-4}$	$\delta \text{ C-4}$
7a	4.51	51.19	4.76	51.98
7b	4.61	51.40	4.63	51.51
7c	4.55	47.83	4.66	52.74
7d	4.57	50.13	5.26	55.82

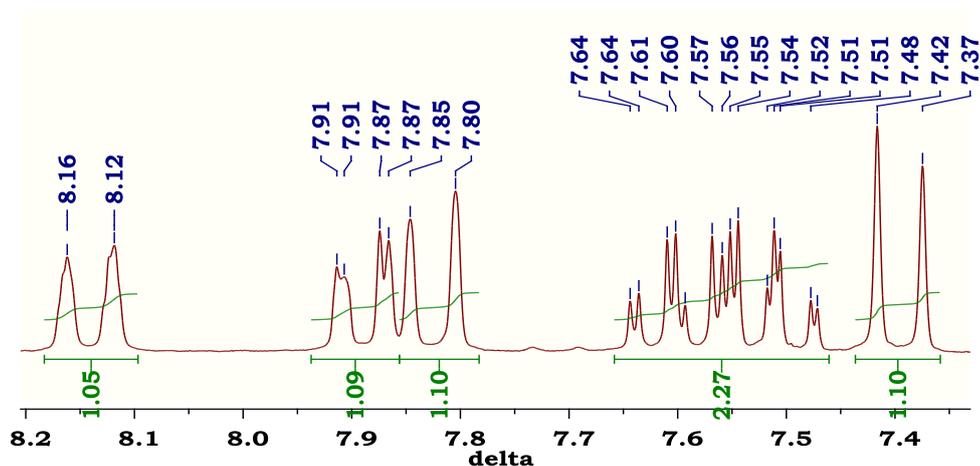
2-butil-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-d]3,2-tiazepina 3,3-dióxido (21e)



En el espectro de protones para la 2-butil-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-d]3,2-tiazepina 3,3-dióxido (**21e**) pueden observarse en primer lugar señales a campos altos para los H del grupo butilo a δ 0.84 ppm que integran para 3 H correspondientes al metilo (t) y dos multipletes a δ 1.28 y 1.57 que integran ambos para dos H que pueden asignarse a los dos metilenos siguientes. A menores campos se visualizan 3 singuletes anchos, el primero asignado al metileno del grupo butilo directamente unido al N en 2.70 ppm y los dos siguientes a 3.18 y 3.36 ppm atribuidos a los H-4 e H-5 respectivamente. Los hidrógenos del nuevo metileno formado en la ciclización (C-1) se observan como un singulete a δ 4.96. Además son apreciables las señales de los protones aromáticos de multiplicidad variable.

Entre estas señales pueden observarse dos dobletes que integran ambos para 1 H con valores de δ 7.40 y 7.83 e idéntica constante de acoplamiento ($J= 8,3$ Hz) correspondientes según dichos datos a los H-6 e H-7 respectivamente. Estos dobletes confirman que el producto de ciclización fue formado por cierre de anillo en posición 1 del grupo naftilo. El espectro de ^1H -RMN ampliado en zona aromática puede observarse en el *Esquema 150*. Este mismo patrón de picos en dicha zona pudo observarse en el resto de los productos de ciclización de 2-(2-naftil)etansulfonamidas demostrando que la regioselectividad de la reacción fue general con la excepción del producto **23**.

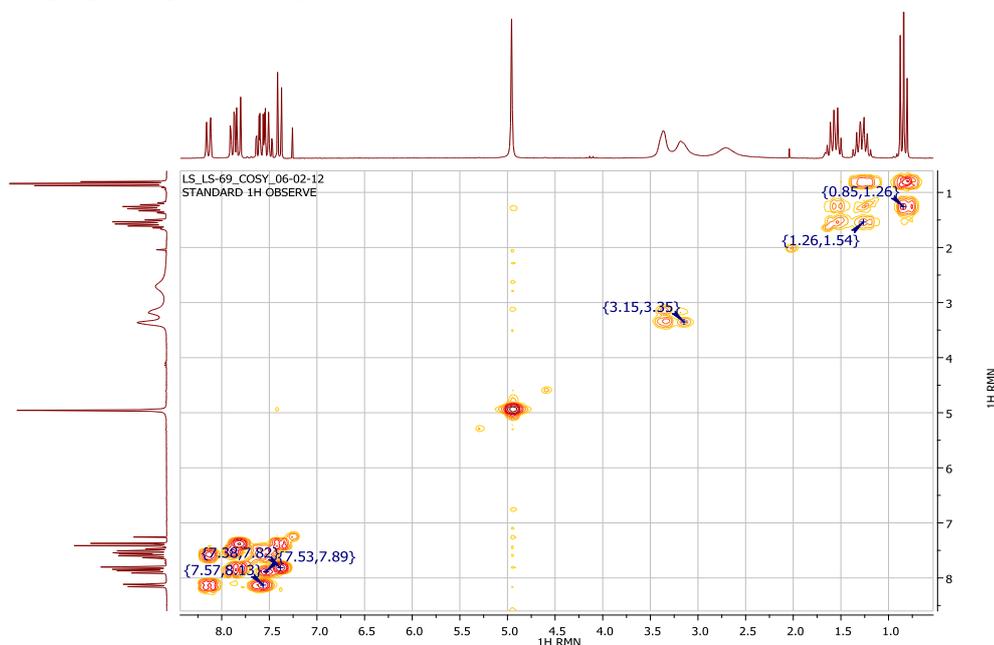
Esquema 150



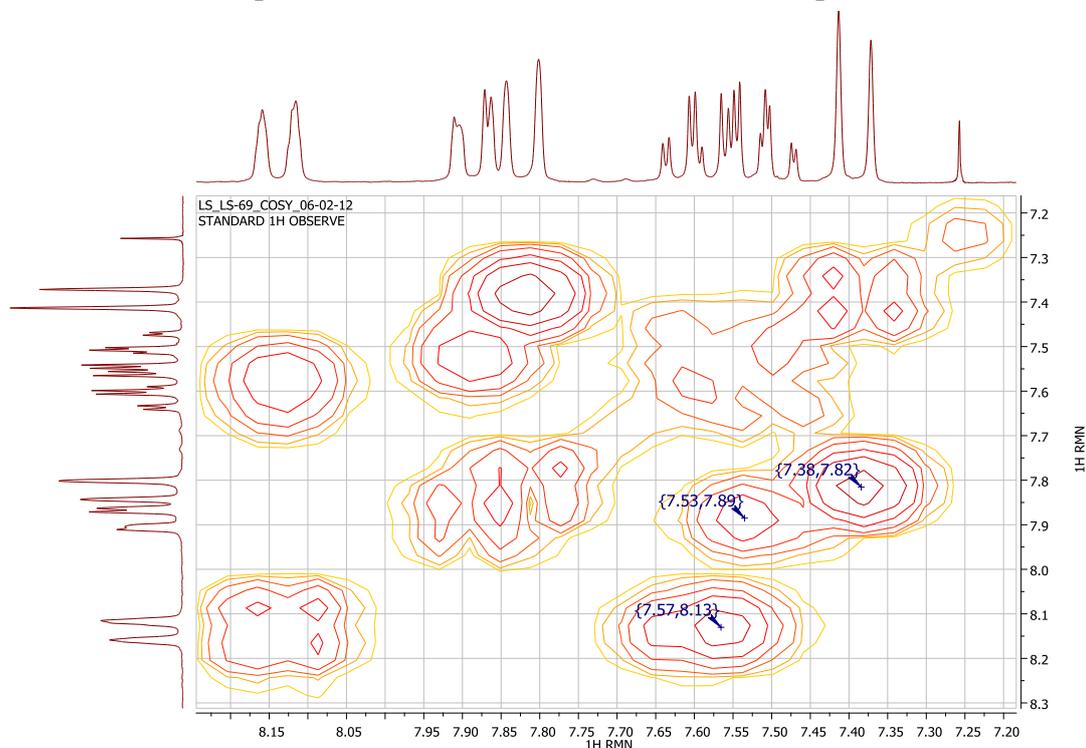
Discusión de los resultados

La asignación de los protones de la molécula fue confirmada con el espectro bidimensional g-COSY (Esquemas 151 y 152). Esta asignación de los H junto con el empleo de espectros de correlación heteronuclear g-HSQC (Esquemas 153 y 154) permitió la asignación para la mayoría de los carbonos del compuesto.

Esquema 151: Espectro de correlación H-H g-COSY para 2-butil-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-d]3,2-tiazepina 3,3-dióxido (**21e**)



Esquema 152: Zona ampliada de las señales aromáticas de esquema 151

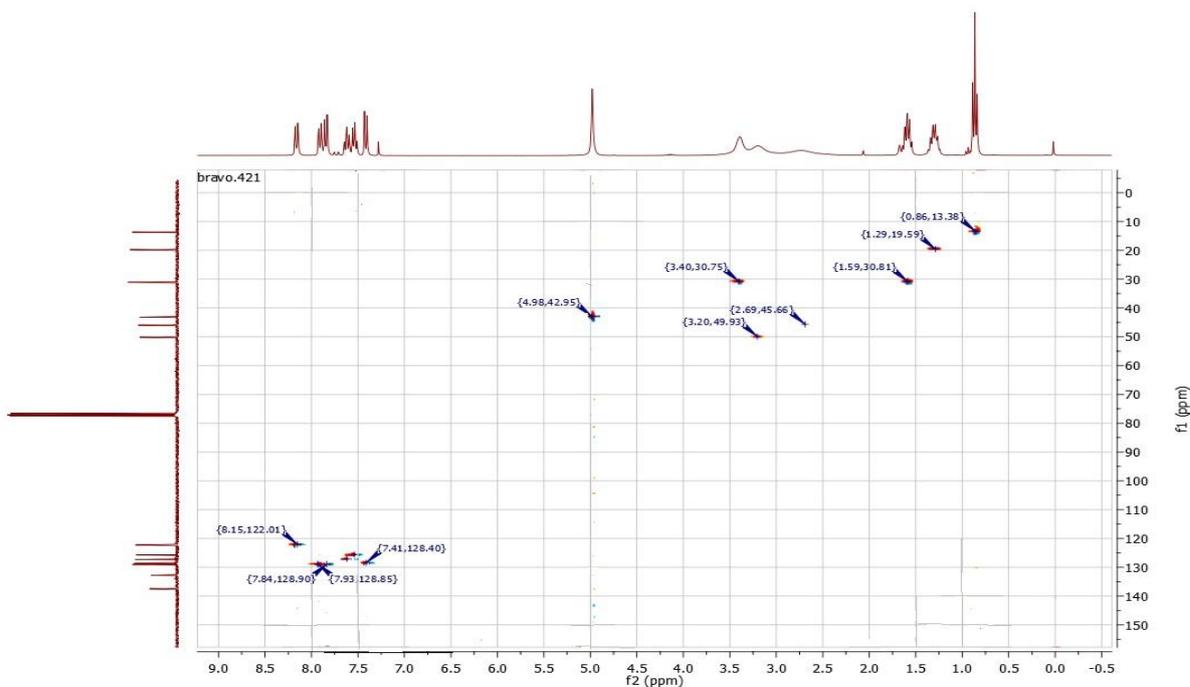


Discusión de los resultados

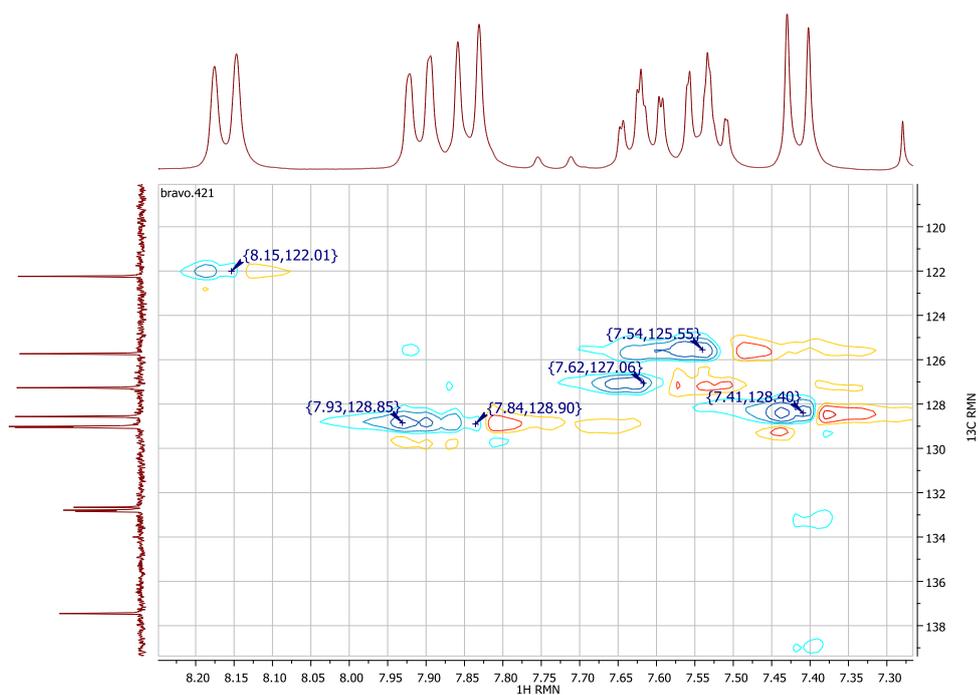
Respecto a la asignación de los hidrógenos aromáticos, el espectro g-COSY permitió asignar los hidrógenos 6, 7, 8, 9, 10 y 11 a 7.40, 7.83, 7.89, 7.53, 7.57 y 8.14 ppm respectivamente.

Mediante el estudio del espectro g-HSQC (*Esquema 153* y ampliación de la zona aromática en *Esquema 154*) se asignaron carbonos a estos hidrógenos detectados.

Esquema 153: Espectro de correlación g-HSQC para (21e).



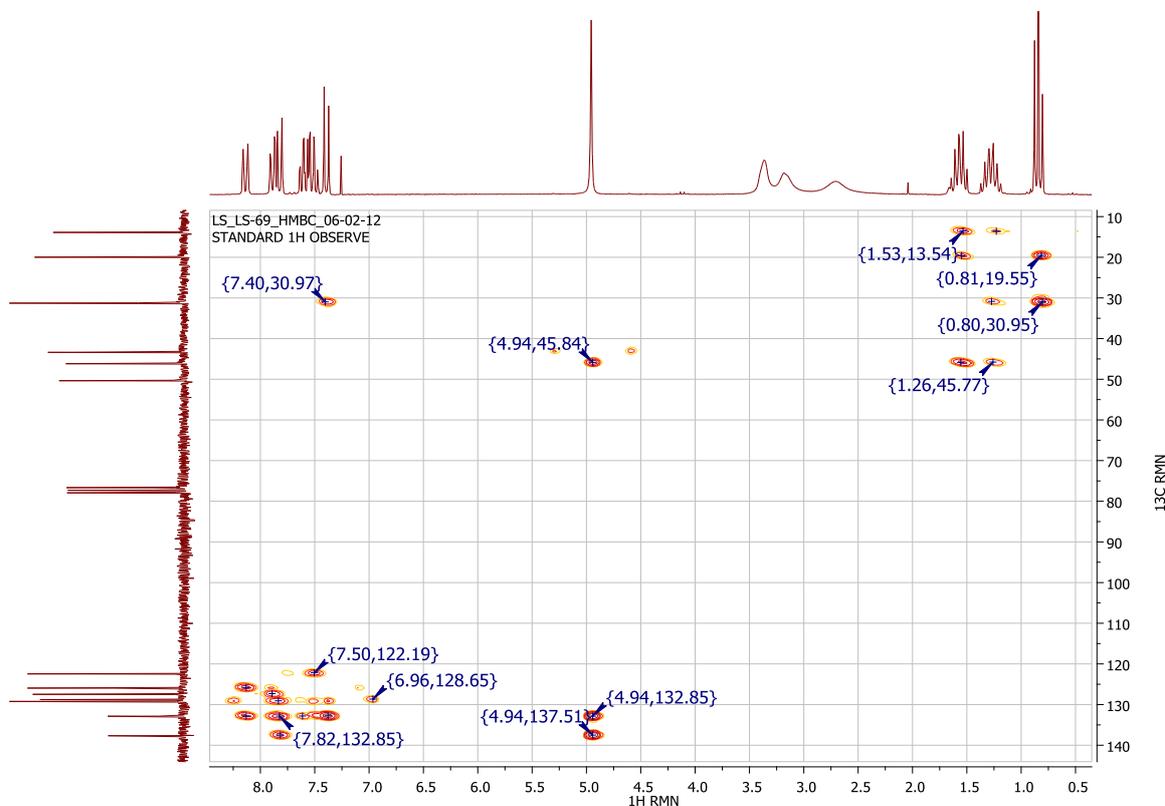
Esquema 154: Expansión de zona aromática para el espectro HSQC para (21e).



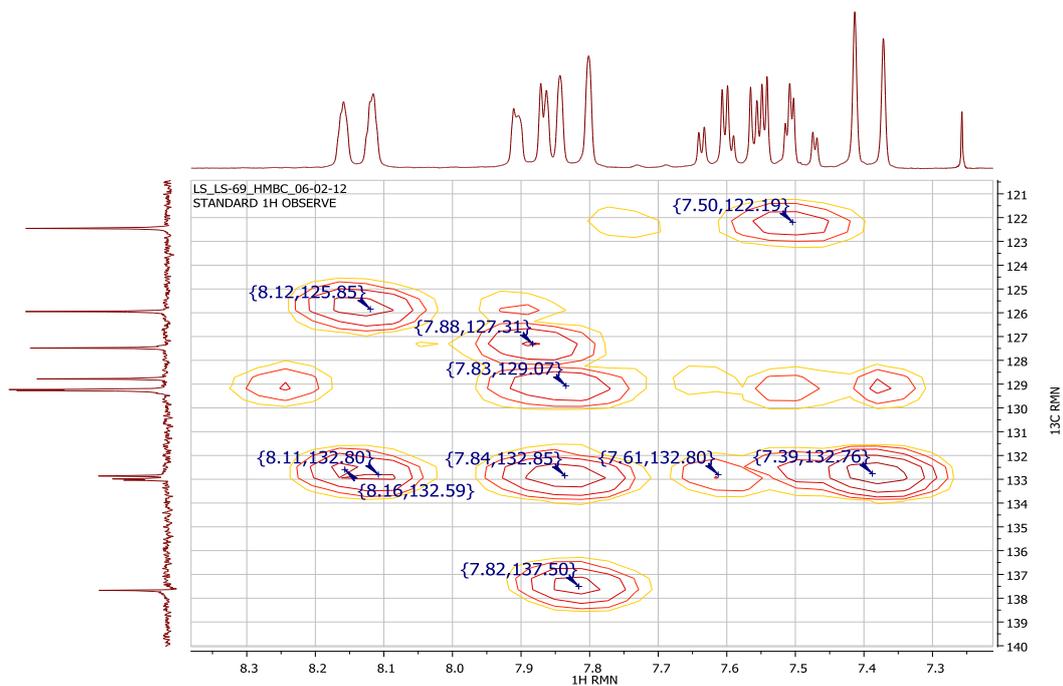
Discusión de los resultados

Para la asignación de los carbonos internos del anillo (cuaternarios) se empleó la técnica de correlación HMBC (*Esquema 155 y 156*)

Esquema 155: Espectro de correlación HMBC para 2-butil-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-d] 3,2-tiazepina 3,3-dióxido (21e).

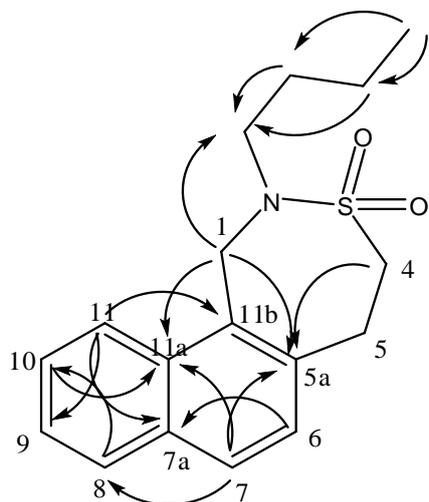


Esquema 156: Expansión de zona aromática en espectro HMBC para 2-butil-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-d] 3,2-tiazepina 3,3-dióxido (21e).



De lo observado se establecieron las siguientes interacciones C-H en la *Tabla 18* y las asignaciones de C e H en *Tabla 19*.

Tabla 18: Interacciones observadas de C e H en HMBC para (21e).



H (ppm)	C (ppm)	Tipo de interacción
0.84	19.98	N(CH ₂) ₃ CH ₃ ->>N(CH ₂) ₂ C H ₂ CH ₃
0.84	31.24	N(CH ₂) ₃ CH ₃ ->> NCH ₂ C H ₂ CH ₂ CH ₃
1.18-1.39	46.17	N(CH ₂) ₂ CH ₂ CH ₃ --->> N C H ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1.48-1.65	46.17	NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ ---->> N C H ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4.96	46.17	Ar C H ₂ N -->> N C H ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4.96	132.87	Ar C H ₂ N -->> C-11a
4.96	137.67	Ar C H ₂ N -->> C-5a
7.40	132.99	H-6 ----->> C-7a
7.60	132.87	H-10 ----->> C-11a
7.83	132.87	H-7 ----->> C-11a
7.83	137.67	H-7 ----->> C-5a
7.83	129.27	H-7 ----->> C-8
7.89	127.49	H-8 ----->> C-10
8.14	125.95	H-11 ----->> C-9
8.14	133.05	H-11 ----->> C-11b
8.14	132.99	H-11 ----->> C-7a

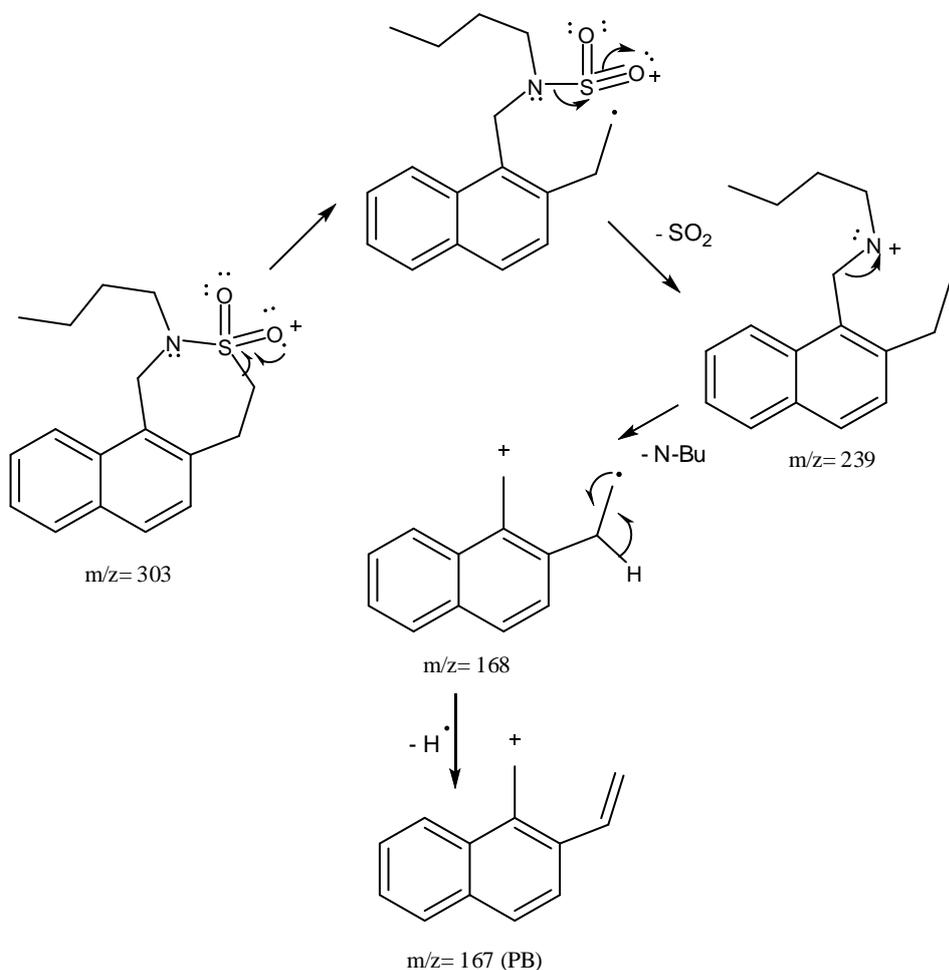
Tabla 19: Asignación de C e H para (21e).

H (ppm)	C (ppm)	Asignación
0.84	13.88	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1.18 – 1.39	19.98	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1.48 – 1.65	31.24	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2.71	46.17	N CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3.19	31.27	Ar CH ₂ CH ₂ SO ₂
3.37	43.38	ArCH ₂ CH ₂ SO ₂
4.96	50.35	Ar CH ₂ N
7.40	128.79	C-6; H-6
7.46 – 7.55	125.95	C-9; H-9
7.60	127.49	C-10; H-10
7.83	129.23	C-7; H-7
7.89	129.27	C-8; H-8
8.14	122.46	C-11; H-11
-	137.67	C-5a
-	132.87	C-11a*
-	132.99	C-7a*
-	133.05	C-11b

* La asignación para los carbonos 7a y 11a no pueden ser inequívocamente asignadas dado que las señales de los carbonos tienen un desplazamiento químico muy cercano lo que impide su observación exacta en espectros bidimensionales de este tipo.

En cuanto al espectro FT-IR, en éste se pueden observar las bandas de absorción debidas a la vibración de estiramiento del grupo SO₂N a $\nu=1327$ y 1145 cm^{-1} además de no presentar absorción en la zona típica del grupo N-H.

El espectro de masa de este producto presenta el pico base a un valor de $m/z=167$ debido al siguiente mecanismo de fragmentación propuesto:



El pico base a $m/z=167$ pudo observarse en todas las tetrahidronaftotiazepinas a excepción de **21f** donde el pico base se encontró a $m/z=91$ correspondiente al ion tropilio.

Si bien para el estudio espectroscópico por RMN de las otras tetrahidronaftotiazepinas obtenidas se presentaron leves diferencias especialmente a nivel del espectro ¹HRMN dadas por superposición de algunas señales aromáticas, las

señales de los carbonos para cada familia de compuestos mostraron en general, correlación en lo referente a su orden de aparición.

En la siguiente *Tabla 20* se detallan los valores de δ de C e H de los metilenos del anillo de tiazepina para cada producto **21** y para el producto **23***

Tabla 20

Producto	δ H-1	δ C-1	δ H-4	δ C-4	δ H-5	δ C-5
21a	4.99	50.43	3.37	41.54	3.19	31.25
21b	4.98	48.73	3.36	46.08	3.21	31.10
21c	4.96	50.37	3.37	43.42	3.19	31.25
21d	4.97	53.48	3.41	41.80	3.27	31.53
21e	4.96	50.35	3.37	43.38	3.19	31.27
21f	4.84	51.08	3.40	42.80	3.29	31.29
21g	5.26	52.41	3.58	47.91	3.41	31.21
23*	4.53	51.82	3.31	43.37	3.31	29.73

* **H-1-C-1** corresponde a H-1-C-1 del anillo de tetrahydroisoquinolina; **H-4-C-4** corresponde a CH₂**CH**₂SO₂ del sustituyente naftilo y **H-5-C-5** corresponde a **CH**₂CH₂SO₂