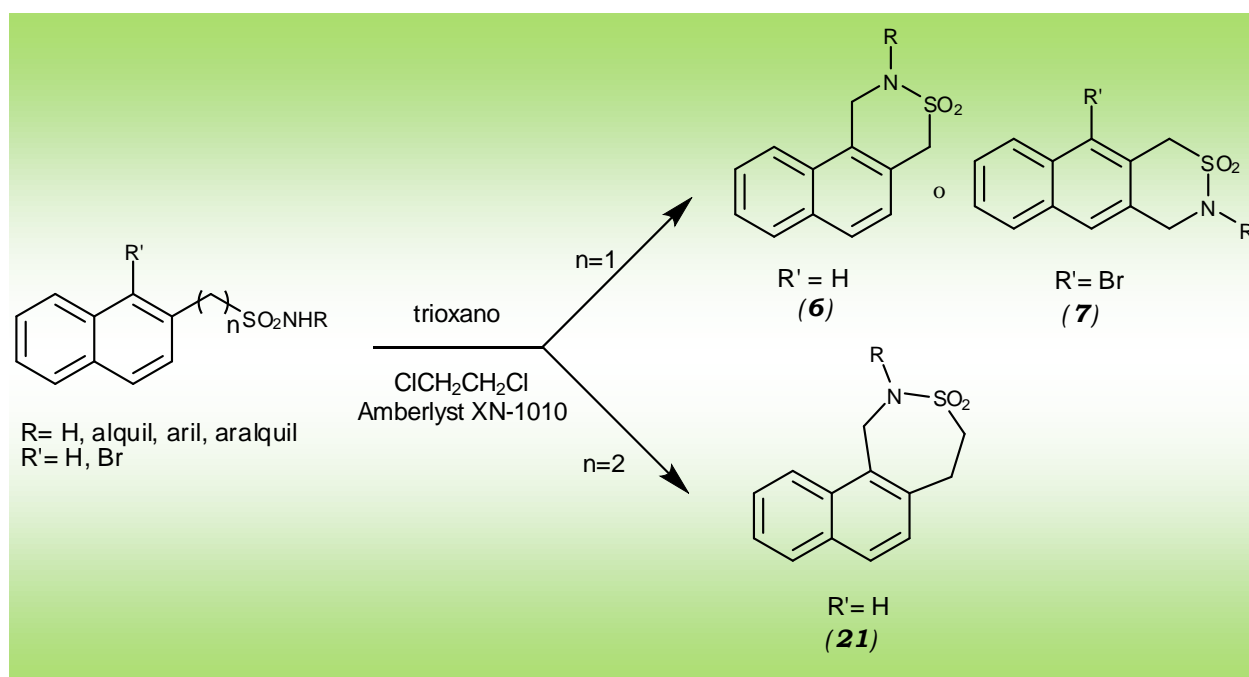


Capítulo 5

Resumen y conclusiones

Resumen y Conclusiones

En este trabajo de tesis se estudió el alcance de la reacción de sulfonilamidometilación intramolecular para nuevas arilalquilsulfonamidas: 2-naftilmetansulfonamidas, 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas y 2-(2-naftil)etansulfonamidas. Éstas se hicieron reaccionar con *s*-trioxano como fuente de formaldehído en 1,2-dicloroetano a reflujo empleando resinas Amberlyst XN-1010 como catalizador para generar nuevas sultamas, 2,4-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*d*]3,2-tiazinas 3,3-dióxido 2-sustituidas (**6**), 10-bromo-3,4-dihidro-1*H*-nafto[2,3-*d*]2,3-tiazinas 2,2-dióxido (**7**) y 1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*d*]3,2-tiazepinas 3,3-dióxido (**21**).



Las 2-naftilmetansulfonamidas utilizadas como sustrato en las reacciones de ciclización fueron obtenidas a partir de 2-metilnaftaleno por un proceso que involucra la bromación bencílica de éste, posterior preparación del sulfonato de sodio respectivo, la formación del cloruro de sulfonilo que finalmente reacciona con aminas o amoníaco para proporcionar los sustratos con buenos rendimientos.

Estas sulfonamidas reaccionaron con *s*-trioxano (fuente de formaldehído) en las condiciones antes descritas para obtener 2,4-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*d*]3,2-tiazinas 3,3-dióxido 2-sustituidas (**6**) con rendimientos buenos a excelentes y gran regioselectividad hacia la ciclización en posición 1 del anillo de naftaleno. La excepción fue la ciclización de la *N*-(2-feniletil)-2-naftilmetansulfonamida donde el cierre de anillo se produjo en el anillo aromático del sustituyente 2-feniletilo proporcionando la *N*-(2-naftilmetansulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con muy buen rendimiento.

Los mejores resultados se obtuvieron cuando se utilizaron sulfonamidas con sustituyente alquilo sobre el N (95-98 % para R= Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu) mientras que los rendimientos más bajos se observaron en los casos donde R=fenilo o *p*-fluorbencilo (60 y 74 %). En la mayoría de los casos las ciclizaciones se produjeron con 3 o 6 h de

reacción salvo para casos donde R= arilo, en donde se necesitaron mayores tiempos de reacción para obtener el producto.

Las 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas fueron preparadas a partir de 2-metilnaftaleno por una secuencia de reacciones que comienza con la bromación del anillo en posición 1, posterior bromación bencílica, preparación del sulfonato de sodio y del cloruro de sulfonilo respectivo que finalmente reaccionó con aminas o amoníaco para proporcionar las mencionadas sulfonamidas. Se sintetizaron cuatro de estas sulfonamidas (R= Et, PhCH₂, H, 4-ClC₆H₄) con rendimientos buenos.

Las 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas se hicieron reaccionar con *s*-trioxano para obtener 10-bromo-3,4-dihidro-1*H*-nafto[2,3-*d*]2,3-tiazinas 2,2-dióxido (**7**) con rendimientos variados. El mejor rendimiento de ciclización se produjo como en el caso anterior cuando R es un resto alquílico (R= Et, 90 %) mientras que para los otros sustituyentes fue más bajo en especial para el caso donde R= 4-ClC₆H₄ donde el rendimiento fue del 28 %. En todos los casos las reacciones fueron más lentas que para los casos de las 2-naftilmetansulfonamidas con tiempos de reacción de 12 h o más.

Las 2-(2-naftil)etansulfonamidas fueron sintetizadas por una ruta sintética más larga y laboriosa. La ruta de síntesis comenzó, al igual que con las otras sulfonamidas, a partir del 2-metilnaftaleno. Esta ruta de síntesis de 8 pasos de reacción involucra la bromación bencílica y cianuración del 2-metilnaftaleno, la posterior hidrólisis del nitrilo a ácido carboxílico y la reducción de éste a 2-(2-naftil)etanol. Este alcohol se transformó en el respectivo cloruro con cloruro de tionilo que luego reaccionó con sulfito de sodio para obtener el correspondiente sulfonato de sodio. La reacción del sulfonato con PCl₅ condujo al cloruro de sulfonilo respectivo que posteriormente reaccionó con aminas para proporcionar las mencionadas sulfonamidas con buenos rendimientos.

Estas 2-(2-naftil)etansulfonamidas reaccionaron con *s*-trioxano en las mismas condiciones que las 2-naftilmetansulfonamidas para obtener 1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*d*]3,2-tiazepinas 3,3-dióxido (**21**) con muy buenos a excelentes rendimientos y elevada regioselectividad hacia la ciclización en posición 1 del anillo de naftaleno. La excepción fue la ciclización de la *N*-(2-feniletil)-2-(2-naftil)etansulfonamida donde la ciclización se produjo en el anillo aromático del sustituyente 2-feniletilo proporcionando la *N*-(2-(2-naftil)etansulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con muy buen rendimiento.

Los mejores rendimientos tuvieron lugar, al igual que con las 2-naftilmetansulfonamidas, con sustituyentes en el nitrógeno de tipo alquilo o aralquilo (81, 99 y 99% para R= Et, *n*-Bu y C₆H₅CH₂) mientras que los menores rendimientos se obtuvieron con R= *i*-Pr y 4-ClC₆H₄ (51 y 64 % respectivamente). En cuanto a los tiempos de reacción, éstos fueron en casi todos los casos comparables a los de las 2-naftilmetansulfonamidas con valores entre 3 y 6 h salvo para el caso donde R= ClC₆H₄ que necesitó 24 h de reacción.

Los nuevos compuestos sintetizados en este trabajo de tesis (46 en total) fueron caracterizados por análisis elemental y métodos espectroscópicos de ¹H-RMN, ¹³C-RMN, RMN-bidimensional, FT-IR y espectrometría de masa.

Entre las conclusiones de esta tesis puede mencionarse:

- La preparación de nuevas 2-naftilmetansulfonamidas, 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas y 2-(2-naftil)etansulfonamidas (22 en total) por las rutas sintéticas utilizadas en este trabajo han dado resultados satisfactorios con rendimientos globales muy buenos. El análisis por RMN confirmó la estructura de estas sulfonamidas.
- La reacción de sulfonilamidometilación intramolecular aromática de 2-naftilmetansulfonamidas, 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas y 2-(2-naftil)etansulfonamidas con *s*-trioxano y utilizando resinas Amberlyst XN-1010 como catalizador ácido fue exitosa en las condiciones utilizadas. Se obtuvieron de esta forma 22 nuevas sulfonamidas, entre ellas, dos tipos de naftotiazinas *S,S*-dióxido y un tipo de naftotiazepinas *S,S*-dióxido.
- La reacción de ciclización de 2-naftilmetan y 2-(2-naftil)etansulfonamidas tuvo lugar con gran regioselectividad hacia la posición 1 del anillo de naftaleno.
- La reacción de ciclización de las sulfonamidas empleadas con sustituyente 2-feniletilo unido al nitrógeno proporcionó una *N*-aralkilsulfoniltetrahidroisoquinolina por ciclización en el resto aromático del sustituyente 2-feniletilo. El proceso que involucra la formación de un anillo de 6 miembros con el grupo SO₂ exo-cíclico es más favorable termodinámicamente que el proceso que produce la formación de un anillo de 6 o 7 miembros con el grupo SO₂ endo-cíclico.
- Al analizar los resultados de las ciclizaciones se concluye que tanto las 2-naftilmetansulfonamidas como las 2-(2-naftil)etansulfonamidas proporcionaron excelentes rendimientos y comparables entre sí, lo que demuestra la similar reactividad de los sustratos en las reacciones de sulfonilamidometilación intramolecular aromática (se observó a su vez la menor reactividad y menores rendimientos de ciclización de las 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas con cierre de anillo hacia la posición 3).
- Las velocidades de ciclización son similares para las sulfonamidas que tienen el mismo sustituyente y en general se observaron tiempos de reacción de pocas horas para sustratos con R=alquilo. Para sustratos con R=arilo, la velocidad fue menor observándose tiempos de reacción más prolongados en especial con las 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas, menos reactivas.
- El análisis espectroscópico por RMN empleando técnicas de correlación homo y heteronuclear permitió caracterizar los productos obtenidos con facilidad debido a la relativa sencillez de sus espectros. Los análisis de FT-IR, EM y análisis elemental sirvieron para completar la caracterización estructural en forma inequívoca de los productos finales.