



Universidad Nacional de La Plata  
Facultad de Ciencias Exactas  
Departamento de Química

Tesis Doctoral

**Sulfonilamidometilación intramolecular de 2-naftilmetan y 2-(2-naftil)etansulfonamidas**

Lic. Leandro D. Sasiambarrena

Director: Dr. Rodolfo D. Bravo  
Co-Director: Dra. Alicia S. Cánepa

2012

# **“Sulfonilamidometilación intramolecular de 2-naftilmetan y 2-(2-naftil)etansulfonamidas”**

Lic. Leandro D. Sasiambarrena

Este trabajo de tesis fue realizado en el Laboratorio de Estudio de Compuestos Orgánicos (LADECOR), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas-Universidad Nacional de La Plata

bajo la dirección de los Dres. Rodolfo D. Bravo y Alicia S. Cánepa

y con el apoyo económico de una beca de posgrado del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

CONICET



*A mi madre,  
el ángel que me cuidó desde antes de nacer  
y que lo seguirá haciendo hasta el día  
que yo deje este mundo.*

*A mi sobrino Elías,  
mi otro ángel.*

## **AGRADECIMIENTOS**

- ★ A mis padres. Por su apoyo, cariño y comprensión de una magnitud que sólo los padres pueden ofrecer.
- ★ A mis directores Rodolfo Bravo y Alicia Cánepa por permitirme realizar mi trabajo de tesis bajo su dirección y por darme la posibilidad de trabajar y de tomar decisiones con libertad que me hicieron aprender y crecer como investigador.
- ★ A mis amigos más cercanos y queridos que me mostraron siempre su apoyo y su creencia en mí, con quienes puedo contar siempre con su compañía y cariño incondicionales: Raúl, Ariel y Susana.
- ★ A mi sobrino Elías por ser como es y por regalarme esa gran sonrisa y abrazo cada vez que nos vemos.
- ★ A mis compañeros del LADECOR por su compañía diaria, especialmente a Agustín, Gisela y Cintia por su afecto constante y las toneladas de risas y literatura compartidas.
- ★ A mi amigo Sergio, en primer lugar por su apoyo, compañerismo, confianza y amistad y por darme una gran mano con la realización e interpretación de los espectros de masa.
- ★ A los Dres. Rubén Rimada y Agustín Ponzinibbio por su gran ayuda en la realización de los espectros RMN.
- ★ A la Dra. Patricia Allegretti quien me inició en la docencia universitaria y de quien recibí el apoyo cuando lo necesité como docente.
- ★ A mis alumnos y ex-alumnos de Química Orgánica I CIBEX que con su cariño y reconocimiento permanentes hacen que ame cada vez más lo que hago.
- ★ A mis amigos y compinches tan queridos que logran que las sonrisas, risas y confianza estén siempre cerca del corazón: Pablo, Germán, Carolina, Guixe, Roxana, Laura y Gaby.
- ★ A Flor por ayudarme con los espectros infrarrojos en medio de un grato momento de risas (y de calor).
- ★ Al CONICET por su apoyo financiero y a la Facultad de Ciencias Exactas por enseñarme lo que sé y poder contar con una dedicación exclusiva como docente investigador.
- ★ A todos los chicos del tenis que sin ellos no podría hacer lo que más amo en el mundo: jugar al tenis.

# Índice

Capítulo 1: OBJETIVO DEL TRABAJO .....	- 10 -
Capítulo 2: INTRODUCCIÓN .....	- 12 -
2.1. Sulfonilamidoalquilación aromática intramolecular.....	- 13 -
2.1.1. La reacción de Pictet-Spengler.....	- 13 -
2.1.2. Antecedentes de la sulfonilamidometilación aromática intramolecular .....	- 16 -
2.2. Síntesis y propiedades biológicas de sultamas fusionadas a anillos aromáticos-	33 -
2.2.1. Introducción y propiedades biológicas .....	- 33 -
2.2.2. Sultamas bicíclicas: Benzosultamas.....	- 35 -
2.2.2.1. Benzo- $\gamma$ -sultamas.....	- 37 -
1,2-Benzisotiazolinas 1,1-dióxido.....	- 37 -
2,1-Benzisotiazolinas 2,2-dióxido.....	- 45 -
2.2.2.2. Benzo- $\delta$ -sultamas .....	- 48 -
1,2-Benzotiazinas 1,1-dióxido .....	- 50 -
2,1-Benzotiazinas 2,2-dióxido .....	- 64 -
2.2.2.3. Benzosultamas de 7 miembros.....	- 69 -
2.2.2.4. Otras benzosultamas .....	- 76 -
2.2.3. Sultamas tricíclicas: Naftosultamas .....	- 79 -
2.3. Resinas de intercambio catiónico macrorreticulares fuertemente ácidas.....	- 83 -
Cómo se fabrica una resina.....	- 84 -
Las resinas Amberlyst XN-1010 .....	- 86 -
Capítulo 3: PARTE EXPERIMENTAL.....	- 87 -
Materiales y equipos.....	- 88 -
3.1. 2-naftilmetansulfonamidas .....	- 90 -
3.1.1. Preparación de materias primas e intermedios de reacción .....	- 90 -
3.1.2. Preparación de 2-naftilmetansulfonamidas .....	- 93 -
3.2. Ciclización de 2-naftilmetansulfonamidas .....	- 102 -
3.3. 2-naftilmetansulfonamidas con un sustituyente en el núcleo: 1-bromo-2- naftilmetansulfonamidas.....	- 115 -
3.3.1. Preparación de materias primas e intermedios de reacción .....	- 115 -
3.3.2. Preparación de 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas .....	- 118 -

3.4. Ciclización de 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas .....	- 122 -
3.5. 2-(2-naftil)etansulfonamidas .....	- 128 -
3.5.1. Preparación de materias primas e intermedios de reacción .....	- 128 -
3.5.2. Preparación de 2-(2-naftil)etansulfonamidas .....	- 132 -
3.6. Ciclización de 2-(2-naftil)etansulfonamidas .....	- 141 -
 Capítulo 4: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS .....	- 153 -
4.1. Síntesis de 2-naftilmetansulfonamidas .....	- 153 -
4.2. Ciclización de 2-naftilmetansulfonamidas con trioxano: síntesis de 2,4-dihidro-1 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>d</i> ]3,2-tiazinas 3,3-dióxido .....	- 156 -
4.3. Síntesis de 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas .....	- 161 -
4.4. Ciclización de 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas con trioxano: síntesis de 10-bromo-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -nafto[2,3- <i>d</i> ]2,3-tiazinas 2,2-dióxido. ....	- 163 -
4.5. Síntesis de 2-(2-naftil)etansulfonamidas .....	- 165 -
4.6. Ciclización de 2-(2-naftil)etansulfonamidas con trioxano: síntesis de 1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2- <i>d</i> ]3,2-tiazepinas 3,3-dióxido.....	- 167 -
4.7. Caracterización de los compuestos obtenidos .....	- 172 -
 Capítulo 5: RESUMEN Y CONCLUSIONES .....	- 192 -
 Capítulo 6: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	- 196 -
 APÉNDICE .....	- 203 -
 Espectros <sup>1</sup> H-RMN de 2-naftilmetansulfonamidas .....	- 204 -
Espectros <sup>1</sup> H-RMN de 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas.....	- 207 -
Espectros <sup>1</sup> H-RMN de 2-(2-naftil)etansulfonamidas .....	- 209 -

## Símbolos y abreviaturas

$^{13}\text{C-RMN}$	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de carbono 13
$^1\text{H-RMN}$ ,	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones
<i>Ac</i>	Acetilo
<i>AcOH</i>	Ácido acético
<i>AIBN</i>	Azobisisobutironitrilo
<i>AMPA</i>	Ácido $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolilpropiónico
<i>APTS</i>	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
<i>Ar</i>	Arilo
<i>ASBT</i>	Transporte de ácido biliar co-dependiente de sodio apical
<i>Bn</i>	Bencilo
<i>BOC</i>	<i>Tert</i> -butoxicarbonil
<i>Bu</i>	Butilo
<i>CaSR</i>	Receptor sensor de calcio
<i>Cat</i>	Catalizador
<i>CCD</i>	Cromatografía en capa delgada
<i>CDI</i>	Carbonildiimidazol
<i>CG</i>	Cromatografía gaseosa
<i>Ciclohex</i>	Ciclohexano
<i>COX-2</i>	Ciclooxigenasa 2
<i>CSA</i>	Ácido 10-camforsulfónico
<i>d</i>	Doblete
<i>dd</i>	Doble doblete
<i>DIAD</i>	Azodicarboxilato de diisopropilo
<i>DIB</i>	Diacetoxiidobenceno
<i>DMAP</i>	Dimetilaminopiridina
<i>DMF</i>	<i>N,N</i> -dimetilformamida
<i>DMG</i>	Grupo de metalación dirigida
<i>DMSO</i>	Dimetilsulfóxido
<i>DoM</i>	<i>Orto</i> -metalación dirigida
<i>DVB</i>	Divinilbenceno
<i>EM</i>	Espectrometría de masa/espectro de masa
<i>Equiv</i>	Equivalente
<i>Et</i>	Etilo
<i>1,10-fen</i>	1,10-fenantrolina
<i>FT-IR</i>	Espectroscopía infrarroja con Transformada de Fourier
<i>g</i>	Gramos
<i>g-HSQC</i>	Heteronuclear Simple Quantum Coherence
<i>h</i>	horas
<i>Hex</i>	Hexilo
<i>H-H g-COSY</i>	H-H Correlated Spectroscopy
<i>HMBC</i>	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
<i>HMPA</i>	Hexametilfosforoamida

<i>hν</i>	Luz ultravioleta
<i>i-Bu</i>	Isobutilo
<i>i-Pr</i>	Isopropilo
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LDA	Diisopropilamiduro de litio
<i>lit</i>	Literatura
LMC	Leucemia mielógena crónica
<i>m</i>	Multiplete
<i>m-</i>	<i>meta</i>
<i>M<sup>+</sup>•</i>	Ion molecular
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
<i>Me</i>	Metilo
<i>meq</i>	Miliequivalente
MHz	Megahertz
<i>mmol</i>	Milimol
MMP	Metaloproteinasa de la matriz
<i>Molec. Sieves</i>	Tamices moleculares
MW	Radiación de microondas
<i>NaHMDS</i>	Sodio hexametildisilazano
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
<i>n-Bu</i>	Butilo normal
<i>n-BuLi</i>	Butillitio
NCA	Nitrato de cerio (IV) y amonio
<i>o-</i>	<i>orto</i>
<i>OTf</i>	Triflato
<i>p-</i>	<i>para</i>
<i>pág</i>	página
PB	Pico base
PBTDs	Pirrolol[1,2- <i>b</i> ][1,2,5]benzotiadiazepinas
<i>Pf</i>	Punto de fusión
<i>Ph</i>	Fenilo
PPA	Ácido polifosfórico
PTAB	Tribromuro de feniltrimetilamonio
<i>Py</i>	Piridina
<i>q</i>	Cuatriplete
RCM	Metátesis con cierre de anillo
<i>Rf</i>	Relación de frentes
<i>Rto</i>	Rendimiento
<i>s</i>	Singulete
<i>s-Bu</i>	Secbutilo
SEA	Sustitución electrofílica aromática
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNA	Sustitución nucleofílica aromática

<i>t</i>	Triplete
<i>t.a.</i>	Temperatura ambiente
<i>TBAF</i>	Fluoruro de tetrabutilamonio
<i>TBS</i>	Terbutiltrimetilsililo
<i>t-Bu</i>	Terbutilo
<i>THF</i>	Tetrahidrofurano
<i>TMEDA</i>	Tetrametiletildiamina
<i>TMS</i>	Trimetilsililo/tetrametilsilano
<i>TMSCl</i>	Cloruro de trimetilsililo
<i>Tol</i>	Tolueno
<i>Ts</i>	Tosilo ( <i>p</i> -toluensulfonilo)
<i>TTMSS</i>	Tris(trimetilsilil)silano
<i>UV</i>	Ultravioleta
<i>VIH</i>	Virus de inmunodeficiencia humana
$\delta$	Desplazamiento químico
$\Delta$	Calor

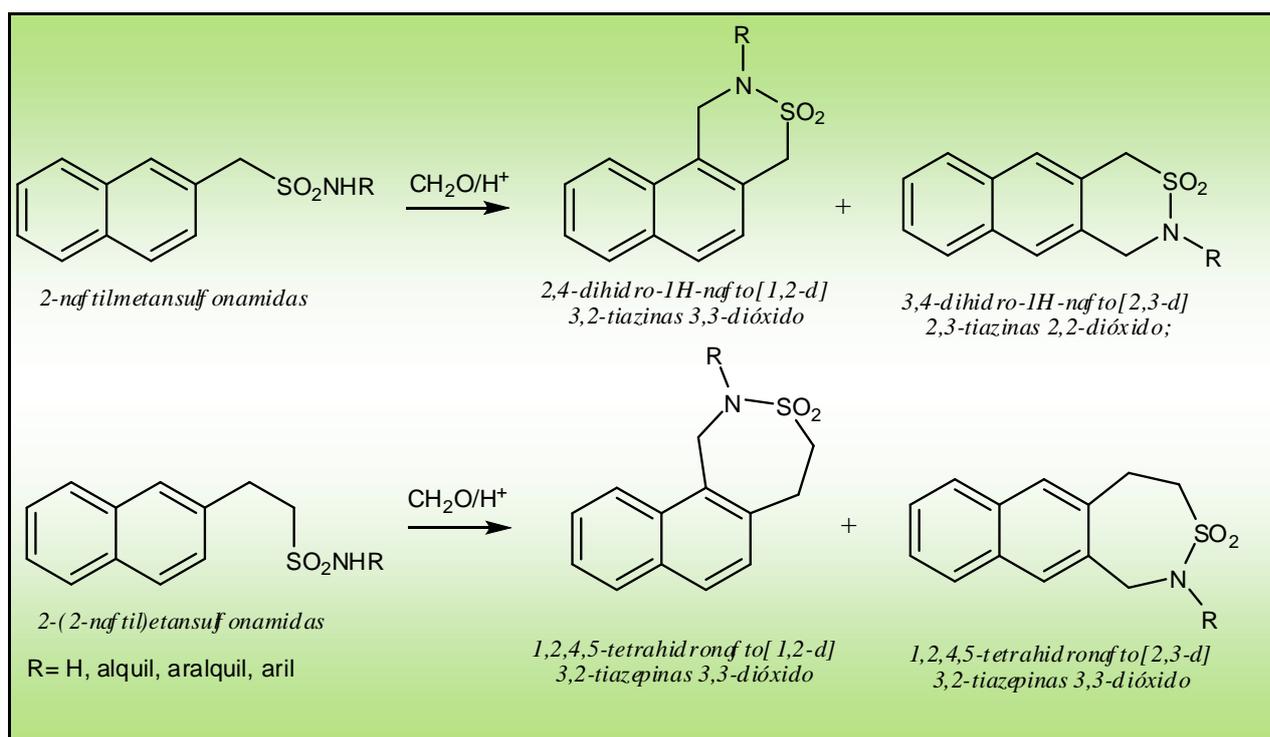
## Capítulo 1

# ***Objetivo del trabajo***

## 1. OBJETIVO DEL TRABAJO

Los objetivos principales de este trabajo de tesis son los siguientes:

- Sintetizar nuevas 2-naftilmetansulfonamidas y 2-(2-naftil)etansulfonamidas para utilizarlas como sustratos en reacciones de sulfonilamidometilación intramolecular.
- Estudiar la reacción de sulfonilamidometilación intramolecular de 2-naftilmetansulfonamidas con formaldehído en medio ácido para la obtención de 2,4-dihidro-1H-nafto[1,2-d]3,2-tiazinas 3,3-dióxido y 3,4-dihidro-1H-nafto[2,3-d]2,3-tiazinas 2,2-dióxido empleando resinas de intercambio iónico Amberlyst XN-1010 como catalizador ácido.
- Estudiar la reacción de sulfonilamidometilación intramolecular de 2-(2-naftil)etansulfonamidas con formaldehído en medio ácido para la obtención de 1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-d]3,2-tiazepinas 3,3-dióxido y 1,2,4,5-tetrahidronafto[2,3-d]3,2-tiazepinas 3,3-dióxido empleando resinas de intercambio iónico Amberlyst XN-1010 como catalizador ácido.



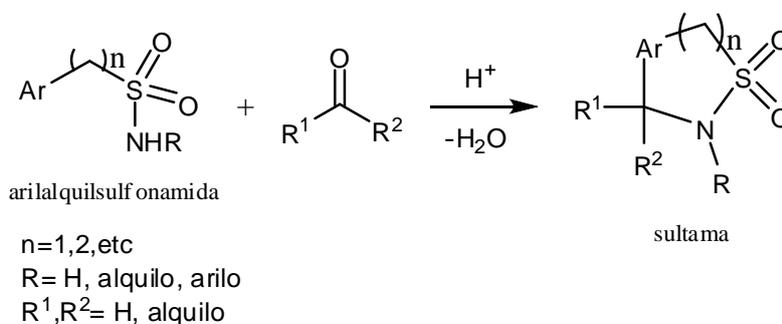
- Analizar estructuralmente los productos obtenidos mediante análisis elemental, espectroscopia  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, RMN bidimensional, FT-IR y espectrometría de masa.

## Capítulo 2

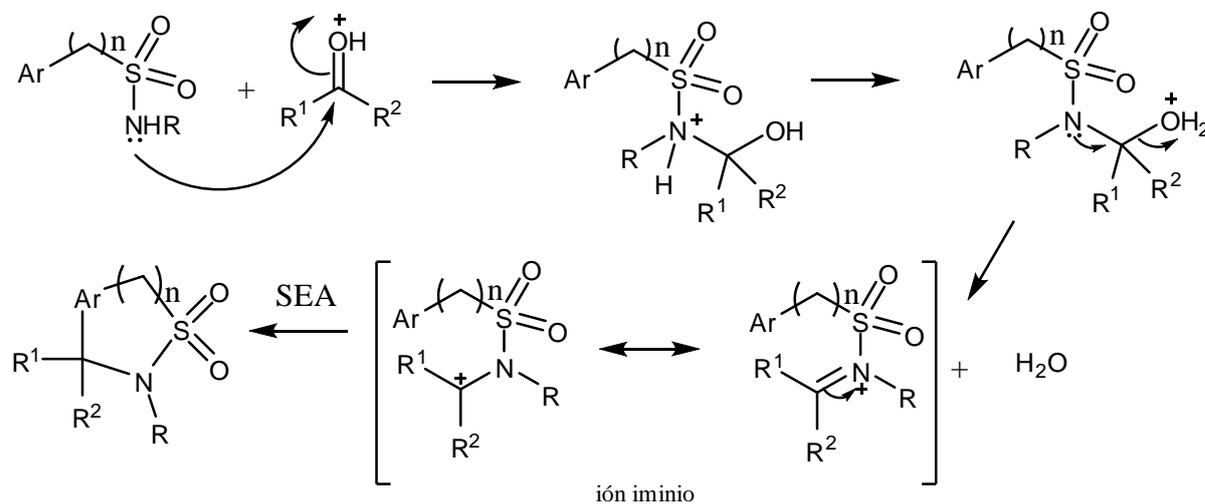
# ***Introducción***

## 2.1. SULFONILAMIDOALQUILACIÓN AROMÁTICA INTRAMOLECULAR

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



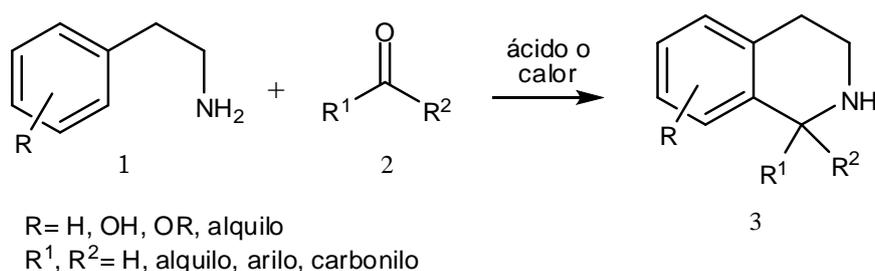
### Mecanismo



*Esquema 1*

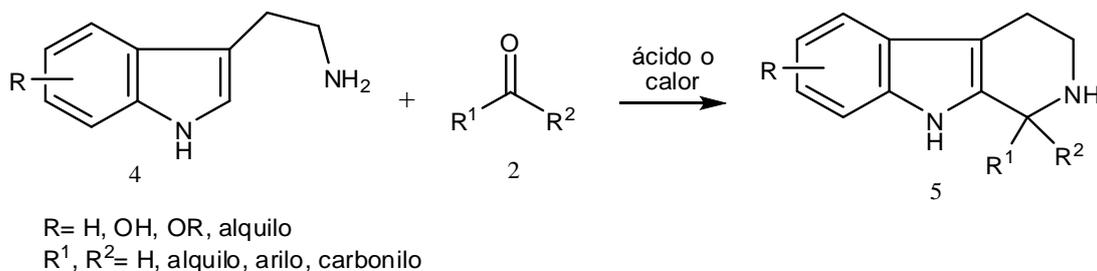
### 2.1.1. LA REACCIÓN DE PICTET-SPENGLER

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



Esquema 2

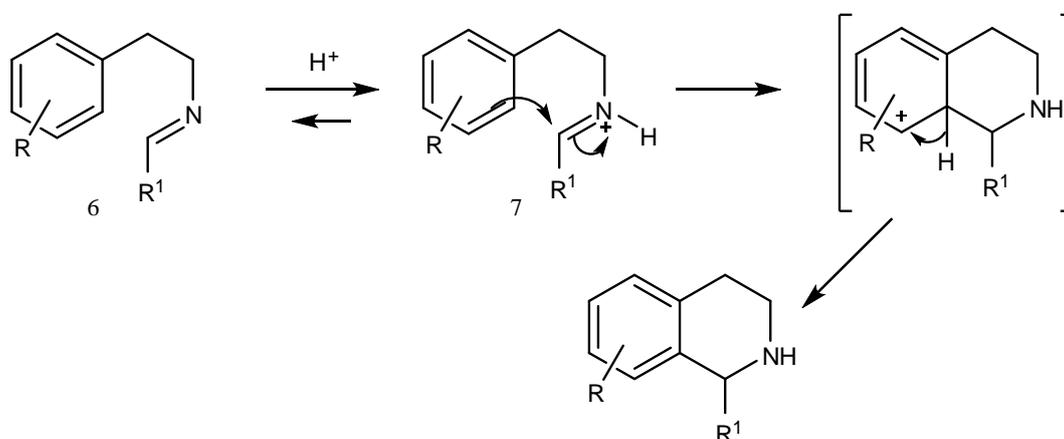
Esta reacción es también un método para la formación de 1,2,3,4-tetrahidro- $\beta$ -carbolinas (5) a partir de indolilalquil aminas (4) y aldehídos, cetonas o compuestos 1,2-dicarbonílicos (2). <sup>(10-12)</sup> Estas reacciones son también catalizadas por ácidos o calor y han sido utilizadas en la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



Esquema 3

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

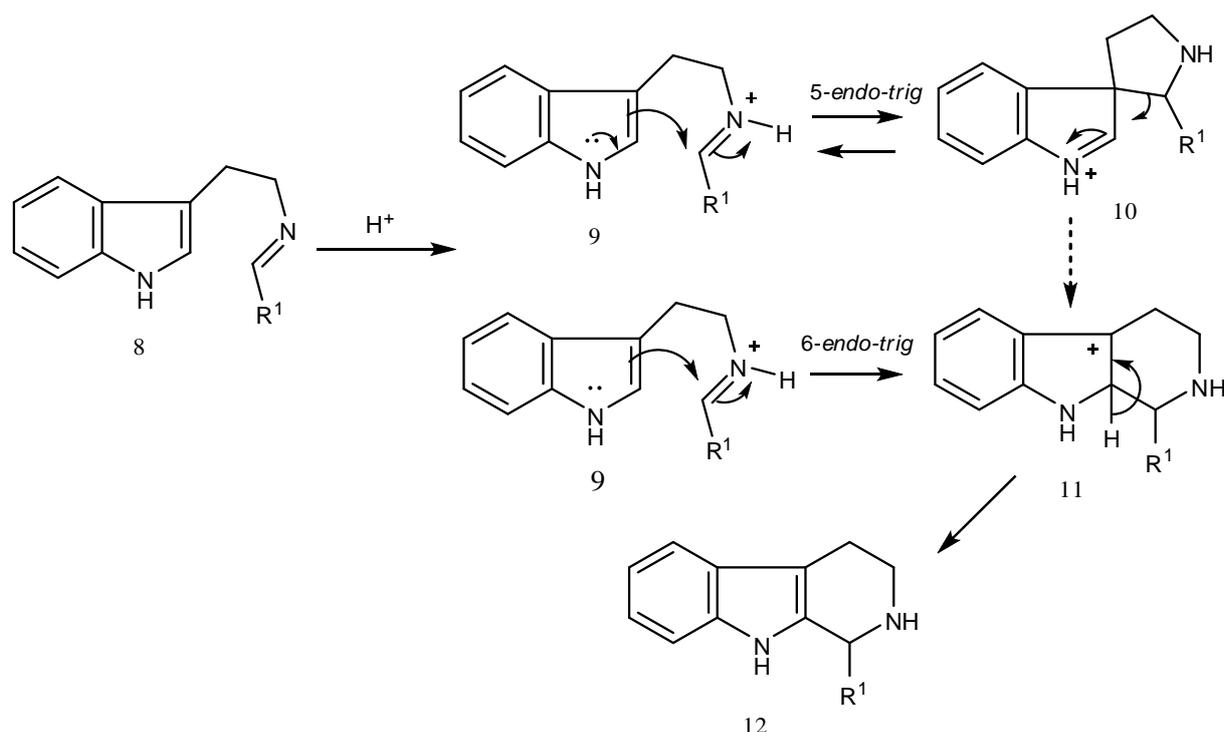
Bajo condiciones ácidas, la imina (6) es protonada para dar un ion iminio (7) que sufre una reacción de sustitución eletrofilica aromática para formar un nuevo enlace carbono-carbono. La rápida pérdida de un protón y la consecuente re-aromatización produce el derivado de tetrahidroisoquinolina. <sup>(14-15)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



Esquema 4

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

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



Esquema 5

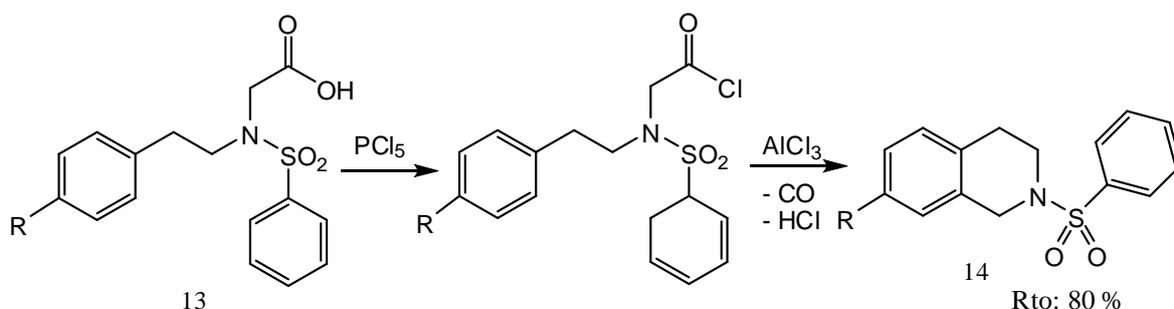
No está claro si el ion carbonio (11) se forma por ataque directo sobre el ion iminio (9) con cierre en posición 2 del anillo indólico o si se forma por reordenamiento de la spiroindolenina (10).<sup>(18)</sup> De todas maneras, cálculos cuánticos semiempíricos indican que el reordenamiento del intermediario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

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

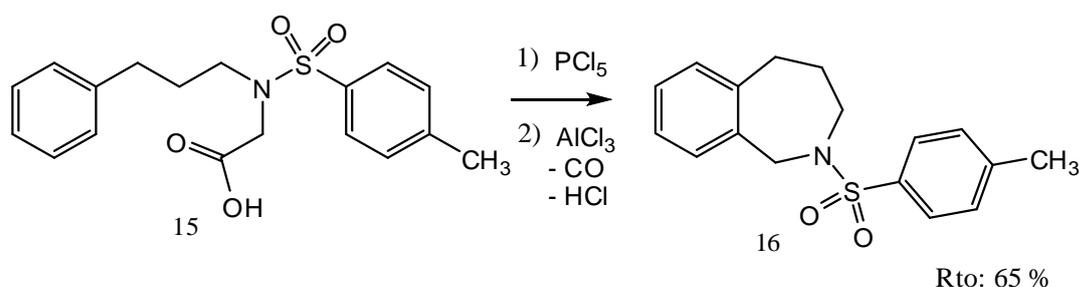
### **2.1.2. ANTECEDENTES DE LA SULFONILAMIDOMETILACIÓN AROMÁTICA INTRAMOLECULAR**

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

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



*Esquema 6*



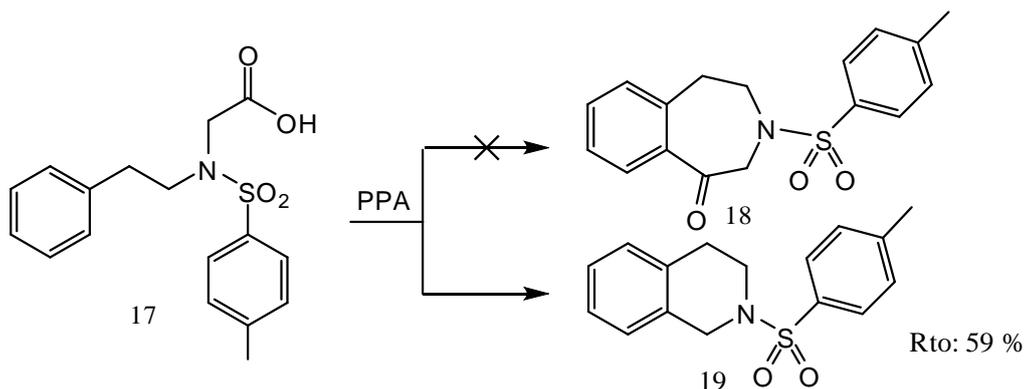
*Esquema 7*

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

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

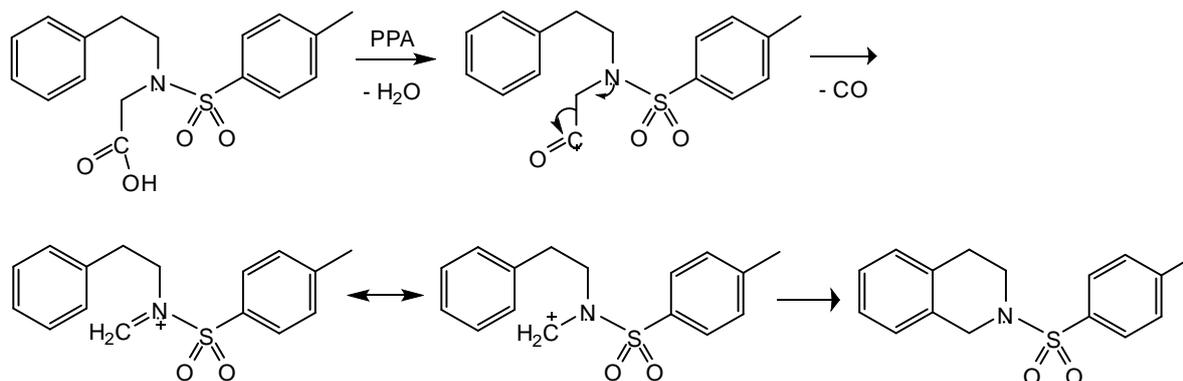
Los mismos autores emplearon otro procedimiento en el que usaron pentóxido de fósforo y benceno como solvente, obteniéndose sulfonilderivados de la tetrahidroisoquinolina (14) y tetrahidrobenzazepina (16) con rendimientos que fueron superiores a los obtenidos mediante el empleo de  $\text{PCl}_5\text{-AlCl}_3$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

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



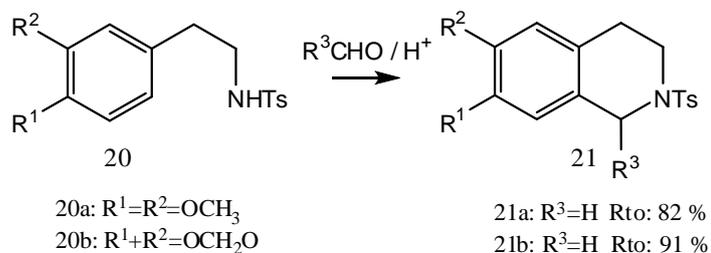
Esquema 8

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



Esquema 9

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

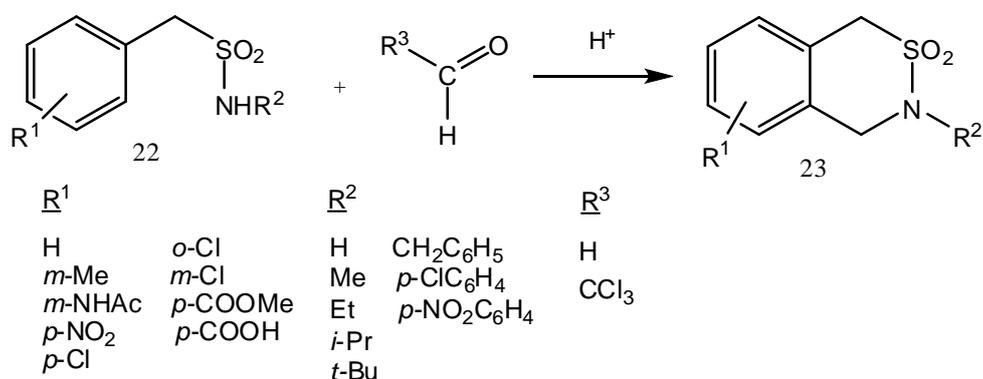


Esquema 10

Las reacciones se realizaron operando en condiciones suaves de temperatura, agregando formaldehído acuoso a una solución del sustrato en cloroformo y empleando BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O como catalizador. Se observó que aumentando la acidez del medio, por ejemplo usando ácido sulfúrico u oxiclورو de fósforo en lugar de BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O, los resultados fueron análogos.

También fueron ensayados otros aldehídos alifáticos y aromáticos. En algunos casos las sulfonamidas se ciclaron fácilmente; por ejemplo 20b con acetaldehído en las condiciones descriptas anteriormente, proporcionaron el correspondiente derivado cíclico 21c (R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>=OCH<sub>2</sub>O; R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub>) con 94 % de rendimiento, en tanto que ese mismo sustrato frente a *p*-bromobenzaldehído requirió reflujo durante varias horas con oxiclورو de fósforo en cloroformo para lograr el compuesto esperado (R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>=OCH<sub>2</sub>O; R<sup>3</sup>=*p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) con 82 % de rendimiento.

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



Esquema 11

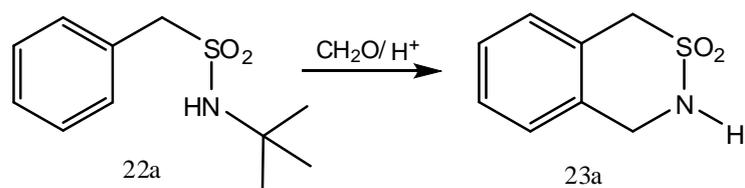
Se utilizaron bencilsulfonamidas con sustituyente sobre el anillo aromático (con R<sup>1</sup> en posiciones que activan o desactivan la posición de cierre del anillo heterocíclico), sobre el nitrógeno (R<sup>2</sup>) y sobre ambas posiciones. Las reacciones de ciclización fueron conducidas en diversos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

Los resultados mostraron que con sustituyentes activantes en el anillo (R<sup>1</sup>= *m*-AcNH o *m*-CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup>= H) la reacción proporcionó las correspondientes benzotiazinas con buenos rendimientos y produciendo la ciclización en la posición *para* al sustituyente R<sup>1</sup>.

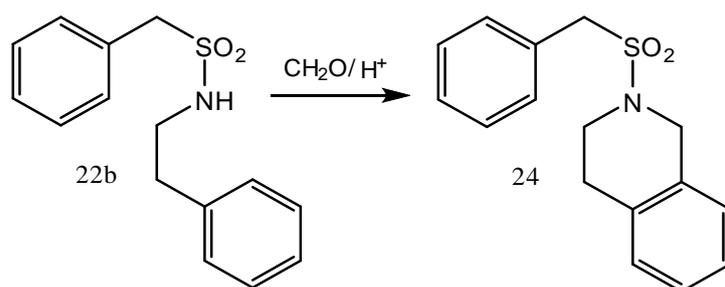
En presencia de R<sup>1</sup> desactivantes (*o*-Cl, *m*-Cl, *p*-Cl, *p*-COOCH<sub>3</sub>, *p*-NO<sub>2</sub>) se requirieron medios ácidos más fuertes para producir la ciclización con rendimientos

buenos a excepción del sustrato con sustituyente *p*-NO<sub>2</sub> que se obtuvo con bajo rendimiento. La ciclización de la bencilsulfonamida con sustituyente *p*-COOH proporcionó resultados negativos aun empleando los medios ácidos más fuertes.

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



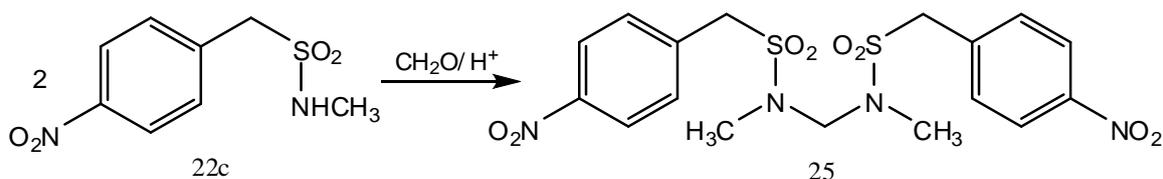
Esquema 12



Esquema 13

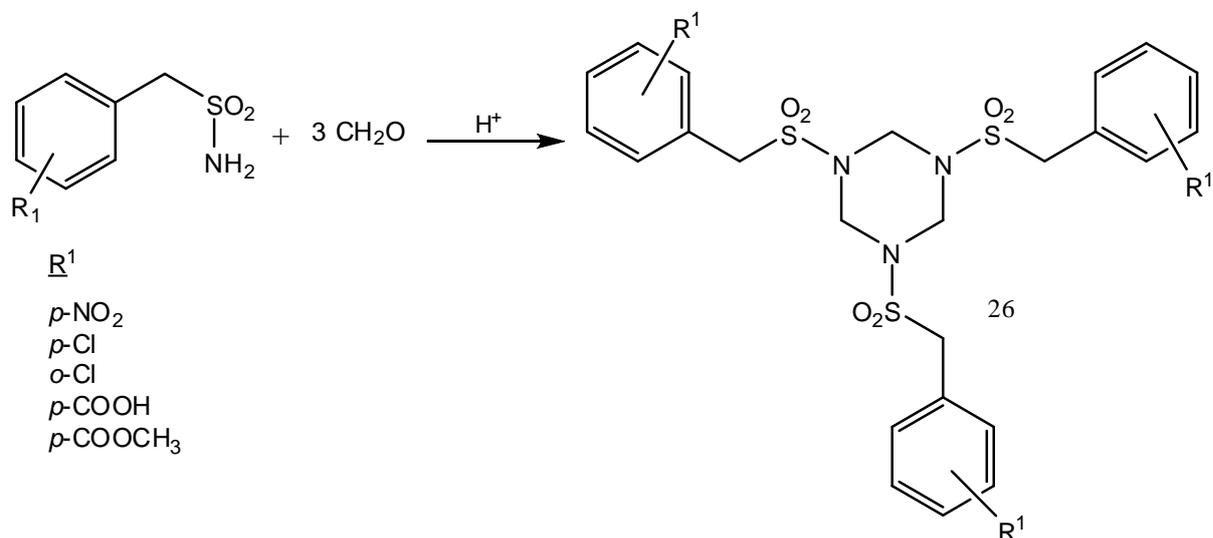
También se sintetizaron con éxito, benzotiazinas con sustituyente en el nitrógeno de tipo arilo (R<sup>1</sup>= H y R<sup>2</sup>= *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> o *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) pero no con un fenilo sin sustituir (no se utilizaron sustratos con R<sup>2</sup>= Ph con sustituyente donador de electrones).

Se examinó además la reacción de dos sulfonamidas sustituidas en el núcleo y en el nitrógeno (R<sup>2</sup>= CH<sub>3</sub> y R<sup>1</sup>= *p*-Cl o *p*-NO<sub>2</sub>). Con R<sup>1</sup>= *p*-Cl se obtuvo alto rendimiento de la benzotiazina, no así con el *p*-nitroderivado (22c) que proporcionó trazas de ésta, siendo el producto principal la *N,N'*-metilen-bis-(*N*-metil-*p*-nitrobencilsulfonamida) (25), producto cinético de la reacción. (Esquema 14)



Esquema 14

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

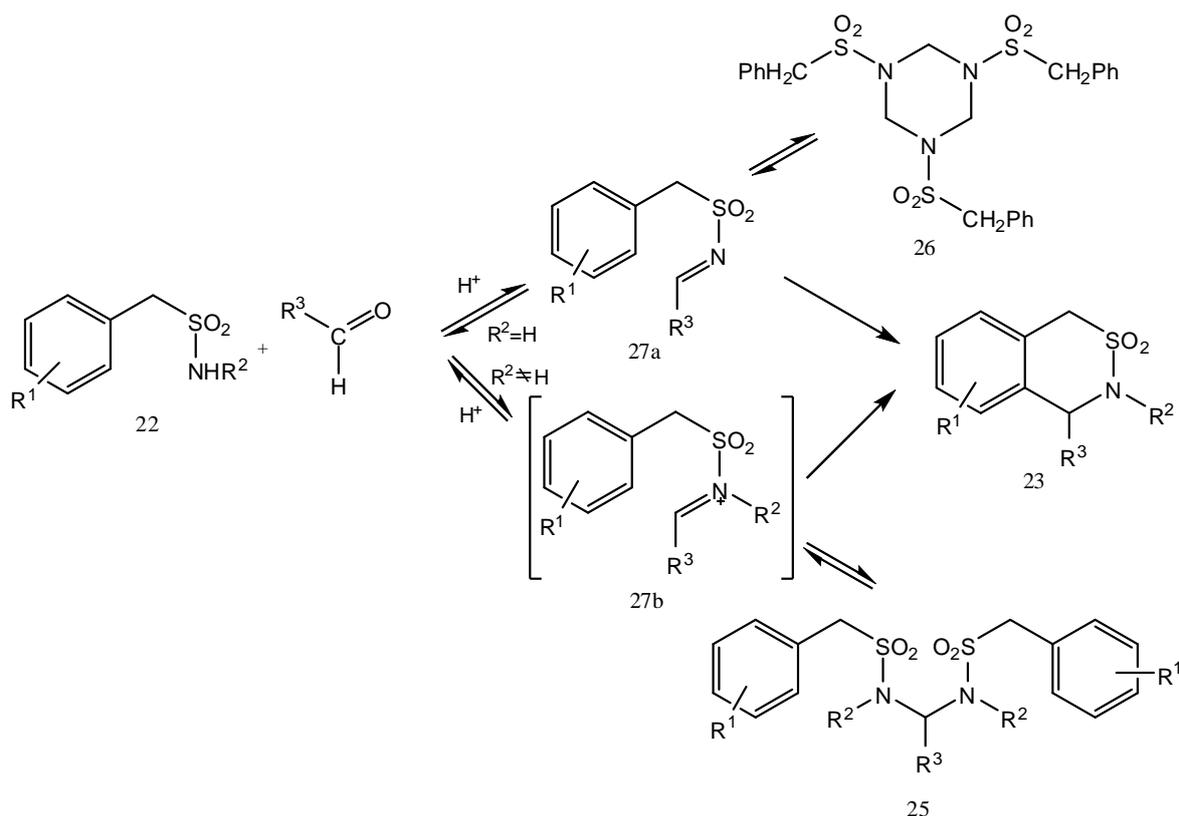


Esquema 15

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

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

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



Esquema 16

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

Inicialmente, <sup>(37)</sup> las sulfonamidas fueron cicladas a las correspondientes benzotiazinas reemplazando el uso de ácidos fuertes en medio homogéneo por resinas de intercambio iónico Amberlyst XN-1010 y Amberlyst 15. Los resultados obtenidos fueron excelentes superando en casi todos los casos los rendimientos obtenidos mediante el empleo de catálisis homogénea, donde cabe mencionar la ciclización para sustratos con R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H y R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>≠H con R<sup>2</sup> de tipo alifático en los que se obtuvieron rendimientos cuantitativos. Para el primer caso y para las bencilsulfonamidas sustituidas sobre el anillo (R<sup>1</sup>≠H, R<sup>2</sup>=H) los resultados fueron mejores usando resinas Amberlyst 15 mientras que para las sulfonamidas sustituidas solo en el nitrógeno (R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>≠H) los rendimientos fueron superiores utilizando las resinas Amberlyst XN-1010 debido probablemente a su mayor volumen de poro.

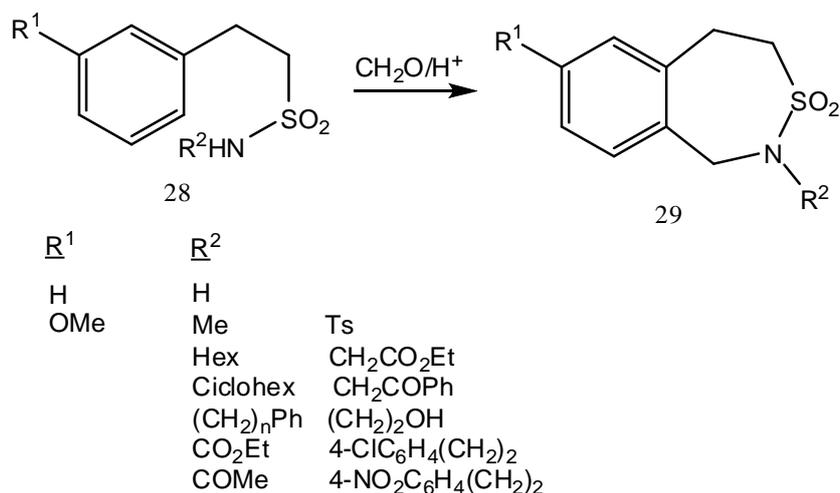
Para los casos donde R<sup>2</sup>=H y R<sup>1</sup>=*m*-Cl, *m*-CH<sub>3</sub> o *m*-NHAc, el uso de las resinas mostró preferencia en el cierre del anillo en posición *para* al sustituyente nuclear en concordancia con lo observado en el trabajo donde se utilizaron medios homogéneos de reacción.

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

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

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

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



Esquema 17

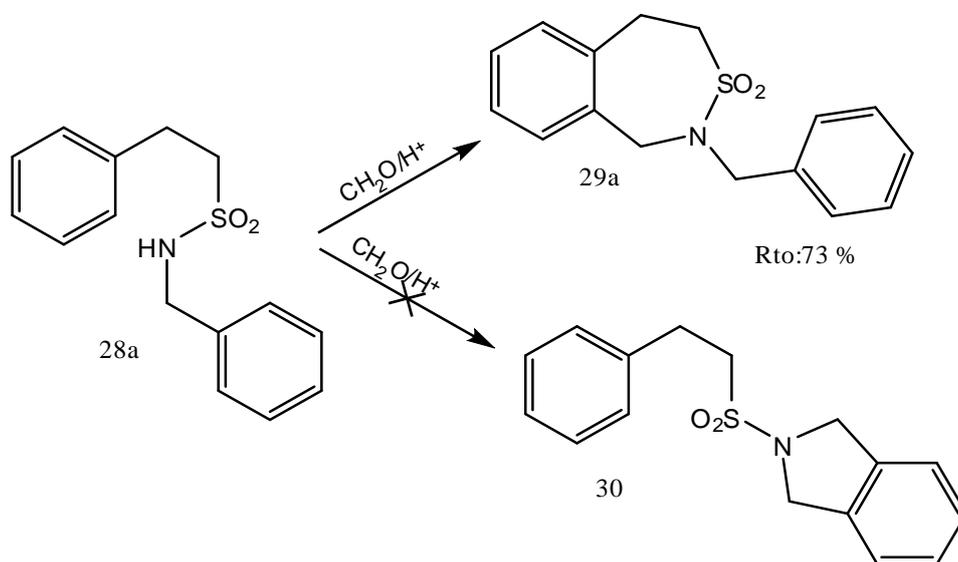
En este estudio, las sulfonamidas fueron en su mayoría sustituidas sobre el nitrógeno ( $R^1=H$  y  $R^2=H$ ,  $R^2\neq H$ ), donde  $R^2$  es un grupo alquilo, aralquilo, acilo o sulfonilo; reportándose solo un ejemplo con un sustituyente nuclear ( $R^1=OCH_3$ ,  $R^2=CH_2CH_2Ph$ ). Se utilizaron dos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

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

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

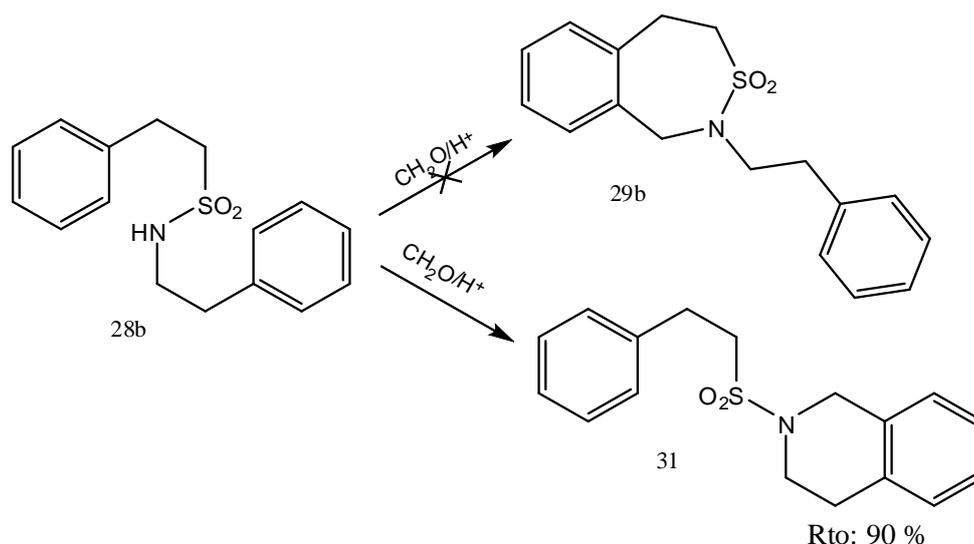
Es importante observar el curso de la reacción cuando el grupo  $R^2$  sobre el nitrógeno es de tipo aralquilo ( $-(CH_2)_nPh$ ) ya que para estos casos la ciclización puede ocurrir en uno u otro anillo aromático.

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



Esquema 18

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

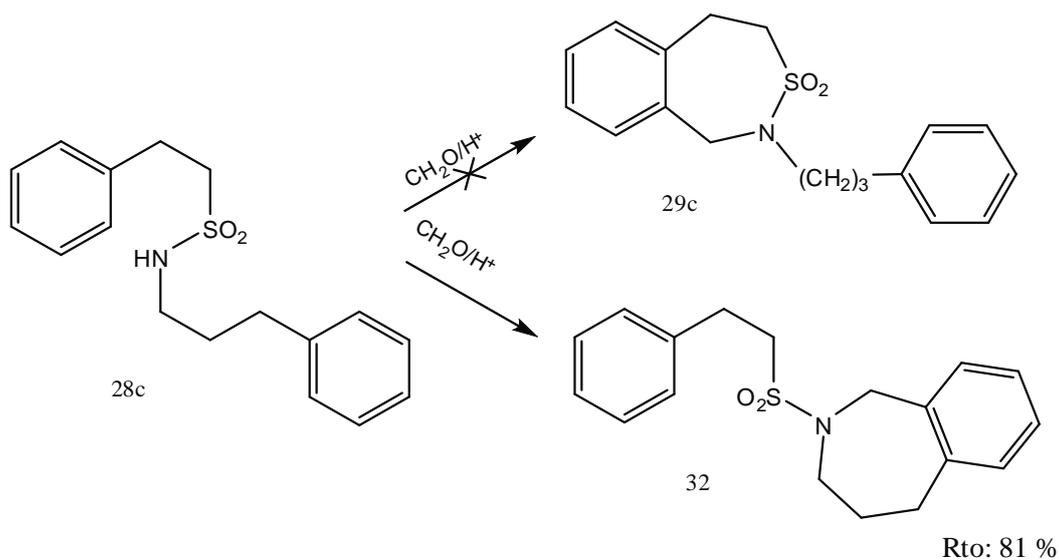


Esquema 19

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

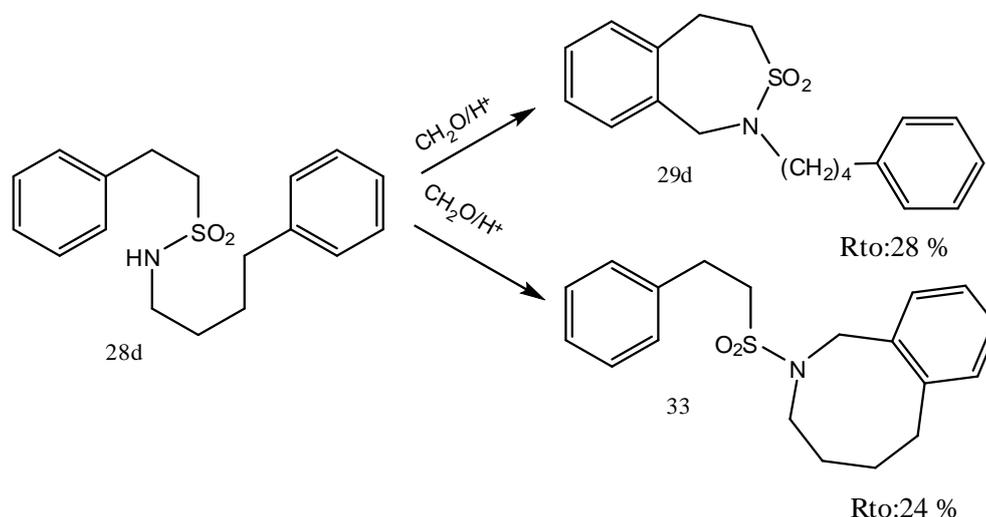
- empleando un grupo  $R^1$  donador de electrones. Para el caso donde  $R^1 = m\text{-OCH}_3$ , la benzotiazepina se obtuvo con 58 % de rendimiento;
- empleando un grupo  $R^2$  con un anillo desactivado por grupos atractores de electrones. Para los casos donde  $R^2 = p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2$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

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



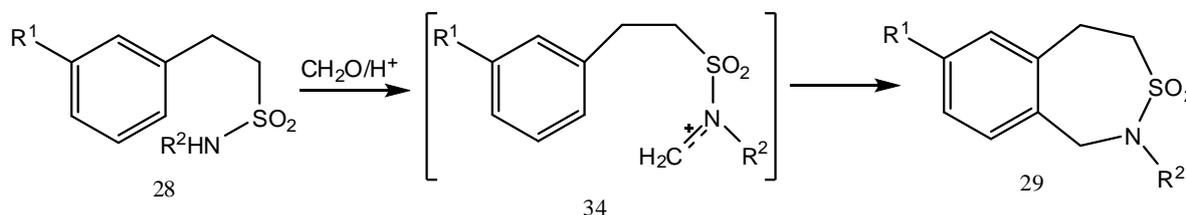
Esquema 20

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



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

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



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

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

Et el rendimiento fue de 92 %). Con grupos R<sup>2</sup> aromáticos (*p*-bromofenilo y *p*-clorofenilo) los resultados fueron aceptables (60 y 58 % respectivamente) mientras que algo menor para R<sup>2</sup>=Ts (39 %). Los rendimientos obtenidos fueron, en general, superiores a los obtenidos utilizando medio homogéneo aunque se observaron mayores tiempos de reacción.

El catalizador recuperado, luego de su activación, fue reusado en algunos ejemplos con el fin de comparar los rendimientos. Por ejemplo para el caso de R<sup>2</sup>=Et, el rendimiento de la ciclización fue de 92 % y luego de recuperado fue reusado en dos oportunidades con resultados comparables (89 y 90 % de rendimiento).

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

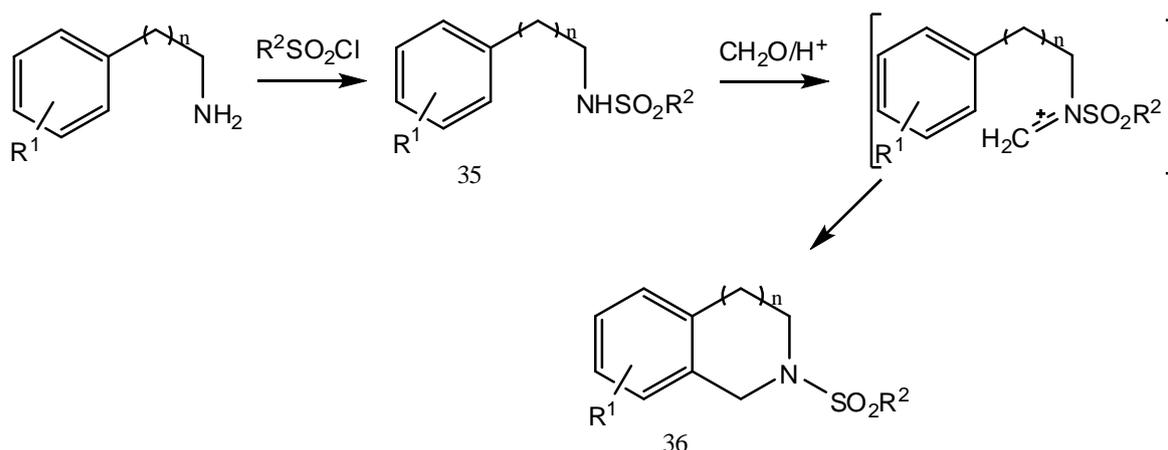
En la ciclización de las bencilsulfonamidas los mejores resultados se obtuvieron para R<sup>1</sup>=*m*-Cl, R<sup>2</sup>=H; R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=*n*-Bu; R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Et; con rendimientos superiores a 95 %. Los tiempos de reacción variaron de 3 a 24 h no reportándose la obtención de productos cinéticos de reacción.

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

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

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

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



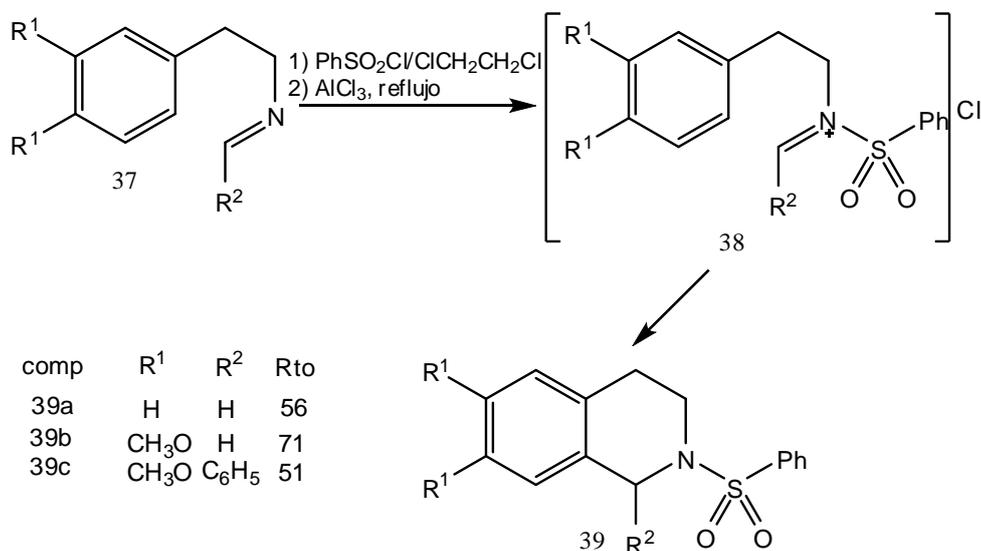
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Rto %	Esquema 23
36a	H	3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	1	92	
36b	7-OCH <sub>3</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	1	40	
36c	6,7-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6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

Pudo concluirse que aquellas sulfonamidas que poseen el grupo R<sup>2</sup>=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub> aportaron bajos rendimientos de la tetrahydroisoquinolina y solo se reportó una de ellas (36f); en cambio la introducción de un segundo átomo de cloro en el sustituyente R<sup>2</sup> o el uso de otros sustituyentes como el alcóxicarboniletil, *o*-metoxycarbonilfenil o fenacil produjeron mayores rendimientos de los productos esperados. La ciclización de sulfonamidas con anillos activados, no activados y aun desactivados (ej: 35c, 35a, 35j) fue efectiva para preparar los compuestos 36 (n=1-3) con anillos de seis, siete y ocho miembros con buenos rendimientos pero compuestos 36 con anillos de cinco o nueve miembros (n=0 o 4) no pudieron ser preparados debido probablemente a que son procesos desfavorables de tipo *endo-trig* según las reglas de Baldwin.

En 2010, esta misma reacción fue estudiada <sup>(45)</sup> utilizando heteropoliácidos de tipo Preyssler, H<sub>14</sub>[P<sub>5</sub>W<sub>30</sub>O<sub>110</sub>] soportado sobre sílica (PAsiO<sub>2</sub>40) como catalizador ácido heterogéneo con muy buenos rendimientos (65-91 %) mejorando en casi todos los casos los obtenidos empleando catálisis en medio homogéneo. Las reacciones se llevaron a cabo utilizando el catalizador soportado sobre sílica en una relación 0,5 % molar en tolueno a 70°C con tiempos de reacción entre 15 y 180 min.

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

fueron sintetizadas con buenos rendimientos *N*-sulfonilando la imina con cloruro de bencensulfonilo y posterior tratamiento de la sal de iminio formada (38) con AlCl<sub>3</sub> en 1,2-dicloroetano a reflujo.

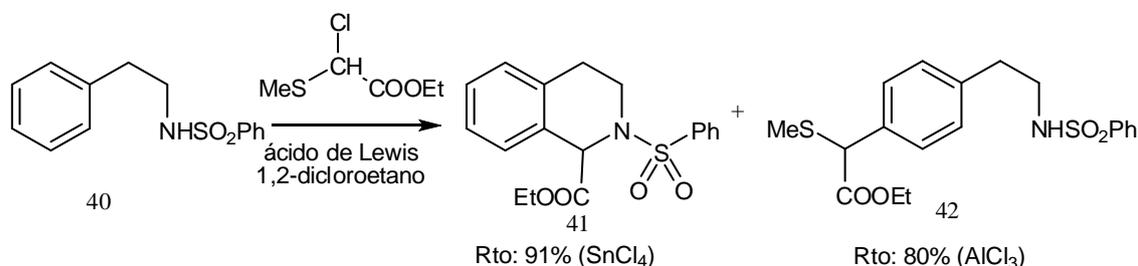


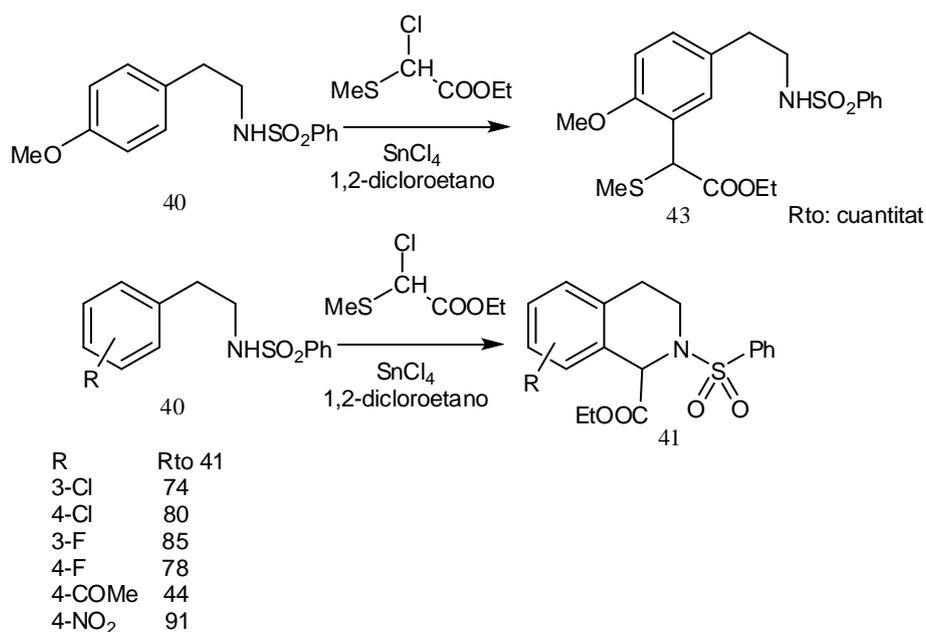
Esquema 24

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

Las reacciones se llevaron a cabo calentando una mezcla de la sulfonamida 40 (3 mmol), cloro(metil)acetato de etilo y SnCl<sub>4</sub> en 1,2-dicloroetano como solvente.

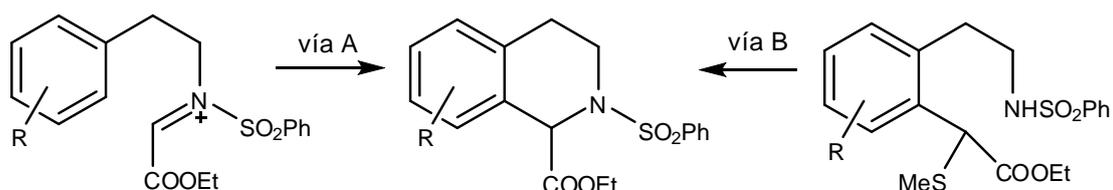
Las *N*-sulfoniltetrahydroisoquinolinas (41) se obtuvieron con buen rendimiento en los casos en que el anillo estaba sustituido con grupos atractores de electrones mientras que la formación de los productos competitivos (42, 43) solo fue importante en el caso donde R es un grupo donador de electrones (-OCH<sub>3</sub>) o cuando se empleó tricloruro de aluminio como catalizador.





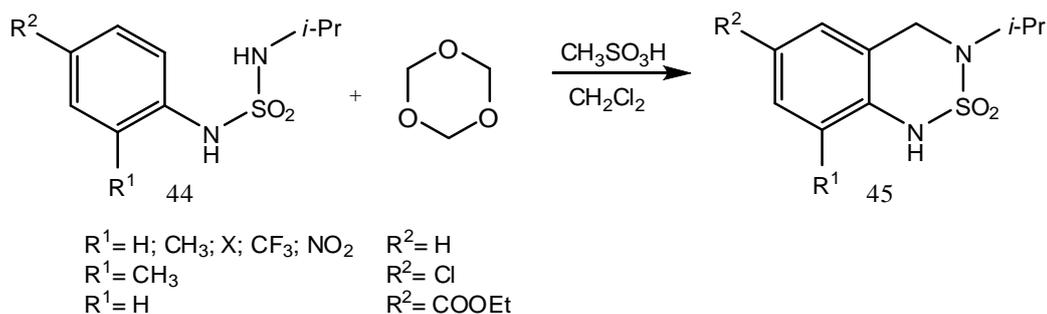
Esquema 25

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



Esquema 26

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



Esquema 27

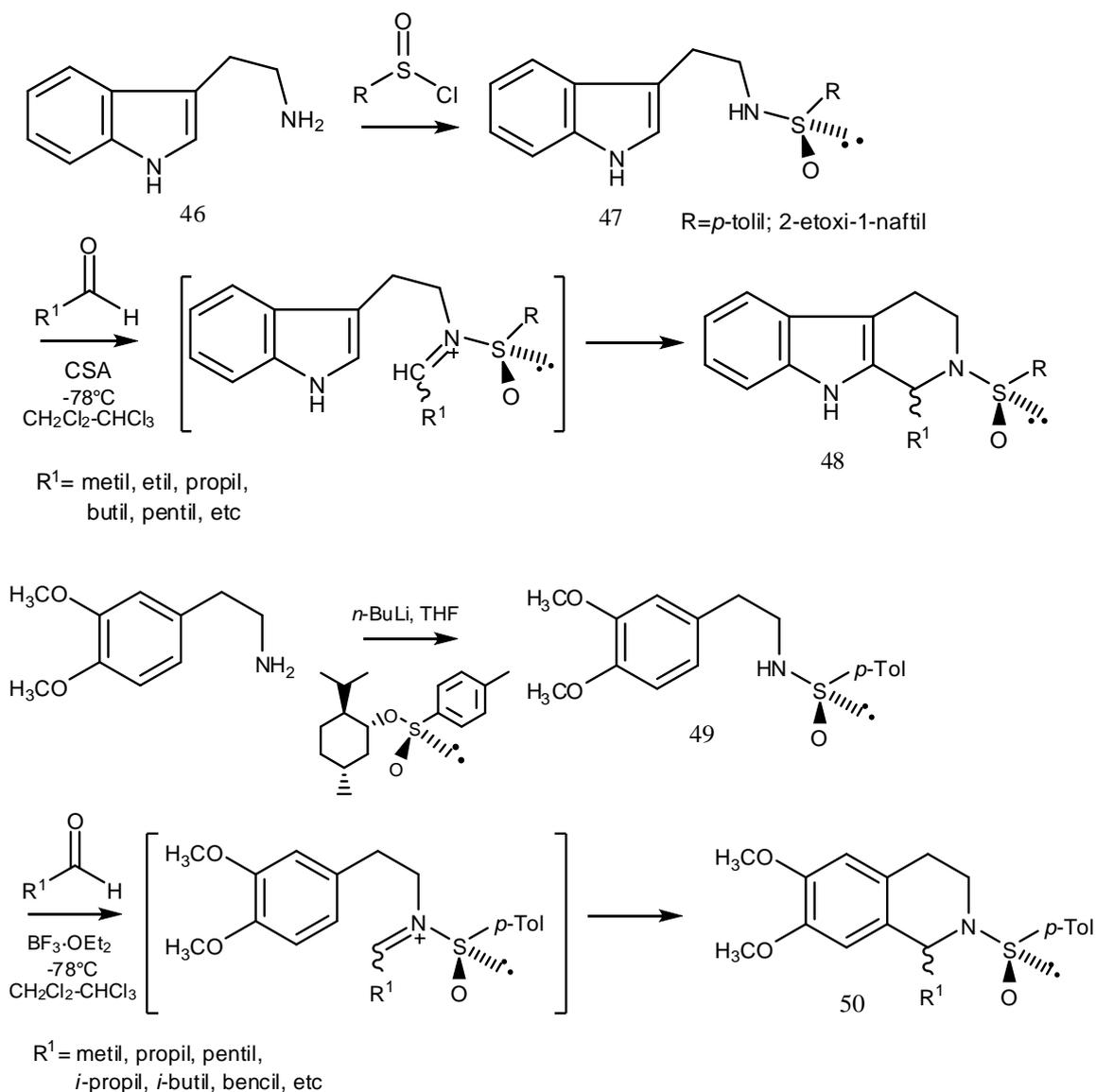
Las reacciones se realizaron utilizando ácido metansulfónico como catalizador ácido y diclorometano como solvente a 5°C-15°C. No se reportaron en este trabajo datos de tiempos ni rendimientos de reacción.

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

Para el caso de las *N*-arilsulfiniltetrahydro- $\beta$ -carbolinas (48), la triptamina (46) se hizo reaccionar en primer lugar con el correspondiente cloruro de sulfinilo para obtener las sulfinilaminas (47) que posteriormente reaccionaron con aldehídos en una mezcla de  $\text{CHCl}_3$ - $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a -78°C en presencia de ácido 10-camforsulfónico (CSA). Con el uso de  $\text{R} = p$ -tolil, las reacciones fueron más lentas cuando se utilizaron aldehídos voluminosos y requirieron mayores concentraciones de catalizador aunque solo se observó un leve efecto en la diastereoselectividad de la reacción. Los rendimientos fueron del orden de 69 % ( $\text{R}^1 = \text{pentil}$ ) y 84 % ( $\text{R}^1 = \text{butil}$  y 4,4-dietoxibutil) y la relación de diastereómeros del orden de 73:27 ( $\text{R}^1 = \text{etil}$ ) y 88:12 ( $\text{R}^1 = \text{ciclohexil}$ ), con predominio del estereoisómero con configuración (*S*) del carbono 1. Las reacciones con  $\text{R} = 2$ -etoxinaftil produjeron una diastereoselectividad similar. La presencia de este sustituyente estéricamente impedido sólo tuvo efecto en la velocidad de la reacción.

Con respecto a las *N*-*p*-toluensulfinil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinas (50), la (*R*)-*N*-*p*-toluensulfinil-3,4-dimetoxifeniletamina (49) fue preparada por reacción de la correspondiente amina con *n*-butillitio y posterior reacción del anión con el reactivo de Andersen, (1*R*,2*S*,5*R*)-(*S*)-*p*-toluensulfinato de mentilo con un rendimiento del 86 % y excelente pureza enantiomérica. La sulfinilamina reaccionó con aldehídos alifáticos en una mezcla  $\text{CHCl}_3$ - $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a -78°C en presencia de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  como catalizador para obtener *N*-*p*-toluensulfinil-6,7-dimetoxitetrahydroisoquinolina. Los rendimientos obtenidos fueron buenos a moderados (81 %,  $\text{R}^1 = \text{etil}$ ; 36 %,  $\text{R}^1 = \text{bencil}$ ) y la relación de diastereómeros excelente, con relaciones de hasta 96:4 ( $\text{R}^1 = \text{propil}$ ) con predominio del estereoisómero con configuración (*R*) del carbono 1. Intentos de ciclización empleando ácidos próticos en las mismas condiciones condujeron a la hidrólisis de la sulfinilamina.

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



Esquema 28

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

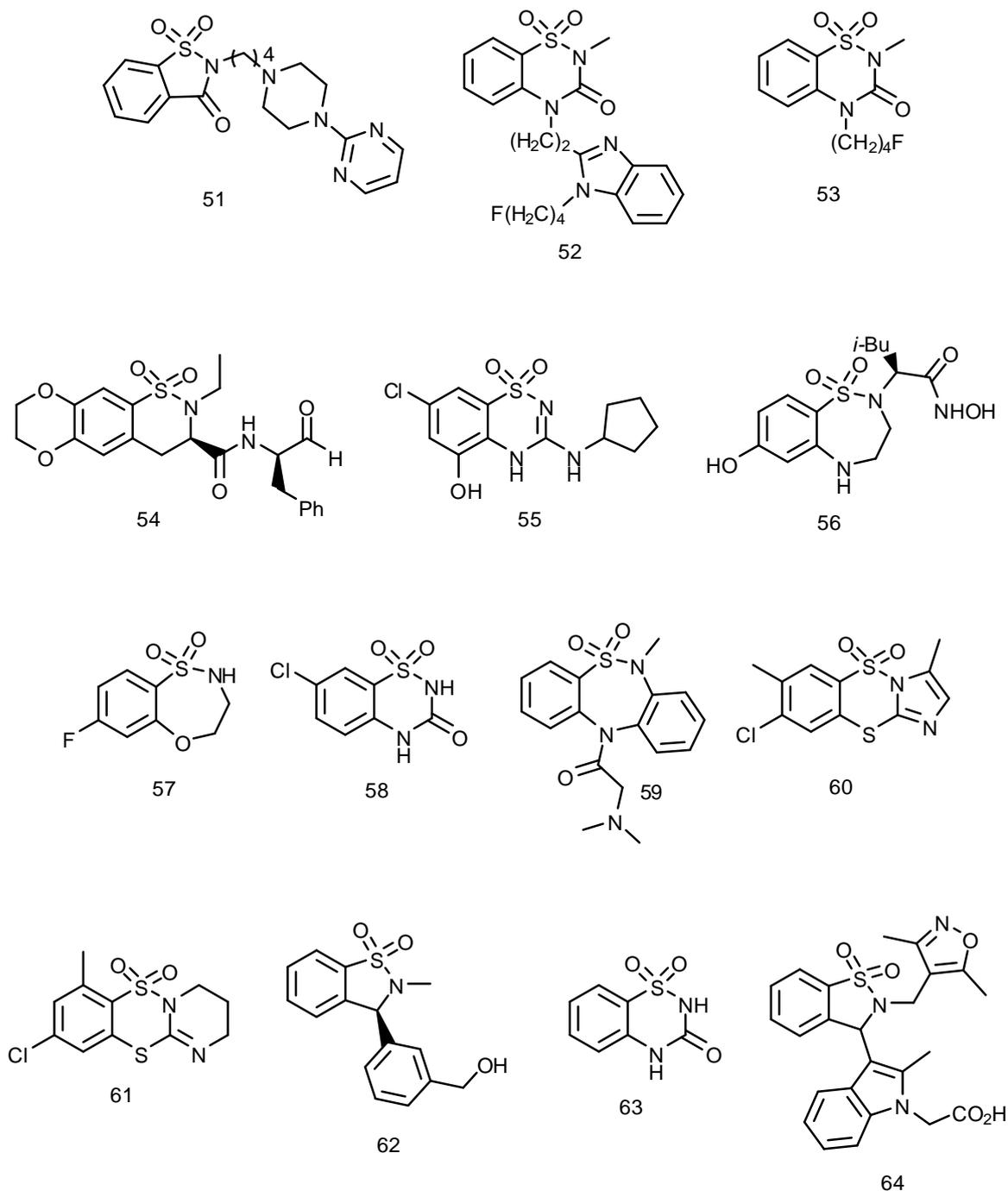
### **2.2.1. INTRODUCCIÓN Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS**

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

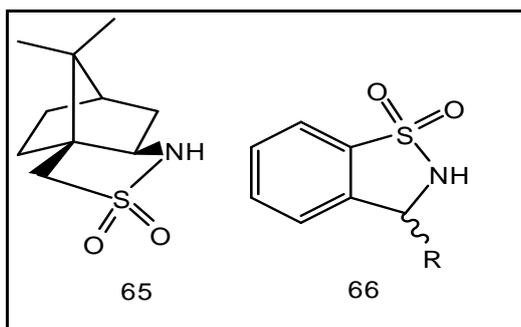
Las oxicams, <sup>(71)</sup> son sultamas pertenecientes a una amplia familia de antiinflamatorios no esteroideos y derivados de sacarinas *N*-sustituidas que actúan como agonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub> y se han descubierto aplicaciones como neuroprotectores <sup>(72)</sup> o ansiolíticos por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

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

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



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



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

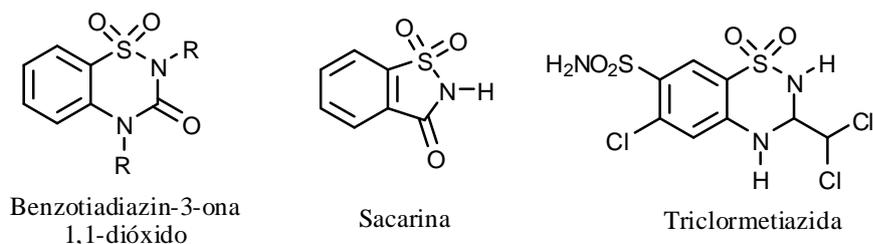
Debido a sus diversos usos, se han desarrollado variados métodos para la síntesis de sultamas; entre ellos, reacciones de Pictet-Spengler, <sup>(59)</sup> reacciones de Friedel y Crafts, <sup>(94)</sup> alquilación de sulfonamida dianión, <sup>(95)</sup> ciclización de cloruros de aminosulfonilo, <sup>(96)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

En cuanto a su clasificación, se las suele clasificar de manera análoga a las amidas cíclicas, las lactamas. Así, las sulfonamidas cíclicas de cuatro miembros son  $\beta$ -sultamas, las de cinco miembros  $\gamma$ -sultamas y las de seis,  $\delta$ -sultamas.

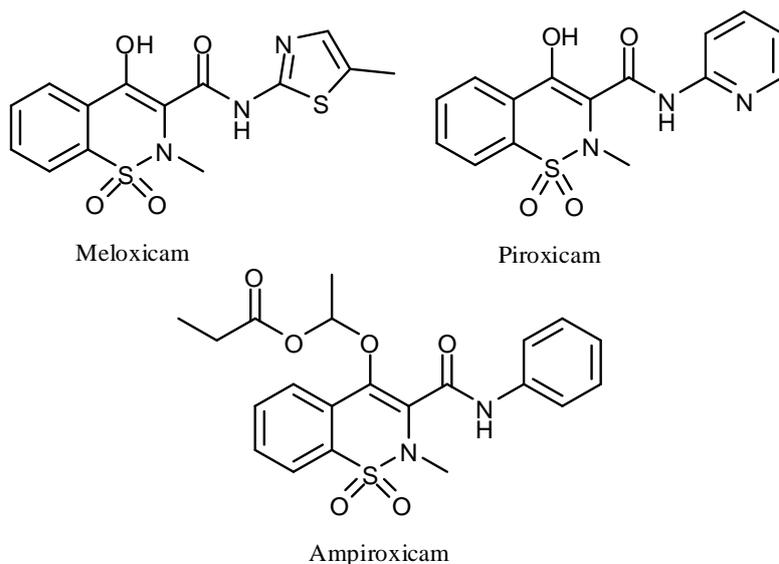
En este capítulo se intenta resumir algunos de los avances más significativos en la síntesis y aplicaciones de sultamas fusionadas.

### **2.2.2. SULTAMAS BICÍCLICAS: BENZOSULTAMAS**

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



Esquema 30



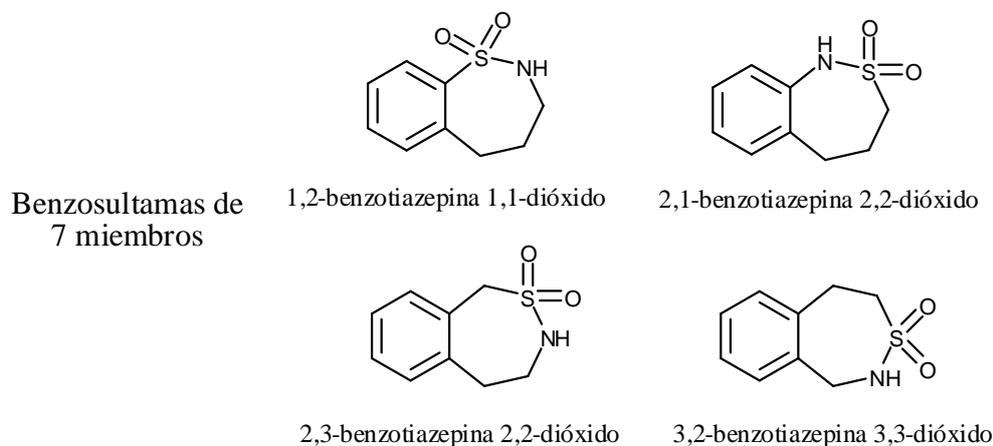
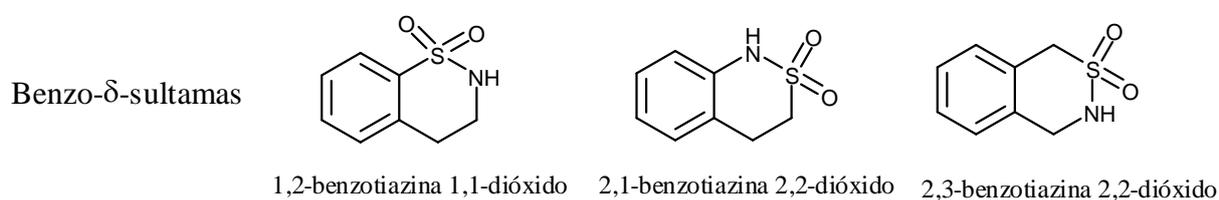
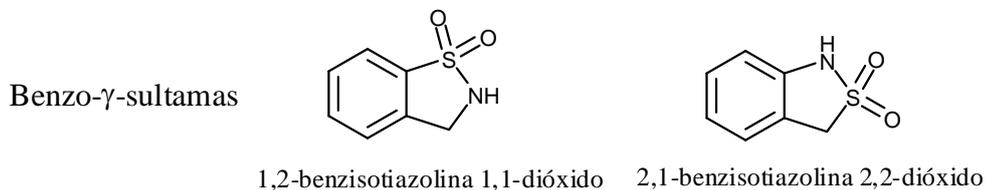
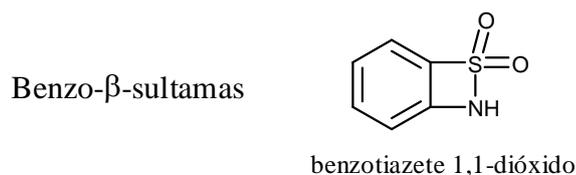
Esquema 31

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

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

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

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



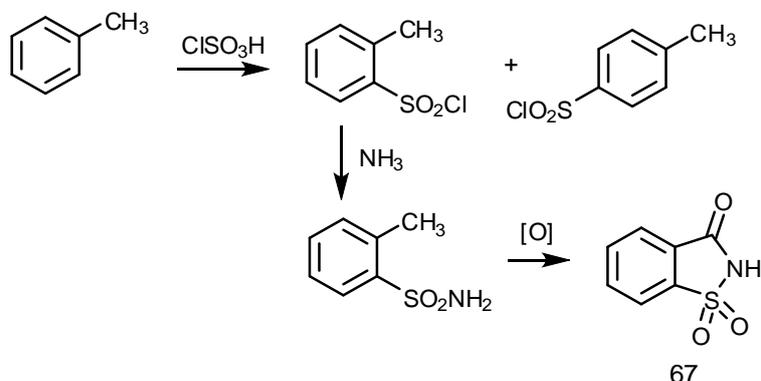
Esquema 32

### 2.2.2.1. BENZO- $\gamma$ -SULTAMAS

#### 1,2-Benzisotiazolinas 1,1-dióxido

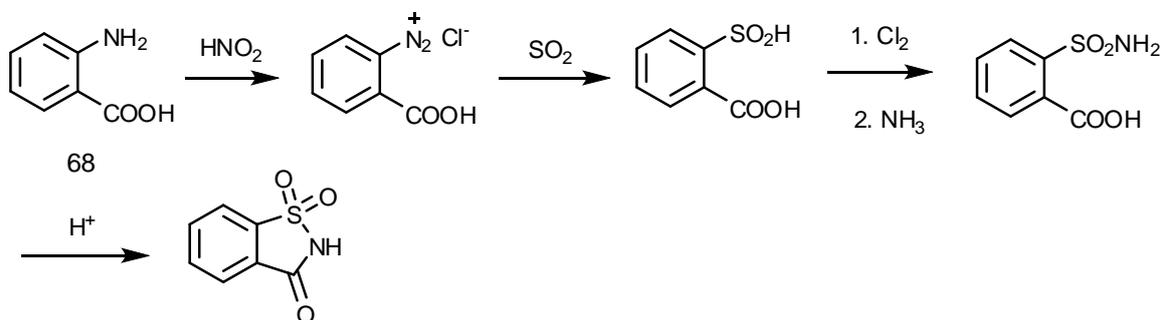
Entre las benzosultamas más sencillas, las benzisotiazolinas, puede mencionarse una de las más conocidas, la sacarina. Ésta ha sido muy utilizada en su forma de sal sódica como endulzante artificial desde fines del siglo XIX debido a su

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



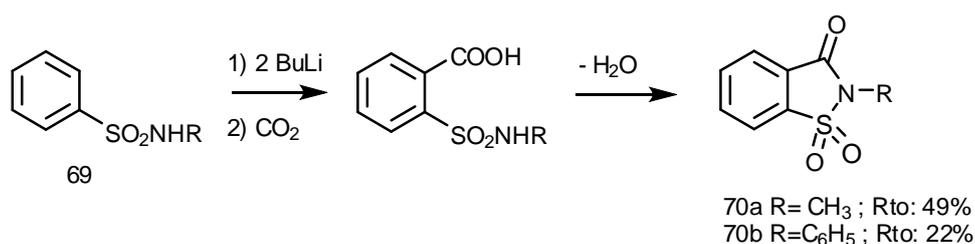
Esquema 33

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



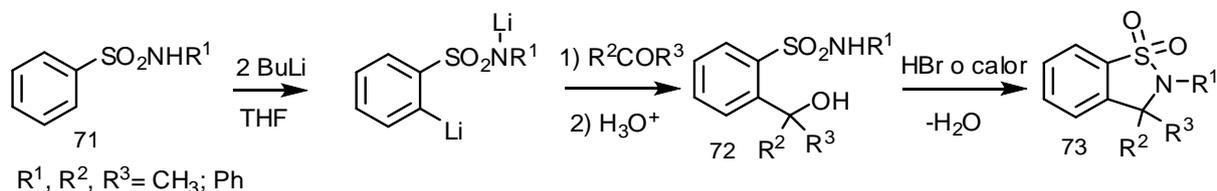
Esquema 34

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



Esquema 35

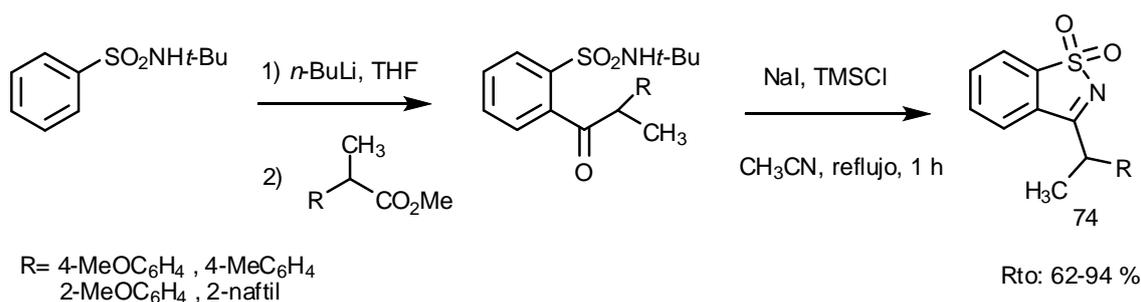
De la misma manera, benzo- $\gamma$ -sultamas 3,3-disustituidas (73) fueron sintetizadas por este mismo grupo utilizando el método de *orto*-metalación de *N*-metil y *N*-fenilbencensulfonamidas (71) seguida por reacción con aceto o benzofenona y posterior ciclización de las carbinol sulfonamidas formadas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



Esquema 36

Liu y colaboradores <sup>(124)</sup> sintetizaron la benzisotiazolina 3,3-disustituida 73 a partir de la carbinol sulfonamida 72 (R<sup>1</sup>= *t*-Bu) utilizando cloruro de trimetilsililoioduro de sodio en acetonitrilo a reflujo con excelentes rendimientos (92-99 %).

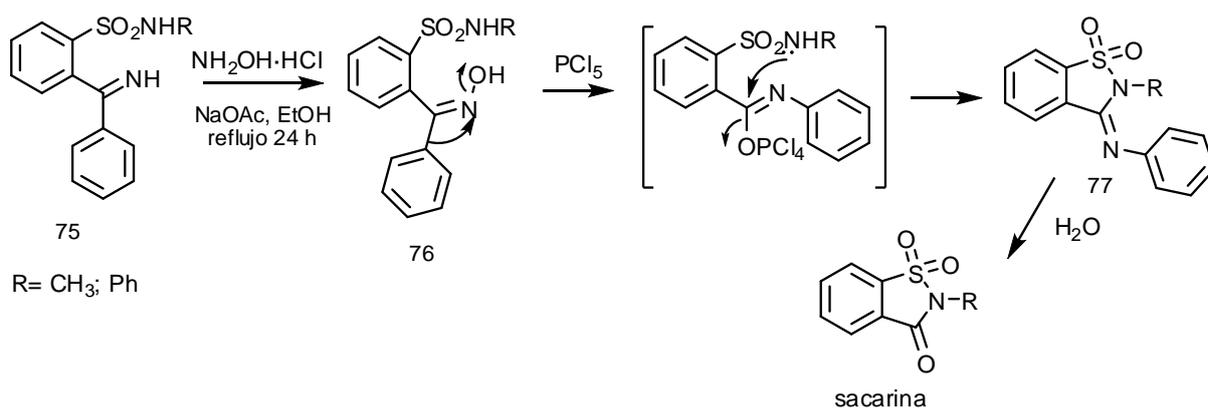
Siguiendo con los resultados de ese trabajo, los investigadores desarrollaron una vía sintética para la obtención de benzo[*d*]isotiazoles 1,1-dióxido sustituidos en posición 3 con un grupo alquilo secundario (74). <sup>(125)</sup>



Esquema 37

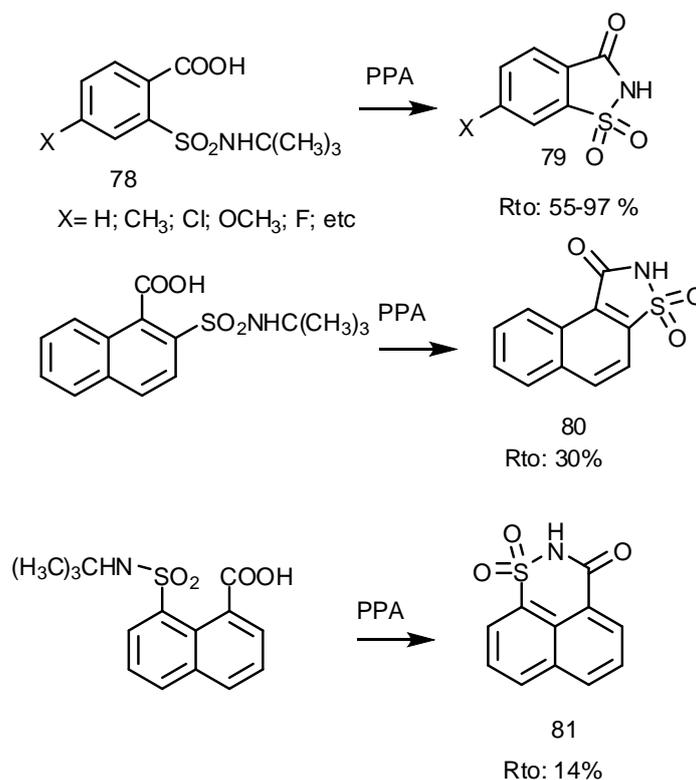
Por procedimientos similares se obtuvieron 3-fenil-1,2-benzisotiazolinas 1,1-dióxido y 3-fenil-1,2-benzotiazinas 1,1-dióxido por condensación de di-litio sulfonamidas con benzonitrilo, con buenos rendimientos. <sup>(126)</sup>

El grupo de Hauser, Watanabe y colaboradores también estudió la trasposición de Beckmann de oximas que contienen un grupo sulfonamido como método de síntesis de  $\gamma$ -sultamas. <sup>(127)</sup> Las respectivas oximas (76) fueron preparadas a partir de 2-(iminofenilmetil)bencensulfonamidas (75) e hidroxilamina que sufrieron reordenamiento y ciclización con PCl<sub>5</sub> en éter o THF-éter para formar la fenilimina de la sacarina (77). Este último compuesto que probablemente se forma por ciclización del complejo con pentacloruro de fósforo o del correspondiente ión iminio bajo catálisis ácida produce la sacarina por hidrólisis. La configuración *trans* de la oxima es la indicada, configuración sustentada por la migración del grupo fenilo en el rearreglo.



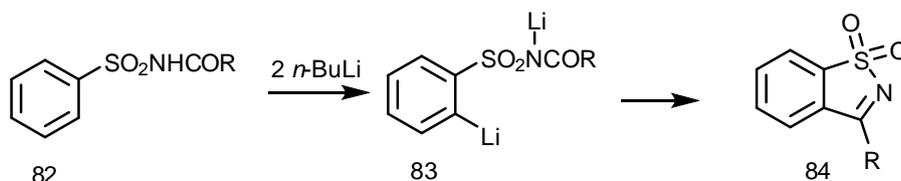
Esquema 38

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



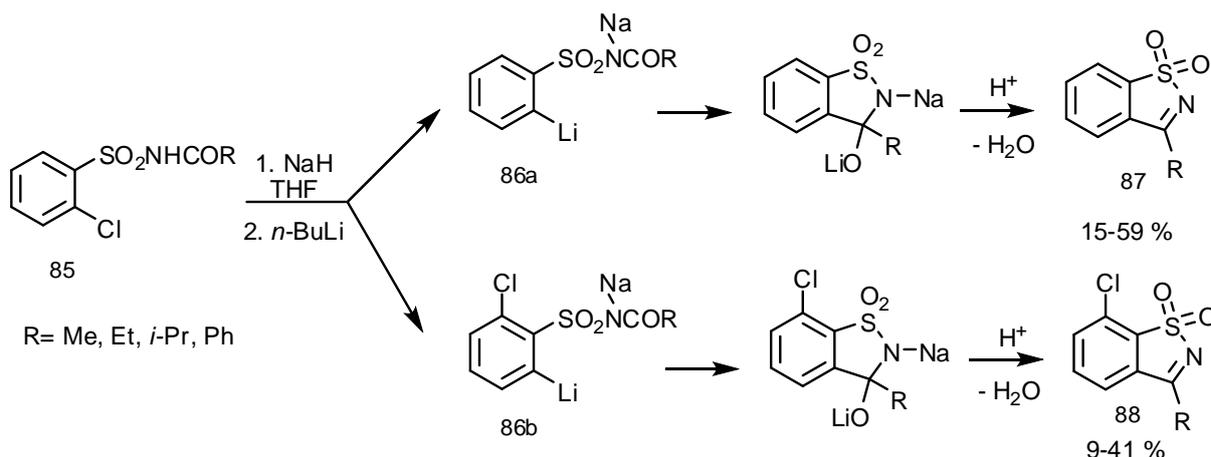
Esquema 39

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



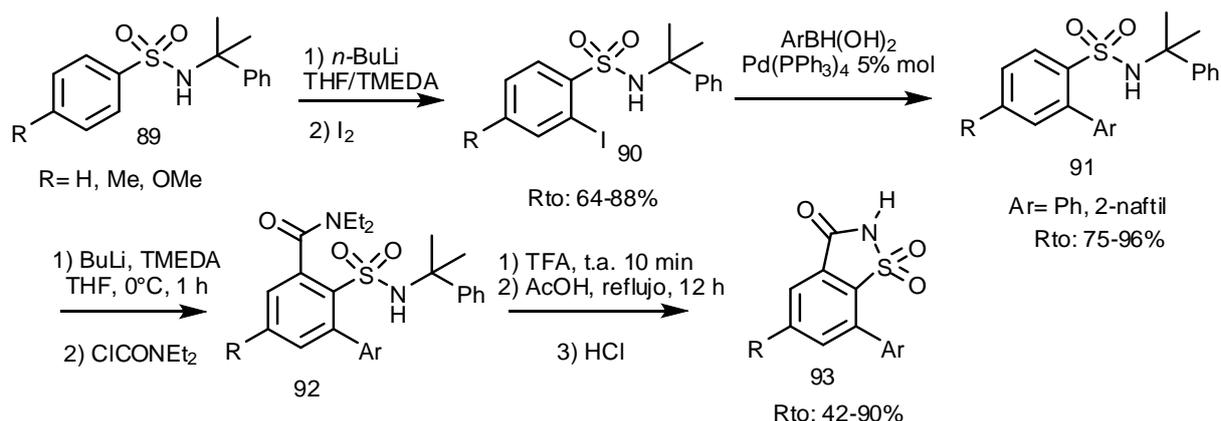
Esquema 40

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



Esquema 41

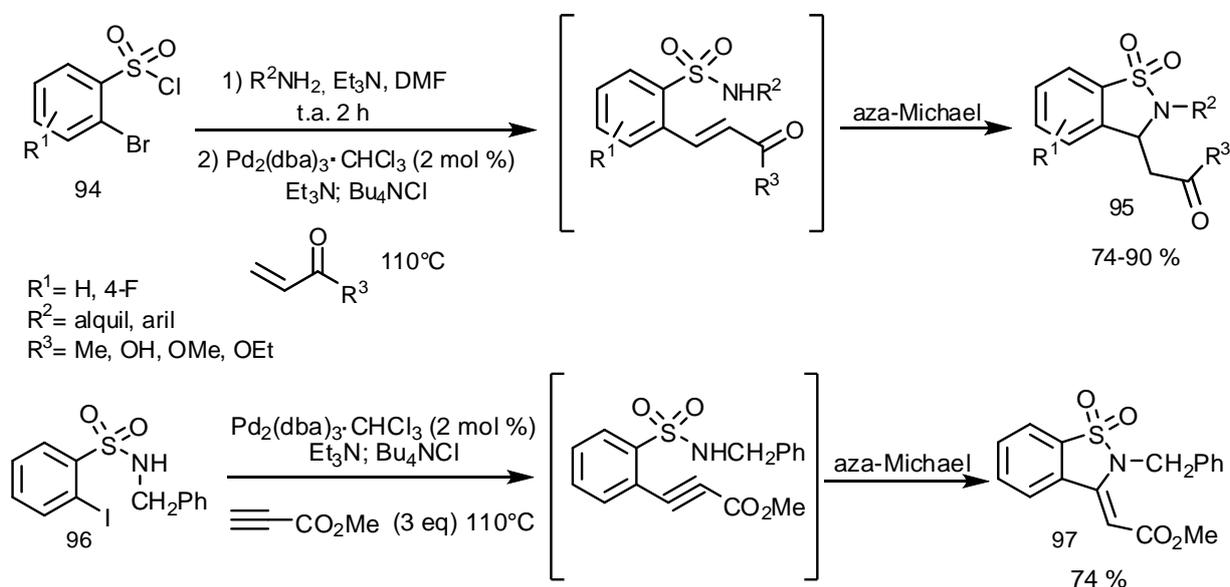
Snieckus y colaboradores desarrollaron la síntesis de sacarinas 7- y 4,7-sustituidas a partir de *N*-cumilbencensulfonamidas por combinación de *ortho* metalación dirigida (DoM) y una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki. <sup>(133)</sup> La reacción de las *N*-cumilbencensulfonamidas (89) con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



Esquema 42

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

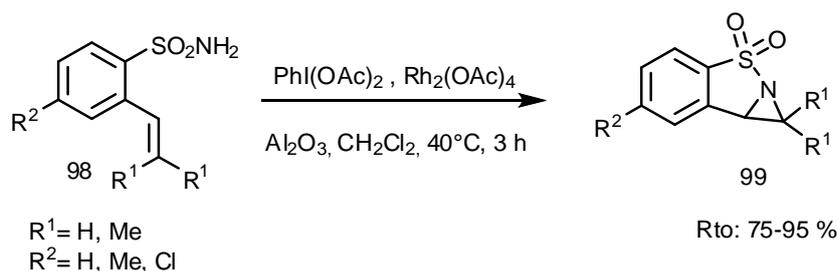
Este procedimiento también fue aplicado para la obtención de la sulfamida 97 a partir de *N*-bencil-2-iodobencensulfonamida (96) y propinoato de metilo.



Esquema 43

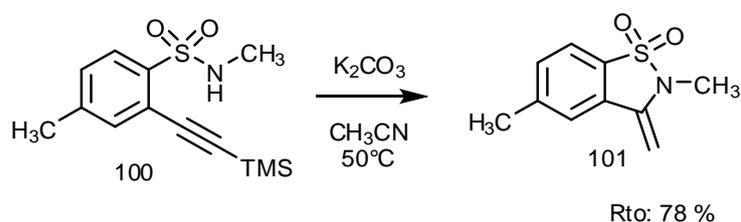
Los dímeros de rodio (II) han sido estudiados como catalizadores en la síntesis de  $\gamma$ -sulfamidas mediante aziridinación y amidación intramolecular. (101) Las 2-alquencilbencensulfonamidas 98 se sometieron a aziridinación intramolecular directa

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



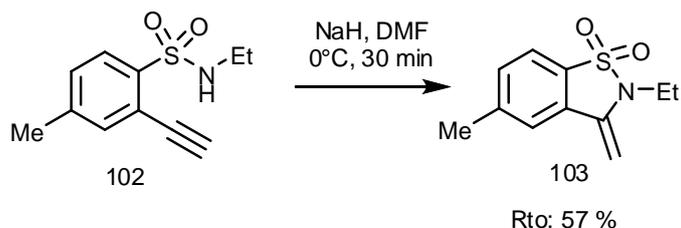
Esquema 44

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



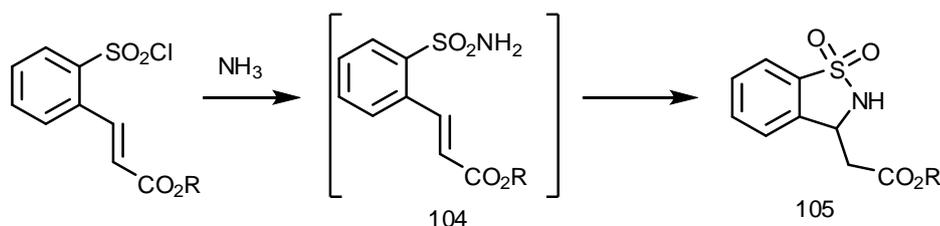
Esquema 45

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



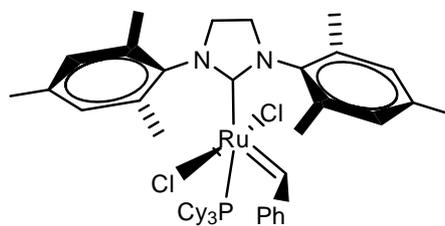
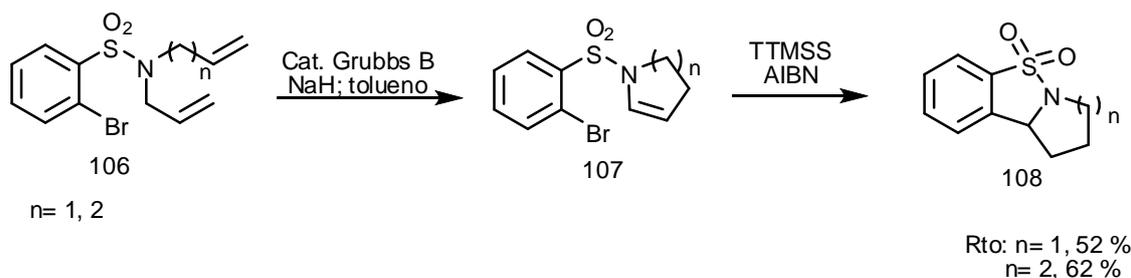
Esquema 46

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



Esquema 47

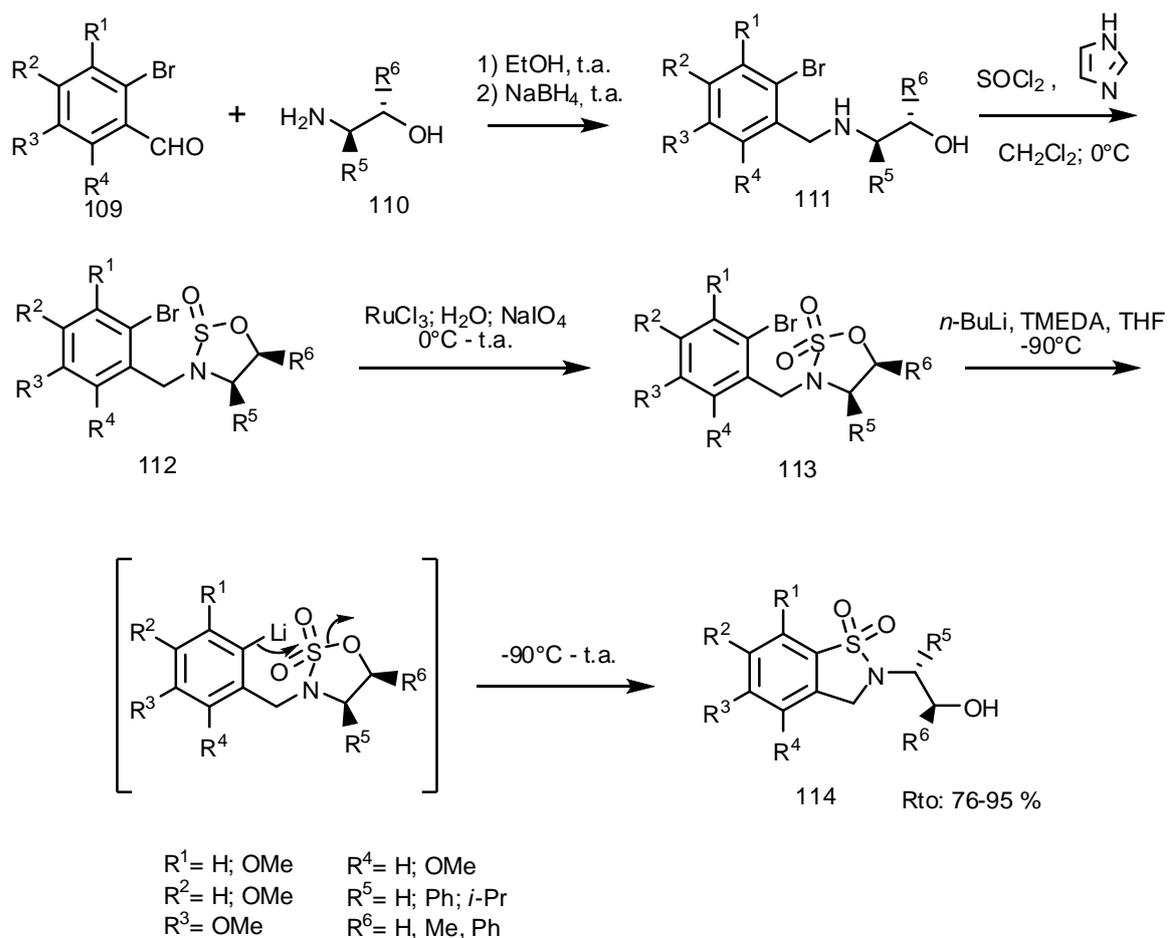
Piva y colaboradores desarrollaron una reacción cascada de RCM/isomerización seguido de una ciclización radical secuencial para la síntesis de benzo- $\gamma$ -sultamas tricíclicas. <sup>(139)</sup> Las sulfonamidas 106 se hicieron reaccionar en una reacción de metátesis con cierre de anillo (RCM) utilizando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



Cataliz de Grubbs tipo B

Esquema 48

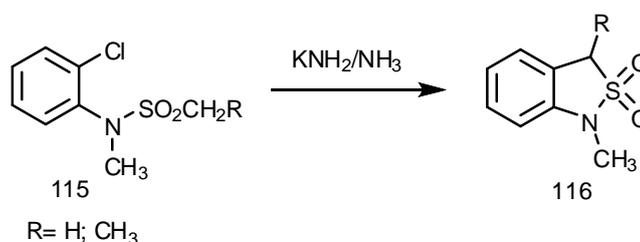
En 2010, Lorion y colaboradores <sup>(140)</sup> sintetizaron 1,2-benzosultamas a partir de 1,2-sulfamidatos cíclicos por una inusual ruptura de enlace S(O)<sub>2</sub>-O. Estos sulfamidatos fueron obtenidos por una secuencia de reacciones que involucra aminación reductiva de 2-bromobenzaldehídos (109) con  $\beta$ -aminoalcoholes quirales (110) para producir aminoalcoholes bromobencilados (111), los que fueron tratados con cloruro de tionilo para obtener sulfamiditos (112) que sufrieron oxidación con RuCl<sub>3</sub>-NaIO<sub>4</sub>. El tratamiento de los sulfamidatos (113) con BuLi y TMEDA en THF a -90°C produjo una ruptura del enlace S-O por un ataque nucleofílico intramolecular regioespecífico de la especie arillitio. Los rendimientos de las benzosultamas 114 fueron buenos a excelentes (73-95 %).



Esquema 49

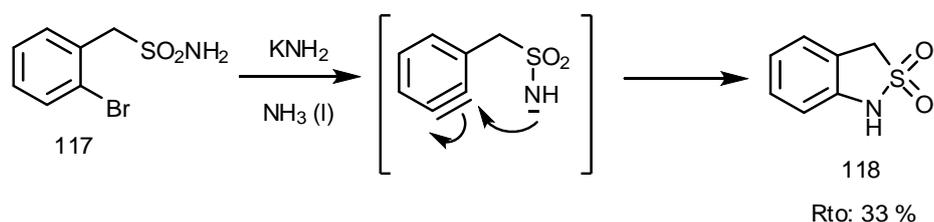
### 2,1-Benzisotiazolinas 2,2-dióxido

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



Esquema 50

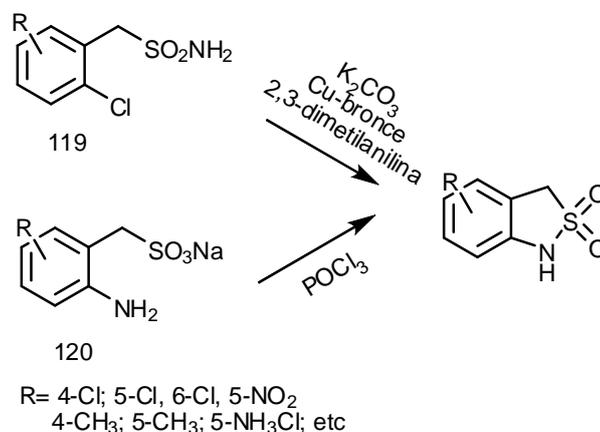
De una manera similar, la 2-bromobencilsulfonamida (117) fue transformada en la 1,3-dihidro-2,1-benzisotiazolina 2,2-dióxido (118) empleando amiduro de potasio como base. <sup>(142)</sup>



Esquema 51

Este tipo de reacción de SNA intramolecular ha sido utilizado en varios casos para la síntesis de estas  $\gamma$ -benzosultamas. <sup>(143-144)</sup>

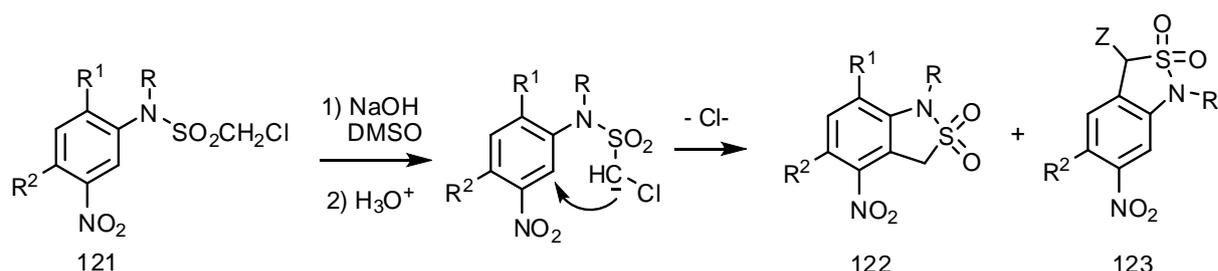
En 1986, Chiarino y Contri <sup>(145)</sup> sintetizaron estas sultamas a partir de la ciclización de 2-clorobencilsulfonamidas (119) o 2-aminobencilsulfonatos de sodio (120). Para el primer caso se calentó a reflujo una mezcla de la sulfonamida con carbonato de potasio y polvo de cobre-bronce en 2,3-dimetilanilina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



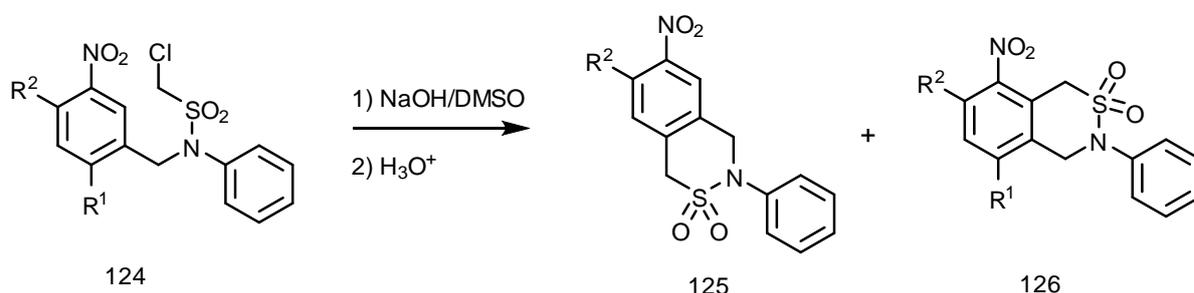
Esquema 52

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

al grupo nitro (122) con un rango que varía entre 33 y 90 % aun en presencia de un grupo cloro en posición 4, mientras que para la sustitución en posición *para* (123) los rendimientos fueron más bajos (13-35 %). En cambio las *N*-(*m*-nitrobenzil)clorometansulfonamidas (124) produjeron mayor rendimiento de los compuestos sustituidos en posición *para* al grupo nitro (125) (30-62 %), mientras que para la sustitución en posición *orto* (126) los rendimientos fueron bajos (20-30%). La excepción la constituye el compuesto 126 con R<sup>1</sup>= F; R<sup>2</sup>=H, en donde la sustitución ocurre exclusivamente en la posición *orto* con alto rendimiento (85 %) trabajando con bajas concentraciones de base. El método mencionado puede aplicarse con buenos rendimientos en compuestos con anillos aromáticos que presentan grupos atractores de electrones. En aquellos casos en los que el anillo tiene algún grupo donador de electrones los rendimientos fueron más bajos (rendimientos ente 12 y 47 %).

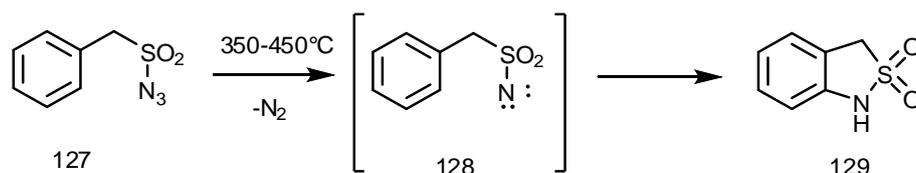


R= CH<sub>3</sub>; C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>; PhCH<sub>2</sub>; CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>  
 R<sup>1</sup>= H; CH<sub>3</sub>; Cl; F  
 R<sup>2</sup>= H; CH<sub>3</sub>; Cl; CH<sub>3</sub>O  
 Z= H; Cl



Esquema 53

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



Esquema 54

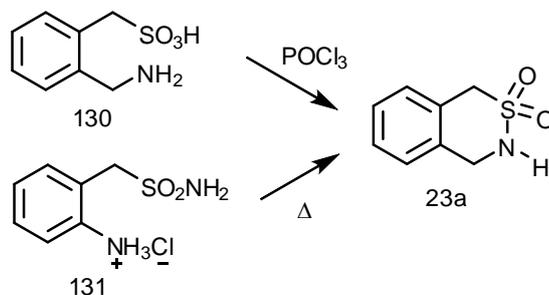
### 2.2.2.2. **BENZO-δ-SULTAMAS**

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

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

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

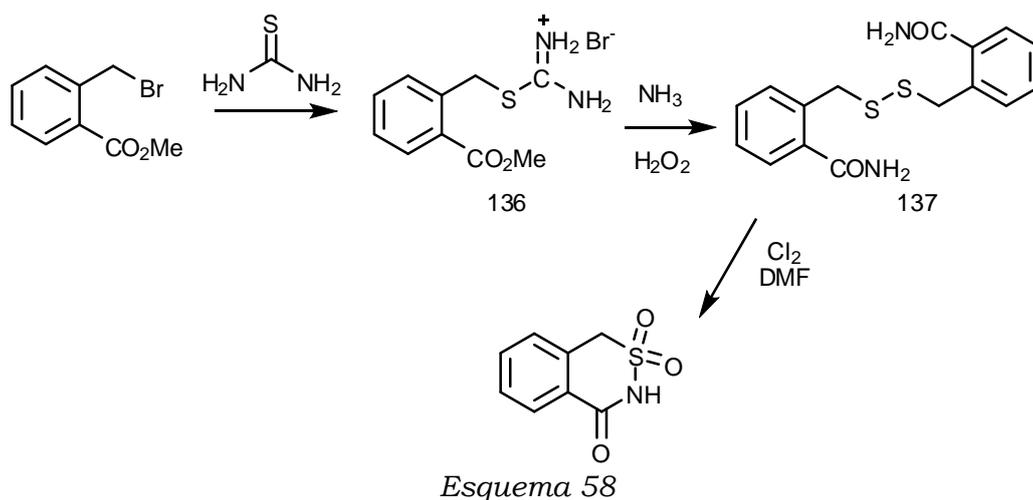
Otro ejemplo de estas 2,3-benzotiazinas que puede citarse es el estudiado por Sianesi y colaboradores <sup>(151)</sup> en 1971, quienes sintetizaron 3,4-dihidro-1*H*-2,3-benzotiazinas 2,2-dióxido a partir del ácido *o*-aminometilbencilsulfónico (130). La ciclización se llevó a cabo calentando una suspensión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



Esquema 55

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



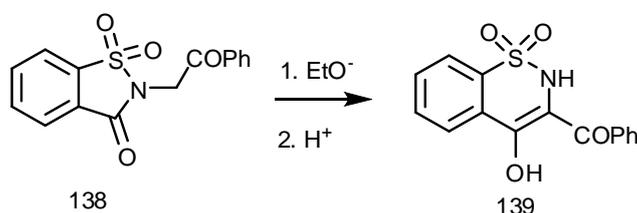


### 1,2-Benzotiazinas 1,1-dióxido

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

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

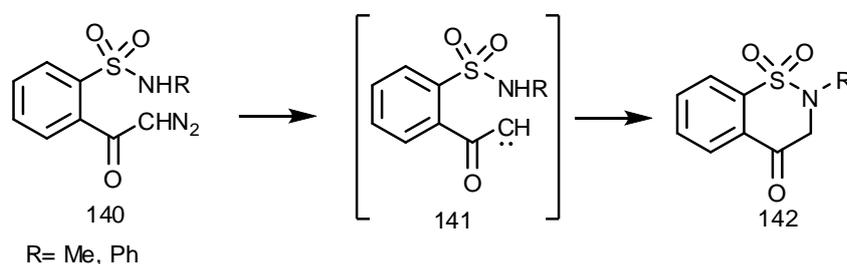
En el trabajo reportado por Abe y colaboradores, se sintetizó 3-benzoil-4-hidroxi-2*H*-1,2-benzotiazina 1,1-dióxido (139) por reacción de 2-fenacil-1,2-benzisotiazolin-3-ona (138) con etóxido de sodio con un 93 % de rendimiento.



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

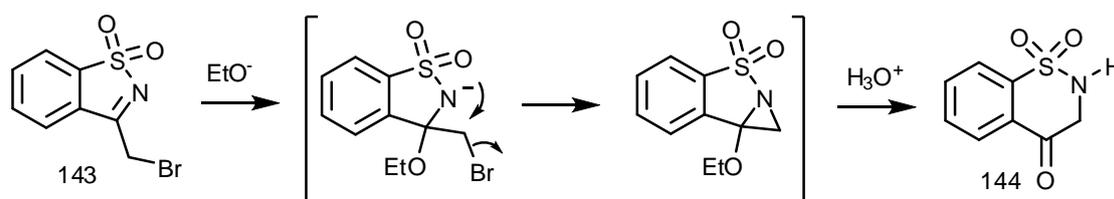
Otra ruta sintética de 1,2-benzotiazin-4-ona produjo 19 % de rendimiento del compuesto 142 cuando se cicló *N*-metil-*o*-diazacetilbencensulfonamida (140) con

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



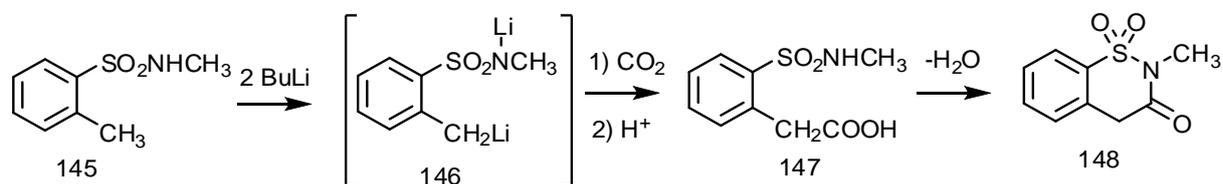
Esquema 60

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



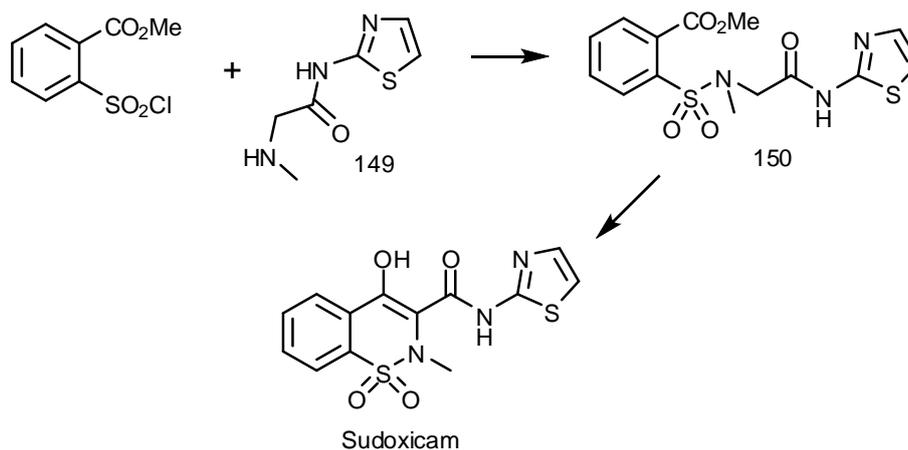
Esquema 61

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



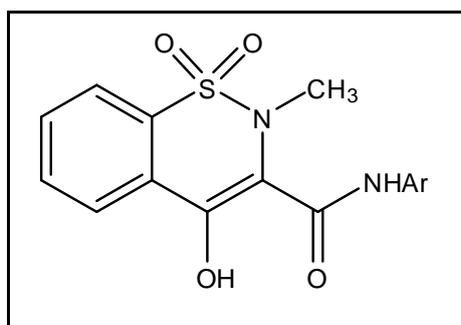
Esquema 62

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



Esquema 63

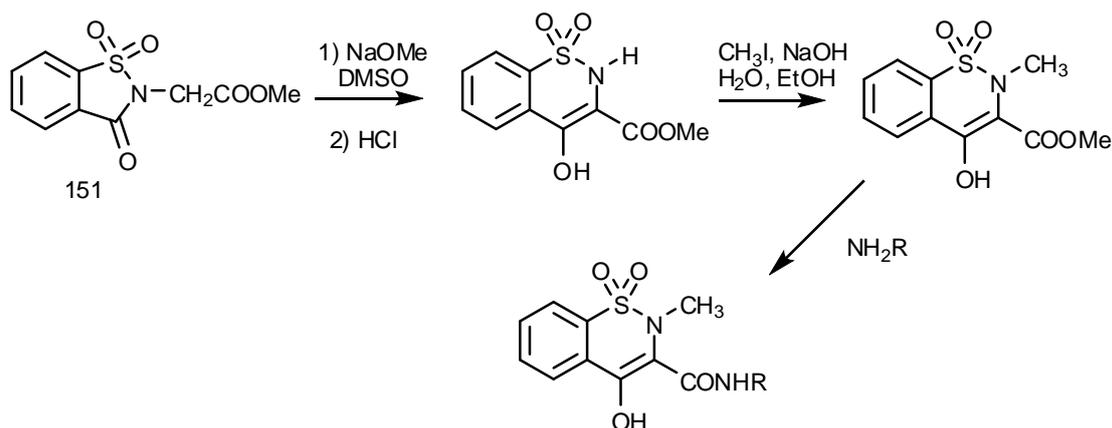
Este tipo de 4-hidroxi-2*H*-1,2-benzotiazinas 1,1-dióxido-3-carboxamidas (Esquema 64) fue desarrollada por el grupo Pfizer, por Lombardino y colaboradores, como las drogas “oxicam” con potente acción analgésica y antiinflamatoria. (115, 148-149, 159, 161-164)



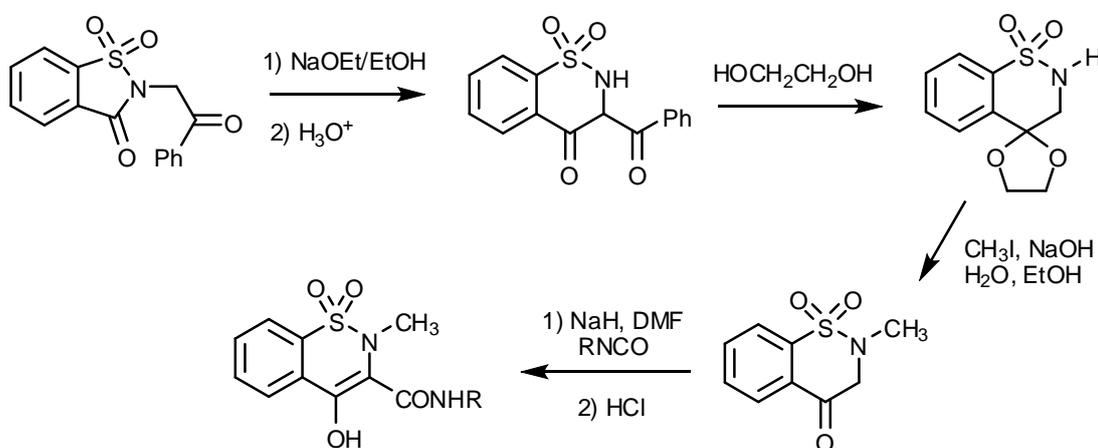
Esquema 64: Sultamas de tipo oxicam

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

Por analogía del trabajo de Abe, Lombardino y colaboradores (148) prepararon las carboxamido-sultamas de tipo oxicam por dos métodos: el primero ocurre por reordenamiento en medio básico del éster 151 con NaOMe en DMSO, posterior *N*-alquilación con CH<sub>3</sub>I, NaOH en agua-etanol y finalmente reacción con aminas en xileno a reflujo para dar los productos; la otra ruta también se inicia con el reordenamiento de un éster y se representa en el Esquema 66.



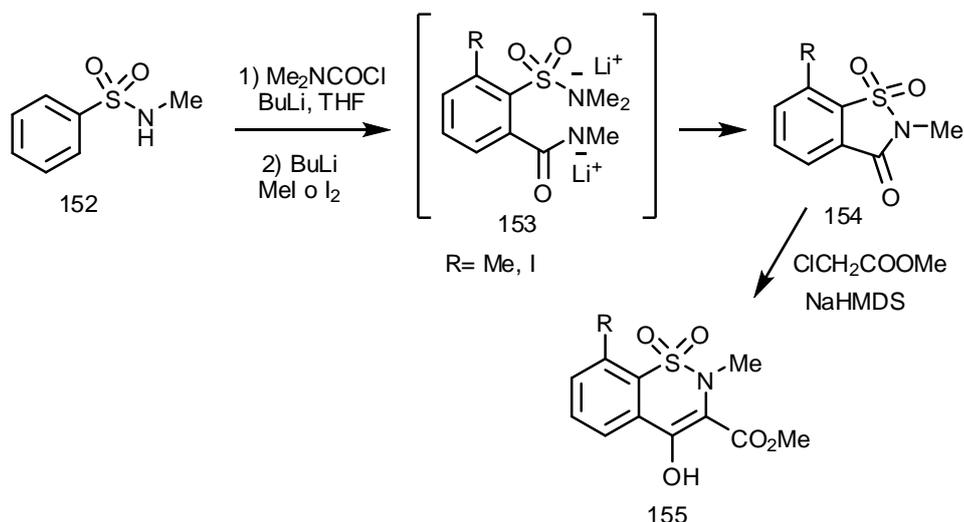
Esquema 65



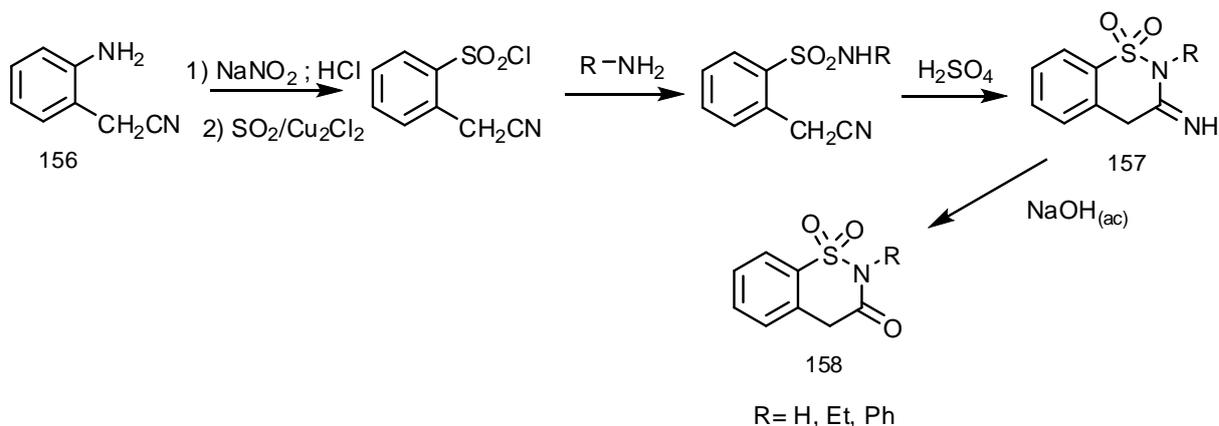
Esquema 66

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

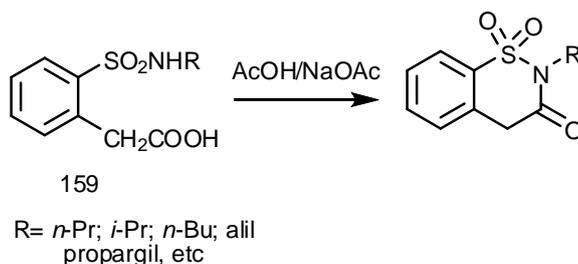
Otro método de síntesis de sultamas utilizando ciclización promovida por bases fue desarrollada por Proudfoot y colaboradores (173) quienes utilizaron sacarinas sustituidas como precursores que fueron sometidas a expansión de anillo. La síntesis de los derivados de sacarina comienza con la introducción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



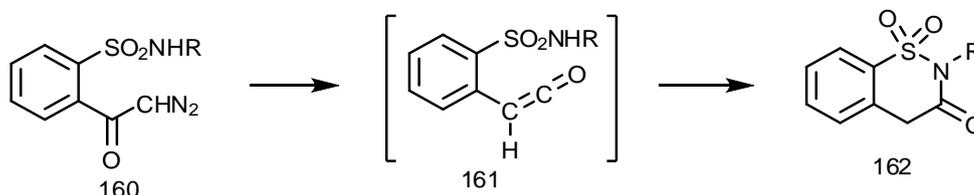
En 1970, Sianesi y colaboradores <sup>(152)</sup> utilizaron *o*-aminofenilacetonitrilo (156) como materia prima para la síntesis de 1,2-benzotiazin-3-onas 1,1-dióxido. Por diazotación del grupo amina de ese sustrato y posterior tratamiento con  $\text{SO}_2/\text{Cu}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo el correspondiente cloruro de sulfonilo que se transformó en sulfonamidas por reacción con aminas primarias. Estas sulfonamidas fueron cicladas con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a los 3 imino compuestos 157 que finalmente produjeron las 1,2-benzotiazin-3(2*H*)-onas 1,1-dióxido (158) por hidrólisis alcalina.



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

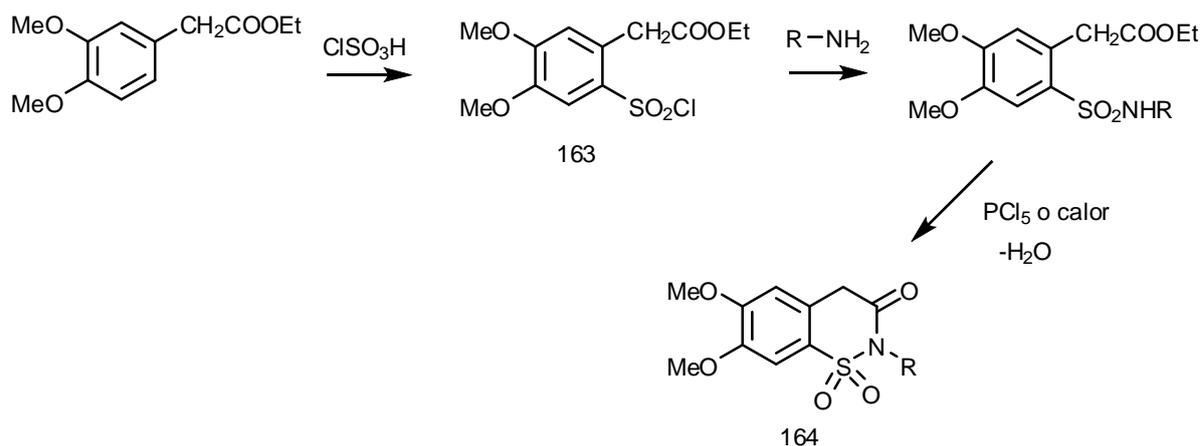


Lewis y colaboradores <sup>(157)</sup> sintetizaron este tipo de sultama por fotólisis de la *o*-diazacetilbencensulfonamida (R= Me) 160 con aceptable rendimiento luego de un tiempo de reacción de siete días, probablemente *via* reordenamiento de Wolff de la diazocetona a una cetena intermediaria (161).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



Esquema 70

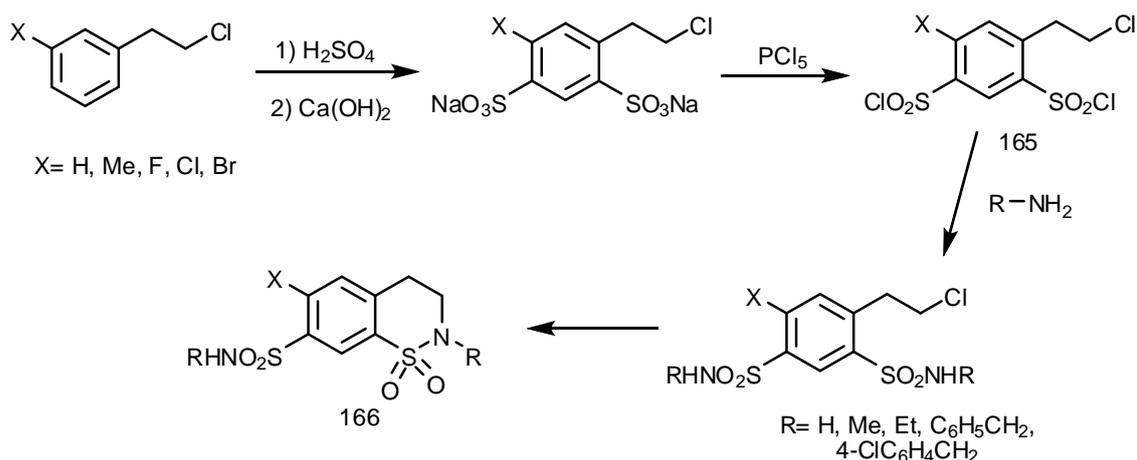
A comienzos de los años 70, Catsoulacos reportó en varios artículos la síntesis de 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-1,2-benzotiazin-3(2*H*)-onas 1,1-dióxido 2 sustituidas (164) por la siguiente vía de reacción: clorosulfonación del 3,4-dimetoxifenilacetato de etilo para formar el cloruro de sulfonilo 163 que luego se convirtió en la correspondiente sulfonamida, la que fue deshidratada utilizando  $\text{PCl}_5$  o calor. <sup>(175-178)</sup>



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

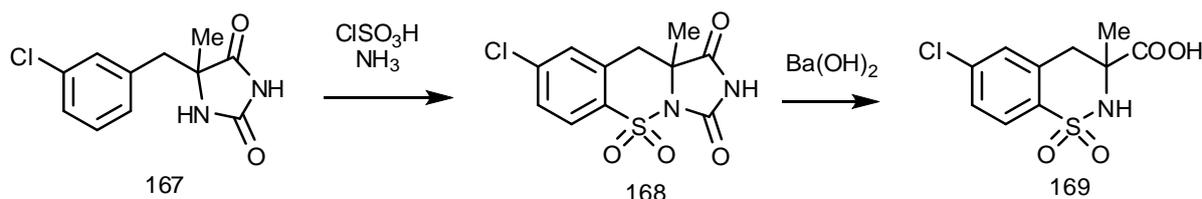
Esquema 71

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



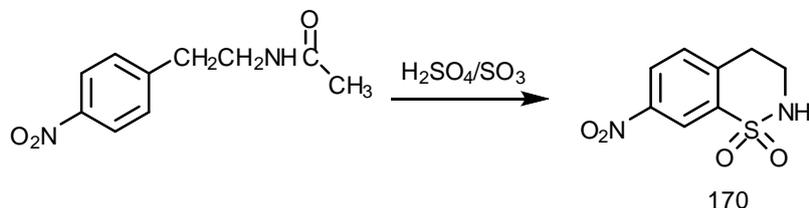
Esquema 72

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



Esquema 73

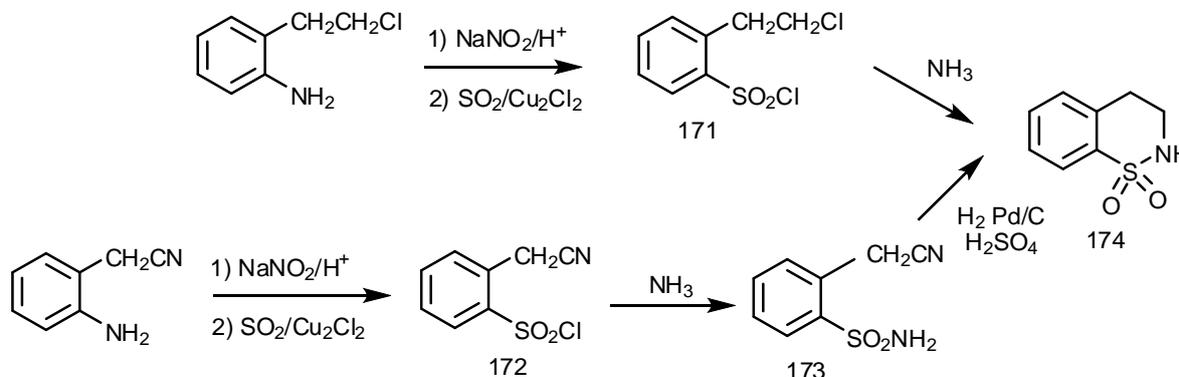
Siguiendo los resultados de este trabajo, Zenno y Mizutani<sup>(181)</sup> sintetizaron la sultama 170 haciendo reaccionar *N*-(4-nitrofenil)etil)acetamida con ácido sulfúrico fumante para obtener la 3,4-dihidro-7-nitro-2*H*-1,2-benzotiazina 1,1-dióxido con pérdida del grupo acetilo con buenos rendimientos.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



Esquema 74

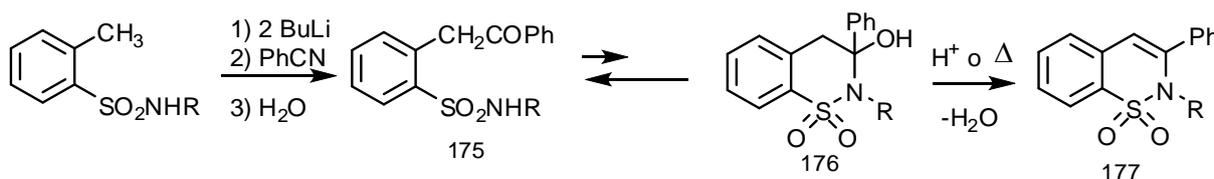
Sianesi y colaboradores<sup>(182)</sup> utilizaron 2-(2-cloroetil)anilina u *o*-aminofenilacetnitrilo como materias primas para la preparación de 3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazina 1,1-dióxido. La diazotación del grupo amino de estas anilinas seguida

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



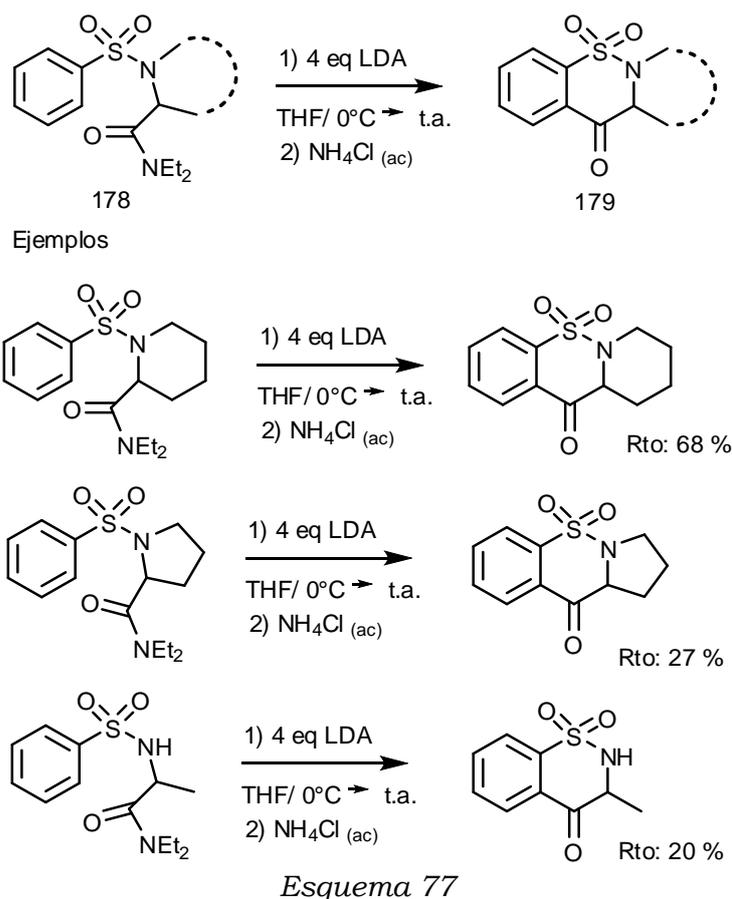
Esquema 75

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

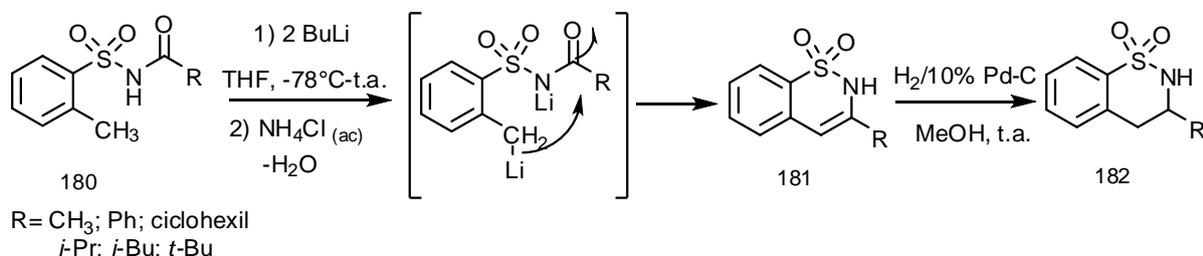


Esquema 76

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



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

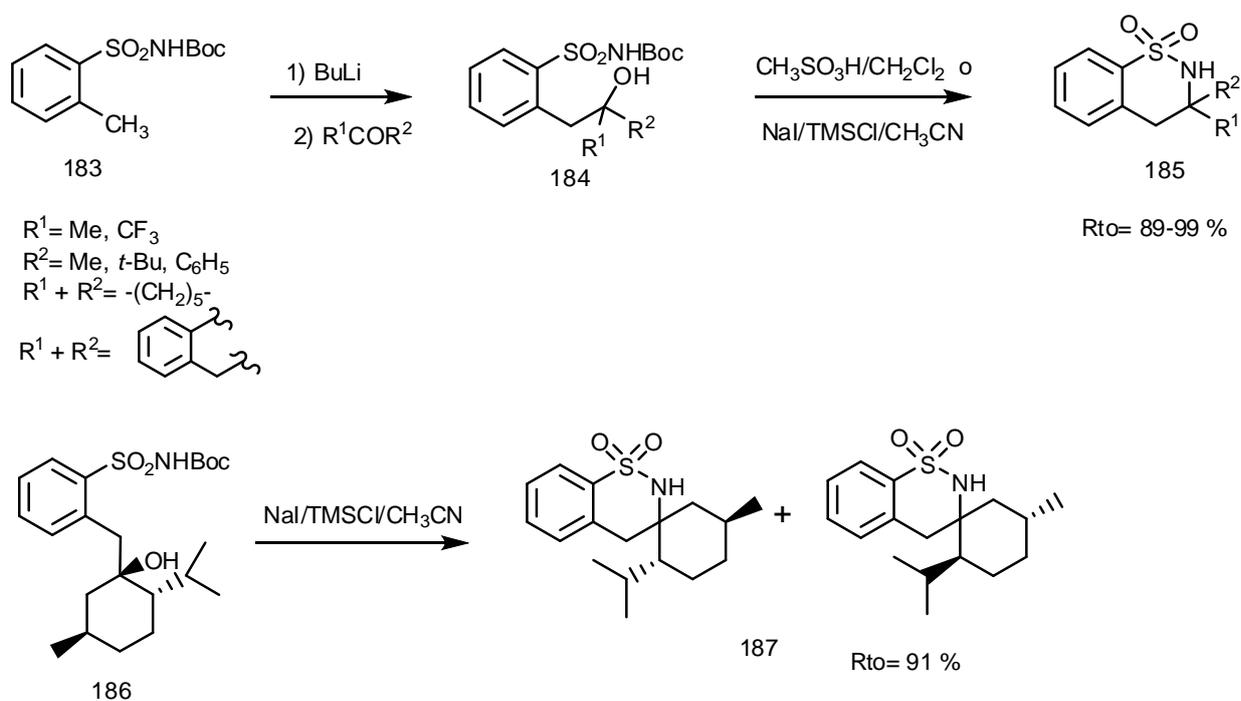


Esquema 78

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

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

En el año 2000, Takeuchi y colaboradores también desarrollaron un método para la preparación de espiro benzosultamas de 6 miembros disustituidas en posición 3. (186) La *o*-metil litiación de *N*-Boc-*o*-toluensulfonamidas (183) seguida de reacción con una variedad de cetonas produjo carbinol sulfonamidas (184), las que fueron cicladas con  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o  $\text{NaI}/\text{TMSCl}/\text{CH}_3\text{CN}$  para generar 1,2-benzotiazinas 1,1-dióxido 3,3-disustituidas (185). Con el método que utiliza  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la carbinol sulfonamida sufrió una serie de procesos consecutivos, incluyendo una rápida deshidratación, lenta remoción del grupo protector Boc y luego adición catalizada por ácido para formar la benzosultama con buenos rendimientos. Cuando este procedimiento se llevó a cabo con la carbinol sulfonamida con impedimento estérico 186 se produjo una mezcla de diastereómeros con un rendimiento bajo (35 %). Cuando se utilizó el método  $\text{NaI}/\text{TMSCl}/\text{CH}_3\text{CN}$  para esta sulfonamida impedida, la ciclización proporcionó las espiro sultamas diastereómeras 187 con una proporción 5,5:1 y un 91 % de rendimiento; mientras que el resto de los sustratos proporcionaron las sultamas 185 con muy buenos rendimientos.

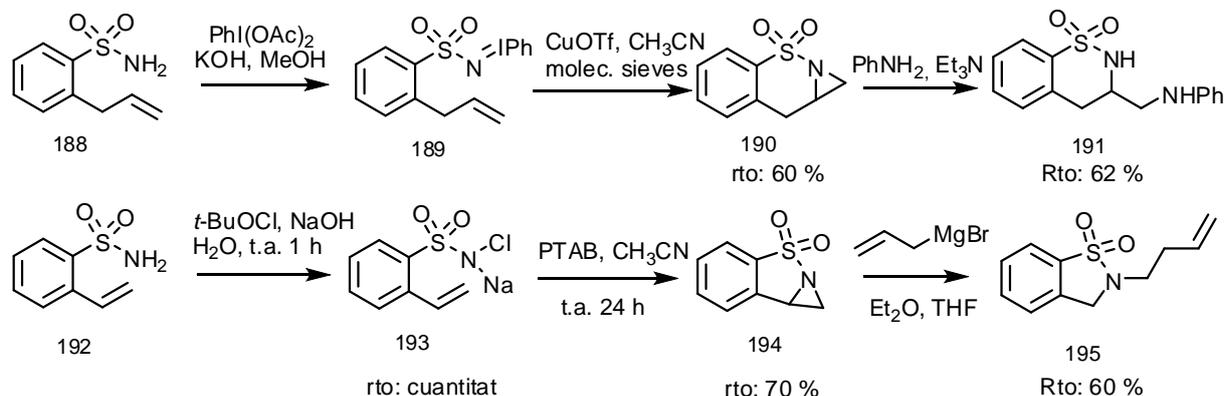


Esquema 79

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

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

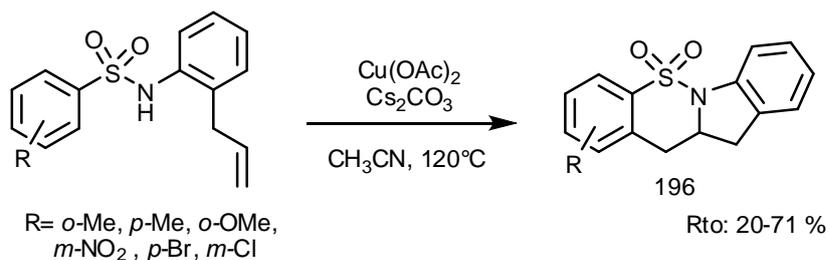
Las aziridinas reaccionaron posteriormente con varios nucleófilos para dar las correspondientes sultamas (191, 195).



Esquema 80

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

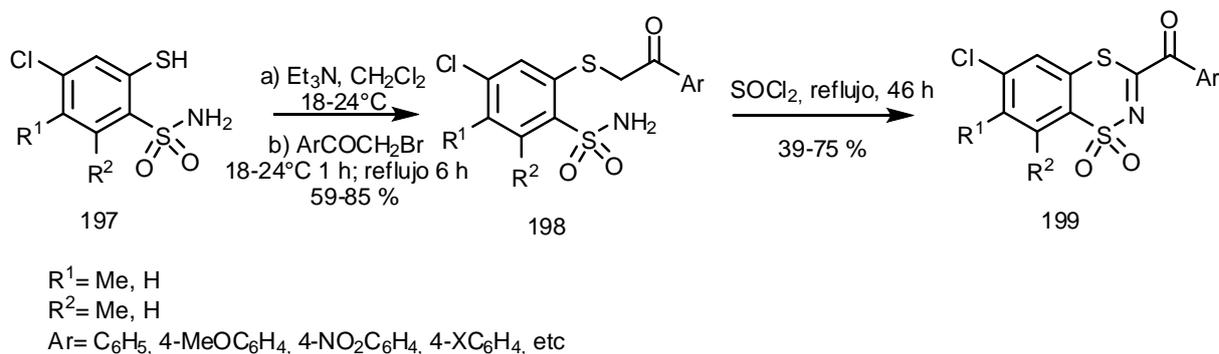
La ciclización de sulfonamidas catalizada por acetato cúprico también ha sido desarrollada por el grupo Chemler en el año 2004 <sup>(189)</sup> donde se sintetizaron sultamas tetracíclicas *vía* ciclización oxidativa promovida por  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  en presencia de base. Los mayores rendimientos fueron obtenidos llevando a cabo la reacción a temperaturas elevadas ( $120^\circ\text{C}$ ) y alta presión en solventes polares apróticos como el  $\text{CH}_3\text{CN}$  y  $\text{DMSO}$ . Las correspondientes sultamas (196) fueron obtenidas con buenos rendimientos (69-71 %). Se utilizaron una variedad de *N*-arilsulfonil-*o*-alilanilinas sustituidas en posición *para*- y *meta*- al anillo del grupo sulfonilo para evaluar el alcance de la reacción. Se encontró que los rendimientos y la selectividad de los productos obtenidos fueron dependientes del sustituyente presente en el anillo aromático. Los grupos donores de electrones ( $\text{Me}$ ,  $\text{OMe}$ ) en posición *para* al grupo sulfonamido produjeron sultamas con rendimientos buenos a moderados (43-73 %) mientras que las sulfonamidas *meta*-sustituidas dieron por resultado una mezcla de productos regioisoméricos predominando la ciclización a la posición *para* al sustituyente.



Esquema 81

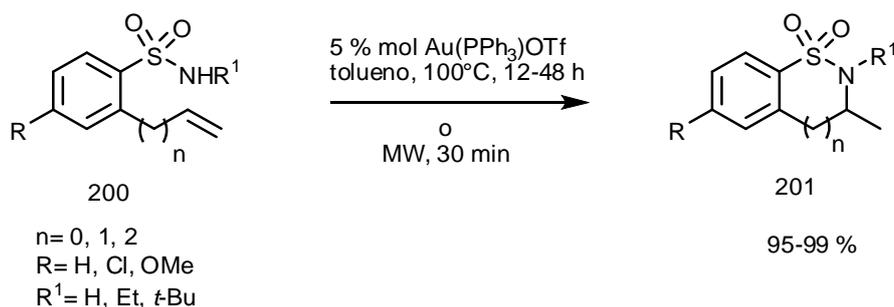
Cuando se utilizó la *m*-nitro sulfonamida, el producto obtenido fue exclusivamente el producto ciclado en posición *orto* al grupo nitro con bajo rendimiento (25 %) excepto cuando se utilizó DMSO donde el rendimiento fue superior (54 %). El estudio de esta reacción se extendió a otros sistemas *N*-sulfonil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

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



Esquema 82

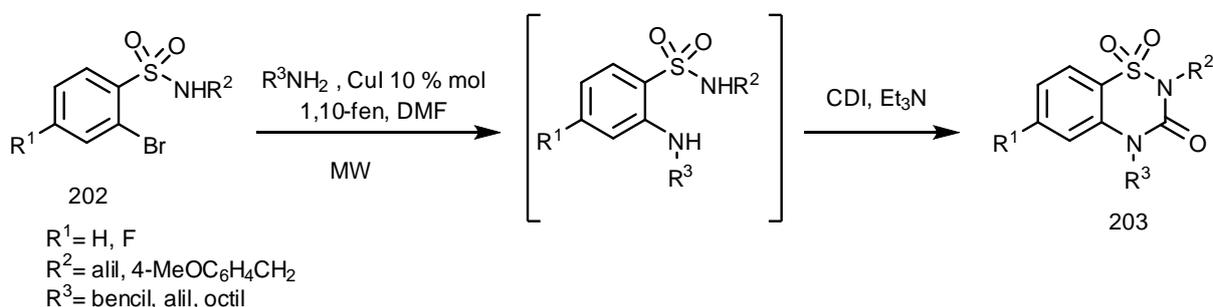
En 2006, Che y otros <sup>(191)</sup> sintetizaron benzosultamas de 5, 6 y 7 miembros (201) por cicloisomerización de alquenos terminales (200) utilizando un complejo de triflatotriphenilfosfina-oro (I) (Au(PPh<sub>3</sub>)OTf) como catalizador con rendimientos casi cuantitativos. Las reacciones fueron llevadas a cabo en tolueno con calentamiento convencional como así también empleando radiación de microondas.



Esquema 83

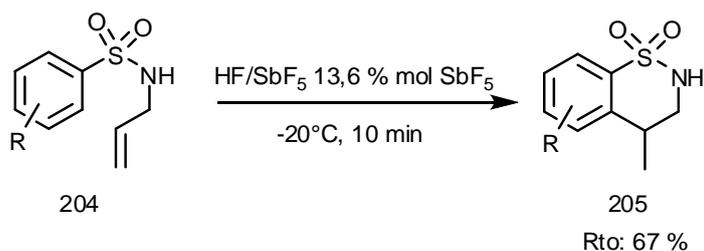
En 2009, se reportó una preparación de 1,2,4-benzotiadiazin-3-ona 1,1-dióxido empleando un proceso *one-pot* de dos pasos. <sup>(192)</sup> En el primer paso se produce una *N*-arilación catalizada por Cu de 2-bromobencensulfonamidas (202) con diversas aminas primarias para generar las correspondientes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

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



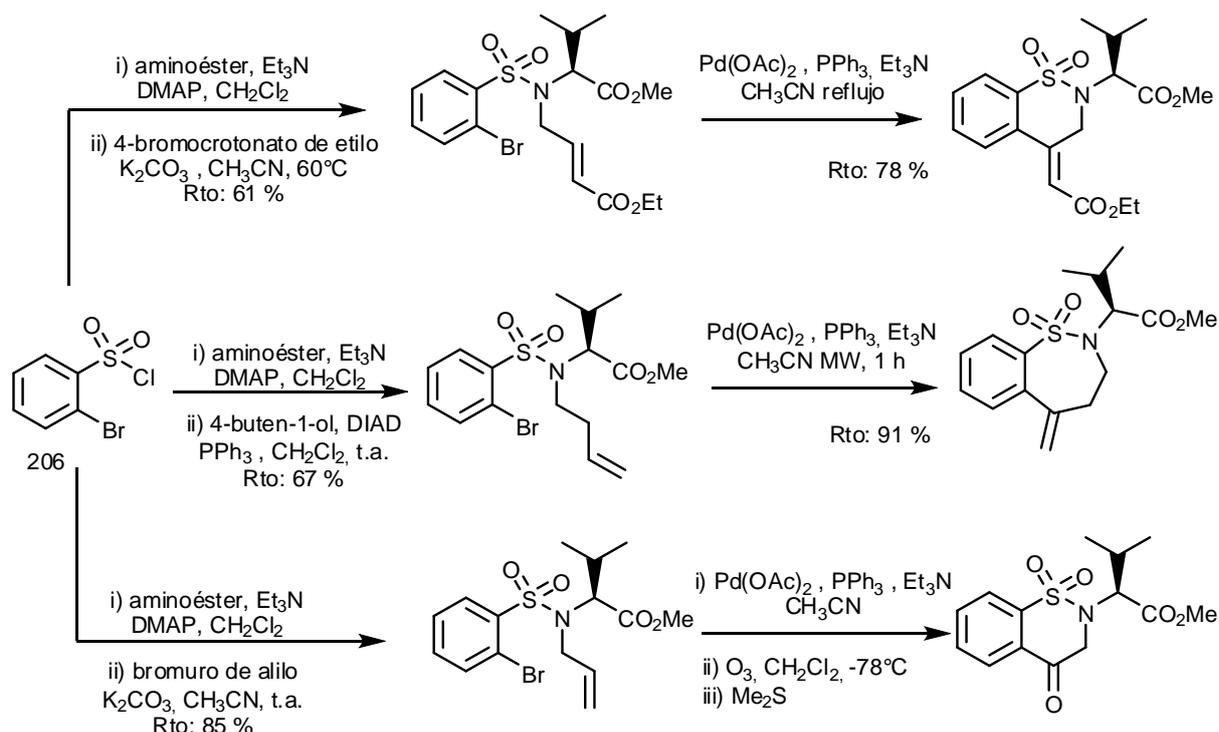
Esquema 84

En una comunicación reciente, Liu y otros describieron la síntesis de benzosultamas del tipo 205 a partir de *N*-alilbencensulfonamidas (204) en medio superácido de HF/SbF<sub>5</sub>.<sup>(193)</sup> La reacción comprende una sustitución electrofílica aromática intramolecular. También reportaron la síntesis de 4-aminobenzosultamas utilizando esta misma metodología.<sup>(194)</sup>



Esquema 85

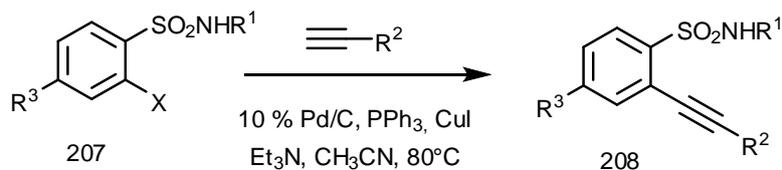
Hanson y colaboradores estudiaron en 2009 la síntesis de 1,2-benzotiazinas 1,1-dióxido y 1,2-benzotiazepinas 1,1-dióxido mediante una reacción de Heck intramolecular a partir de cloruros de 2-bromobencensulfonilo (206).<sup>(136)</sup> En esta síntesis el cloruro de ácido se hace reaccionar con un aminoéster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



Esquema 86

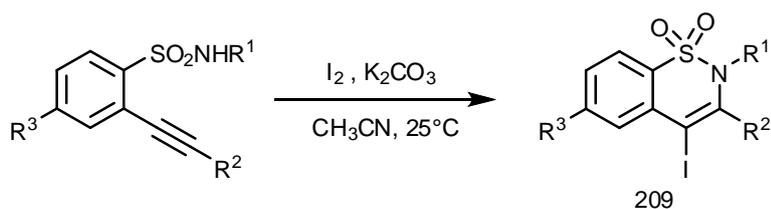
Una síntesis de iodobenzotiazinas de dos pasos fue desarrollada por Barange y colaboradores en 2007 a partir de *o*-halobencensulfonamidas (207).<sup>(195)</sup> El proceso involucra (i) acoplamiento de Sonogashira de las *o*-halobencensulfonamidas con alquinos terminales y (ii) iodociclización. En vías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

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

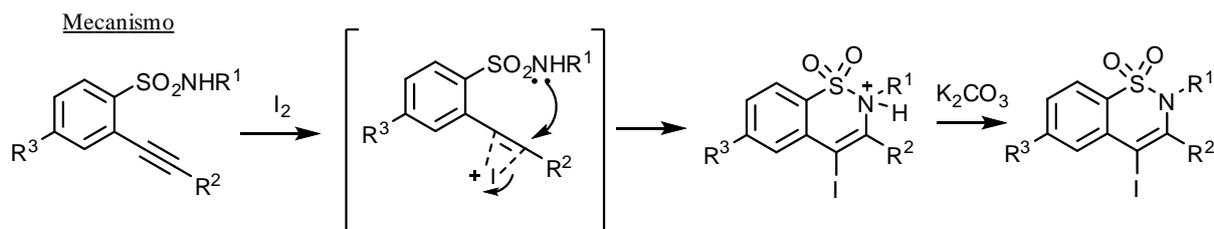


Rto: 85-97 %

R<sup>1</sup>= Me, Et  
 R<sup>2</sup>= pentil, hexil, fenil, butil,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-OH; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Cl; 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, etc  
 X= Br, I  
 R<sup>3</sup>= H, Me, Et, OMe



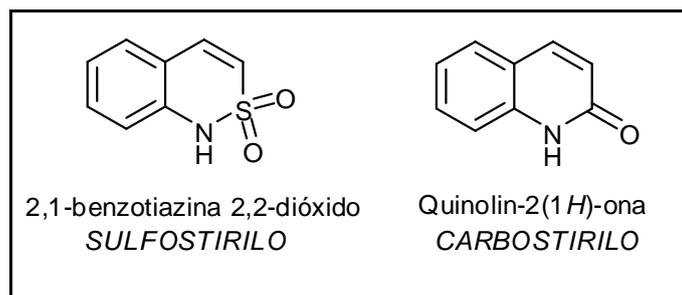
Rto: 62-87 %



Esquema 87

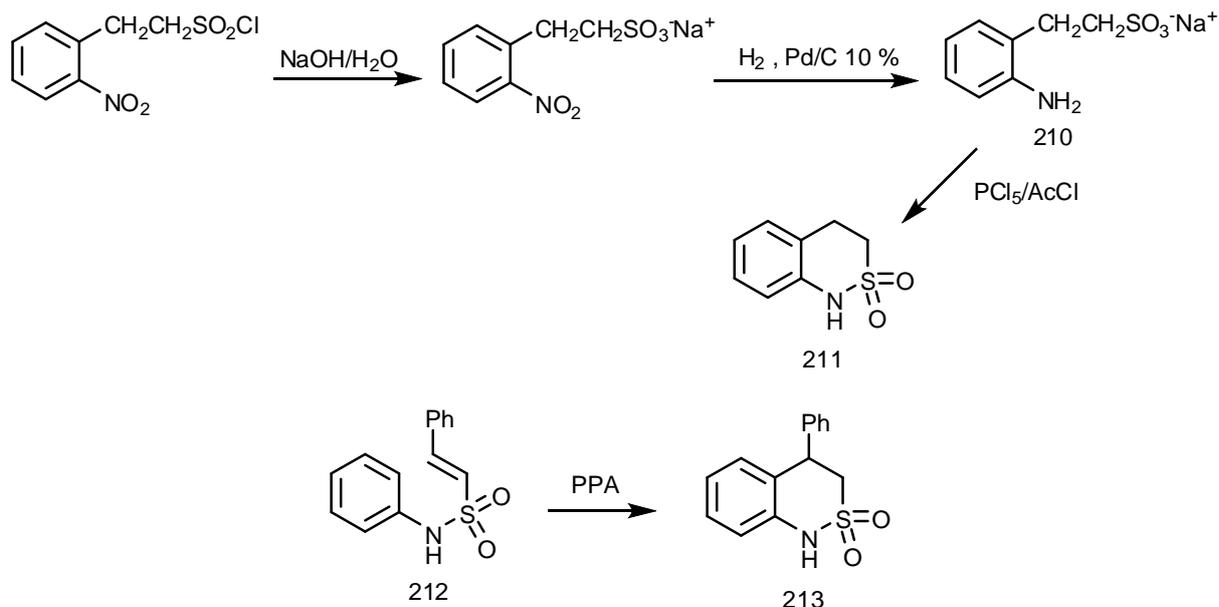
### 2,1-Benzotiazinas 2,2-dióxido

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



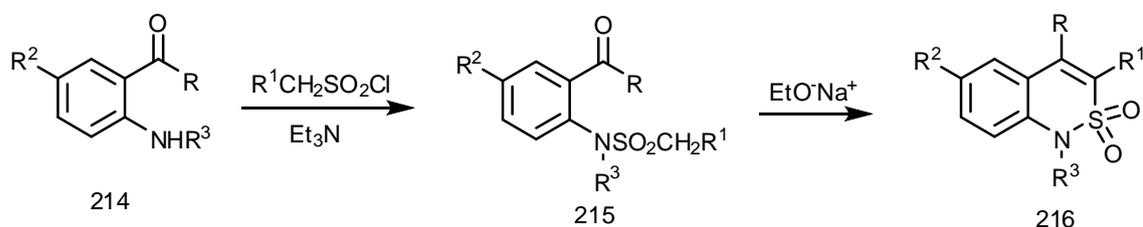
Esquema 88

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



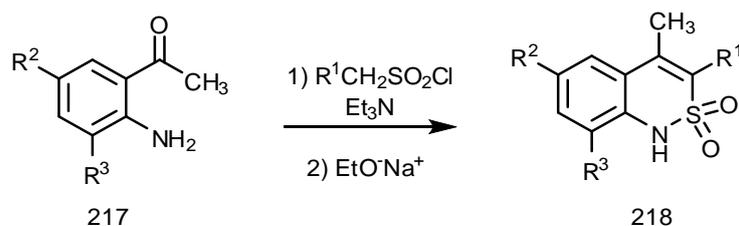
Esquema 89

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



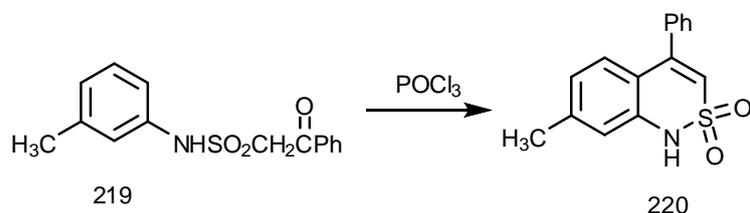
Esquema 90

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



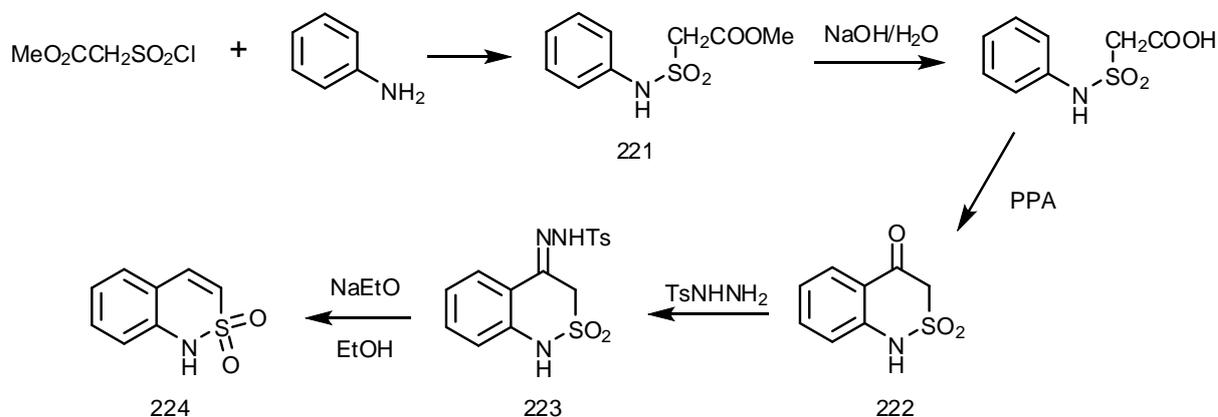
Esquema 91

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

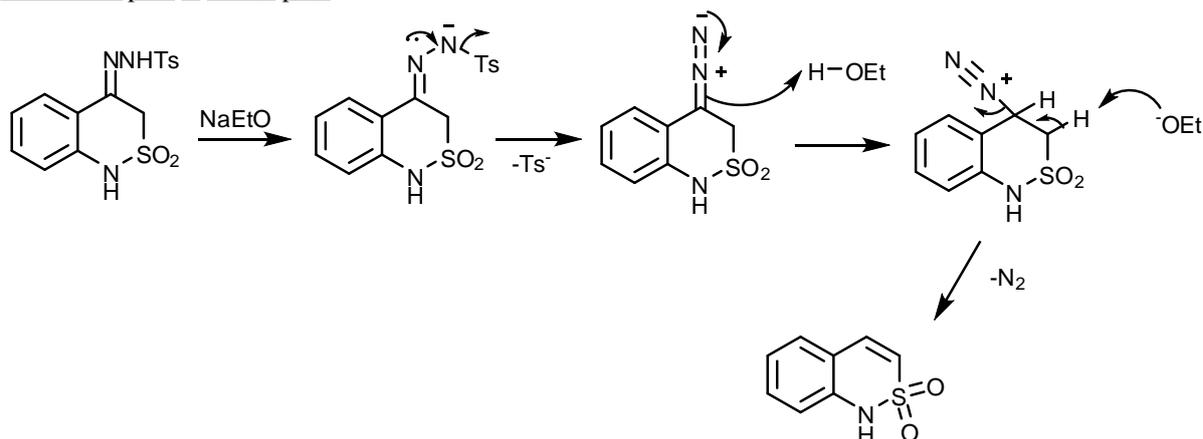


Esquema 92

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

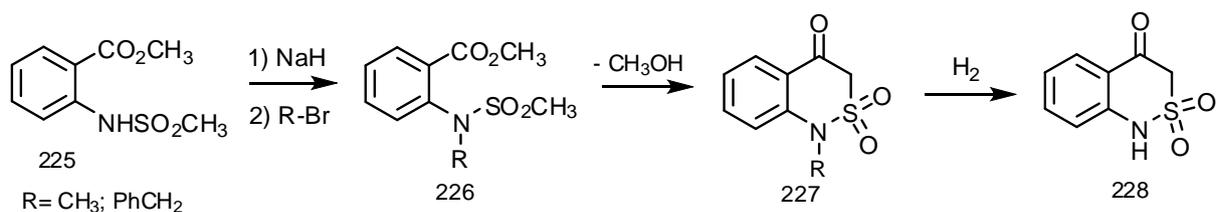


Mecanismo para el último paso



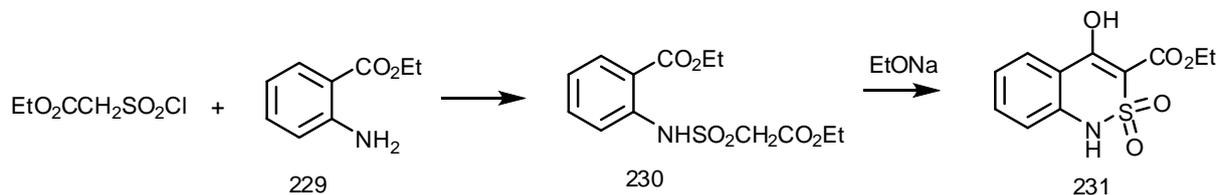
Esquema 93

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



Esquema 94

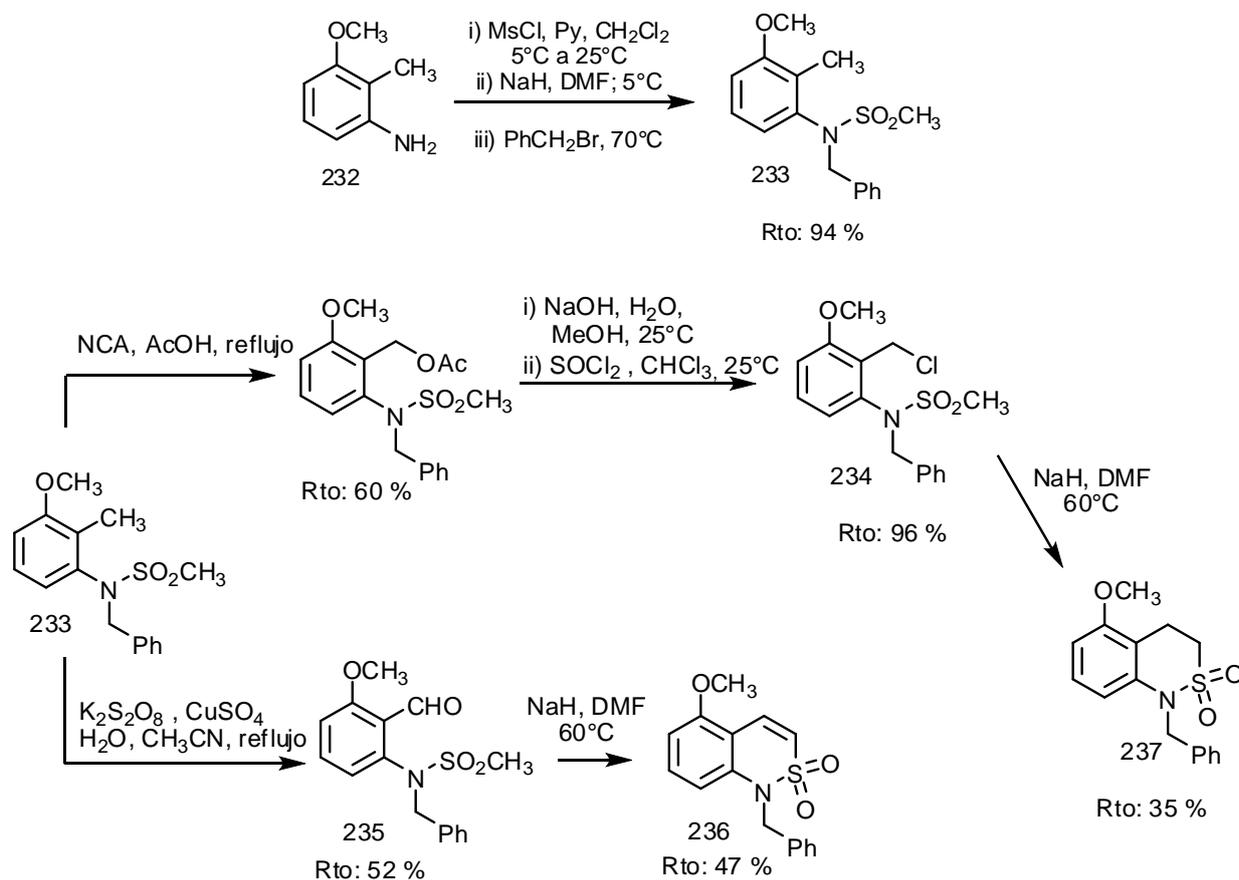
Nakanishi y Kobayashi <sup>(205)</sup> prepararon de forma similar 3-etoxicarbonil-4-hidroxi-1*H*-2,1-benzotiazina 2,2-dióxido haciendo reaccionar antranilato de etilo (229) con clorosulfonilacetato de etilo para proporcionar la correspondiente sulfonamida (230) que finalmente cicla en presencia de base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



Esquema 95

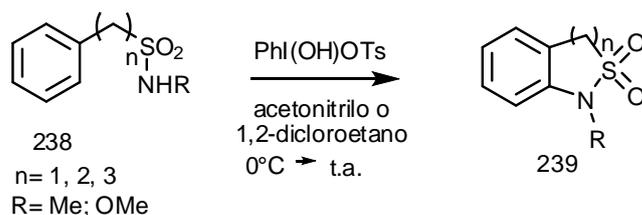
En 1994, Blondet y Pascal sintetizaron *N*-bencil-5-metoxi-1*H*-2,1-benzotiazina 2,2-dióxido (236) y *N*-bencil-5-metoxi-3,4-dihidro-1*H*-2,1-benzotiazina 2,2-dióxido (237) a partir de 2-metil-3-metoxianilina en un proceso que consta de 3 y 4 pasos de reacción respectivamente. <sup>(206)</sup> La ruta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

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



Esquema 96

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



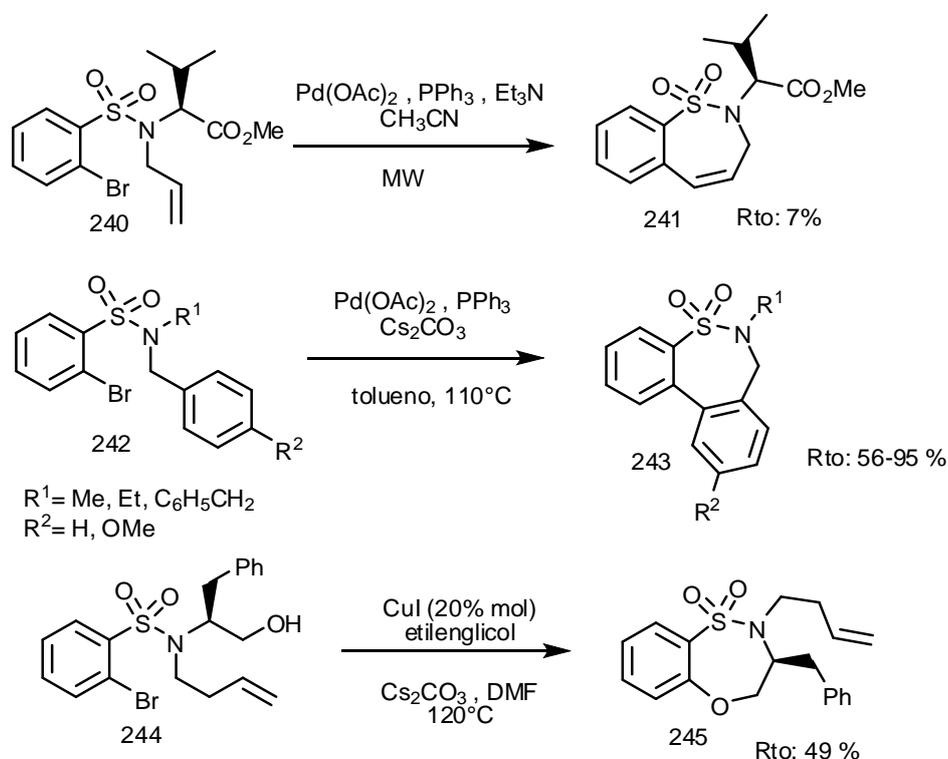
Esquema 97

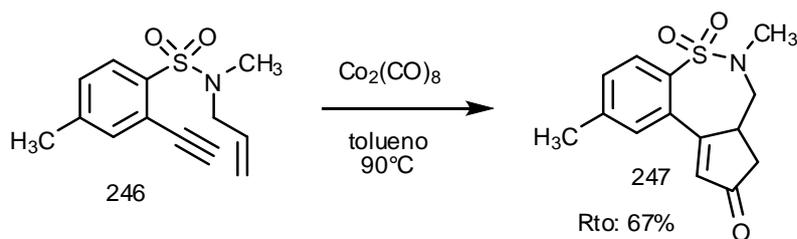
### 2.2.2.3. BENZOSULTAMAS DE 7 MIEMBROS

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

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

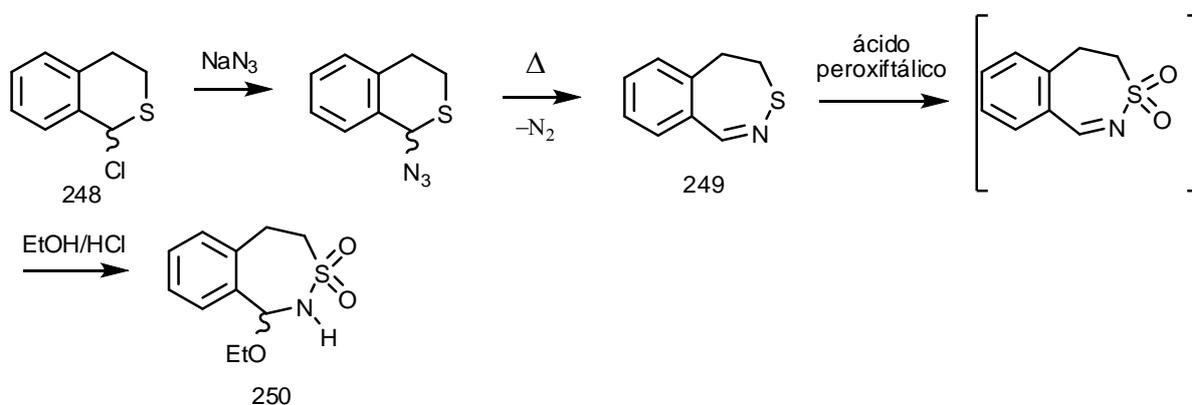
En este último trabajo también se menciona la síntesis de 2,3-dihidro-1,2-benzotiazepinas 1,1-dióxido (241) por reacción de *N*-alil-2-bromobencensulfonamida (240), así como la síntesis de dibenzotiazepinas 243 por *C*-arilación directa intramolecular de *N*-bencil-2-bromobencensulfonamidas (242) catalizada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





Esquema 98

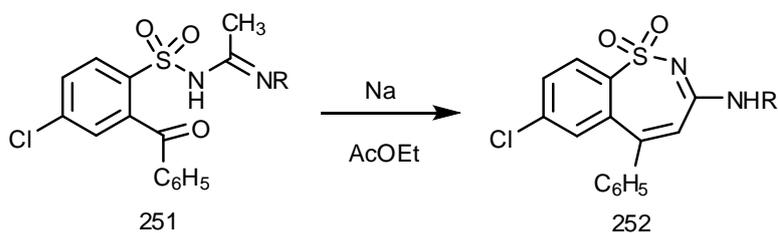
Bohme y Ziegler sintetizaron en 1974 <sup>(209)</sup> la 1-etoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzotiazepina 3,3-dióxido (250) por un camino que parte del 1-cloroisotiocromano (248) a través de una serie de reacciones que se muestran en el *Esquema 99*:



Esquema 99

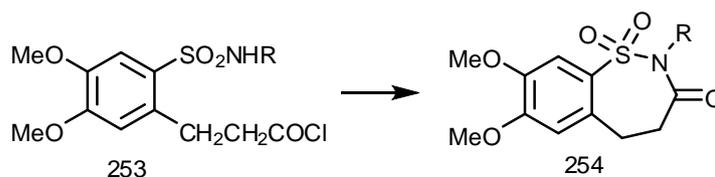
La 1,2-dihidro-3,2-benzotiazepina (249) fue oxidada y, sin aislar, el dióxido formado condujo al producto esperado con bajo rendimiento.

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



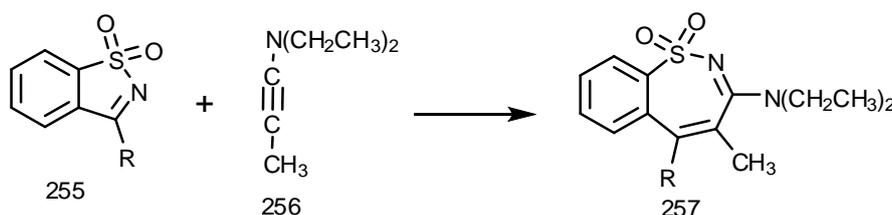
Esquema 100

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



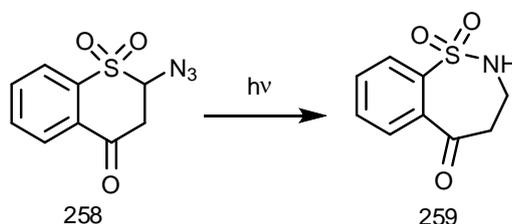
Esquema 101

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



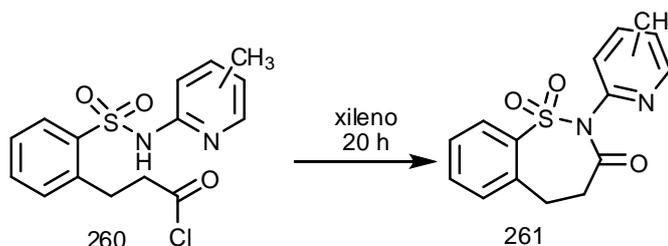
Esquema 102

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



Esquema 103

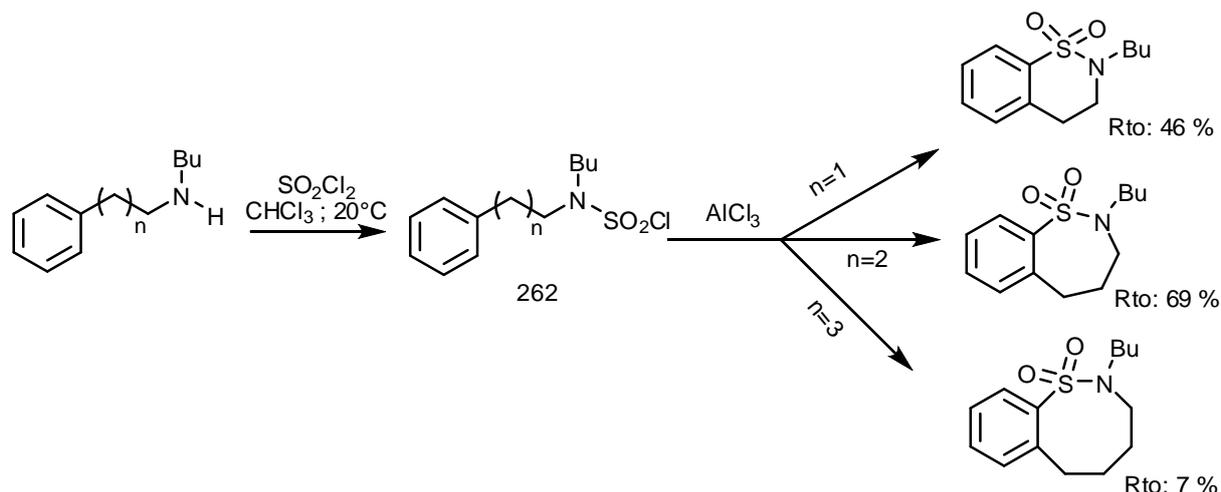
En 1980, Camoutsis y Catsoulacos <sup>(214)</sup> sintetizaron *N*-piridil-4,5-dihidro-1,2-benzotiazepin-3-onas 1,1-dióxido (261) por calentamiento del cloruro de ácido 260 en xileno anhidro a reflujo por 20 h con rendimientos de 42 % (R=3-CH<sub>3</sub>) y 71 % (R=5-CH<sub>3</sub>).



Esquema 104

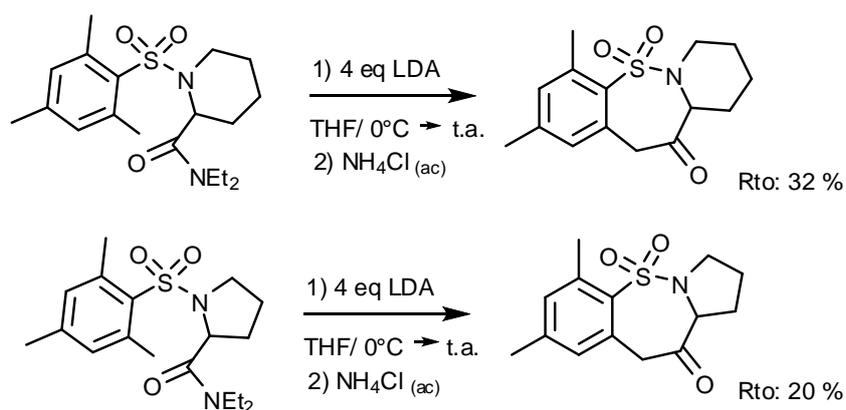
## Introducción

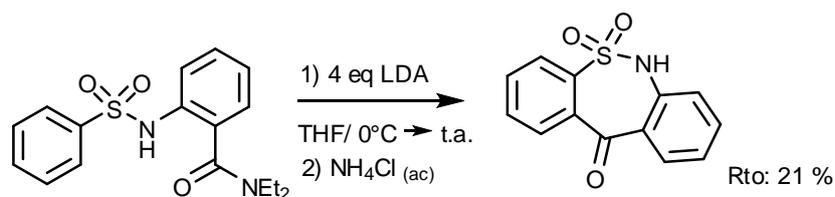
En el año 1992, Katritzky y colaboradores <sup>(94)</sup> reportaron la síntesis de benzosultamas de 6, 7 y 8 miembros *via* ciclización de Friedel y Crafts de cloruros de  $\omega$ -fenilalcanosulfamoilo (262) utilizando  $\text{AlCl}_3$  en nitrobenceno. Por tratamiento de las correspondientes *N*-alquil-*N*-butilaminas con cloruro de sulfurilo en cloroformo a  $20^\circ\text{C}$  se obtuvieron los respectivos cloruros de sulfamoilo, los que se hicieron reaccionar con  $\text{AlCl}_3$  en nitrobenceno para proporcionar las sultamas con buenos rendimientos para el caso de la benzotiazepina (69 %) y bajos para el caso de la benzotiazocina (7 %).



Esquema 105

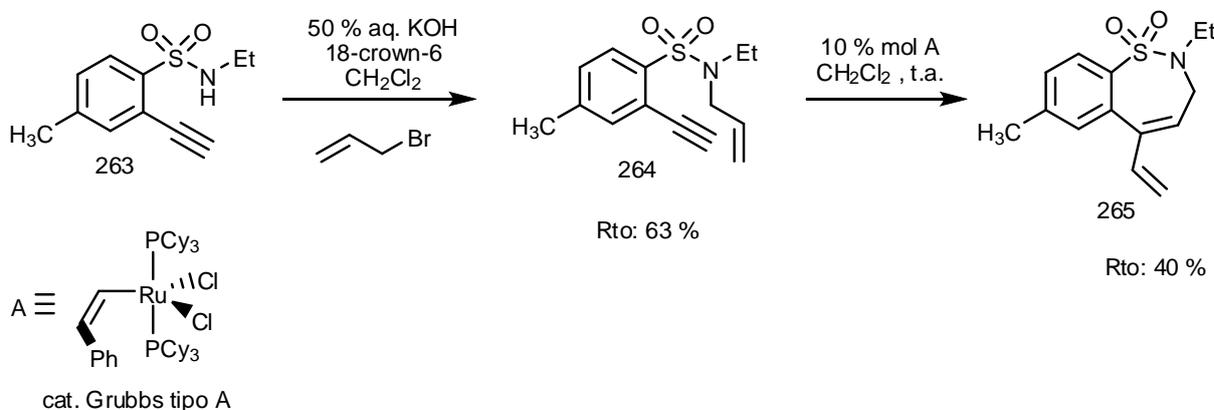
Snieckus, Bakker y colaboradores sintetizaron en 1997 benzotiazepinonas por un método que involucra una ciclización de un equivalente aniónico de Friedel-Crafts a partir de *N*-arilsulfonyl amino amidas. <sup>(183)</sup> Estos ejemplos se muestran en el *Esquema 106*. Las amino amidas fueron tratadas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





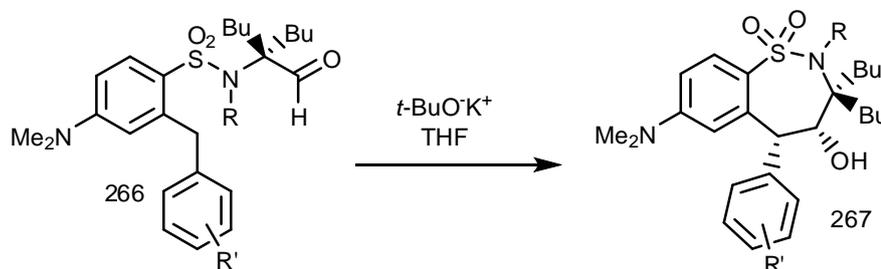
Esquema 106

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



Esquema 107

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



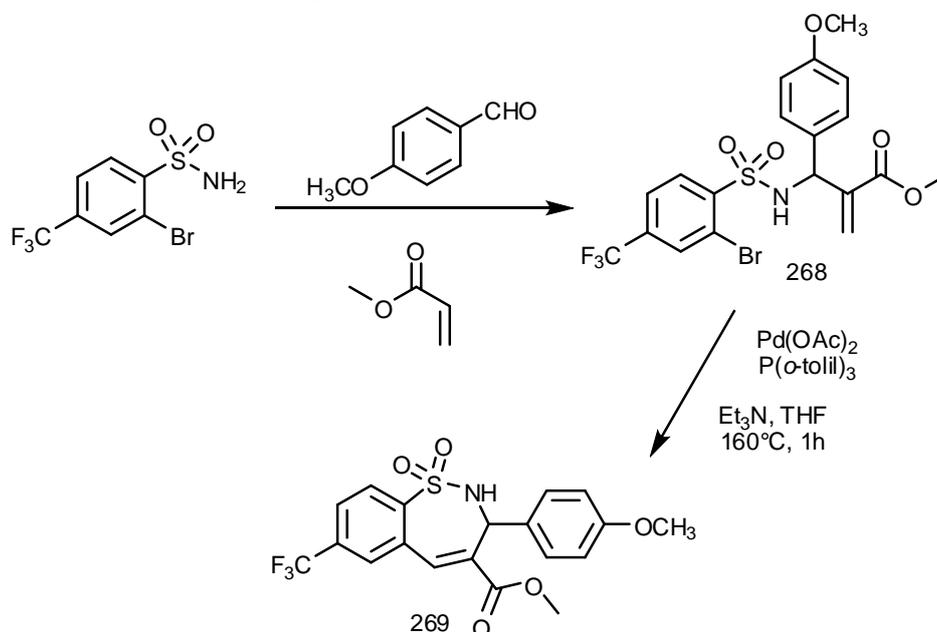
R = H, Me, CH<sub>2</sub>Ph

R' = 3-NO<sub>2</sub>; 3-NH<sub>2</sub>; 3-OMe; 4-OMe;

4-OH; 3-(NHCOCH<sub>2</sub>Cl); 3-(NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Et<sub>3</sub>)Br<sup>-</sup>; etc

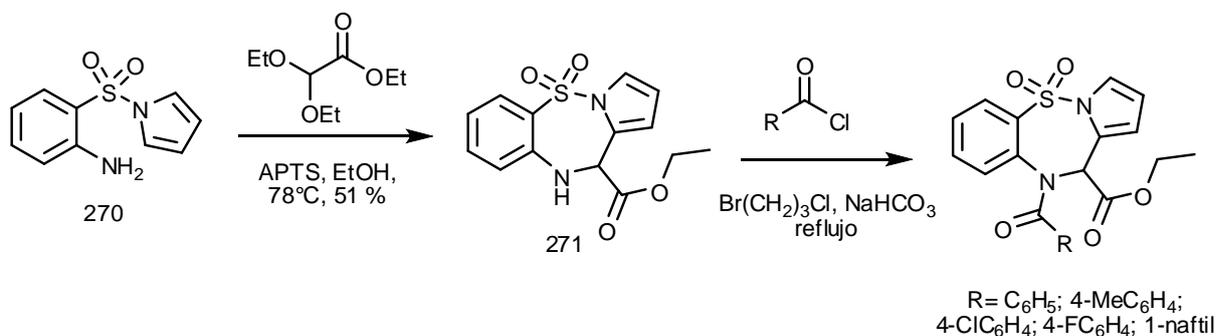
Esquema 108

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



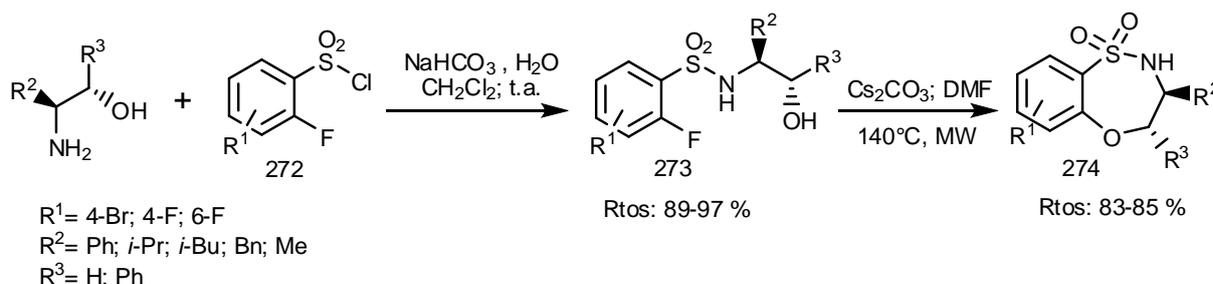
Esquema 109

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



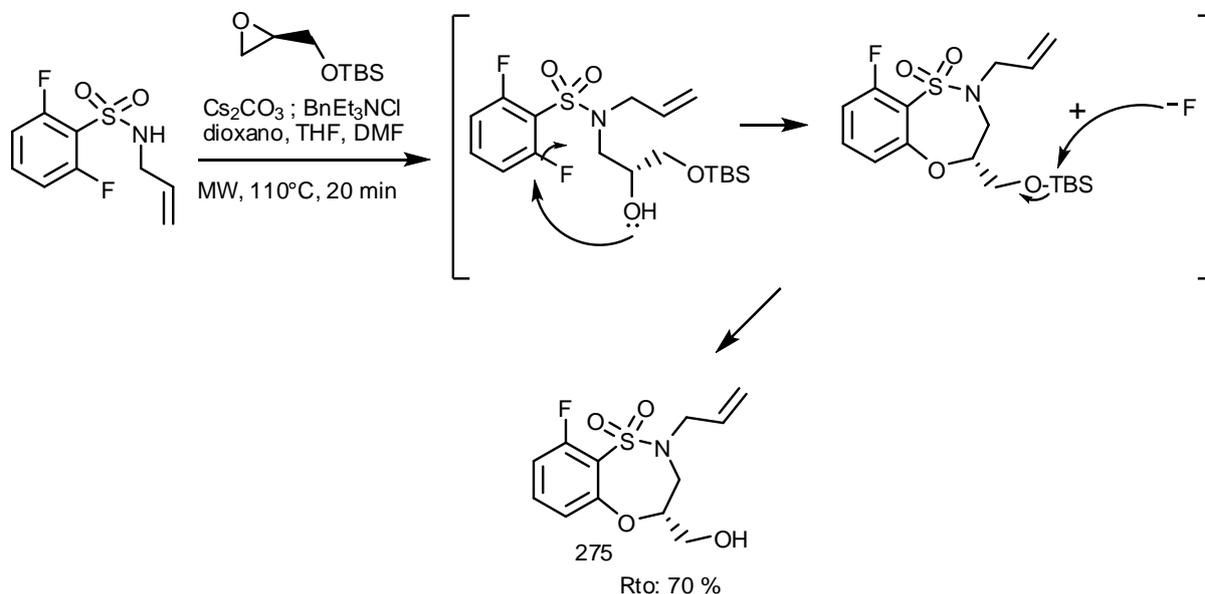
Esquema 110

Recientemente, Hanson, Organ y colaboradores estudiaron la síntesis de 1,5,2-benzotiazepinas 1,1-dióxido quirales por una ruta de *O*-arilación intramolecular en una SNA. <sup>(216)</sup> La adición de cloruros de 2-fluorbencensulfonilo (272) a 1,2-diamino alcoholes en un sistema bifásico de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O en presencia de NaHCO<sub>3</sub> produjo las β-hidroxi-2-fluorbencensulfonamidas 273 con excelentes rendimientos. Estos productos fueron luego sometidos a radiación de microondas a 140°C por 30 min en DMF en presencia de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para generar una variedad de benzotiazepinas 1,1-dióxido (274) con muy buenos rendimientos.



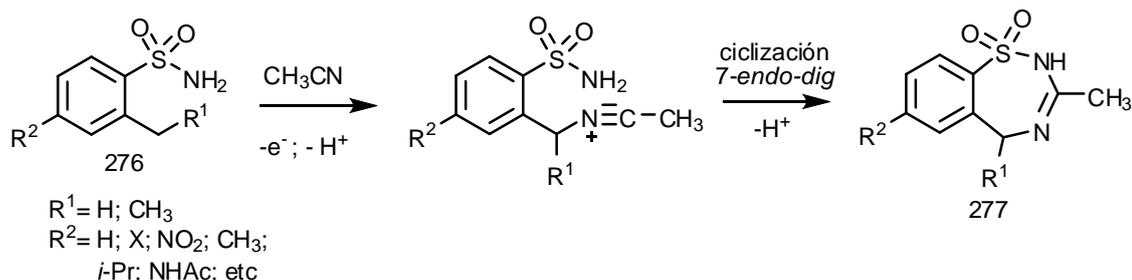
Esquema 111

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



Esquema 112

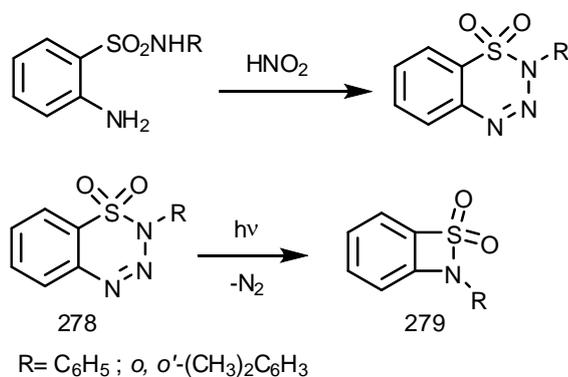
La electroquímica también se ha aplicado a la síntesis de sultamas en el año 1988 donde Palmisano y colaboradores <sup>(218)</sup> prepararon 3-metil-2,5-dihidro-1,2,4-benzotiadiazepinas 1,1-dióxido (277) por heterociclización electroquímica (oxidación) *one-pot* de *o*-toluensulfonamidas (276) utilizando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



Esquema 113

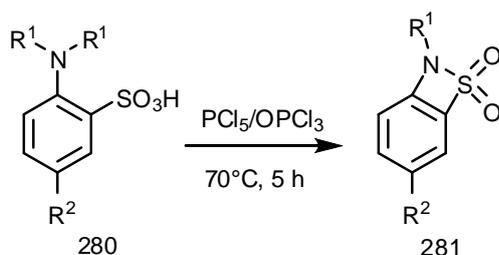
#### 2.2.2.4. OTRAS BENZOSULTAMAS

Las sultamas más pequeñas, las 1,2-benzotiazete 1,1-dióxidos (benzosultamas de 4 miembros) (279) fueron preparadas inicialmente por Burgess en 1971<sup>(219)</sup> por fotólisis de 2-aryl-2*H*-1,2,3,4-benzotriazina 1,1-dióxidos (278) con eliminación de  $\text{N}_2$ . El autor menciona la gran inestabilidad de estos compuestos aun a bajas temperaturas. La benzotriazina fue preparada por nitrosación de *o*-amino-*N*-arilbencensulfonamidas.



Esquema 114

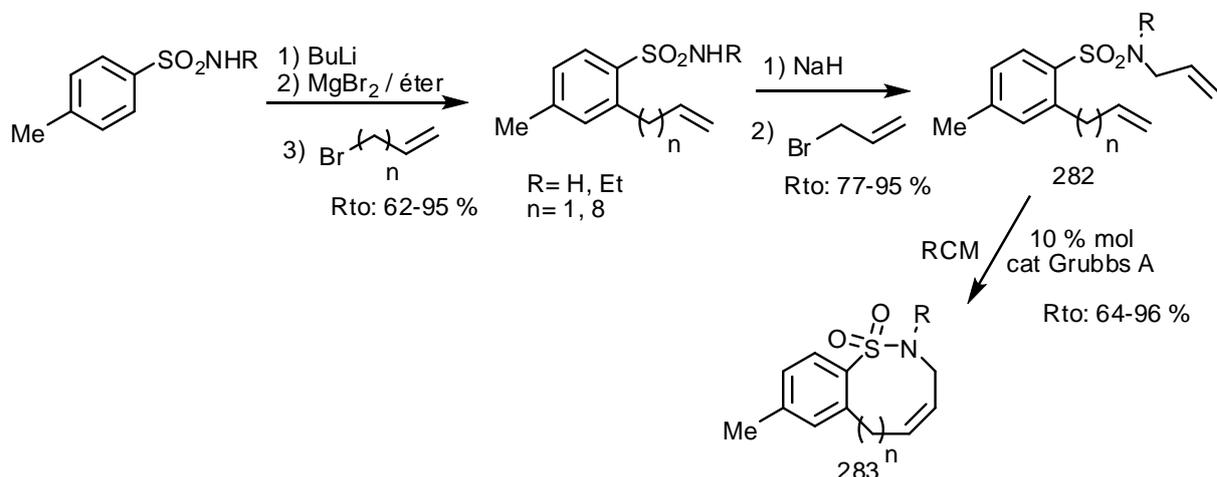
En 1998, Wu sintetizó estas benzosultamas por una ciclización demetilativa de ácidos 2-(dimetilamino)bencensulfónicos (280) promovida por la acción de reactivos clorantes.<sup>(220)</sup> Los benzotiazetes formados (281) resultaron ser, al igual que los análogos de Burgess, muy reactivos e inestables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

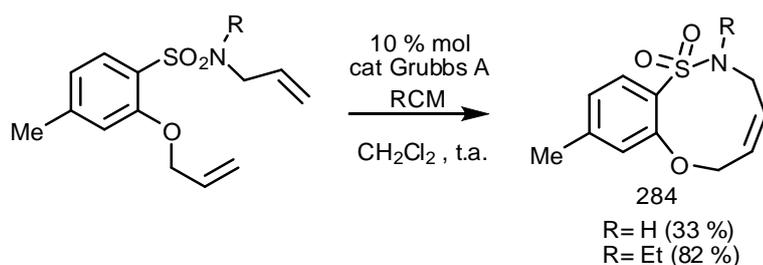


R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = H    Rto: 61 %  
 R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>    Rto: 49 %  
 R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>    Rto: 55 %

Esquema 115

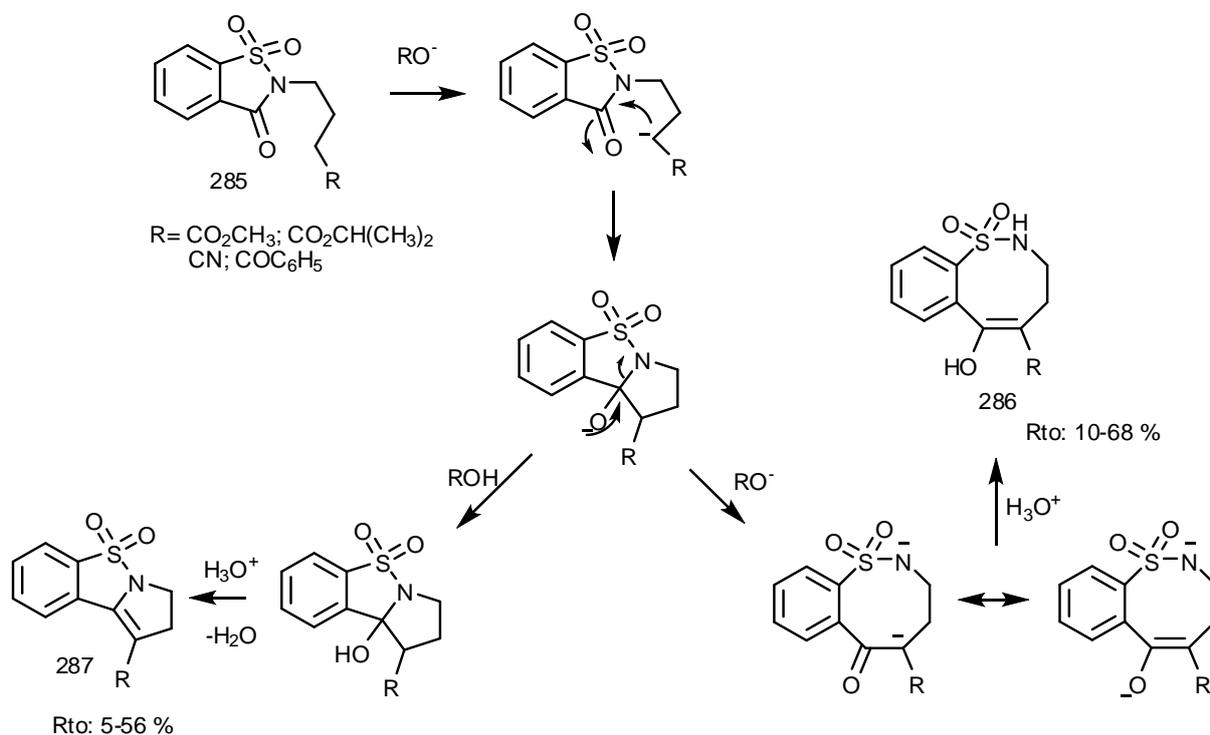
Con respecto a la síntesis de benzosultamas de mayor tamaño, Snieckus y colaboradores utilizaron la técnica combinada de *orto* metalación dirigida (DoM) y metátesis con cierre de anillo (RCM) para sintetizar benzosultamas con anillos de 8 o más miembros. <sup>(137)</sup> Sometieron *p*-toluensulfonamidas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





Esquema 116

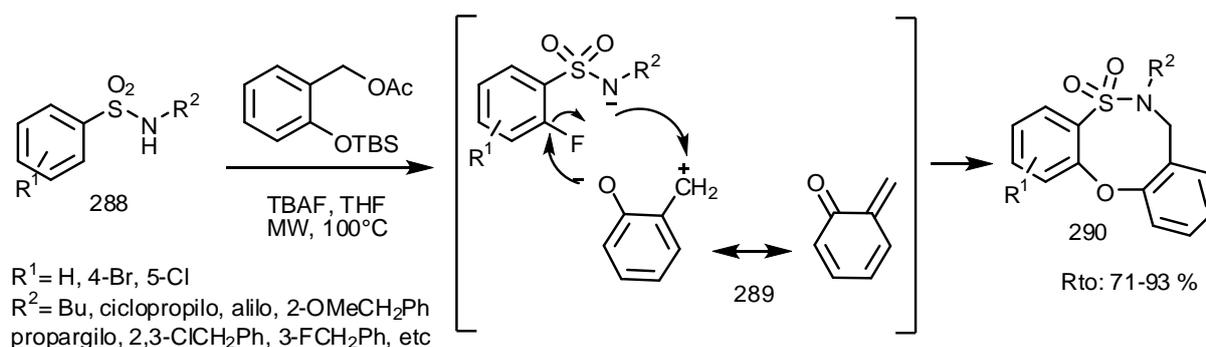
En 1995, Blanco y otros estudiaron la síntesis de 6-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-1,2-benzotiazocinas 1,1-dióxido 5-sustituidas (286) a partir de reacciones inducidas por alcóxidos de sacarinas *N*-sustituidas (derivados de ácido  $\gamma$ -(2-sacarin)-butanoico, (285).<sup>(221)</sup> Al tratar las sacarinas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



Esquema 117

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

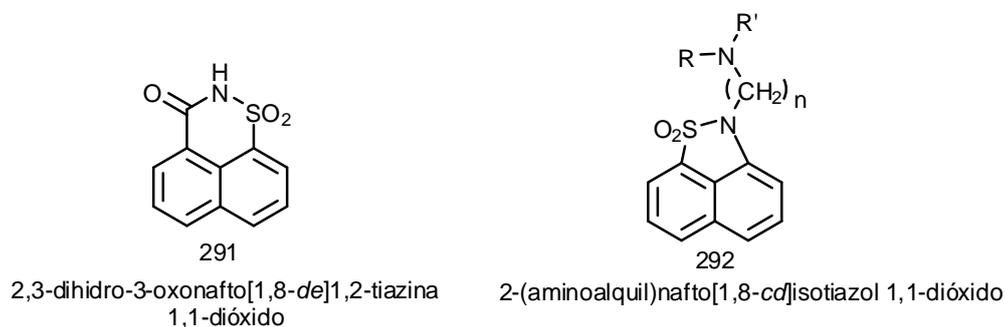
generación *in situ* de una metilenciclohexanona con estructura de *orto*-quinona. <sup>(222)</sup> El tratamiento de *o*-fluorbensensulfonamidas (288) con acetato de *o*-terbutildimetilsililoxibencilo en presencia de TBAF e irradiación de microondas produjo en primer lugar la estructura *o*-quinoide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



Esquema 118

### 2.2.3. SULTAMAS TRICÍCLICAS: NAFTOSULTAMAS

Las naftosultamas han sido en general muy poco desarrolladas y son escasos los ejemplos encontrados en literatura acerca de la síntesis de este tipo de compuestos con la excepción de la 2,3-dihidro-3-oxonafto[1,8-*de*]1,2-tiazina 1,1-dióxido (291) y la 2-(aminoalquil)nafto[1,8-*cd*]isotiazol 1,1-dióxido (292) que han sido estudiadas como antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT<sub>2</sub> <sup>(223-224)</sup> y 5-HT<sub>7</sub> <sup>(225)</sup>.

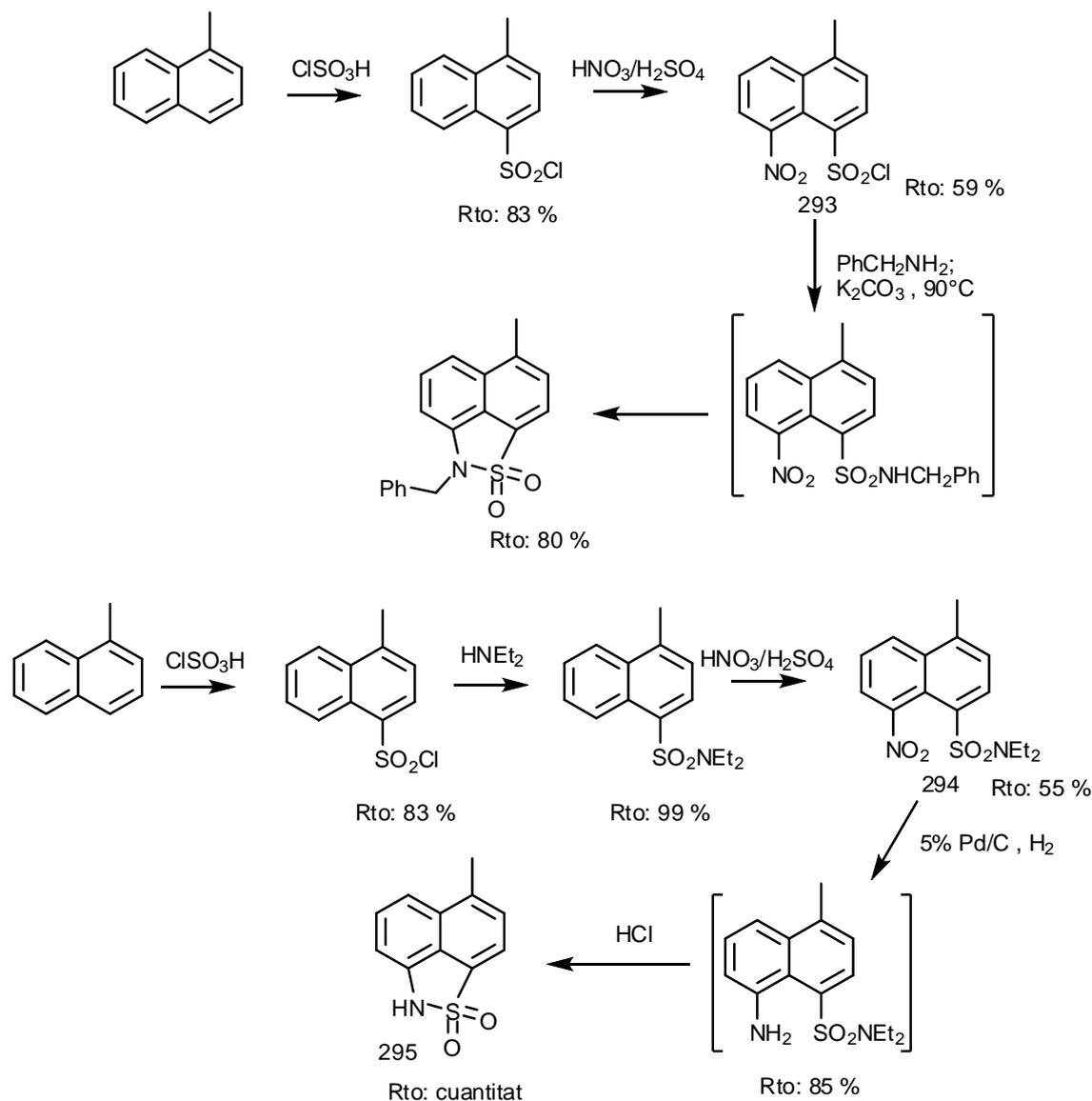


Kaufman y Zobel fueron los primeros en preparar la tiazina 292 en 1922. <sup>(226)</sup> Lombardino preparó esta sultama en 1971 <sup>(128)</sup> por un método ya expuesto en página 40 al igual que la síntesis más difundida de la sultama 291.

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

## Introducción

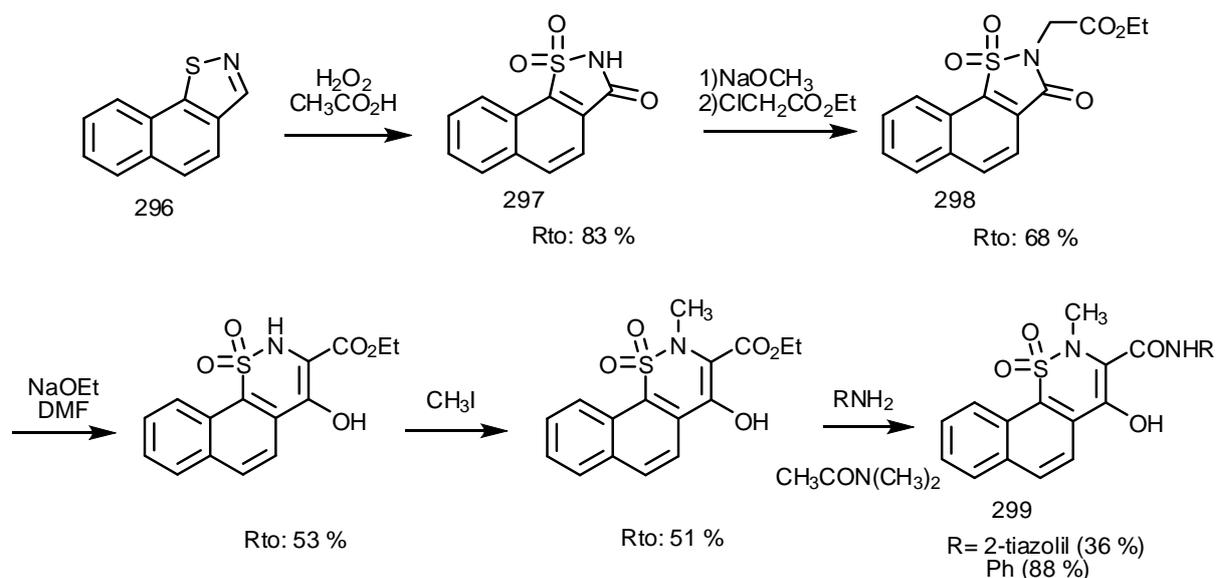
directa de amoníaco o bencilamina a cloruro de 4-metil-8-nitronaftalen-1-sulfonilo (293) para formar la correspondiente sulfonamida, que es ciclada en un paso posterior por calentamiento con carbonato de potasio. En una segunda ruta, la ciclización de la metilnitrosulfonamida (294) a la metilnaftosultama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



Esquema 119

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

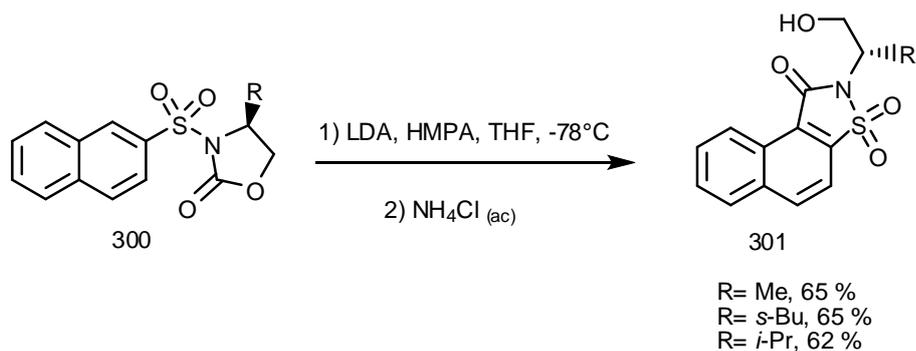
tipo oxicam. A su vez las 2,3-dihidro-3-oxonafto[2,1-*d*]isotiazolinas 1,1-dióxido (297) fueron sintetizadas a partir de la oxidación de nafto[2,1-*d*]isotiazol (296).



Esquema 120

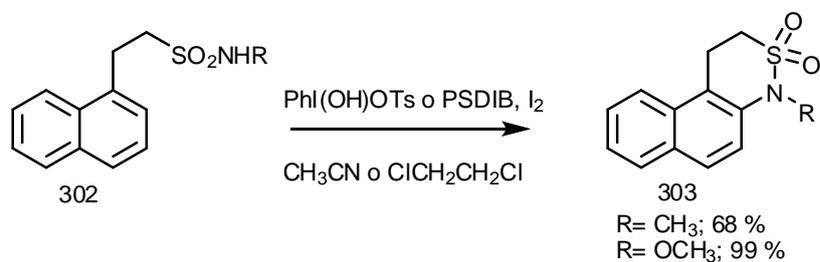
En una forma análoga, Trummlitz y colaboradores de los laboratorios Boehringer Ingelhem sintetizaron ese mismo tipo de naftosultamas en 1976. <sup>(229)</sup>

Aliyenne y colaboradores reportaron un método efectivo para preparar una naftosultama quiral derivada de la sacarina a partir de *N*-(arilsulfonil)-oxazolidin-2-onas. <sup>(230)</sup> La oxazolidinona 300 fue tratada con 2 equivalentes de LDA en THF anhidro y HMPA a  $-78^\circ\text{C}$  seguida de agregado de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  para obtener las naftoisotiazolinonas 1,1-dióxido (301) enantioméricamente puras con buenos rendimientos (62-65 %). La reacción ocurre por una *o*-litiación al C1 del grupo naftilo y posterior ataque nucleofílico al carbono carbonílico de la oxazolidinona con apertura de anillo. La adición de HMPA resultó ser esencial para el éxito de esta preparación. Sin HMPA, o aun siendo reemplazado por TMEDA, el proceso de ciclización no se pudo lograr. Además aunque la *orto*-litiación puede ocurrir en el C1 o C3 del anillo de naftaleno, la ciclización probó que la *o*-litiación fue regioselectiva y la desprotonación ocurrió exclusivamente en el C1.



Esquema 121

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



Esquema 122

## **2.3 RESINAS DE INTERCAMBIO CATIÓNICO MACRORETICULARES FUERTEMENTE ÁCIDAS**

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

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

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

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

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

**Cómo se fabrica una resina**

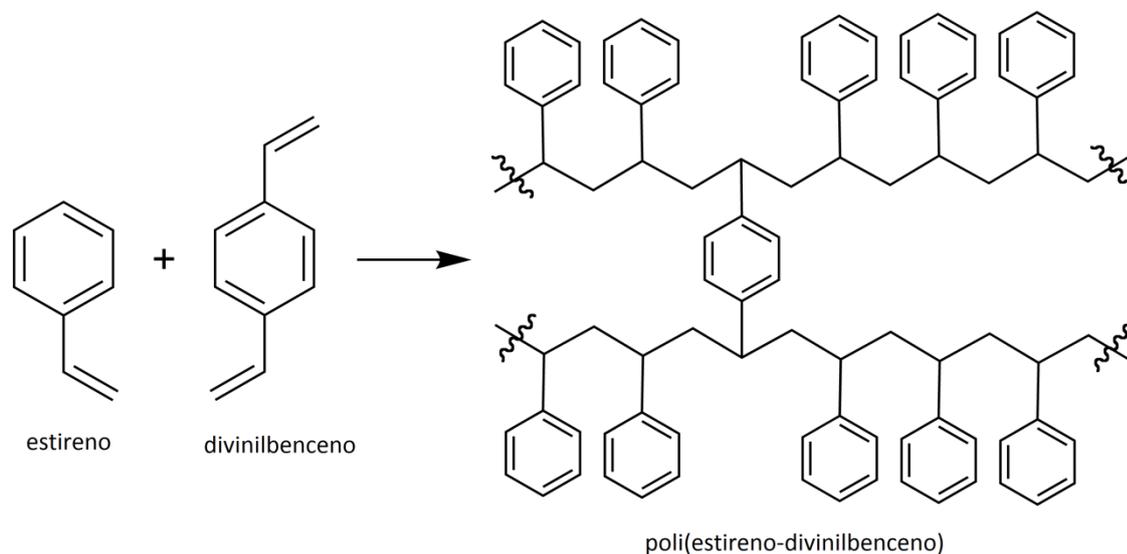
Antecedentes

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

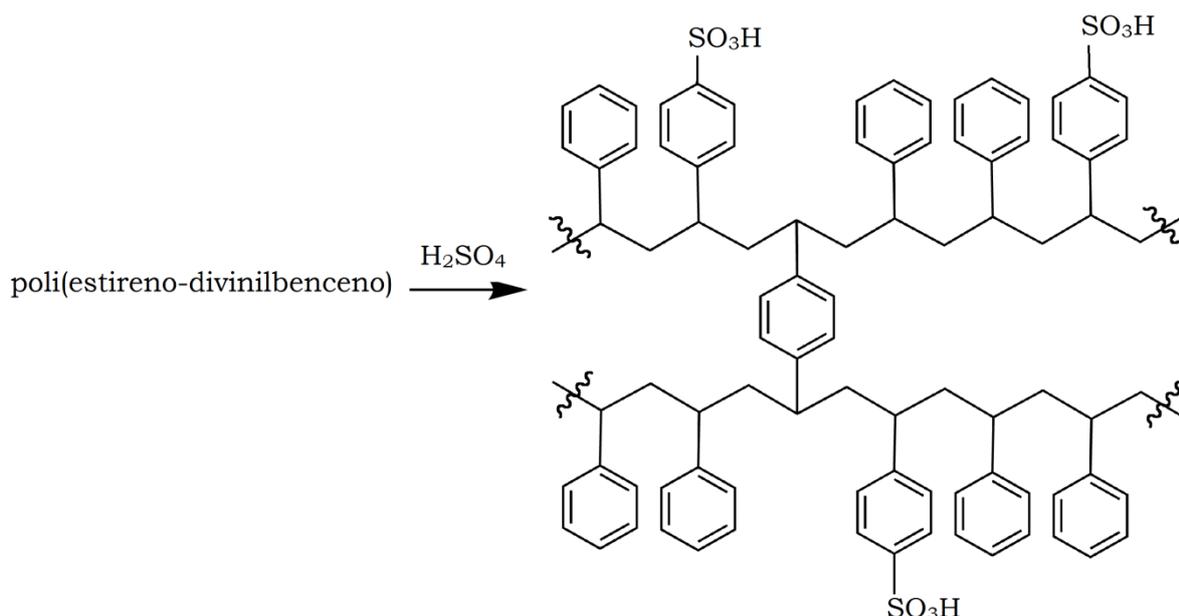
El estireno forma un polímero en dos dimensiones, lineal y soluble en solventes orgánicos y la copolimerización con el DVB produce el entrecruzamiento que une las cadenas y forma un polímero en tres dimensiones insoluble (*Esquema 123*).

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

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



*Esquema 123: copolimerización de estireno y divinilbenceno*



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

### Capacidad de una resina

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

### Expansión de una resina

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

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

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

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

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

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

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

### **Las resinas Amberlyst XN-1010**

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

- volumen del poro: 47 %
- capacidad de intercambio: 3,3 meq/g
- área superficial: 540 m<sup>2</sup>/g

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

## Capítulo 3

### ***Parte experimental***

## **Materiales y equipos**

### Equipos utilizados

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN fueron registrados en soluciones de  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$  o  $\text{CD}_3\text{CN}$  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  $^{13}\text{C}$ -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  $\mu\text{m}$ ) acoplado a un detector selectivo de masa HP 5972 A de impacto electrónico y utilizando  $\text{H}_2$  como gas portador. Las determinaciones fueron realizadas inyectando la muestra disuelta en diclorometano (1  $\mu\text{L}$ ).

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 F<sub>254</sub> 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. <sup>(252)</sup>

- 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

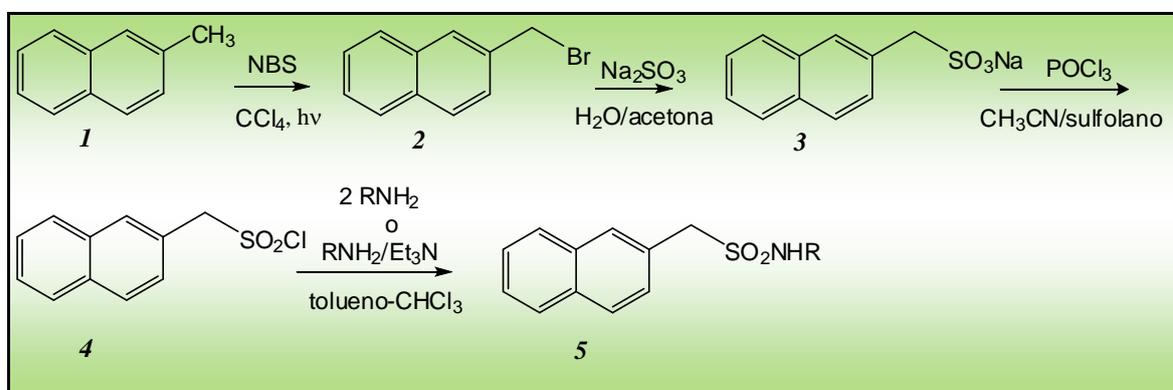
- Anilina *ReagentPlus*® 99 %, Sigma-Aldrich
- Bencilamina 98 % BDH
- Bicarbonato de sodio Anedra
- Bromo BDH
- *N*-bromosuccinimida *ReagentPlus*®, 99 % Aldrich
- *n*-Butilamina ≥99 % Aldrich
- Cianuro de potasio >95 % Fluka
- Ciclohexano de Petroquímica La Plata, destilado 80-81°C
- 4-Cloroanilina 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 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.
- 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*).

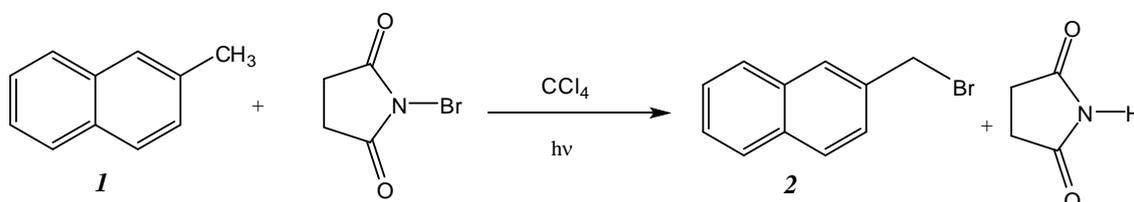
La ruta de síntesis fue la siguiente:

*Esquema 125: Ruta de síntesis de 2-naftilmetansulfonamidas*



#### 3.1.1. PREPARACIÓN DE MATERIAS PRIMAS E INTERMEDIOS DE REACCIÓN

##### Preparación de 2-bromometilnaftaleno (2)

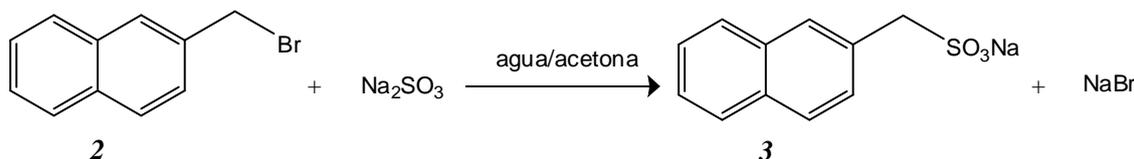


Este compuesto se preparó adaptando un método extensamente utilizado en este laboratorio. <sup>(253)</sup> En un balón de 500 ml se disolvieron 25,0 g (175 mmol) de 2-metilnaftaleno en 300 ml de CCl<sub>4</sub> y se colocaron 32,2 g (185 mmol) de NBS. La mezcla se agitó magnéticamente irradiándose con 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  $\text{CCl}_4$  (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  $\text{NaHCO}_3$  al 5% (1 x 30 ml) y agua (1 x 30 ml). Se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , 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 <sup>(254)</sup>. 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)

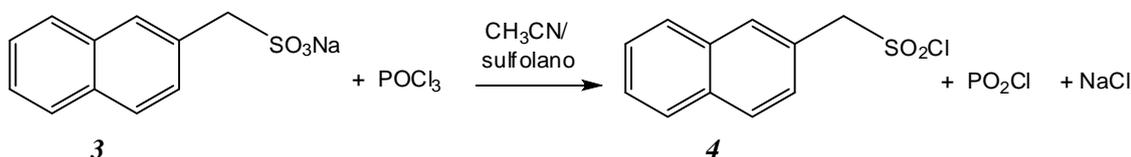
Se ensayó la síntesis de este compuesto empleando dos agentes halogenantes, pentacloruro de fósforo y oxiclорuro de fósforo. A continuación se describen ambos ensayos.

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. <sup>(35, 39)</sup>

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  $\text{PCl}_5$ . 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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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 recristalizó desde hexano (pf=46-47°C) y el producto se analizó por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y CG-masas, identificándolo como 2-clorometilnaftaleno (pf lit =47°C) <sup>(255)</sup>.

Ensayo utilizando oxiclorigenato de fósforo en una mezcla sulfolano-acetonitrilo



Esta técnica fue adaptada de la bibliografía. <sup>(254, 256)</sup> 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  $\text{MgSO}_4$ , 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  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . **Rto= 68%** (la bibliografía no aporta datos de pf ni de rendimiento).

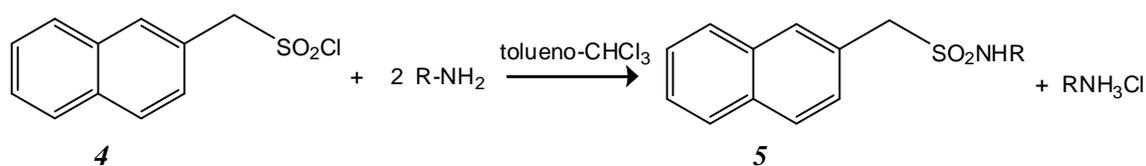
### 3.1.2. PREPARACIÓN DE 2-NAFTILMETANSULFONAMIDAS (5)

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. <sup>(36)</sup>

Se utilizaron dos técnicas generales según la amina utilizada:

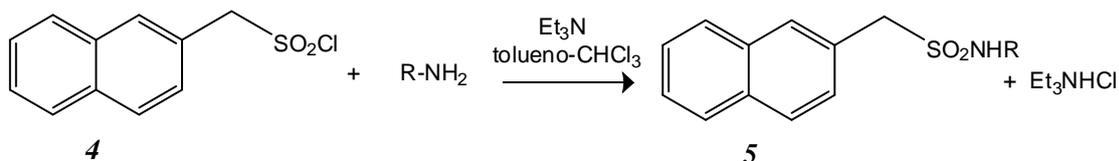
*Técnica a:* sobre una solución de 20 mmol de la amina, disuelta en una mezcla tolueno-cloroformo contenida en un balón y enfriada sobre agua/hielo se dejó caer desde ampolla de compensación una solución de 10 mmoles de cloruro de 2-naftilmetansulfonilo (o 0,5 equiv del mismo por equiv de amina) disueltos 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 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f_{\text{reactivo}}=0,90$ ) 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.



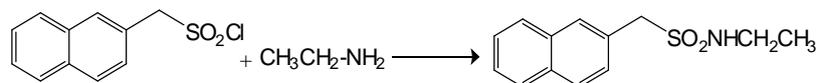
*Técnica b:* sobre una solución de 10 mmol de la amina y 10 mmol de trietilamina, disueltas en una mezcla tolueno-cloroformo contenida en un balón y enfriada sobre agua/hielo se dejó caer desde ampolla de compensación una solución de 10 mmoles de cloruro de 2-naftilmetansulfonilo (o 1 equiv del mismo 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 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $R_f_{\text{reactivo}}=0,90$ ) 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)**



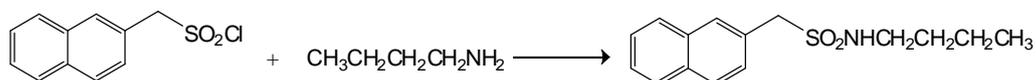
Para la síntesis de esta sulfonamida se utilizó la técnica *a* y se operó de la siguiente forma: en un balón de 50 ml se colocaron 1,60 ml de una solución de etilamina en tolueno al 20% (7,1 mmol de amina), se enfrió en baño de agua/hielo y se agregaron con agitación desde ampolla de compensación 800 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 MgSO<sub>4</sub>, 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

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.91 – 7.78 (m, 4H, **H naftilo**), 7.57 – 7.45 (m, 3H, **H naftilo**), 4.36 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH**), 4.27 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, **SO<sub>2</sub>NH**), 3.10 – 2.94 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**).

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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

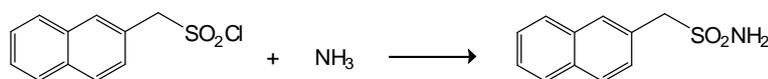
límpida. El solvente se evaporó en evaporador rotativo, se disolvió el sólido en 50 ml de diclorometano y se lavó sucesivamente con 25 ml de HCl al 5 % y porciones de 25 ml de agua hasta neutralidad. Se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se evaporó el solvente en evaporador rotativo y se llevó a peso constante 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

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.90 – 7.82 (m, 4H, **H naftilo**), 7.57 – 7.46 (m, 3H, **H naftilo**), 4.37 (s ancho, 3H, **CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH**), 2.99 (dd, *J* = 6.4 Hz, 6.7 Hz, 2H, **NHCH<sub>2</sub>**), 1.54 – 1.35 (m, 2H, **NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**), 1.35 – 1.17 (m, 2H, **NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**), 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**).

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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 NH<sub>3</sub> en agua (30 % p/V, 70 mmol NH<sub>3</sub>) 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 CHCl<sub>3</sub> 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.

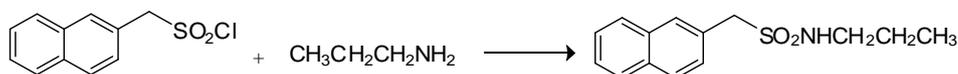
El solvente se evaporó a sequedad y el residuo se lavó con HCl al 5%, centrifugando y separando el líquido sobrenadante y finalmente con agua hasta neutralidad. El sólido se disolvió en AcOEt, se secó y evaporó el solvente en evaporador rotativo y luego se llevó a peso constante en tambor de vacío (1 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

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.97 – 7.86 (m, 4H, **H naftilo**), 7.57 – 7.47 (m, 3H, **H naftilo**), 6.91 (s, 2H, **NH<sub>2</sub>**), 4.45 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>**).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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)



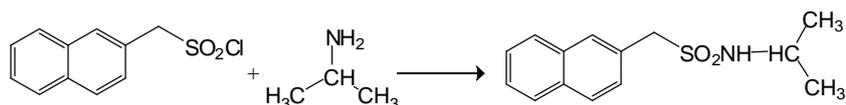
Empleando la técnica *a*, en un balón de 100 ml se disolvieron con agitación magnética 0,60 ml (14 mmol) de *n*-propilamina en 17 ml de tolueno. Se enfrió en baño de hielo-agua y desde ampolla de compensación se agregaron 1,650 g del cloruro de 2-naftilmetansulfonilo disuelto en una mezcla de 17 ml de tolueno y 22 ml de  $\text{CHCl}_3$ , 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  $\text{MgSO}_4$ , 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

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

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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)



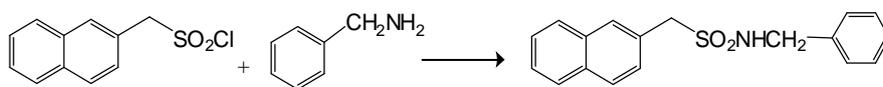
Siguiendo la técnica *a*, en un balón de 125 ml se disolvieron con agitación magnética 1,75 ml (20 mmol) de isopropilamina en 25 ml de tolueno. Se enfrió en baño de hielo-agua y desde ampolla de compensación se agregaron 2,404 g del cloruro de 2-naftilmetansulfonilo disuelto en una mezcla de 25 ml de tolueno y 30 ml de  $\text{CHCl}_3$ , 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  $\text{MgSO}_4$ , 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 recrystalizó 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,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.89 – 7.78 (m, 4H, **H naftilo**), 7.56 – 7.45 (m, 3H, **H naftilo**), 4.35 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH**), 4.21 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, **SO<sub>2</sub>NH**), 3.55-3.35 (m, 1H, **CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**), 1.13 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H, **CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**).

$^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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  $\text{MgSO}_4$  y se eliminó el

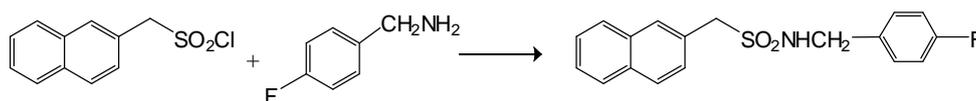
solvente en evaporador rotativo y posteriormente en tambor de vacío (1 torr, temperatura ambiente). Se obtuvo un sólido amarillo claro que pesó 1,949 g. Se purificó por recristalización desde metanol hasta *pf* constante, (*pf*= 147-148°C). **Rto: 62 %**. El sólido se identificó como *N*-bencil-2-naftilmetansulfonamida.

Datos analíticos

$^1\text{H RMN}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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, **CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH**), 4.14 (s, 2H, **NHCH<sub>2</sub>Ph**), 3.33 (s, 1H, **SO<sub>2</sub>NH**).

$^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  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)**



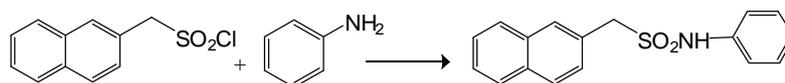
Para esta preparación se utilizó la técnica *b*. En un balón de 100 ml se colocaron 0,75 ml de 4-fluorbencilamina (6,6 mmol) disueltos en 17 ml de tolueno y luego 0,95 ml de trietilamina (6,7 mmol). Se enfrió en baño de hielo-agua y desde ampolla de compensación, con agitación magnética, se agregaron 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<sub>4</sub>, 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<sub>3</sub>):  $\delta$  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, **SO<sub>2</sub>NH**), 4.35 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH**), 4.09 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, **NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F**).

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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)**



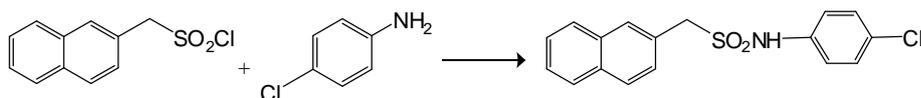
Según la técnica *b*, en un balón de 125 ml se disolvieron 0,92 ml de anilina (10 mmol) y 1,42 ml de trietilamina (10 mmol) en 25 ml de tolueno. Se enfrió en baño de hielo-agua y desde ampolla de compensación se agregaron 2,404 g (10 mmol) de cloruro de 2-naftilmetansulfonilo disueltos en 50 ml de cloroformo en un lapso de 60 minutos. Se continuó la agitación a 60°C por 24 h y se analizó por CCD ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 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  $\text{MgSO}_4$  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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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  $R_f$  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

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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, **SO<sub>2</sub>NH**), 4.43 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH**).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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)**



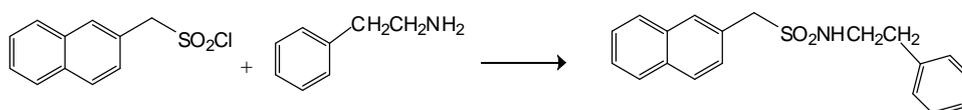
Para esta preparación se siguió la técnica *b*. En un balón de 200 ml se colocaron 1,911 g de *p*-cloroanilina (15 mmol) disueltas en 40 ml de tolueno y 3,4 ml de trietilamina (24 mmol). Se enfrió en baño de hielo-agua y desde ampolla de compensación y con agitación magnética se agregaron 3,660 g (15 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 MgSO<sub>4</sub> 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<sub>f</sub> 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se evaporó la fracción principal correspondiente a la mancha de menor R<sub>f</sub> obteniéndose un sólido amarillo que pesó 1,810 g, el que se recristalizó desde metanol hasta pf constante (pf= 161-162°C). **Rto: 36 %**. La sustancia se identificó como *N*-(4-clorofenil)-2-naftilmetansulfonamida.

Datos analíticos

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.99 (s, 1H, SO<sub>2</sub>NH), 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, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH).

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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)**



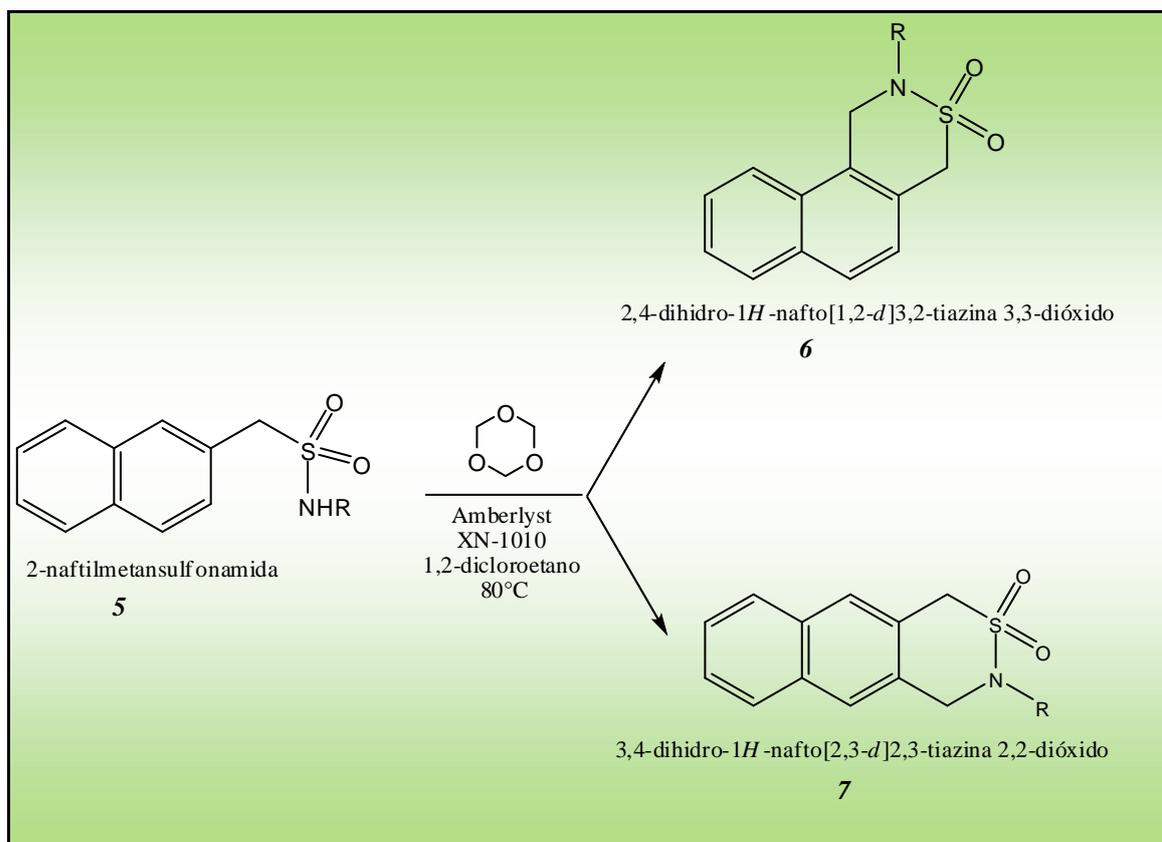
Se procedió para esta síntesis según la técnica *b*. En un balón de 200 ml se disolvieron 1,25 ml de 2-feniletilamina (10 mmol) y 1,45 ml de trietilamina (10 mmol) en 25 ml de tolueno. Se enfrió a 0°C y desde ampolla de compensación se agregaron 2,404 g del cloruro de 2-naftilmetansulfonilo (10 mmol) 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<sub>f</sub> 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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, **CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH**), 4.21 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, **CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH**), 3.25 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, **NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph**), 2.77 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, **NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph**).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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.<sup>(37)</sup> 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 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 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 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

## 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*:

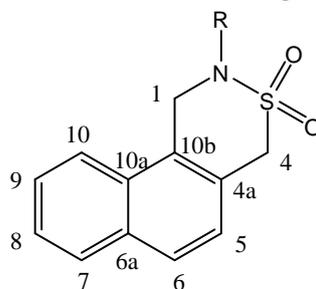
*Tabla 1*

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.

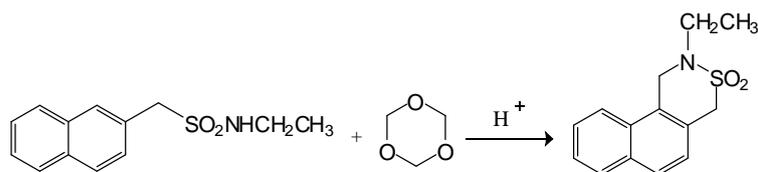
### Procedimiento general

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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 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<sup>+</sup>• si éste estuvo presente), el pico base (PB) y los picos de mayor abundancia.

**Ciclización de N-etil-2-naftilmetansulfonamida**



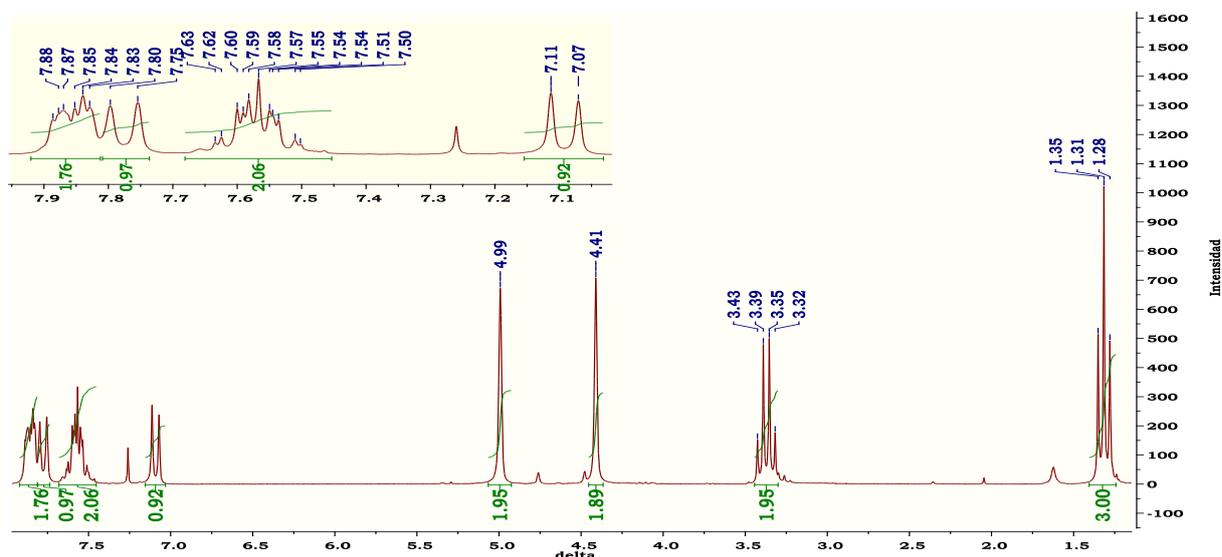
En un tubo de reacción se disolvieron 249 mg (1 mmol) de N-etil-2-naftilmetansulfonamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron el trioxano y las resinas de intercambio iónico. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave observándose por CCD la desaparición del reactivo y un producto con mayor 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:* C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S . 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 %.

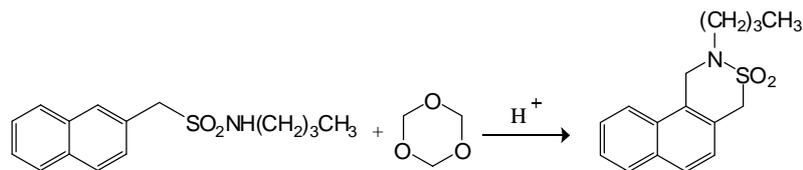
<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.92 – 7.81 (m, 2H, **H-7**, **H-10**), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H, **H-6**), 7.68 – 7.45 (m, 2H, **H-8**, **H-9**), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H, **H-5**), 4.99 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>N), 4.41 (s, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N), 3.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).



<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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<sup>+</sup>•), 196 (PB), 182, 167, 153, 155, 142, 140, 115, 56

**Ciclización de *N*-butil-2-naftilmetansulfonamida**



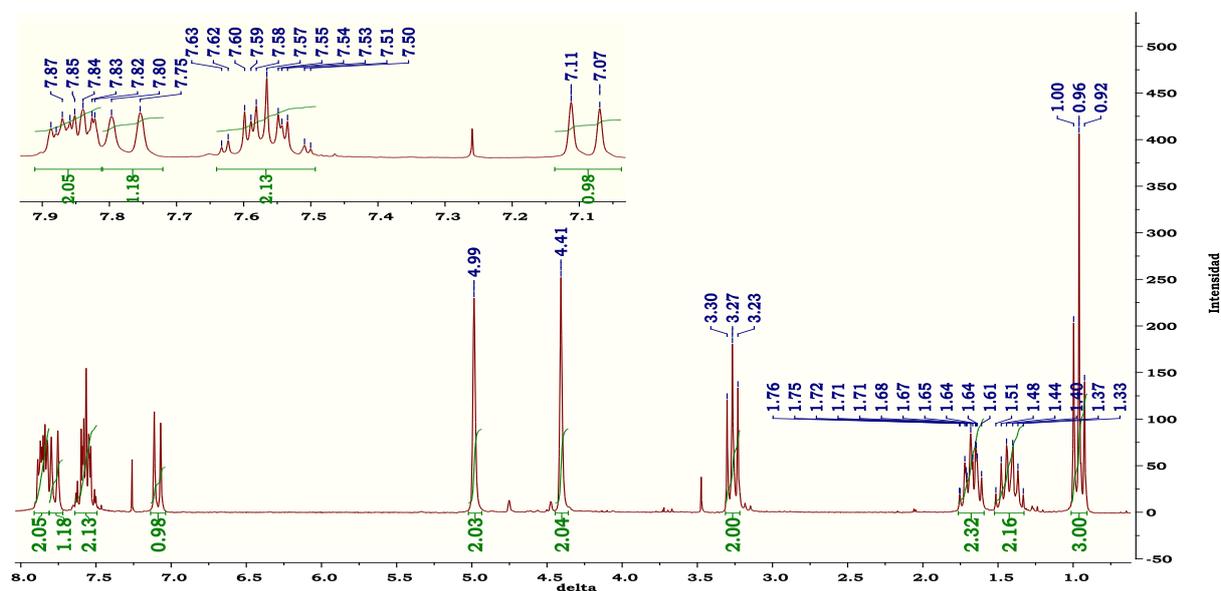
En un tubo de reacción se disolvieron 281 mg (1 mmol) de *N*-butil-2-naftilmetansulfonamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron el trioxano y las resinas de intercambio iónico. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave observándose por CCD la desaparición del reactivo y un producto con mayor 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:* C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S . 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 %.

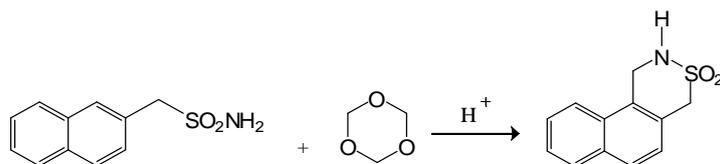
<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.91 – 7.81 (m, 2H, **H-7**, **H-10**), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H-6**), 7.64 – 7.49 (m, 2H, **H-8**, **H-9**), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H-5**), 4.99 (s, 2H, Ar**CH**<sub>2</sub>N), 4.41 (s, 2H, **CH**<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N), 3.31 – 3.22 (m, 2H, N**CH**<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.76 – 1.59 (m, 2H, N**CH**<sub>2</sub>**CH**<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.43 (m, *J* = 7.2 Hz, 2H, N**CH**<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**CH**<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, N**CH**<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**CH**<sub>3</sub>).



<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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<sup>+</sup>), 224, 182 (PB), 168, 155, 153, 141, 115, 57, 41.

### Ciclización de 2-naftilmetansulfonamida



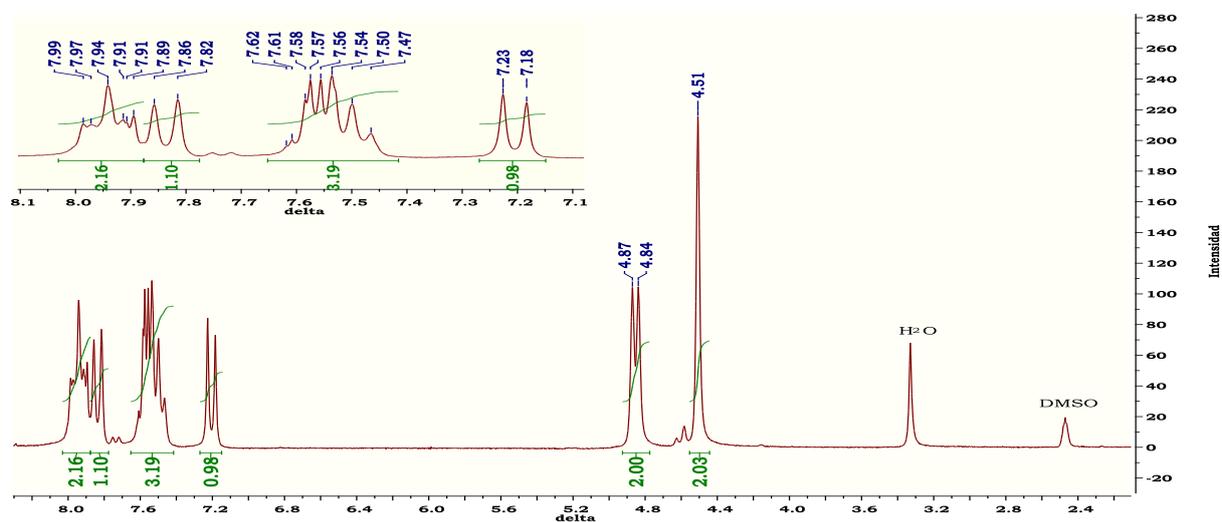
En un tubo de reacción se disolvieron 221 mg (1 mmol) de 2-naftilmetansulfonamida en 5 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron el trioxano y las resinas de intercambio iónico. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave observándose por CCD la desaparición del reactivo y un producto con mayor Rf que 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-1*H*-nafto[1,2-*d*]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6c**)

#### Datos analíticos

*Análisis elemental*: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S . 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 %.

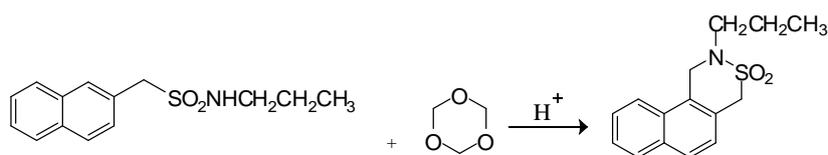
<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.03 – 7.88 (m, 2H, **H-7**, **H-10**), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H-6**), 7.65 – 7.42 (m, 3H, **H-8**, **H-9**, SO<sub>2</sub>NH), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H-5**), 4.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>N), 4.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N).



<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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<sup>+</sup>), 168 (PB), 167, 141, 139, 115, 64.

**Ciclización de *N*-propil-2-naftilmetansulfonamida**



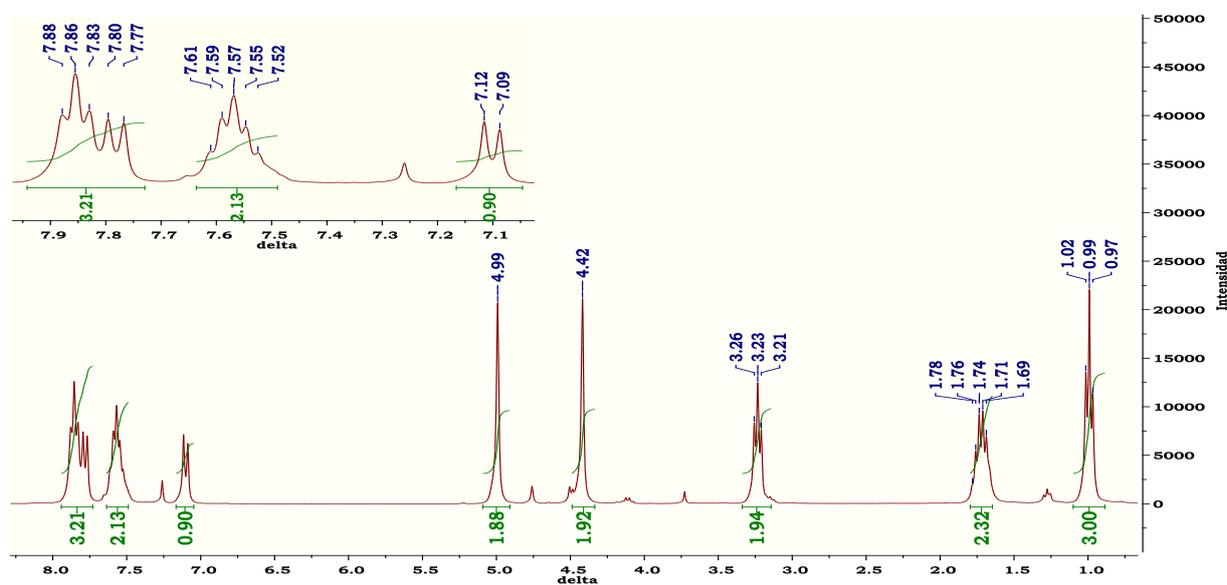
En un tubo de reacción se disolvieron 275 mg (1 mmol) de *N*-propil-2-naftilmetansulfonamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron el trioxano y las resinas de intercambio iónico. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave observándose por CCD la desaparición del reactivo y un producto con 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:* C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S . 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 %.

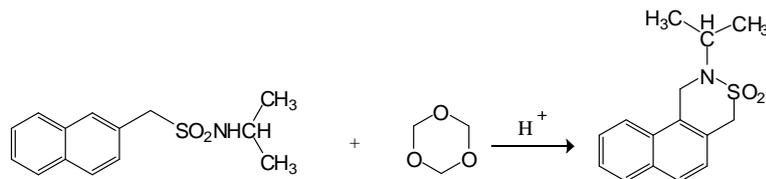
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.94 – 7.73 (m, 3H, **H-6**, **H-7**, **H-10**), 7.63 – 7.50 (m, 2H, **H-8**, **H-9**), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **H-5**), 4.99 (s, 2H, Ar**CH**<sub>2</sub>N), 4.42 (s, 2H, **CH**<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N), 3.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, N**CH**<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.80 – 1.65 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>**CH**<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**CH**<sub>3</sub>).



<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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<sup>+</sup>), 210, 182 (PB), 167, 155, 153, 139, 141, 115, 43

**Ciclización de *N*-isopropil-2-naftilmetansulfonamida**



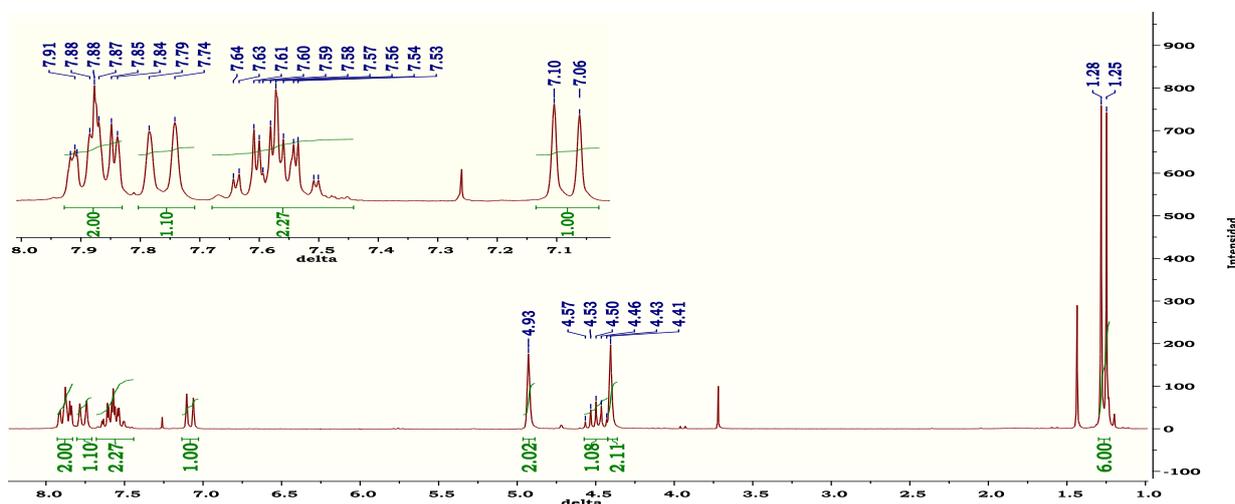
En un tubo de reacción se disolvieron 263 mg (1 mmol) de *N*-isopropil-2-naftilmetansulfonamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron el trioxano y las resinas de intercambio iónico. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave observándose por CCD la desaparición del reactivo y un producto con 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,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  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,  $NCH(CH_3)_2$ ).

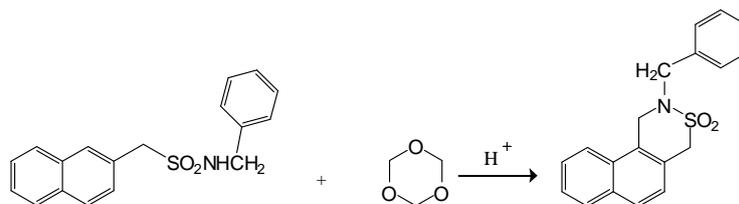


$^{13}C$  RMN (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  133.00, 130.15, 129.17, 128.47, 127.40, 127.26, 126.63, 126.55, 126.08, 122.12, 52.41, 48.20, 44.26, 20.88.

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

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

**Ciclización de N-bencil-2-naftilmetansulfonamida**



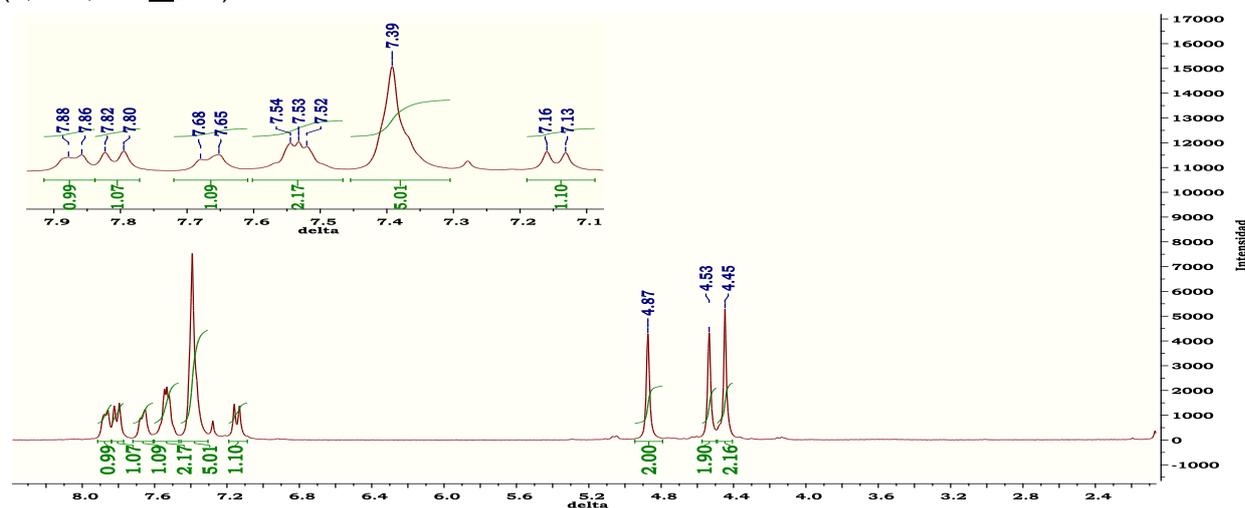
En un tubo de reacción se disolvieron 311 mg (1 mmol) de N-bencil-2-naftilmetansulfonamida en 6 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron el trioxano y las resinas de intercambio iónico. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave observándose por CCD la desaparición del reactivo y un producto con mayor 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-1H-nafto[1,2-d]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6f**)

Datos analíticos

Análisis elemental: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S . 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 %.

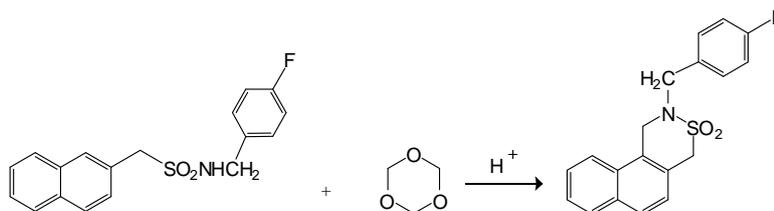
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H, **H-10**), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H, **H-6**), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **H-7**), 7.61 – 7.47 (m, 2H, **H-8**, **H-9**), 7.39 (s ancho, 5H, **H-Ph**), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H, **H-5**), 4.87 (s, 2H, Ar**CH**<sub>2</sub>N), 4.53 (s, 2H, **CH**<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N), 4.45 (s, 2H, N**CH**<sub>2</sub>Ph).



<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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<sup>+</sup>•), 258, 232, 168, 141, 115, 92, 91 (PB), 65

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

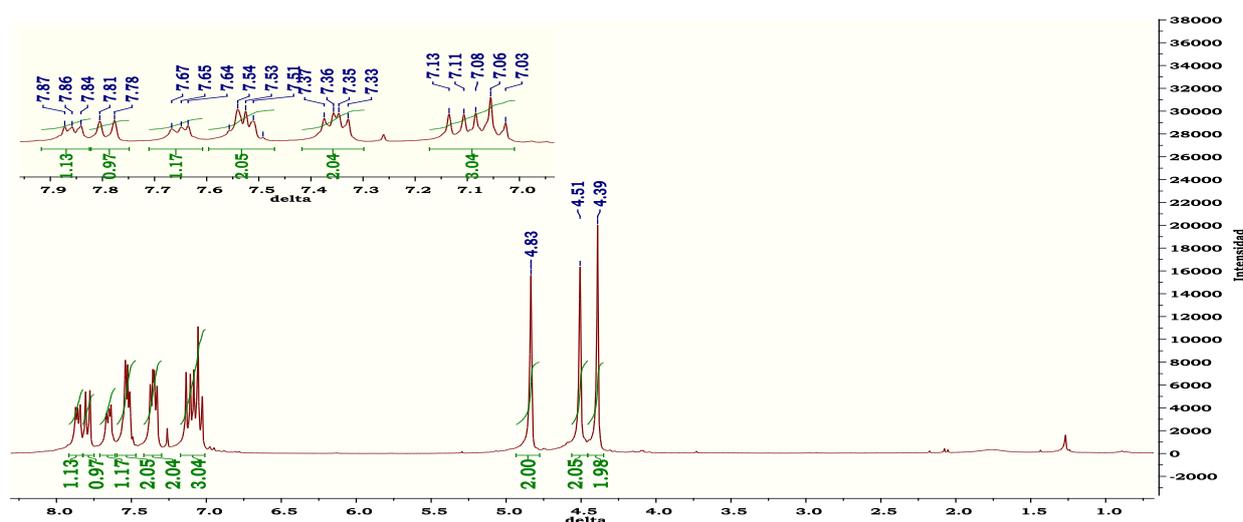


En un tubo de reacción se colocaron 329 mg (1 mmol) de *N*-(4-fluorbencil)-2-naftilmetansulfonamida que se disolvieron en 4 ml de 1,2-dicloroetano a 60°C y se agregaron el trioxano y las resinas de intercambio iónico. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave observándose por CCD la desaparición del reactivo y un producto con mayor R<sub>f</sub> 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-1H-nafto[1,2-*d*]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6g**)

Datos analíticos

*Análisis elemental:* C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>2</sub>S . 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 %.

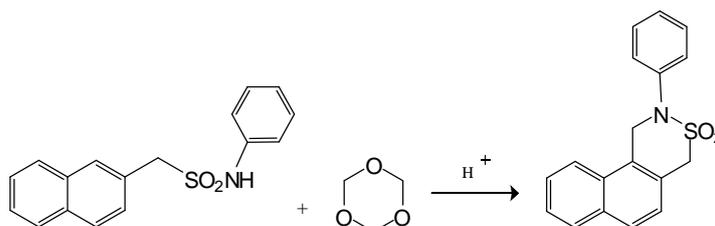
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.89 – 7.83 (m, 1H, **H-10**), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H-6**), 7.70 – 7.60 (m, 1H, **H-7**), 7.59 – 7.47 (m, 2H, **H-8**, **H-9**), 7.35 (dd, *J* = 8.4 Hz, 5.4 Hz, 2H, **H-Ph**), 7.17 – 7.01 (m, 3H, **H-5**, **2H-Ph**), 4.83 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>N), 4.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N), 4.39 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F).



<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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<sup>+</sup>•), 276, 232, 168, 141, 115, 109 (PB), 83

**Ciclización de *N*-fenil-2-naftilmetansulfonamida**



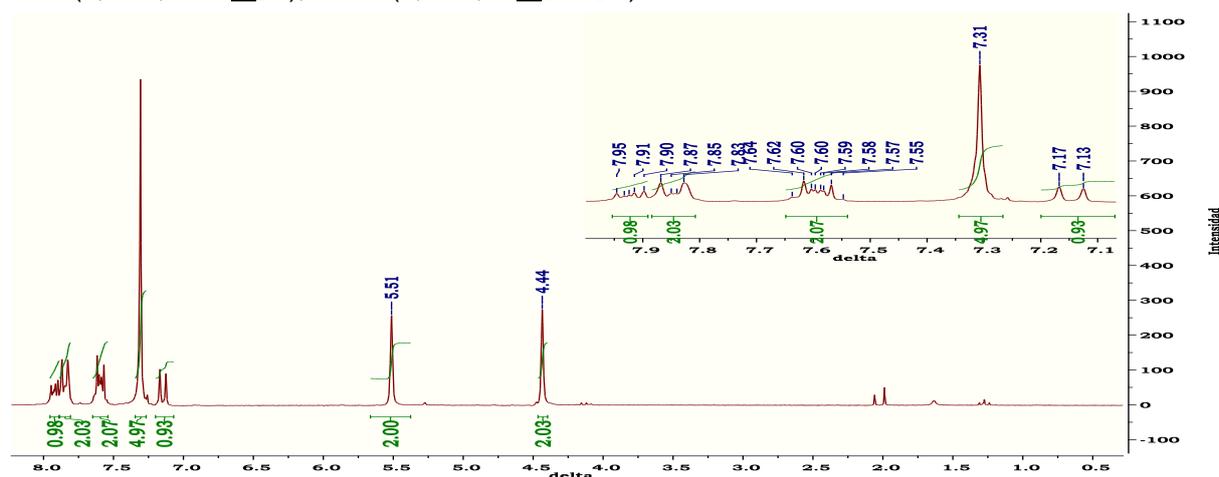
En un tubo de reacción se disolvieron 309 mg (1 mmol) de *N*-fenil-2-naftilmetansulfonamida en 5 ml de 1,2-dicloroetano. Se agregó luego el *s*-trioxano, las resinas de intercambio iónico y se calentó a reflujo con agitación suave por un tiempo de 24 h. Por análisis en capa delgada (diclorometano) se observó la ausencia de reactivo y la presencia de 4 manchas, una de ellas, de mayor *R<sub>f</sub>* 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<sub>f</sub>*. 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:* C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S . 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 %.

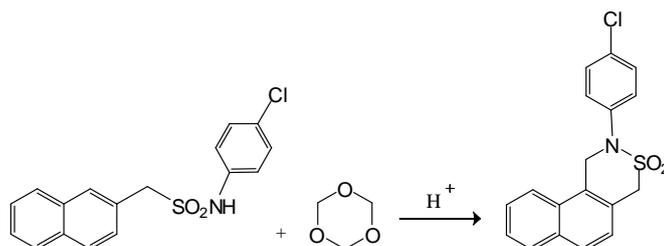
<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95 – 7.89 (m, 1H, **H-10**), 7.88 – 7.81 (m, 2H, **H-6**, **H-7**), 7.65 – 7.54 (m, 2H, **H-8**, **H-9**), 7.31 (s ancho, 5H, **H-Ph**), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H-5**), 5.51 (s, 2H, Ar**CH**<sub>2</sub>N), 4.44 (s, 2H, **CH**<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N).



<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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<sup>+</sup>•), 245, 244 (PB), 141, 139, 115, 104, 77, 51

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



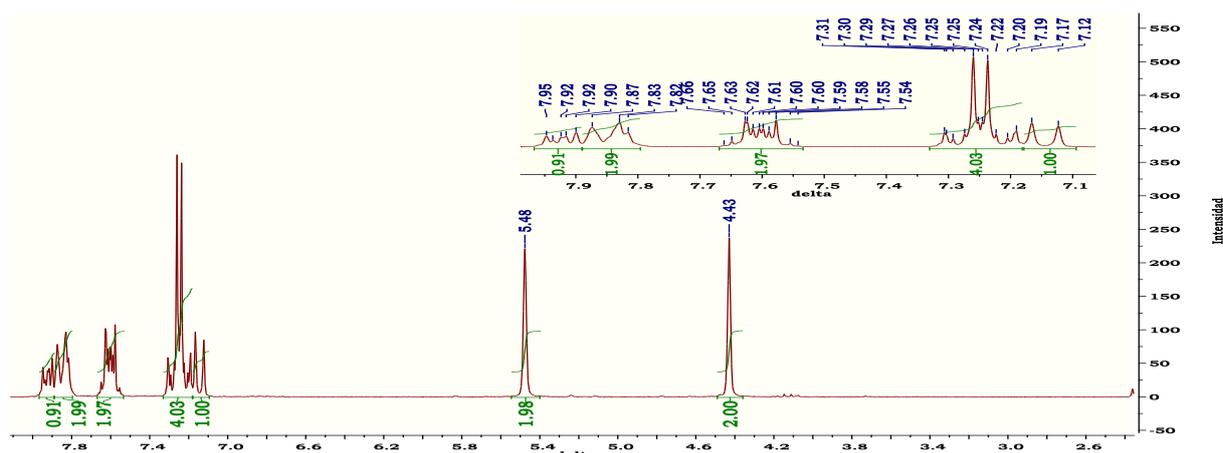
En un tubo de reacción se disolvieron 335 mg (1 mmol) de *N*-(4-clorofenil)-2-naftilmetansulfonamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano en caliente. Se dejó enfriar unos grados y se agregaron el *s*-trioxano y las resinas Amberlyst XN-1010. Se calentó a reflujo con agitación suave por 24 h. Luego de ese tiempo se observó la presencia de una mancha de baja intensidad correspondiente a la sulfonamida y una mancha intensa de mayor *R<sub>f</sub>* 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*: C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub>S . 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 %.

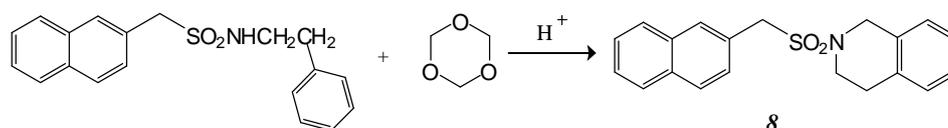
<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.97 – 7.89 (m, 1H, **H-10**), 7.89 – 7.80 (m, 2H, **H-6**, **H-7**), 7.67 – 7.53 (m, 2H, **H-8**, **H-9**), 7.33 – 7.18 (m, 4H, **H-Ph**), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, **H-5**), 5.48 (s, 2H, Ar**CH**<sub>2</sub>N), 4.43 (s, 2H, **CH**<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N).



<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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<sup>+</sup>•), 343 (M<sup>+</sup>•), 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<sub>f</sub> 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

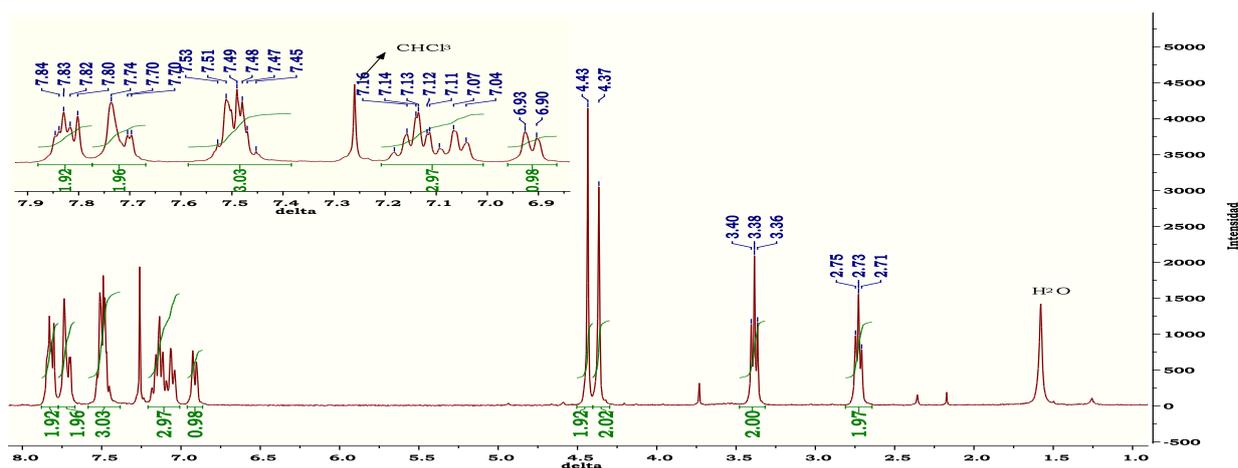
*Análisis elemental:* C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S. C 71,23 %; H 5,72 %; N 4,24 %; S 9,60 %.

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

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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**<sub>2</sub>N), 4.37 (s, 2H, **CH**<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N), 3.38 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, N**CH**<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 2.73 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, N**CH**<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph).\*

\* La numeración corresponde al sustituyente naftilo.

## Parte experimental



<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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.

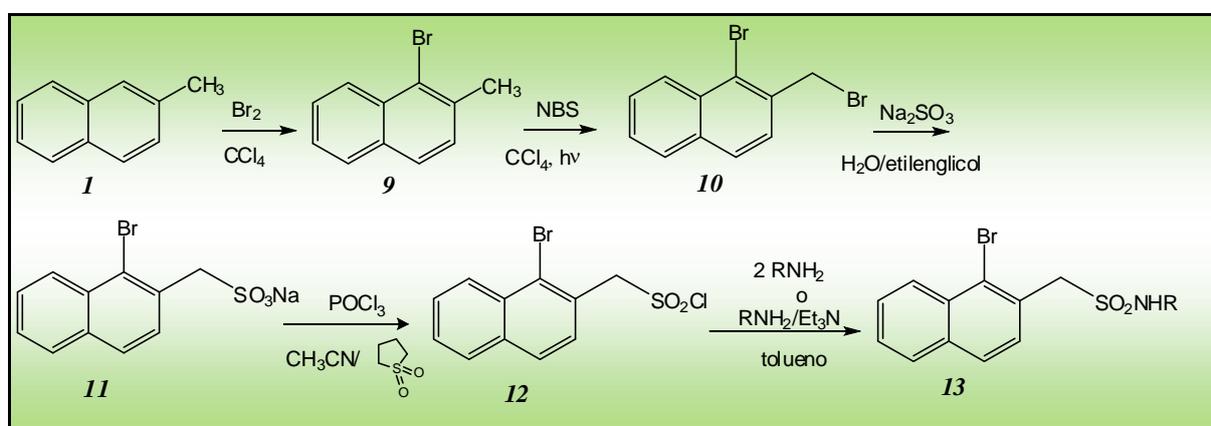
EM (m/z): 142, 141 (PB), 132, 129, 115, 104, 91, 77, 64, 39

### 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*)

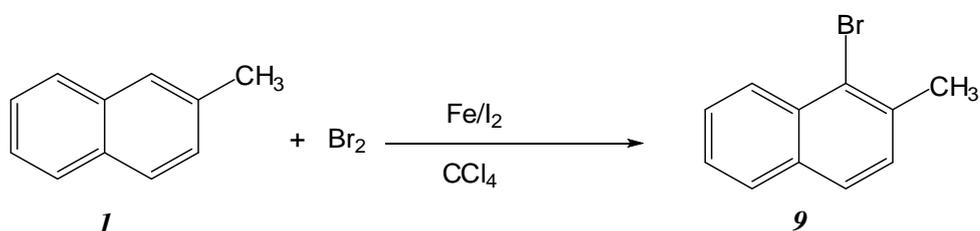
La ruta de síntesis fue la siguiente:

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



#### 3.3.1. PREPARACIÓN DE MATERIAS PRIMAS E INTERMEDIOS DE REACCIÓN

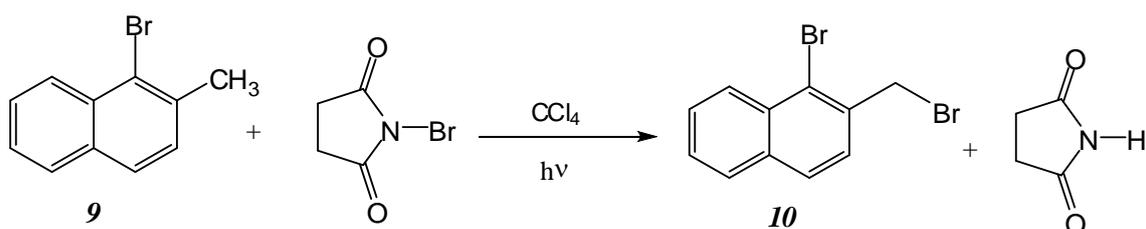
##### Preparación de 1-bromo-2-metilnaftaleno (9)



Esta materia prima fue preparada según un método descrito en literatura <sup>(257)</sup>. En un balón de 3 bocas de 250 ml se disolvieron 26,9 g (189 mmol) de 2-metilnaftaleno en 60 ml de CCl<sub>4</sub> 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 CaCl<sub>2</sub> anhidro. Se cubrió el equipo para evitar la entrada de luz y se agregó a la solución un cristal de I<sub>2</sub> y 100 mg de hierro en polvo.

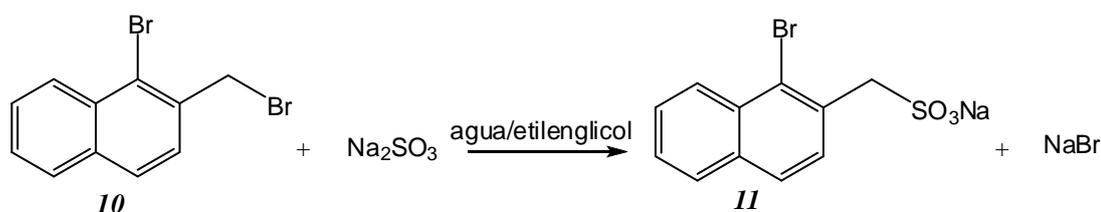
Desde la ampolla de compensación y con agitación magnética se agregó una solución de 9,7 ml de bromo (189 mmol) en 60 ml de CCl<sub>4</sub> en un lapso de 5 h con la precaución de que la temperatura no superara los 5°C. Se quitó el baño y se agitó la mezcla hasta alcanzar la temperatura ambiente, se analizó por CCD (ciclohexano) y se observó una sola mancha de un R<sub>f</sub> 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 CaCl<sub>2</sub> 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**)<sup>(253, 258)</sup>. En un balón de 500 ml se colocó la mezcla de la preparación anterior y se agregaron 130 ml más de CCl<sub>4</sub>. 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 CCl<sub>4</sub> 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**)

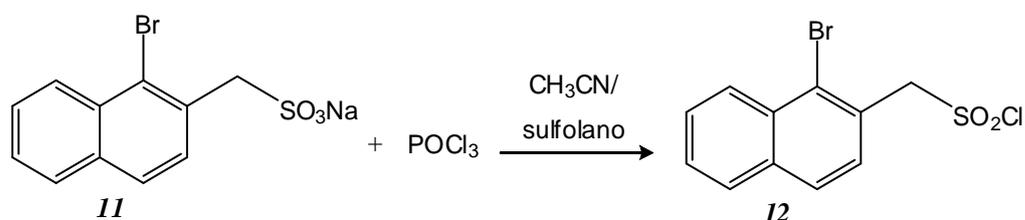


Al no encontrarse la sustancia descrita en literatura se intentó sintetizar la misma adaptando la técnica que se utilizó para la preparación del 2-

naftilmetansulfonato de sodio (3) <sup>(254)</sup> 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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. <sup>(259)</sup> 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 oxiclorigeno de fósforo destilado y se adosó un refrigerante con una bocha de CaCl<sub>2</sub> 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<sub>f</sub>=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 recristalizado 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

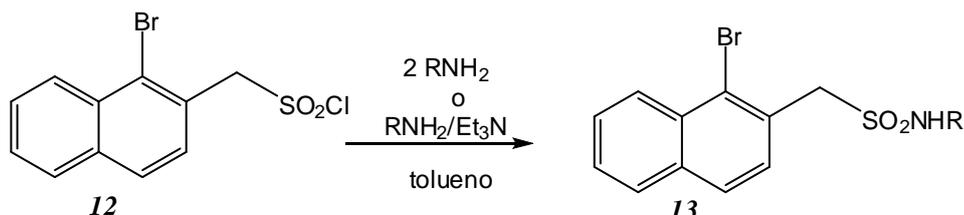
<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.43 – 8.29 (m, 1H, **H naftilo**), 7.93 – 7.81 (m, 2H, **H naftilo**), 7.73 – 7.55 (m, 3H, **H naftilo**), 5.41 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>**).

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135.02, 132.69, 128.74, 128.58, 128.46, 128.40, 128.31, 124.54, 71.60.

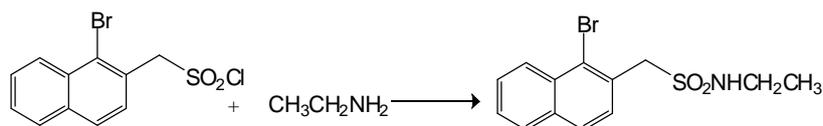
### 3.3.2 PREPARACIÓN DE 1-BROMO-2-NAFTILMETANSULFONAMIDAS (11)

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. <sup>(36)</sup>

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)



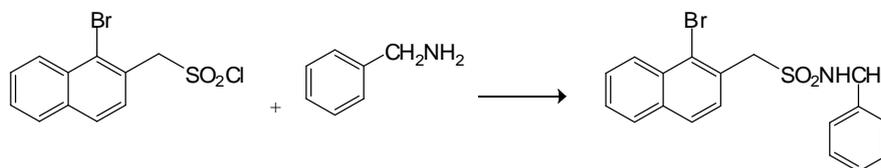
Se procedió según la técnica *a*. En un balón de 50 ml se colocaron 2,00 ml (9 mmol) de una solución de etilamina 20 % en tolueno sobre 10 ml de tolueno. Se enfrió en baño de agua-hielo y se agregaron gota a gota desde ampolla de compensación 1,275 g (4 mmol) de cloruro de 1-bromo-2-naftilmetansulfonilo 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 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a las 2 h de calentamiento reveló una única mancha de R<sub>f</sub> 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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, **CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>**), 4.30 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, **NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**), 3.14 – 2.94 (m, 2H, **NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, **NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**).

$^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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)**



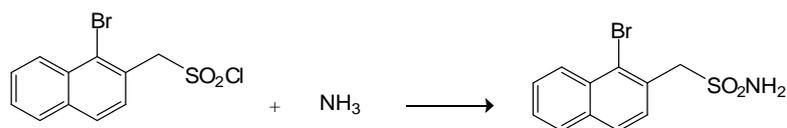
Se utilizó para esta preparación la técnica *b*. En un balón de 50 ml se disolvieron 0,65 ml de bencilamina (6 mmol) y 0,85 ml de trietilamina (6 mmol) en 10 ml de tolueno seco. Se agitó magnéticamente y se enfrió en baño de agua helada. Posteriormente se agregó desde ampolla de compensación y de a gotas, 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  $80^\circ\text{C}$  con agitación por 12 h. El análisis por CCD de sílica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El sólido centrifugado se solubilizó en 5 ml de HCl 5 % y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . 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  $\text{CH}_3\text{CN}$ .  $\text{Pf} = 116\text{-}118^\circ\text{C}$ . **Rto: 56 %**. La sustancia se identificó como *N*-bencil-1-bromo-2-naftilmetansulfonamida.

Datos analíticos

$^1\text{H RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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, **CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>**), 4.61 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H, **NHCH<sub>2</sub>Ph**), 4.12 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, **NHCH<sub>2</sub>Ph**).

$^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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)**



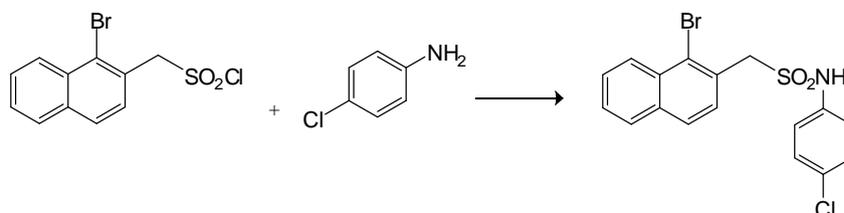
Para esta preparación se utilizó la técnica *a*. En un balón de 50 ml se colocaron 10 ml de tolueno y se agregaron 2 ml de  $\text{NH}_3$  (c) (33 mmol). Se agitó, se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se agregaron lentamente desde ampolla de compensación 1,916 g (6 mmol) de cloruro de 1-bromo-2-naftilmetansulfonilo disueltos en 20 ml de tolueno formándose rápidamente un sólido blanco. Se calentó a  $50^\circ\text{C}$  y al cabo de 3 h se agregaron 2 ml más de  $\text{NH}_3$  (c) y se agitó por 12 h. El análisis por CCD ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 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  $\text{AcOEt}$  y 30 ml de  $\text{HCl}$  5 %. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con  $\text{HCl}$  5 % (1 x 20 ml) y posteriormente agua hasta neutralidad. Se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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  $\text{CH}_3\text{CN}$  hasta pf constante.  $\text{Pf} = 176\text{-}177^\circ\text{C}$ . **Rto: 57 %**. La sustancia se identificó como 1-bromo-2-naftilmetansulfonamida.

Datos analíticos

$^1\text{H RMN}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  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, **SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>**), 4.71 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>**).

$^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  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  $\text{Et}_3\text{N}$  (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

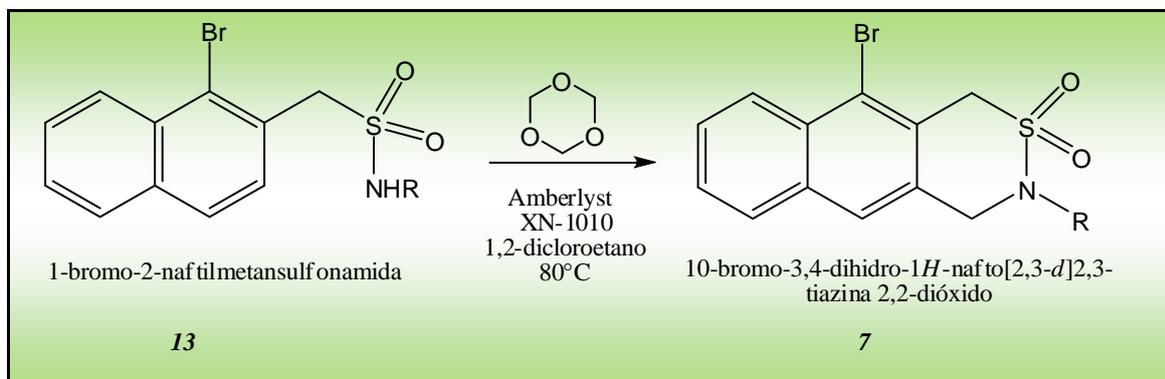
cloruro de 1-bromo-2-naftilmetansulfonilo disueltos en 25 ml de tolueno seco. Se observó la lenta aparición de un sólido blanco en suspensión. Se calentó a 80°C y se dejó reaccionar por 18 h. Luego de ese tiempo el análisis por CCD (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) reveló la presencia de los reactivos así como de un producto de menor R<sub>f</sub> que éstos. El sólido se separó por centrifugación y se disolvió en una mezcla de HCl 5 % (10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). La solución filtrada se evaporó hasta sequedad en evaporador rotativo obteniéndose un sólido que se disolvió en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): 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, **CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N**).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN): 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

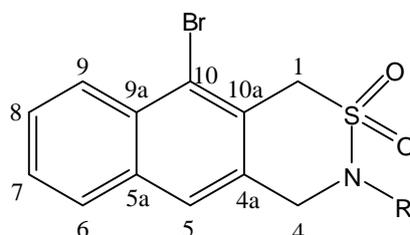


Esquema 128

#### Procedimiento general

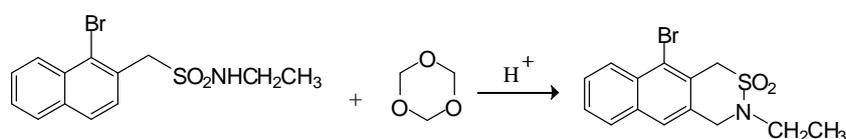
Para la ciclización de las 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas se utilizó el mismo procedimiento general empleado para la ciclización de las 2-naftilmetansulfonamidas.

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

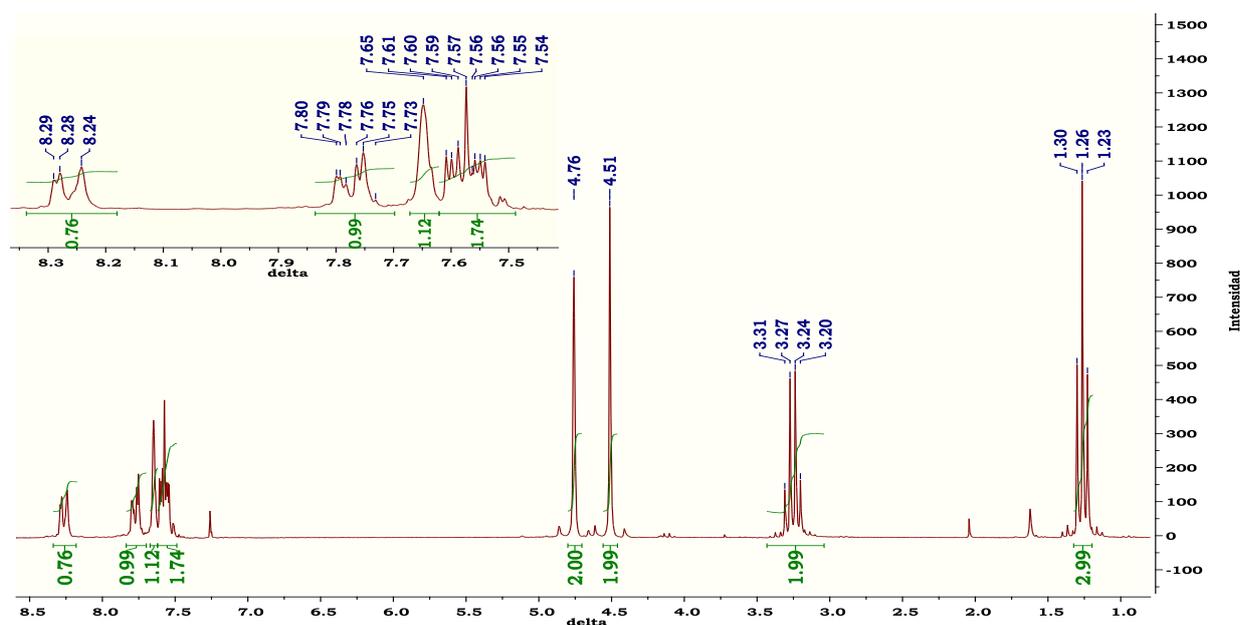
En un tubo de reacción se disolvieron 328 mg de *N*-etil-1-bromo-2-naftilmetansulfonamida (1 mmol) en 5 ml de 1,2-dicloroetano seco. Se agregaron luego el *s*-trioxano (30 mg) y las resinas Amberlyst XN-1010 (1,5 meq) y se calentó a reflujo por 12 h tiempo en el cual, el análisis por CCD (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) prácticamente no mostraba presencia de reactivo y a su vez evidenciaba la presencia de un producto de mayor R<sub>f</sub> 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 recristalizó 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*: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>2</sub>S . 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 %.

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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, ArCH<sub>2</sub>N), 4.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 3.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

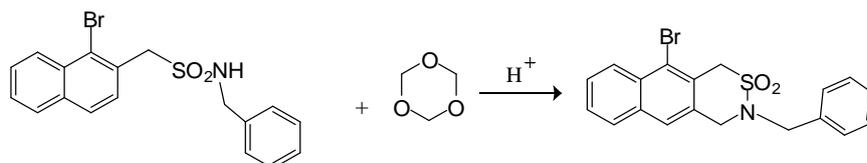


<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 133.52, 131.60, 128.55, 128.20, 128.00, 127.86, 127.34, 127.00, 126.35, 126.27, 51.98, 51.19, 43.26, 13.84.

*FT-IR*: ν<sub>SO<sub>2</sub></sub> = 1339 y 1142 cm<sup>-1</sup>; ν<sub>N-H</sub> = no presenta absorción

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

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



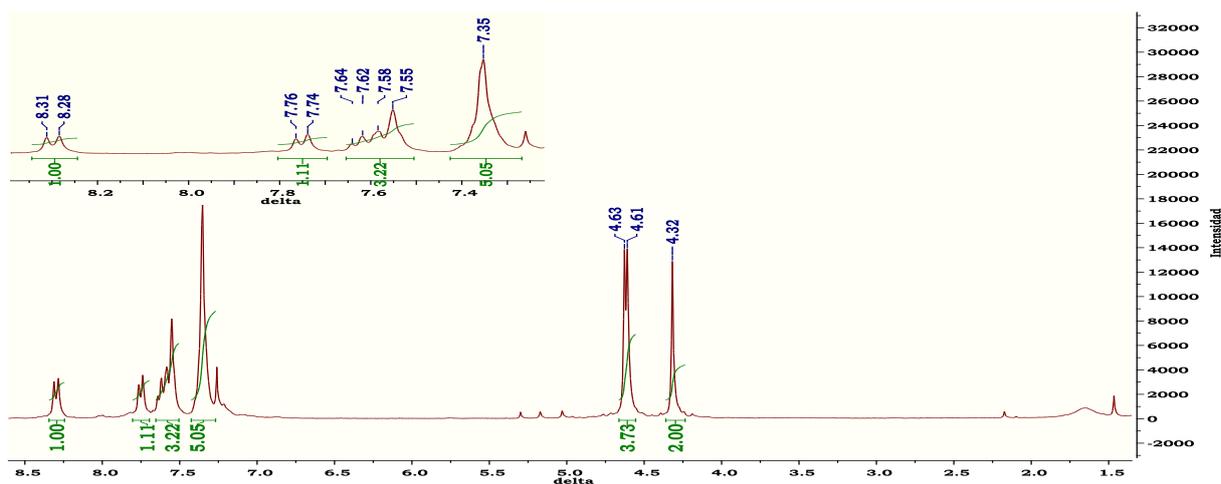
En un tubo de reacción de 10 ml se disolvieron 402 mg (1 mmol) de *N*-bencil-1-bromo-2-naftilmetansulfonamida en 5 ml de 1,2-dicloroetano seco. Se agregaron luego 30 mg de *s*-trioxano (0,33 mmol), 454 mg de resinas Amberlyst XN-1010 (1,5 meq) y se calentó a reflujo por 24 h. El análisis por CCD (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) mostró la presencia de reactivo así como de un producto de mayor R<sub>f</sub> 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. 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*: C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>S. 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 %.

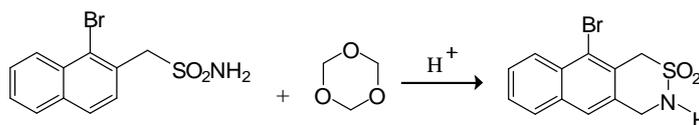
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H-9**), 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H-6**), 7.60 (m, 3H, **H-5**, **H-7**, **H-8**), 7.35 (s, 5H, **H-Ph**), 4.63 (s, 2H, Ar**CH**<sub>2</sub>N), 4.61 (s, 2H, **CH**<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 4.32 (s, 2H, N**CH**<sub>2</sub>Ph).



<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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**



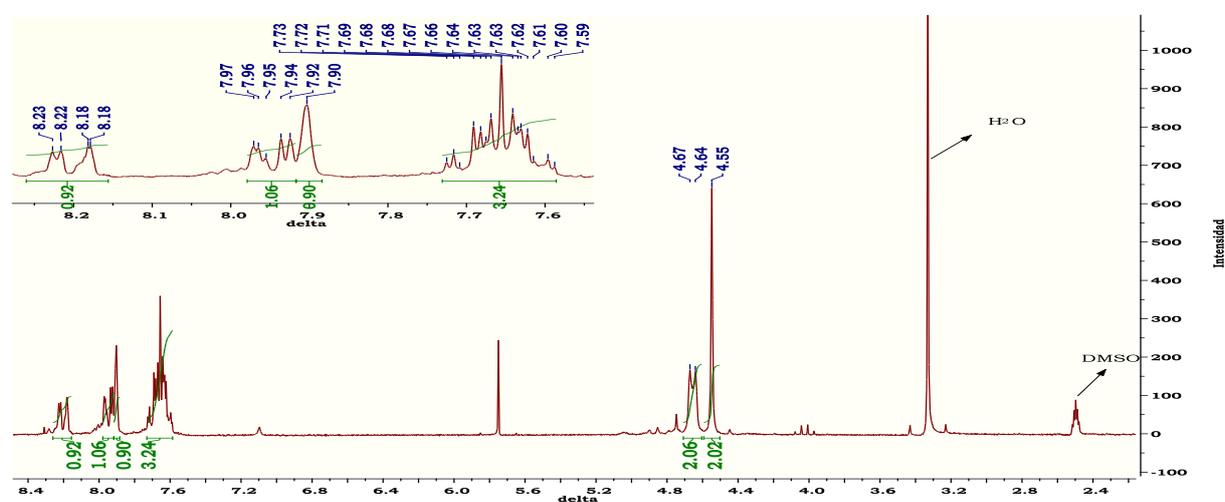
En un tubo de reacción se disolvieron 326 mg de 1-bromo-2-naftilmetansulfonamida (1 mmol) en 6 ml de 1,2-dicloroetano caliente, se agregaron luego el s-trioxano y las resinas Amberlyst XN-1010. Se calentó a reflujo y luego de 1,5 h de reacción se observó la aparición de abundante sólido blanco que no 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 CH<sub>3</sub>CN 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 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) del líquido filtrado y los lavados mostró la presencia de algo de reactivo así como un producto de R<sub>f</sub> 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<sub>f</sub>= 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:* C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub>S . 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 %.

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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**, SO<sub>2</sub>NH), 4.66 (d, J = 6.1 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>N), 4.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>).

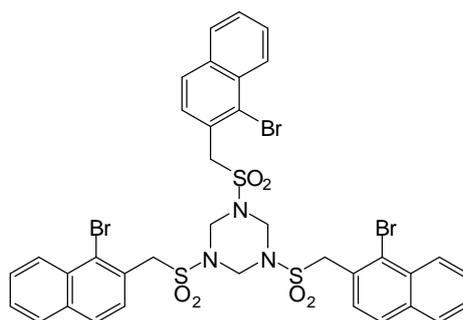


## Parte experimental

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

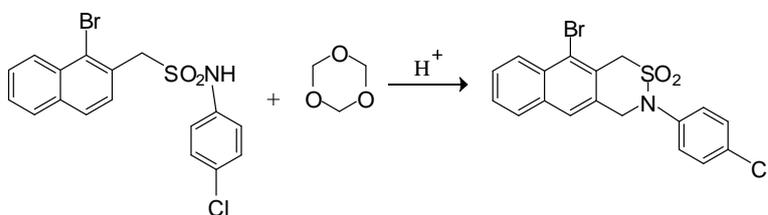
EM (m/z): 313 ( $M^{+\bullet}$ ), 311 ( $M^{+\bullet}$ ), 246, 248, 168, 167 (PB), 141, 140, 139, 115, 83, 63

El sólido insoluble inicialmente se secó a peso constante en tambor de vacío (40 mg,  $pf= 293-296^\circ\text{C}$  (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



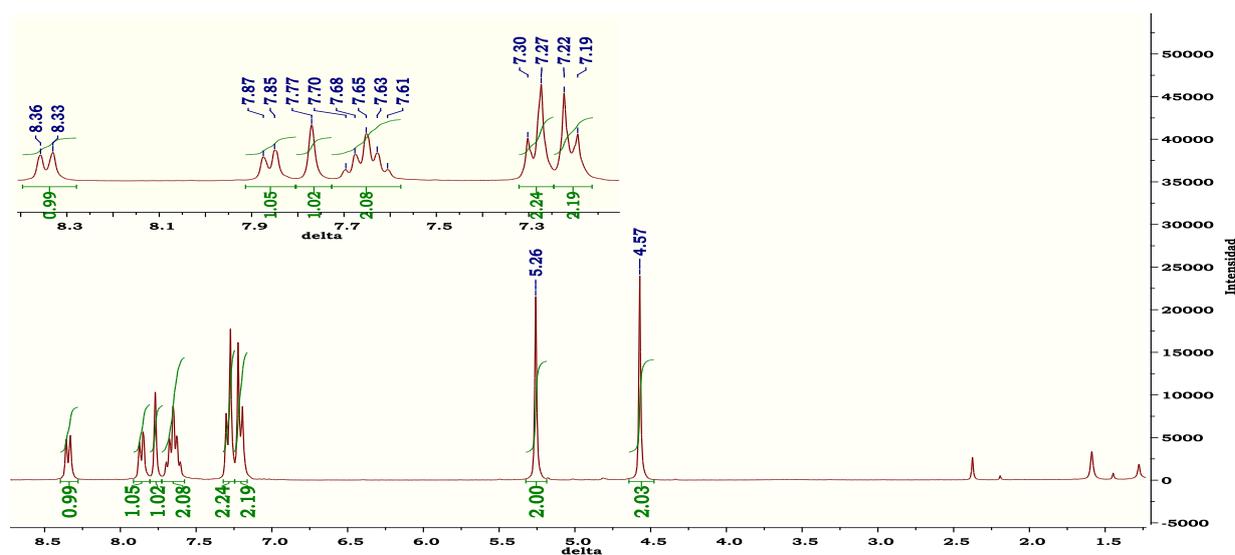
En un tubo de reacción se disolvieron 410 mg de *N*-(4-clorofenil)-1-bromo-2-naftilmetansulfonamida (1 mmol) en 5 ml de 1,2-dicloroetano. Se agregaron luego el s-trioxano y las resinas Amberlyst XN-1010. Se calentó a reflujo con agitación y se dejó reaccionando por 24 h. El análisis por CCD de la mezcla (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  $pf$  ( $208-209^\circ\text{C}$ ). **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:* C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>BrClNO<sub>2</sub>S . 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 %.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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**<sub>2</sub>N), 4.57 (s, 2H, **CH**<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>).



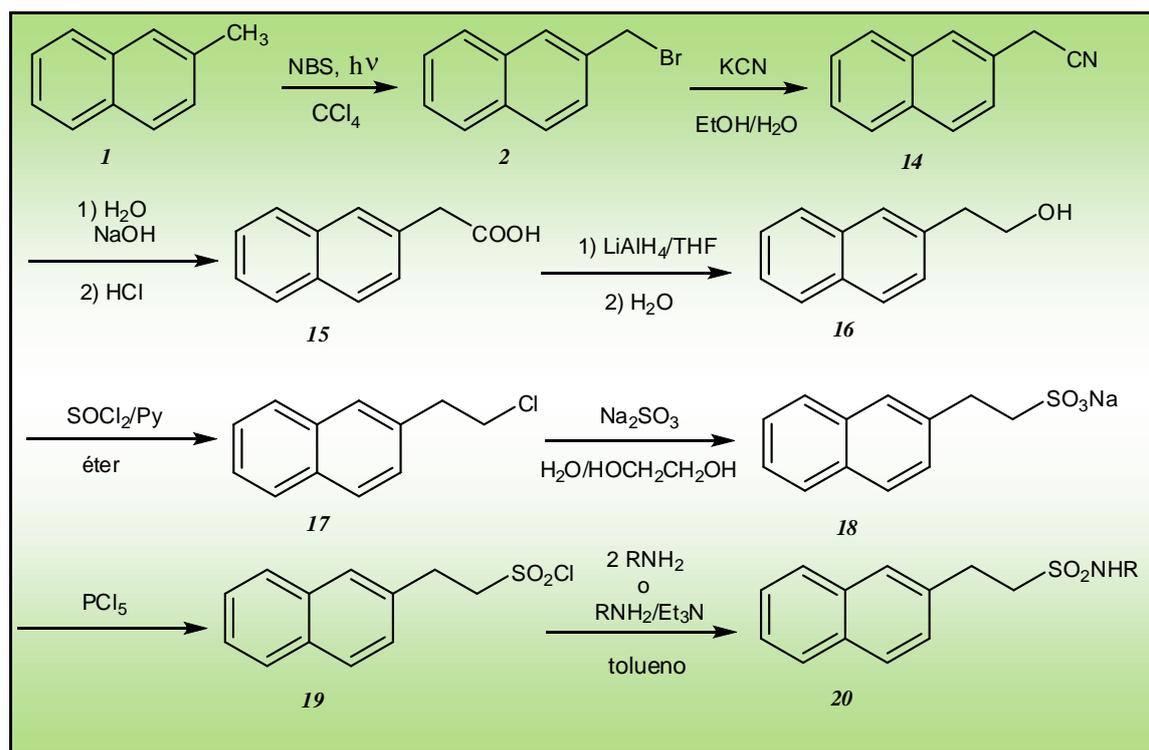
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 139.30, 133.58, 133.31, 131.55, 129.44, 129.19, 128.25, 127.95, 127.94, 127.34, 126.58, 126.49, 126.45, 125.09, 55.82, 50.13.

*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

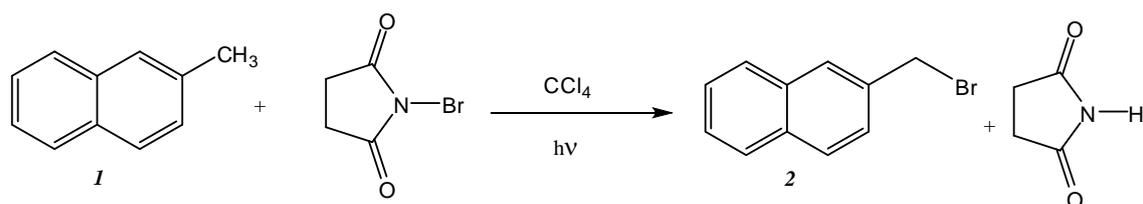
Las 2-(2-naftil)etansulfonamidas utilizadas como sustratos en las reacciones de ciclización, fueron obtenidas por adaptación de métodos descritos en la literatura a través de un camino que comprende en primer lugar la formación del 2-(2-cloroetil)naftaleno mediante bromación-cianuración del 2-metilnaftaleno, 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*



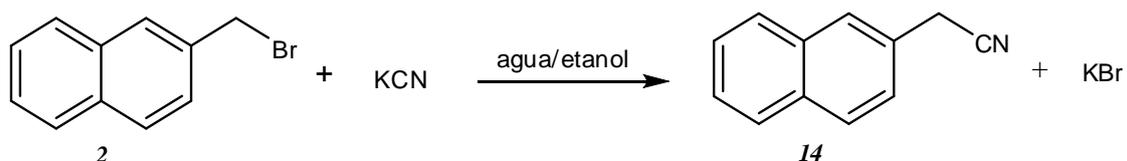
#### 3.5.1 PREPARACIÓN DE MATERIAS PRIMAS E INTERMEDIOS DE REACCIÓN

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



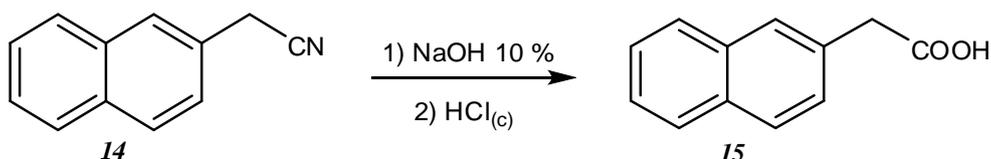
Este compuesto es un precursor tanto de las 2-(2-naftil)etansulfonamidas como de las 2-naftilmetansulfonamidas y se preparó de la misma manera. La técnica para esta síntesis ya fue descrita en la sección 1A.1. Se partió de 5,3 g de 2-metilnaftaleno (37 mmol) y 7,3 g de NBS (38 mmol), obteniéndose 8,3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

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



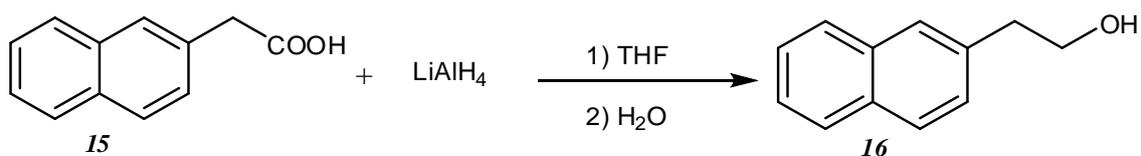
Esta preparación fue llevada a cabo siguiendo una técnica empleada en nuestro laboratorio. <sup>(260)</sup> En un balón de 50 ml se disolvieron 8,3 g de 2-bromometilnaftaleno sin purificar en 30 ml de etanol a 60°C obteniéndose una solución rojiza. Se agregaron 2,6 g (40 mmol) de cianuro de potasio disueltos 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 <sup>(261)</sup>: 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. <sup>(262-263)</sup> 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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 <sup>(264)</sup>=139-141°C). Rto= 96 %.

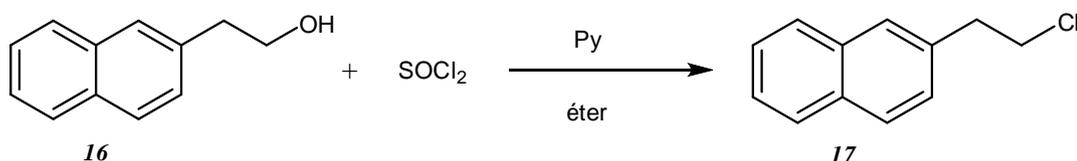
### Preparación de 2-(2-naftil)etanol (**16**)



Para la reducción del ácido 2-naftilacético a 2-(2-naftil)etanol se utilizó una técnica descrita en la literatura <sup>(265)</sup> 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 LiAlH<sub>4</sub> con agitación magnética energética 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 %) <sup>(265)</sup>. El sólido se

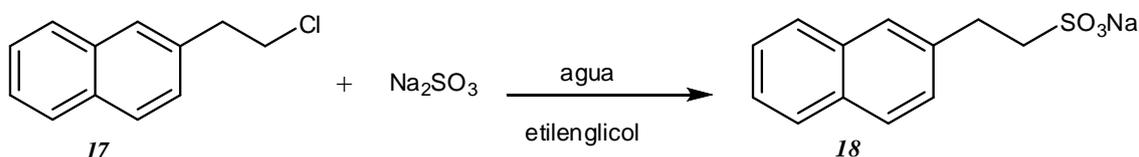
identificó como 2-(2-naftil)etanol analizado por CG-masa y espectroscopia  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ - RMN.

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



Esta síntesis se realizó siguiendo una técnica de literatura. <sup>(266)</sup> En un balón de 200 ml se colocaron 5,8 g (34 mmol) de 2-(2-naftil)etanol 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  $40^\circ\text{C}$  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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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 recrystalizó de isopropanol,  $pf=46-48^\circ\text{C}$ , Rto: 85 % ( $pf\text{ lit}=52^\circ\text{C}$ , Rto lit: 83,9 %). <sup>(266)</sup>

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

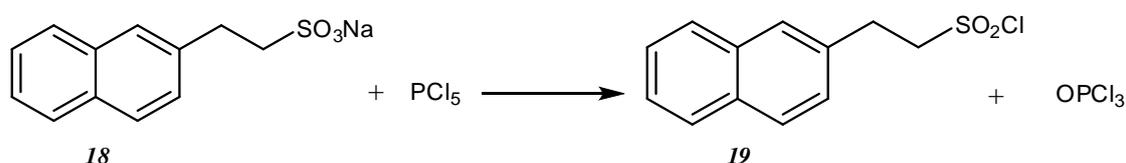


Si bien la sustancia se encuentra descrita en literatura a partir del derivado bromado, <sup>(267)</sup> se sintetizó utilizando la técnica explicitada en ésta con la modificación de utilizar el derivado clorado como reactivo y utilizando etilenglicol como co-solvente <sup>(268)</sup> debido a que en 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. <sup>(267)</sup> 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se analizó por CCD (ciclohexano/AcOEt 9:1 como solvente de desarrollo) observándose una mancha intensa de Rf=0.45, otra de menor intensidad de Rf=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 Rf) 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) <sup>(267)</sup> Rto: 64 % (Rto lit= 73 %). El sólido fue identificado como cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo

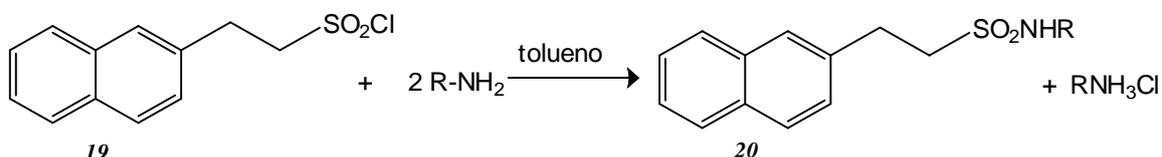
### **3.5.2. PREPARACIÓN DE LAS 2-(2-NAFTIL)ETANSULFONAMIDAS (20)**

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. <sup>(39)</sup>

Se utilizaron dos técnicas según la amina utilizada:

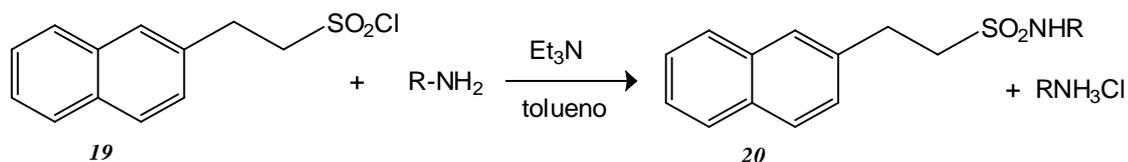
*Técnica a:* se goteó lentamente y con agitación magnética una solución del cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo disuelto en tolueno sobre otra solución enfriada en baño de agua fría que contenía el doble de mmoles (o gran exceso para algunos casos) de la amina disuelta en tolueno. Luego del agregado 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.



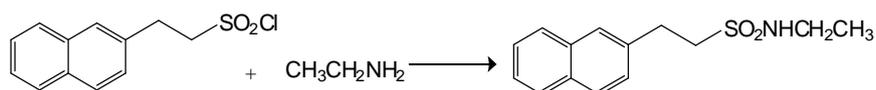
*Técnica b:* se hizo gotear lentamente y con agitación magnética una solución del cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo disuelto en tolueno sobre otra solución enfriada en baño de agua fría que contenía cantidades equimolares de amina primaria y trietilamina disueltas en tolueno. Luego del agregado se 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; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 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)**



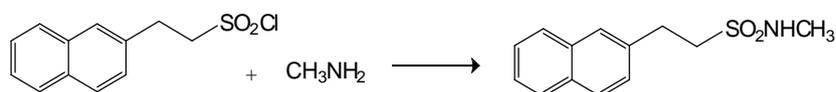
Para esta preparación se adaptó la técnica *a*. En un tubo de reacción se colocó 1,00 ml de solución de etilamina en tolueno al 20 % (4,4 mmol amina) y se le agregó 1 ml de tolueno. Se enfrió en baño de agua y se adicionaron desde ampolla de compensación 329 mg de cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo (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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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, SO<sub>2</sub>NH), 3.36 – 3.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 3.24 – 3.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 3.01 (m, *J* = 7.2 Hz, 6.1 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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

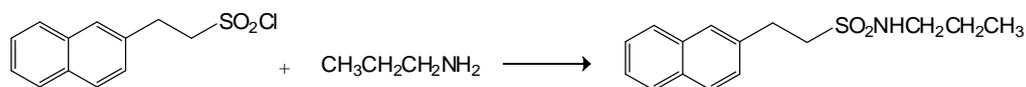
CCD, que se había consumido el reactivo y visualizándose una única mancha de menor Rf que éste. Se evaporó el solvente en evaporador rotativo obteniéndose un sólido blanco que se disolvió en 30 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó sucesivamente con 30 ml de HCl al 5 % y agua hasta neutralidad. Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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, SO<sub>2</sub>N**H**), 3.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>**H**<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 3.34 – 3.21 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 2.72 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, NH**CH**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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)**



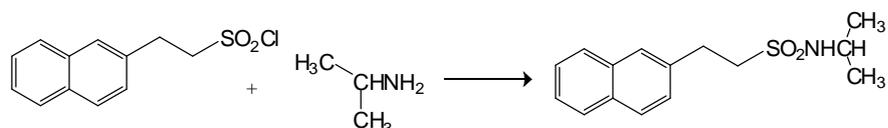
Se adaptó la técnica *b* para esta preparación. En un balón de 50 ml se colocaron 15 ml de tolueno y se disolvieron 0,44 ml de propilamina (5,4 mmol) y 0,75 ml de trietilamina (5,4 mmol). Se enfrió, con agitación magnética, en baño de agua fría y se agregaron desde ampolla de compensación 1,341 g de 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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, **SO<sub>2</sub>NH**), 3.40 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>**), 3.34 – 3.23 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>**), 3.01 (q, 2H, **NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**), 1.59 – 1.38 (m, 2H, **NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**), 0.88 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, **NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**).

$^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (por presentar opalescencia) y el extracto se juntó con la fase orgánica original. Se lavó con agua hasta neutralidad y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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, **SO<sub>2</sub>NH**), 3.78 – 3.55 (m, 1H, **NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**), 3.45 – 3.34 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>**), 3.34 – 3.23 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>**), 1.21 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H, **NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**).

$^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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)**



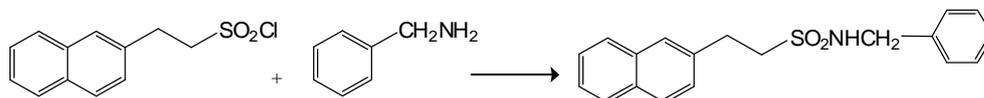
Se utilizó en esta síntesis la técnica *a*. En un balón de 50 ml se disolvió 1,00 ml de butilamina (10 mmol) en 15 ml de tolueno, se enfrió en baño de agua, se agitó magnéticamente y se agregó de a gotas desde una ampolla de compensación, una solución de 1,273 g (5 mmol) de cloruro de 2-(2-naftil)etansulfonilo 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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, SO<sub>2</sub>N**H**), 3.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S**O<sub>2</sub>), 3.34 – 3.23 (m, 2H, C**H**<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 3.01 (q, 2H, NHCH<sub>2</sub>**H**), 1.47 – 1.15 (m, 4H, NHCH<sub>2</sub>C**H**<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C**H**<sub>3</sub>).**

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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

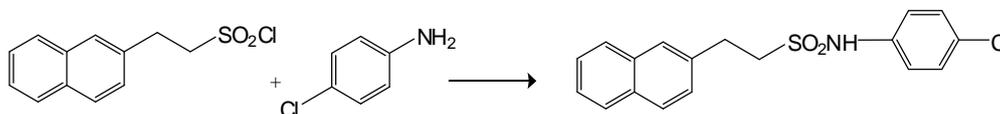
de reactivo y la presencia de una única mancha con Rf menor a éste. Se dejó enfriar la mezcla, se separó el sólido precipitado por centrifugación y se evaporó el solvente en evaporador rotativo obteniéndose un sólido blanco. Los sólidos reunidos se disolvieron en 20 ml de diclorometano y se agregaron 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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, SO<sub>2</sub>NH), 4.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>Ph), 3.36 – 3.16 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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

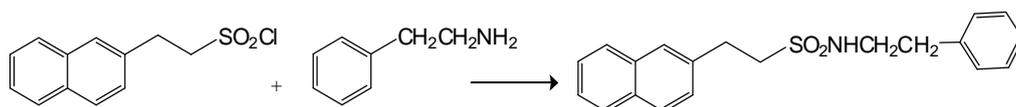
sustancia de Rf muy similar y 818 mg de un sólido color amarillo claro que se recrystalizó de tolueno hasta pf constante, pf=98-99°C. **Rto: 48 %**. El sólido fue identificado como *N*-(4-clorofenil)-2-(2-naftil)etansulfonamida.

Datos analíticos

$^1\text{H RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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, **SO<sub>2</sub>NH**), 3.51 – 3.38 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>**), 3.35 – 3.20 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>**).

$^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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

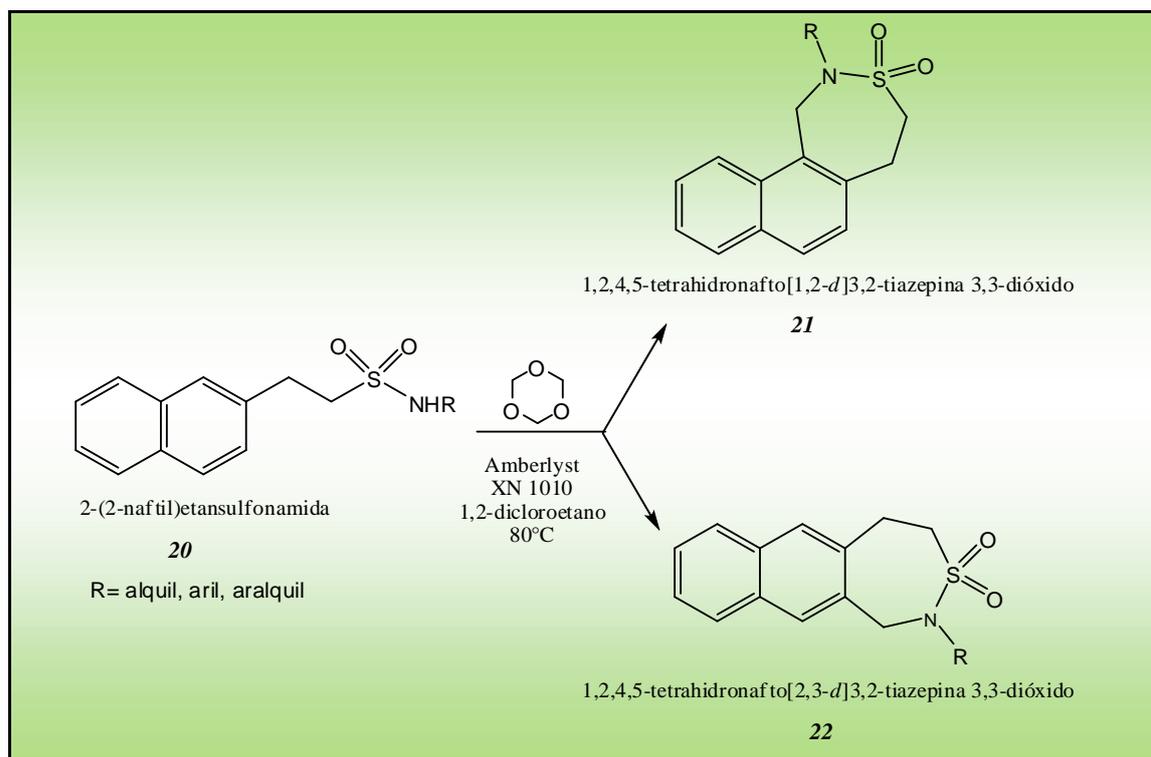
## Parte experimental

---

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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,  $\text{SO}_2\text{NH}$ ), 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,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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. <sup>(42)</sup> 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 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 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

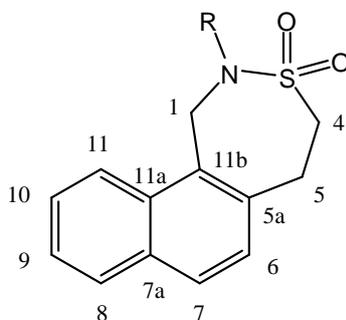
meq resina	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1,5	40	12	69
3	40	12	86
1,5	80	3	99
3	80	3	99

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

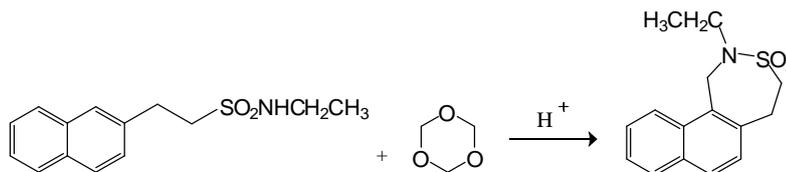
Las reacciones se llevaron a cabo en un tubo de reacción con 1 mmol de sulfonamida disuelta en 4 ml de 1,2-dicloroetano seco, agregando luego s-trioxano (30 mg, 0,33 mmol) y 454 mg de resinas Amberlyst XN-1010 seca (1,5 meq de resina). En todos los casos se agitó magnéticamente en forma suave y con protección 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 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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<sup>+</sup> si éste estuvo presente), el pico base (PB) y los picos de mayor abundancia.

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

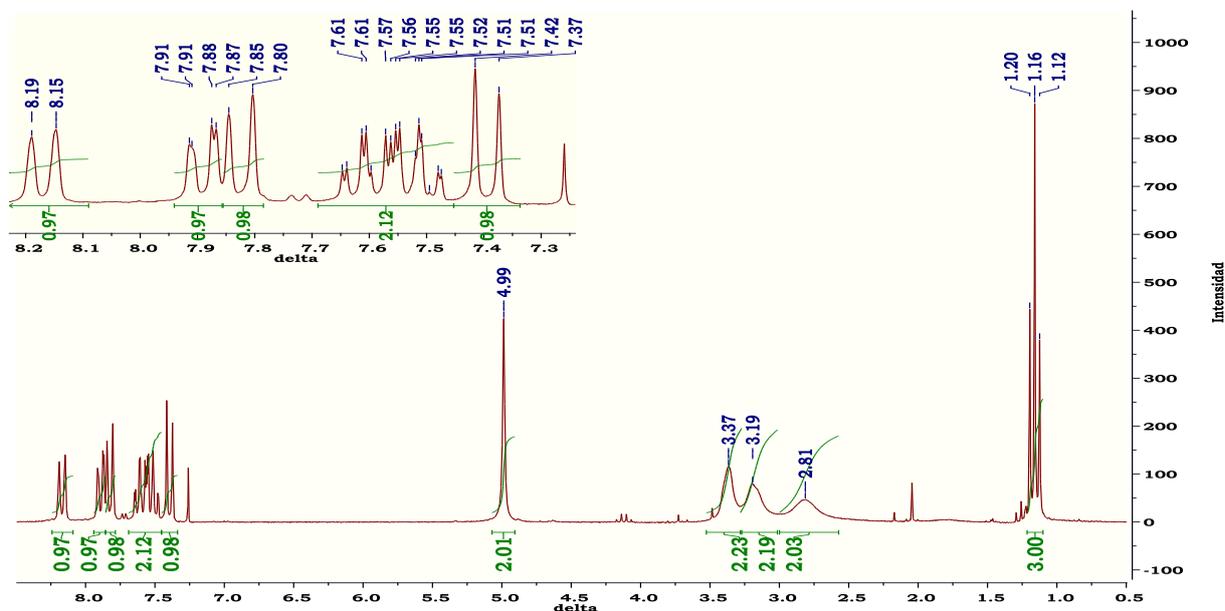


En un tubo de reacción se disolvieron 263 mg (1 mmol) de N-etil-2-(2-naftil)etansulfonamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron el s-trioxano y las resinas Amberlyst XN-1010. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave observándose por CCD la desaparición del reactivo y un producto con mayor 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,  $pf=174-175^{\circ}C$ . **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:*  $C_{15}H_{17}NO_2S$ . 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 %.

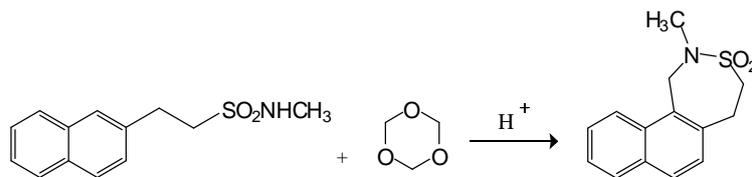
$^1H$  RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.17 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, **H-11**), 7.89 (dd,  $J = 8.1$  Hz, 1.2 Hz, 1 H, **H-8**), 7.82 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, **H-7**), 7.69 – 7.45 (m, 2H, **H-9**, **H-10**), 7.39 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, **H-6**), 4.99 (s, 2H, Ar**CH**<sub>2</sub>N), 3.37 (s ancho, 2H, CH<sub>2</sub>**CH**<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 3.19 (s ancho, 2H, **CH**<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 2.81 (s ancho, 2H, N**CH**<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.16 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, N**CH**<sub>2</sub>**CH**<sub>3</sub>).



$^{13}C$  RMN (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  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<sup>+</sup>), 210, 182, 168, 167 (PB), 165, 152, 115, 64

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



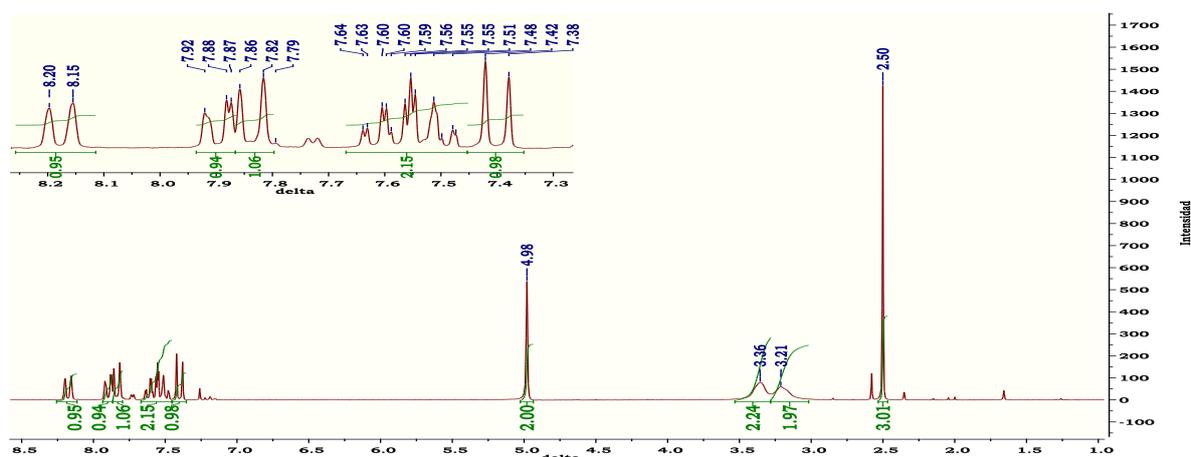
En un tubo de reacción se disolvieron 249 mg de *N*-metil-2-(2-naftil)etansulfonamida (1 mmol) en 4 ml de 1,2-dicloroetano a 40°C. Se agregaron luego el *s*-trioxano y las resinas de intercambio iónico. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave por un tiempo de 6 h momento en que se observó por 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,  $pf = 209-210^\circ\text{C}$ . **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:*  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ . 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 %.

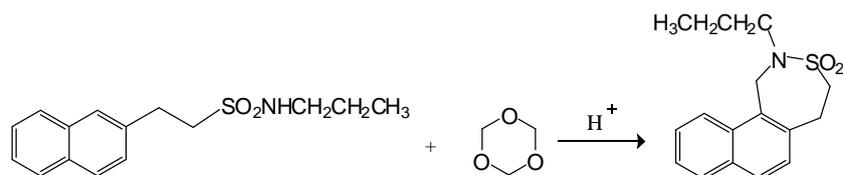
$^1\text{H RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, **H-11**), 7.94 – 7.87 (m, 1H, **H-8**), 7.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, **H-7**), 7.67 – 7.45 (m, 2H, **H-9**, **H-10**), 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, **H-6**), 4.98 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ), 3.36 (s ancho, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 3.21 (s ancho, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 2.50 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).



$^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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 ( $\text{M}^+$ ), 196, 182, 167 (PB), 165, 152, 115, 42

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



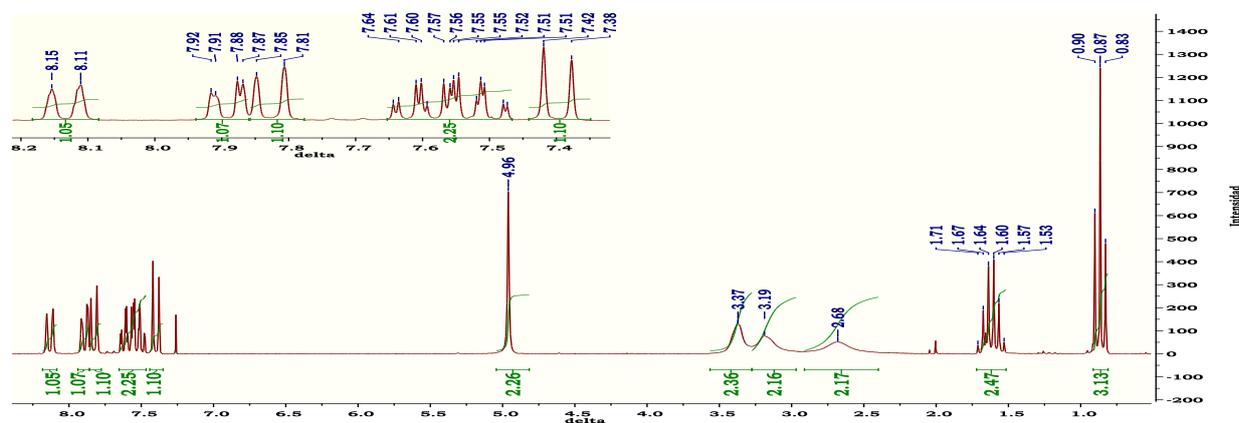
En un tubo de reacción se disolvieron 277 mg (1 mmol) de *N*-propil-2-(2-naftil)etansulfonamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron luego el *s*-trioxano junto con las resinas Amberlyst XN-1010. Se calentó a 80°C por un tiempo de 6 horas tiempo en el cual el análisis por CCD reveló la ausencia de reactivo así como una mancha intensa de mayor R<sub>f</sub> 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*: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S . 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 %.

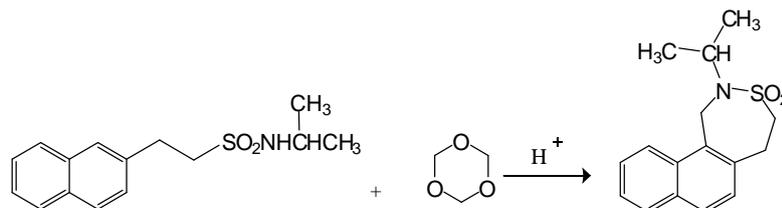
<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **H-11**), 7.89 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.5 Hz, 1H, **H-8**), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, **H-7**), 7.65 – 7.47 (m, 2H, **H-9**, **H-10**), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, **H-6**), 4.96 (s, 2H, Ar**CH**<sub>2</sub>N), 3.37 (s ancho, 2H, CH<sub>2</sub>**CH**<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 3.19 (s ancho, 2H, **CH**<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 2.68 (s ancho, 2H, N**CH**<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.62 (m, *J* = 7.3 Hz, 2H, N**CH**<sub>2</sub>**CH**<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, N**CH**<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**CH**<sub>3</sub>).



<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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<sup>+</sup>), 260, 182, 168, 167 (PB), 152

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



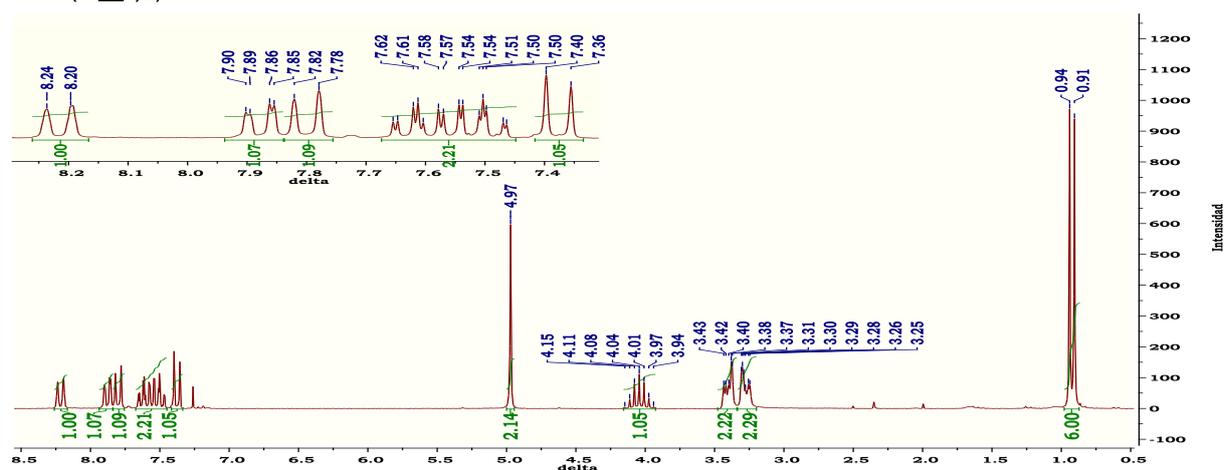
En un tubo de reacción se disolvieron 277 mg (1 mmol) de N-isopropil-2-(2-naftil)etansulfonamida en 4 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron luego el s-trioxano junto con las resinas Amberlyst XN-1010. Se calentó a 80°C con agitación magnética suave por un tiempo de 6 h momento en que se observó por análisis 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 (sílica 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 CH<sub>3</sub>CN, 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:* C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S . 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 %.

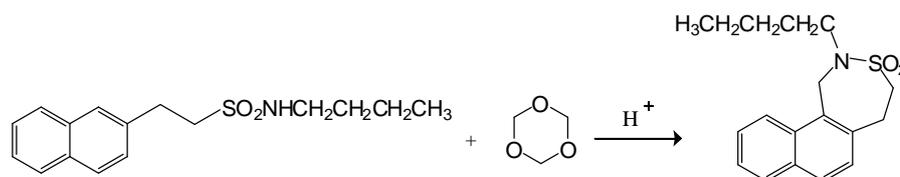
<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H, **H-11**), 7.88 (dd, J = 8.0 Hz, 1.5 Hz, 1H, **H-8**), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **H-7**), 7.56 (m, 2H, **H-9**, **H-10**), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H, **H-6**), 4.97 (s, 2H, Ar**CH**<sub>2</sub>N), 4.04 (m, J = 6.9 Hz, 1H, N**CH**(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.48 – 3.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>**CH**<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 3.33 – 3.20 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 6H NCH(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).



<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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<sup>+</sup>), 274, 182, 168, 167 (PB), 165, 152, 115, 43

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

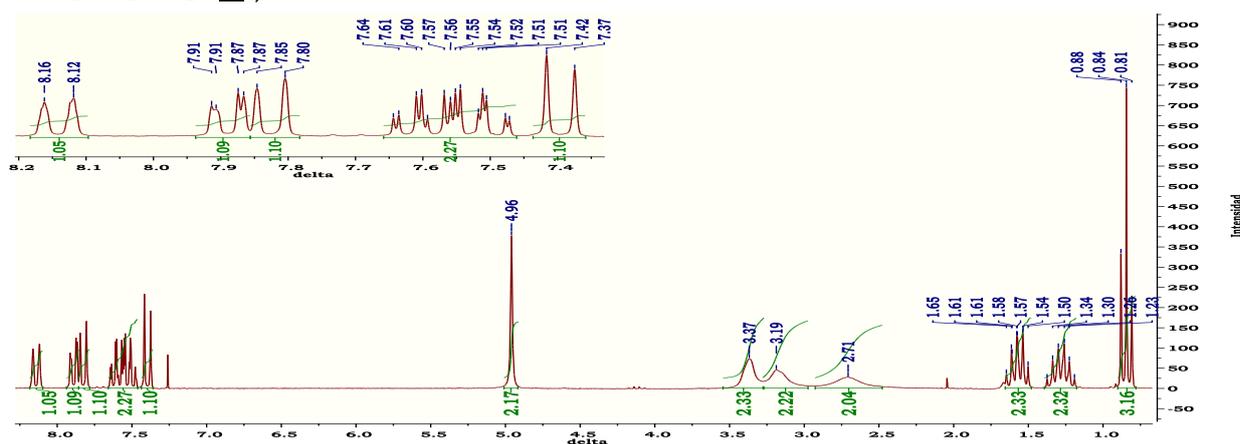


En un tubo de reacción se disolvieron 291 mg de N-butil-2-(2-naftil)etansulfonamida (1 mmol) en 4 ml de 1,2-dicloroetano seco y se agregaron luego el s-trioxano junto con las resinas Amberlyst XN-1010. Se calentó a reflujo (80°C) y se dejó reaccionando por un tiempo de 3 h momento en que el análisis por CCD mostró la ausencia de reactivo y una sola mancha de mayor R<sub>f</sub> 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:* C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>S . 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 %.

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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, ArCH<sub>2</sub>N), 3.37 (s ancho, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 3.19 (s ancho, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 2.71 (s ancho, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.65 – 1.48 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.39 – 1.18 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

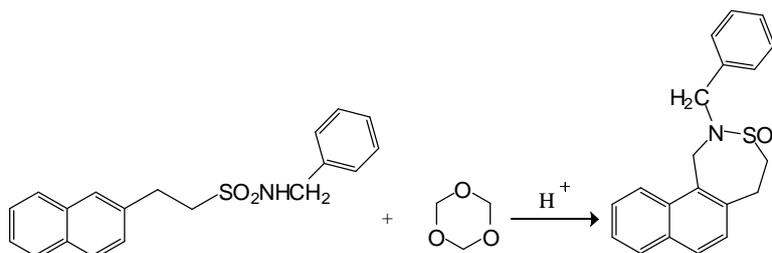


<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137.67, 133.05, 132.99, 132.87, 129.27, 129.23, 128.79, 127.49, 125.95, 122.46, 50.35, 46.17, 43.38, 31.27, 31.24, 19.98, 13.88.

*FT-IR:* ν<sub>SO<sub>2</sub></sub> = 1327 y 1145 cm<sup>-1</sup>; ν<sub>N-H</sub> = no presenta absorción

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

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



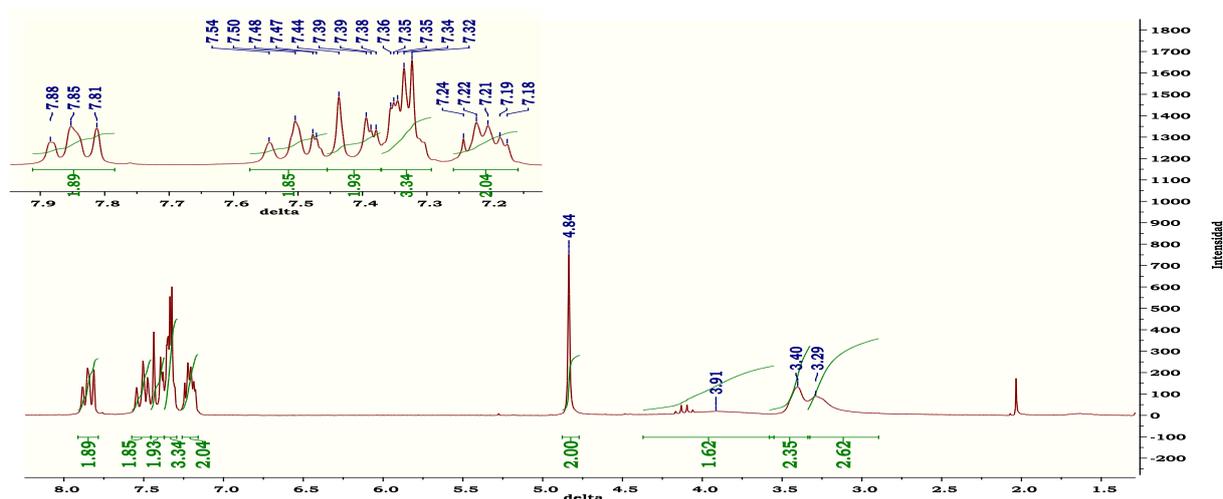
En un tubo de reacción de 10 ml se disolvieron 324 mg (1 mmol) de *N*-bencil-2-(2-naftil)etansulfonamida en 5 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron el s-trioxano junto con las resinas. Se agitó magnéticamente y se calentó a 80°C durante 3 horas, tiempo en el que por análisis de CCD se observó la desaparición del reactivo así como una mancha intensa de mayor Rf 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:* C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S . 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 %.

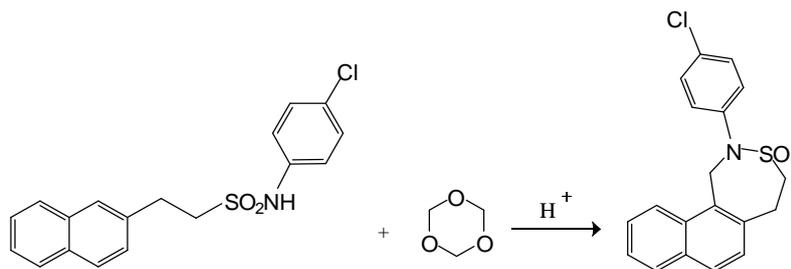
<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.91 – 7.78 (m, 2H, **H-11**, **H-8**), 7.50 (m, 2H, **H-7**, **H-10**), 7.40 (m, 2H, **H-9**, **H-6**), 7.37 – 7.29 (m, 3H, **H-Ph**), 7.26 – 7.16 (m, 2H, **H-Ph**), 4.84 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>N), 3.91 (s ancho, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.40 (s ancho, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 3.29 (s ancho, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>).



<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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<sup>+</sup>•), 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**



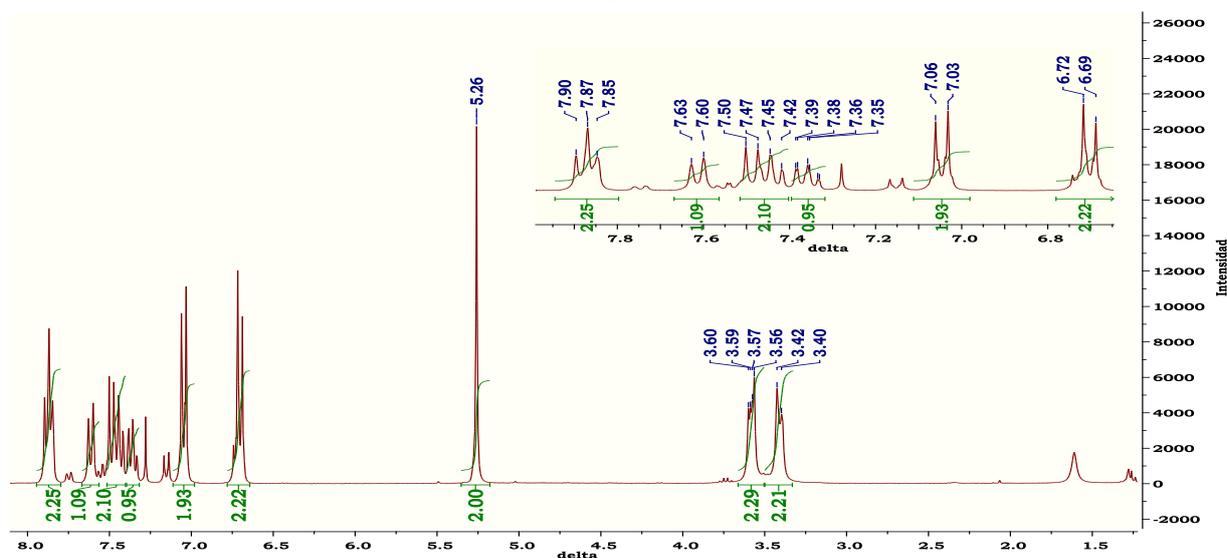
En un tubo de reacción se disolvieron 344 mg (1 mmol) de N-(4-clorofenil)-2-(2-naftil)etansulfonamida en 5 ml de 1,2-dicloroetano y se agregaron luego el s-trioxano junto las resinas Amberlyst XN-1010. Se agitó magnéticamente y se calentó a 80°C por un tiempo de 24 horas, tiempo en el que se observó 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:* C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S. 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 %.

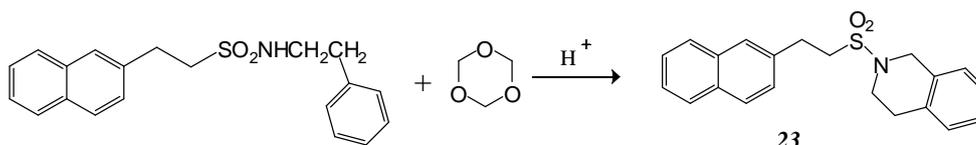
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.87 (m, 2H, **H-11**, **H-8**), 7.61 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, **H-7**), 7.51 – 7.40 (m, 2H, **H-10**, **H-6**), 7.40 – 7.32 (m, 1H, **H-9**), 7.05 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, **H Ph**), 6.70 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, **H Ph**), 5.26 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>N), 3.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 3.41 (d ancho,  $J = 8.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>).



$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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  $80^\circ\text{C}$  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 recrystalizó de AcOEt,  $\text{pf}=164\text{-}165^\circ\text{C}$ . **Rto: 86 %**. La sustancia fue identificada como *N*-(2-(2-naftil)etansulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**23**).

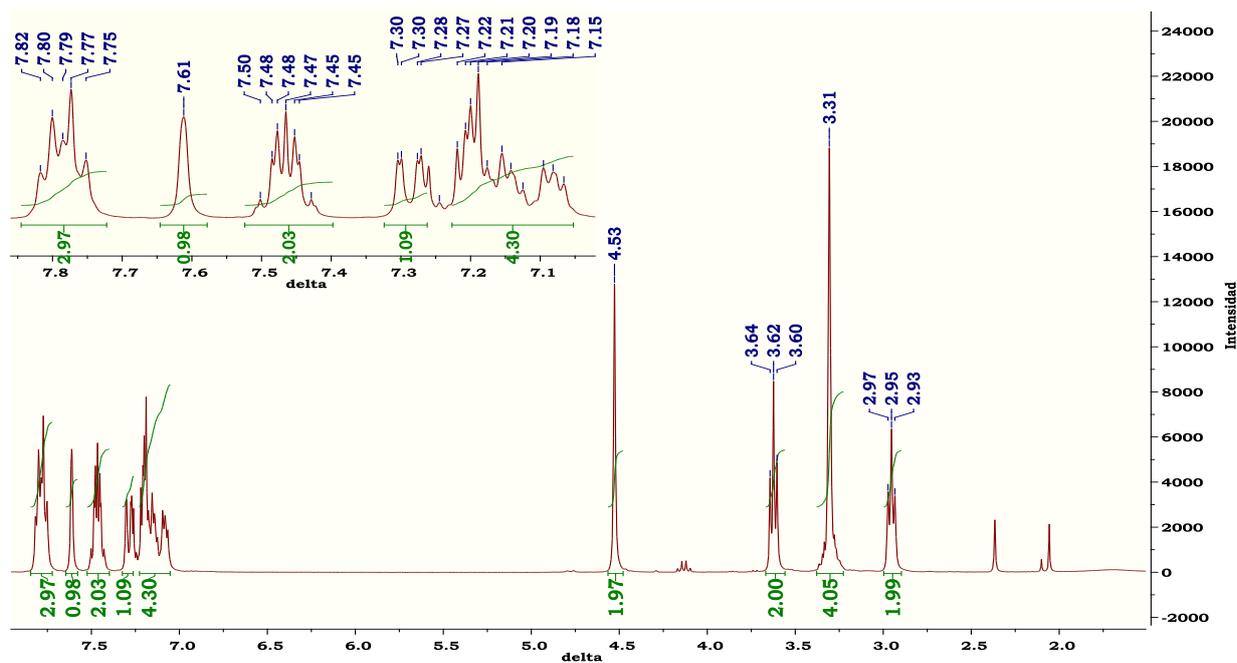
Datos analíticos

*Análisis elemental:*  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ . 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 %.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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,  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ), 3.62 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 3.31 (s deformado, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 2.95 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ ).\*

\* La numeración corresponde al sustituyente naftilo.



$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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

## 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.

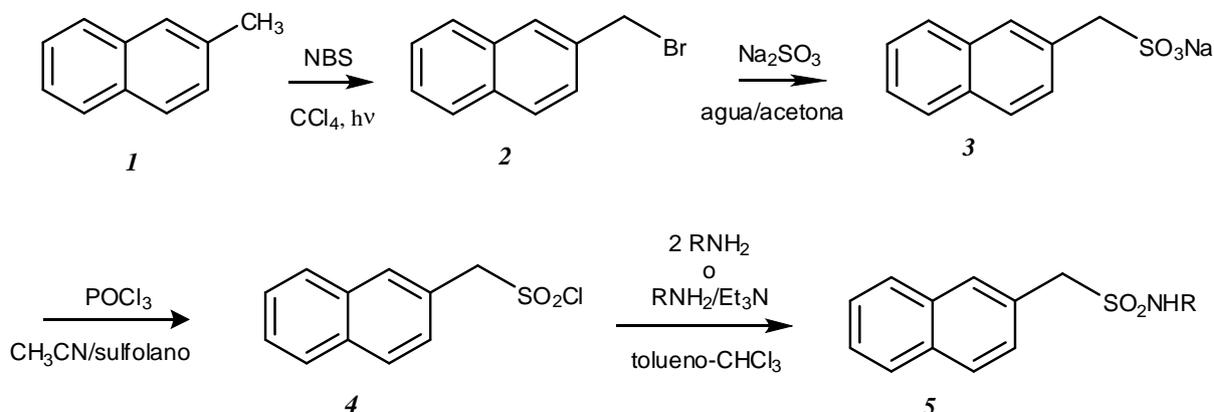
Estas reacciones fueron llevadas a cabo utilizando resinas Amberlyst XN-1010 como catalizador ácido. La elección de este catalizador fue hecha en base a experiencias previas que mostraron su potencialidad para este tipo de reacción. <sup>(37)</sup>

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. <sup>(253)</sup> 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 <sup>(36)</sup> 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, <sup>(254)</sup> 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. <sup>(36, 39)</sup> 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 SO<sub>2</sub>. <sup>(269)</sup> 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 <sup>(256)</sup> 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 <sup>(36, 39)</sup> 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.

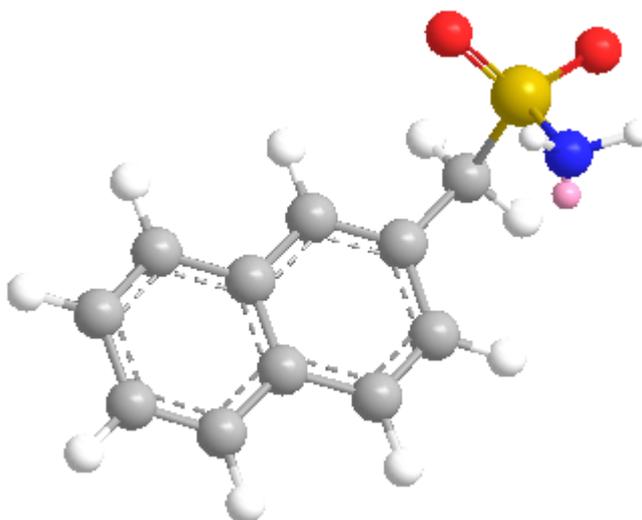
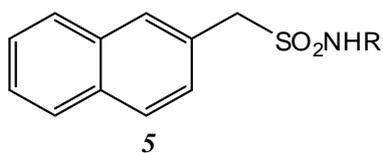
Las 2-naftilmetansulfonamidas son nuevas y fueron caracterizadas por <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN.

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

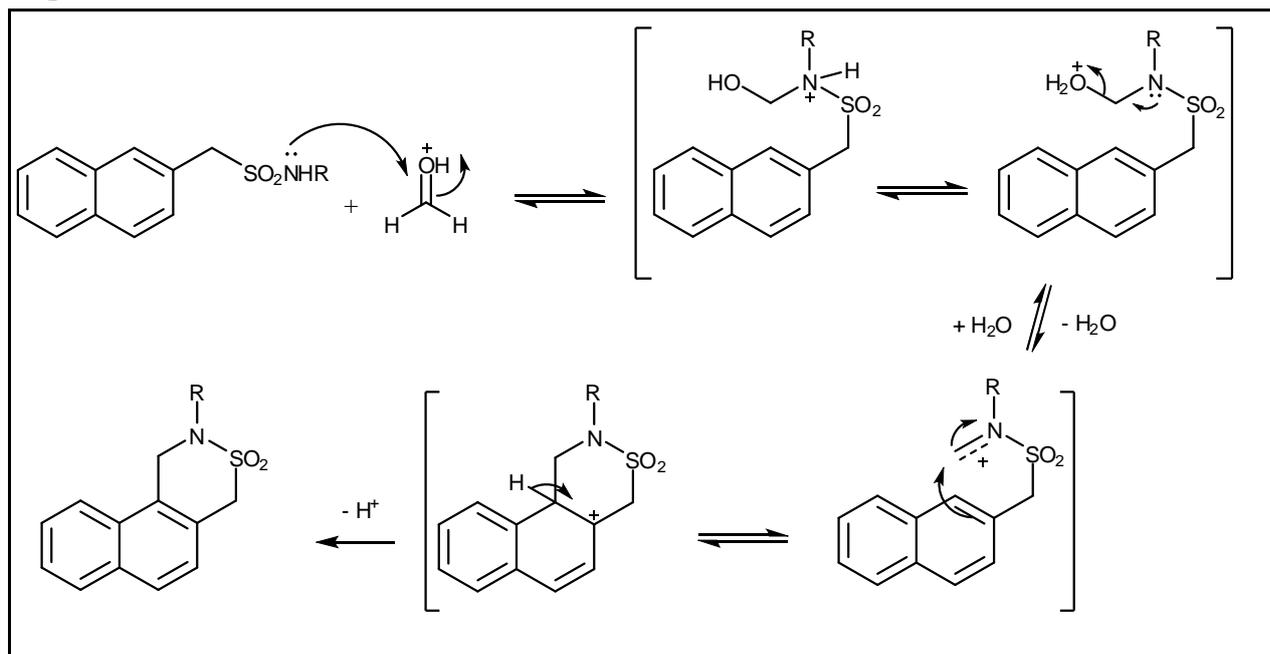


Esquema de 2-naftilmetansulfonamida (**5c**) realizado en Chem3D Ultra 10.0

#### 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 <sup>(36, 39)</sup> 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

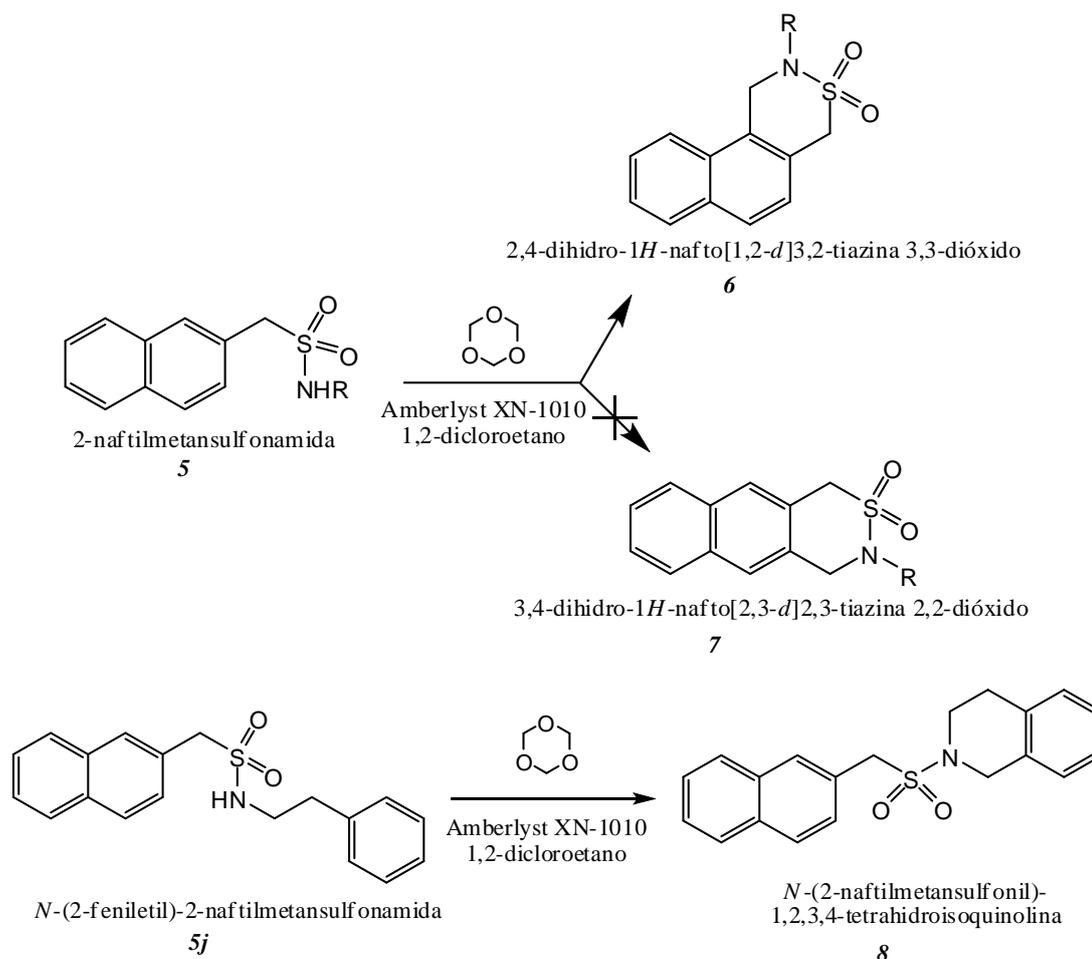


Como se puede observar en el *Esquema 132* la etapa de ciclización consiste en una sustitución electrofílica aromática intramolecular por lo que es de esperar que la reactividad del intermediario iminio depende de su mayor o menor electrofiliidad. En las 2-naftilmetansulfonamidas utilizadas en el presente 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. <sup>(270-273)</sup>

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  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -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).

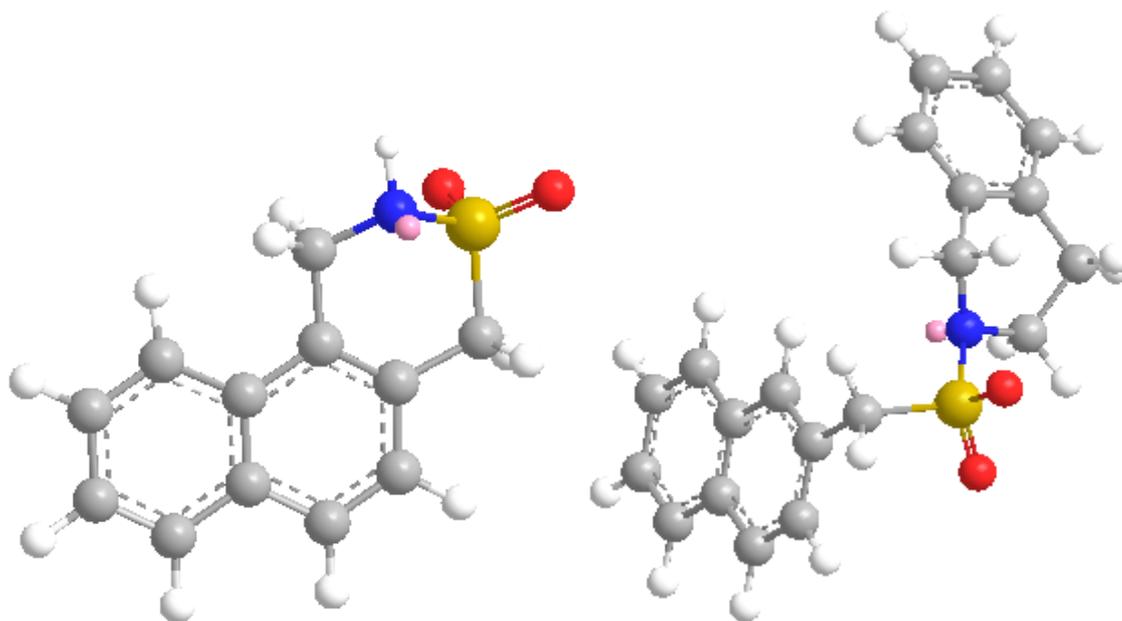
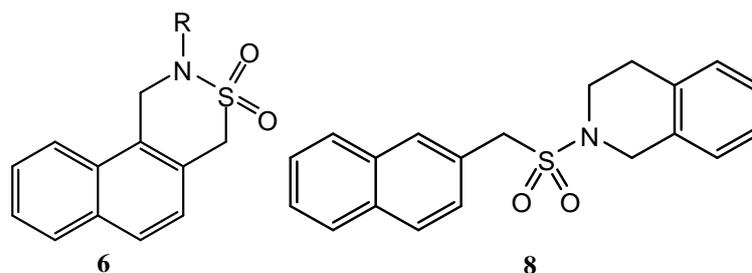
Cuando se llevó a cabo la reacción utilizando 1,5 meq o 3 meq de resina a una temperatura de 80°C, el rendimiento de la reacción fue casi cuantitativo (96 % y 97 % respectivamente) sin cambios sustanciales en la velocidad de la reacción por lo que se decidió trabajar utilizando 1,5 meq de resina a 80°C 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)
<b>6a</b>	etilo	95	87-88	hexano/AcOEt	3
<b>6b</b>	n-butilo	96	79-80	AcOEt	3
<b>6c</b>	H	88	186-187	acetonitrilo	12
<b>6d</b>	n-propilo	98	82-83	tolueno	3
<b>6e</b>	isopropilo	97	111-112	ciclohexano	3
<b>6f</b>	bencilo	94	100-101	AcOEt/metanol	3
<b>6g</b>	4-fluorbencilo	74	-	-	7
<b>6h</b>	fenilo	60	180-181	AcOEt	24
<b>6i</b>	4-clorofenilo	95	158-159	AcOEt	24
<b>8</b>	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, PhCH<sub>2</sub> y 7 h para R= 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>). 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-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub> (**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.

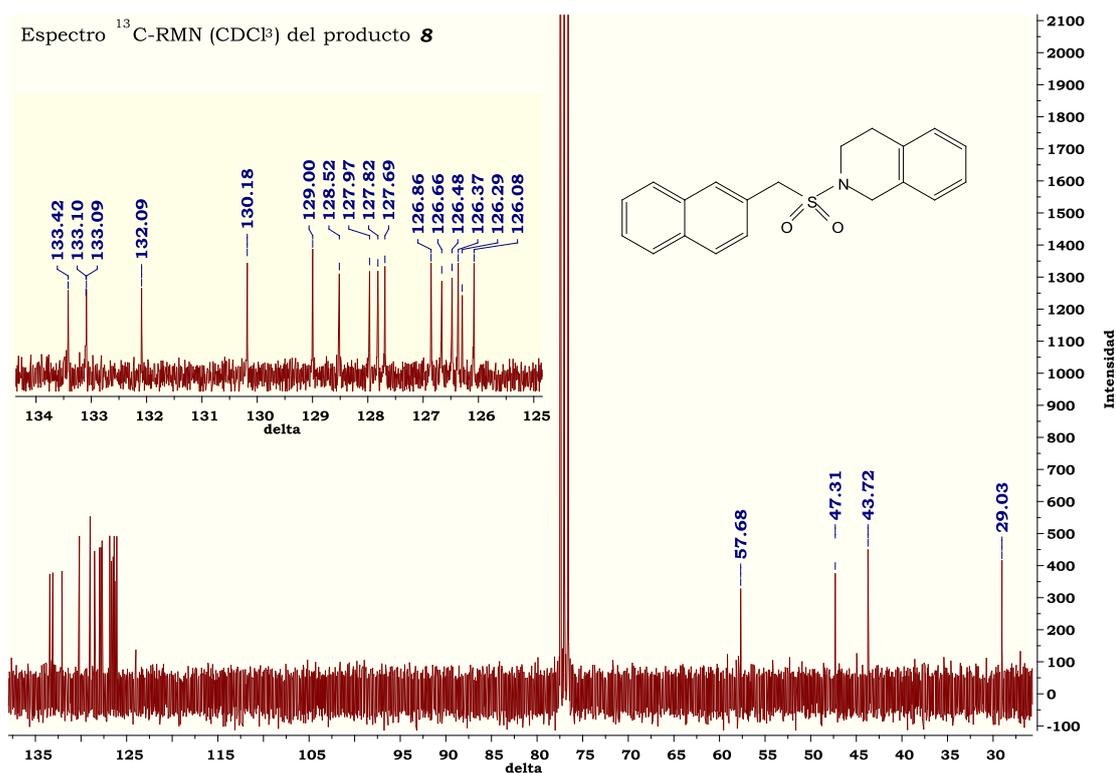
La ciclización de **5j** (R= 2-feniletilo) arrojó un resultado distinto. El cierre de anillo por reacción con formaldehído para esta sulfonamida puede producirse en el anillo de naftaleno (en posiciones 1 o 3) para generar las respectivas naftotiazinas *S,S*-dióxido o, alternativamente, puede producirse 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.<sup>(40-41)</sup>

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 SO<sub>2</sub> exocíclico en lugar del anillo que posee el SO<sub>2</sub> 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 <sup>1</sup>H-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 <sup>1</sup>H-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 <sup>13</sup>C-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.



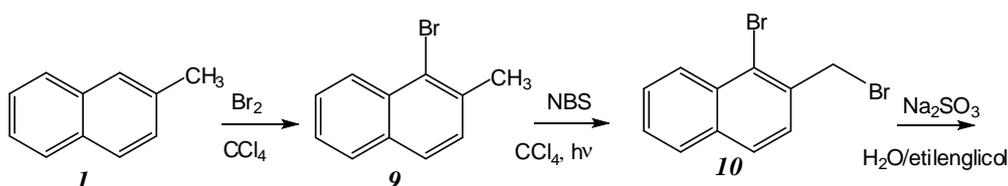
El espectro de masas presenta además un patrón de picos muy diferente al de las 2,4-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*d*]3,2-tiazinas 3,3-dióxido, observación que confirma que el compuesto final no es una dihidronaftotiazina.

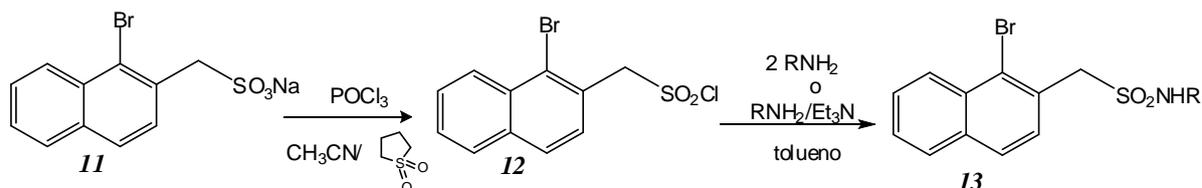
Estas observaciones permitieron concluir que la ciclización de **5j** se produjo sobre el anillo fenilo del sustituyente unido al nitrógeno en concordancia con lo observado en trabajos anteriores de nuestro laboratorio para la reacción de *N*-aralquibencil y *N*-aralquifenilsulfonamidas con formaldehído 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





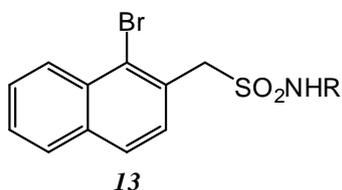
Sobre el sustrato de partida, 2-metilnaftaleno, se realizaron dos bromaciones consecutivas, una sobre el anillo y la otra sobre la cadena lateral. En primer lugar se bromó en posición 1 con Br<sub>2</sub> en CCl<sub>4</sub> en ausencia de luz y posteriormente se utilizó el producto sin aislar para la 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> anhidro en agua-etilenglicol (78 % de rendimiento) que luego reaccionó con POCl<sub>3</sub> en una mezcla acetonitrilo-sulfolano para obtener el correspondiente cloruro de sulfonilo (**12**) con un 81 % de rendimiento.

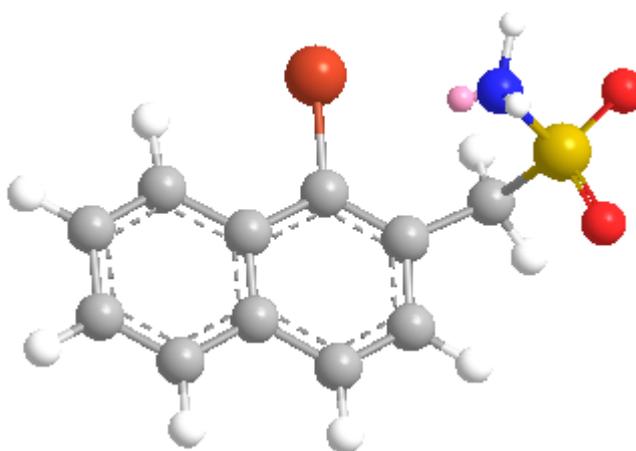
Las 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas (**13**) se obtuvieron por reacción del cloruro de 1-bromo-2-naftilmetansulfonilo y aminas primarias o amoníaco según las mismas técnicas (a) y (b) descritas para la obtención de las 2-naftilmetansulfonamidas con buenos rendimientos. Los resultados obtenidos se muestran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

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

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

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





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

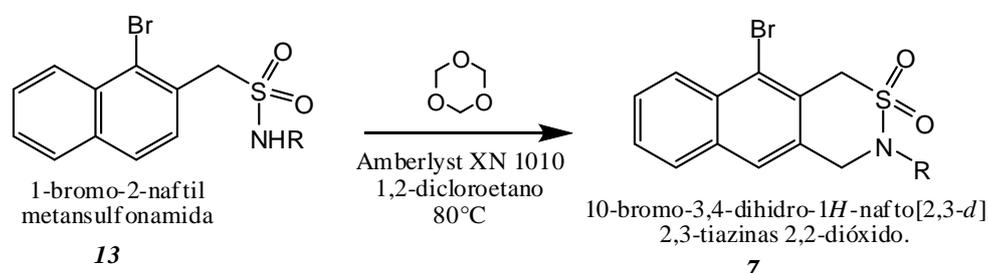
#### **4.4 Ciclización de las 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas con trioxano: síntesis de 10-bromo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,3-d]2,3-tiazinas 2,2-dióxido.**

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  $\beta$  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.

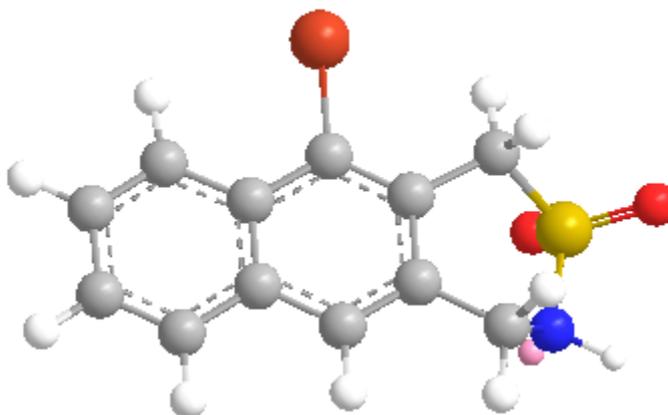
Estos productos no están descriptos en literatura y fueron caracterizados por análisis elemental y espectroscopías  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, RMN bidimensional, FT-IR y espectrometría de masa.

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)
<b>7a</b>	etilo	90	163-164	AcOEt	12
<b>7b</b>	bencilo	71	51-52	tolueno	24
<b>7c</b>	H	55	192-193	etanol	24
<b>7d</b>	<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  $\beta$  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).

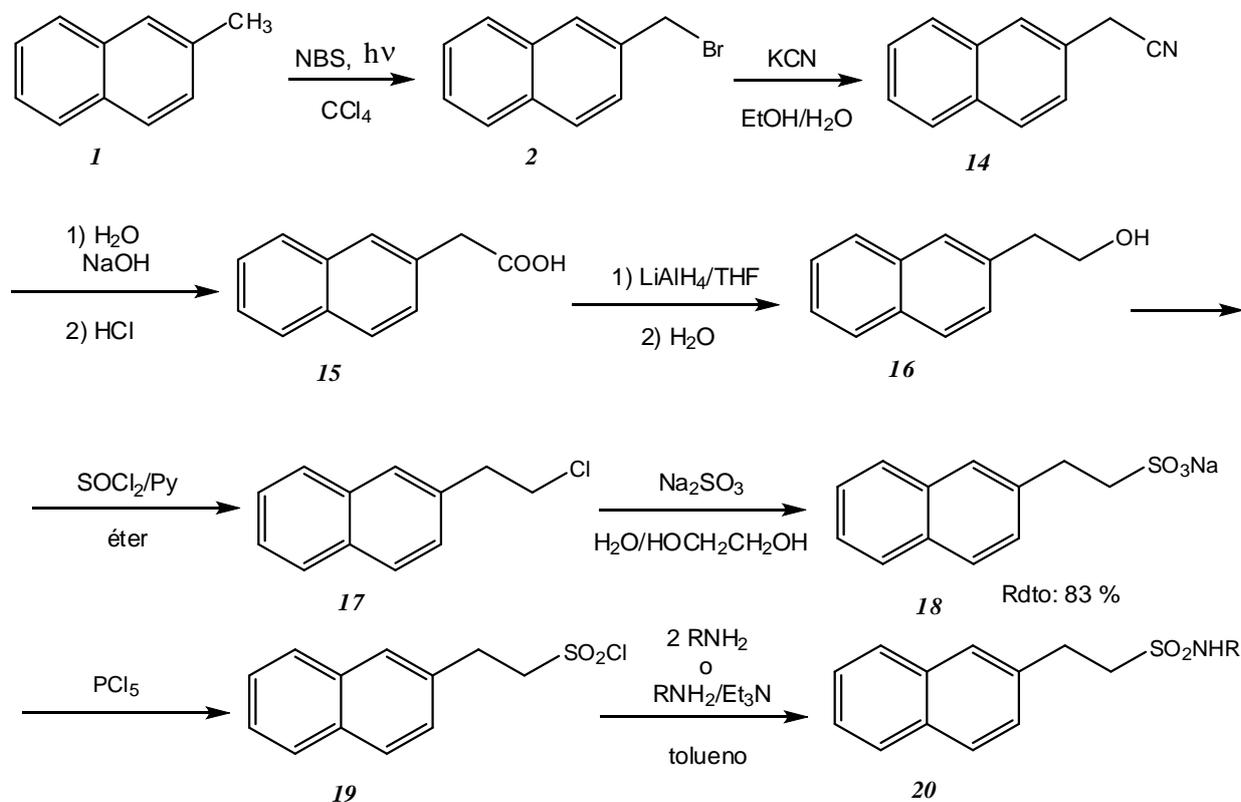
Tabla 8: tabla comparativa de rendimientos de **6** y **7**

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



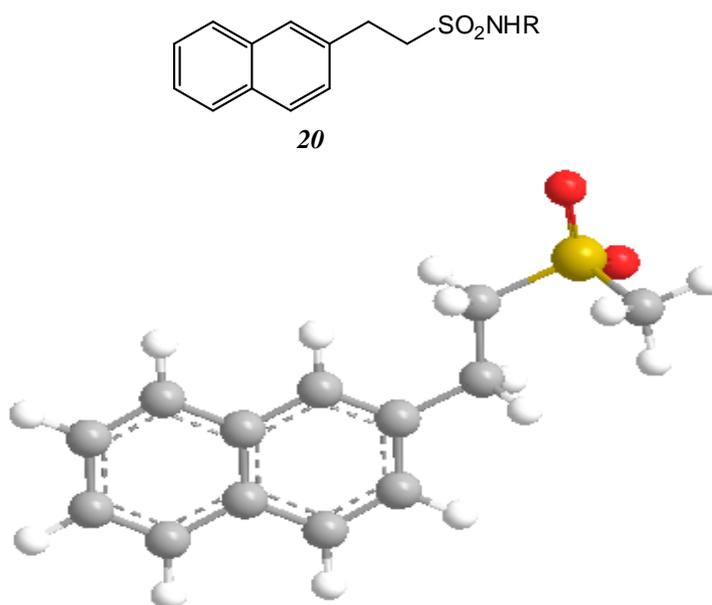
Para los primeros pasos de reacción, el 2-metilnaftaleno se sometió a bromación de cadena lateral con NBS/CCl<sub>4</sub> en presencia de luz y sin aislar se cianuró utilizando KCN. El rendimiento de 2-naftilacetónitrilo (**14**) a partir de 2-metilnaftaleno fue de 67 %. El nitrilo se hidrolizó utilizando 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 LiAlH<sub>4</sub> 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 SOCl<sub>2</sub> 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.<sup>(36-37, 39)</sup> 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.<sup>(268)</sup> 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 PCl<sub>5</sub> 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.<sup>(36, 39)</sup> 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-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

Las 2-(2-naftil)etansulfonamidas son sustancias nuevas y fueron caracterizadas por <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-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
<b>20a</b>	etilo	<i>a</i>	87	118-119	éter isopropílico
<b>20b</b>	metilo	<i>a</i>	79	129-130	AcOEt
<b>20c</b>	<i>n</i> -propilo	<i>b</i>	80	120,5-121,5	tolueno
<b>20d</b>	isopropilo	<i>a</i>	92	94-95	AcOEt
<b>20e</b>	<i>n</i> -butilo	<i>a</i>	83	130-131	etanol
<b>20f</b>	bencilo	<i>a</i>	90	152-153	etanol
<b>20g</b>	4-clorofenilo	<i>b</i>	48	98-99	tolueno
<b>20h</b>	2-feniletilo	<i>b</i>	82	106-107	AcOEt

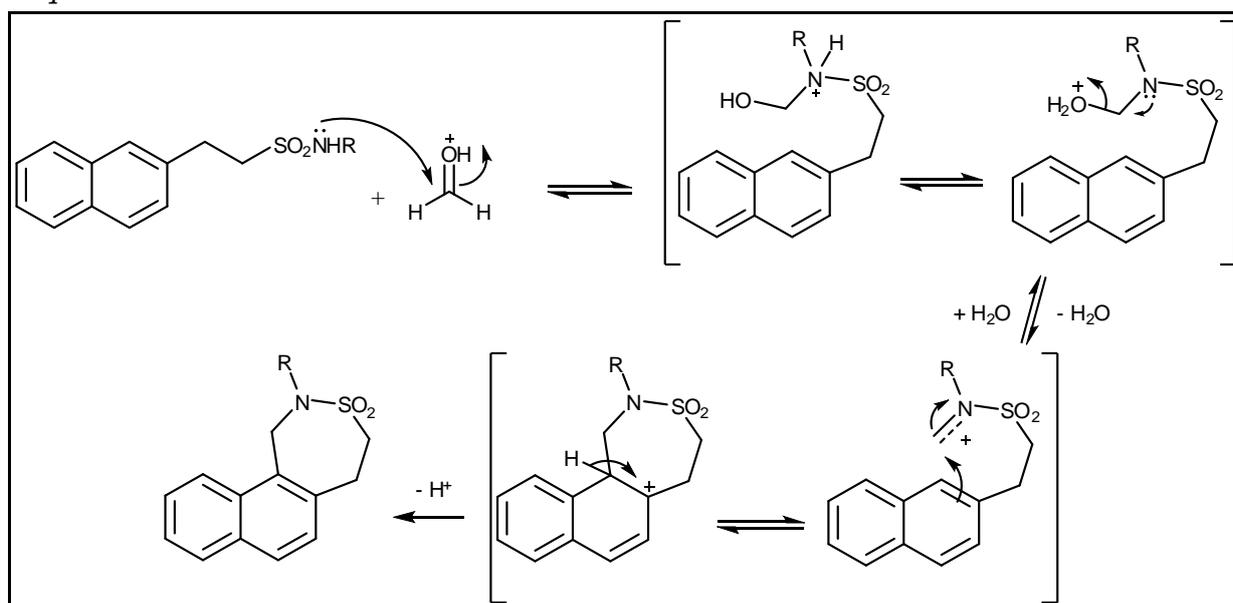


Esquema de *N*-metil-2-(2-naftil)etansulfonamida (**20b**) realizado en Chem3D Ultra 10.0

#### 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*

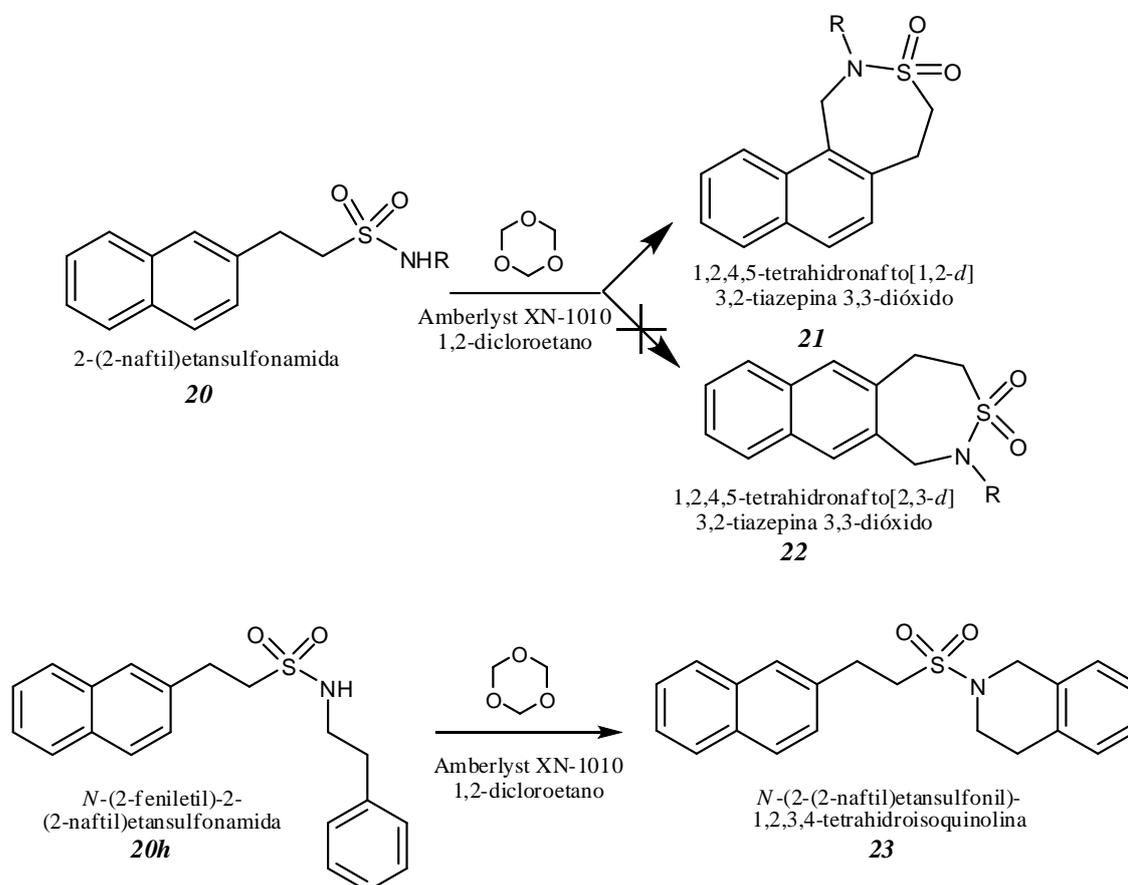


También aquí, existen dos posibilidades para la formación del anillo en la etapa de ciclización, hacia la posición 1 o hacia la posición 3 del anillo de naftaleno. Por ciclización sobre la posición 1 se obtienen las 1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*d*]3,2-tiazepinas 3,3-dióxido (**21**) mientras que la sustitución 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  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -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.

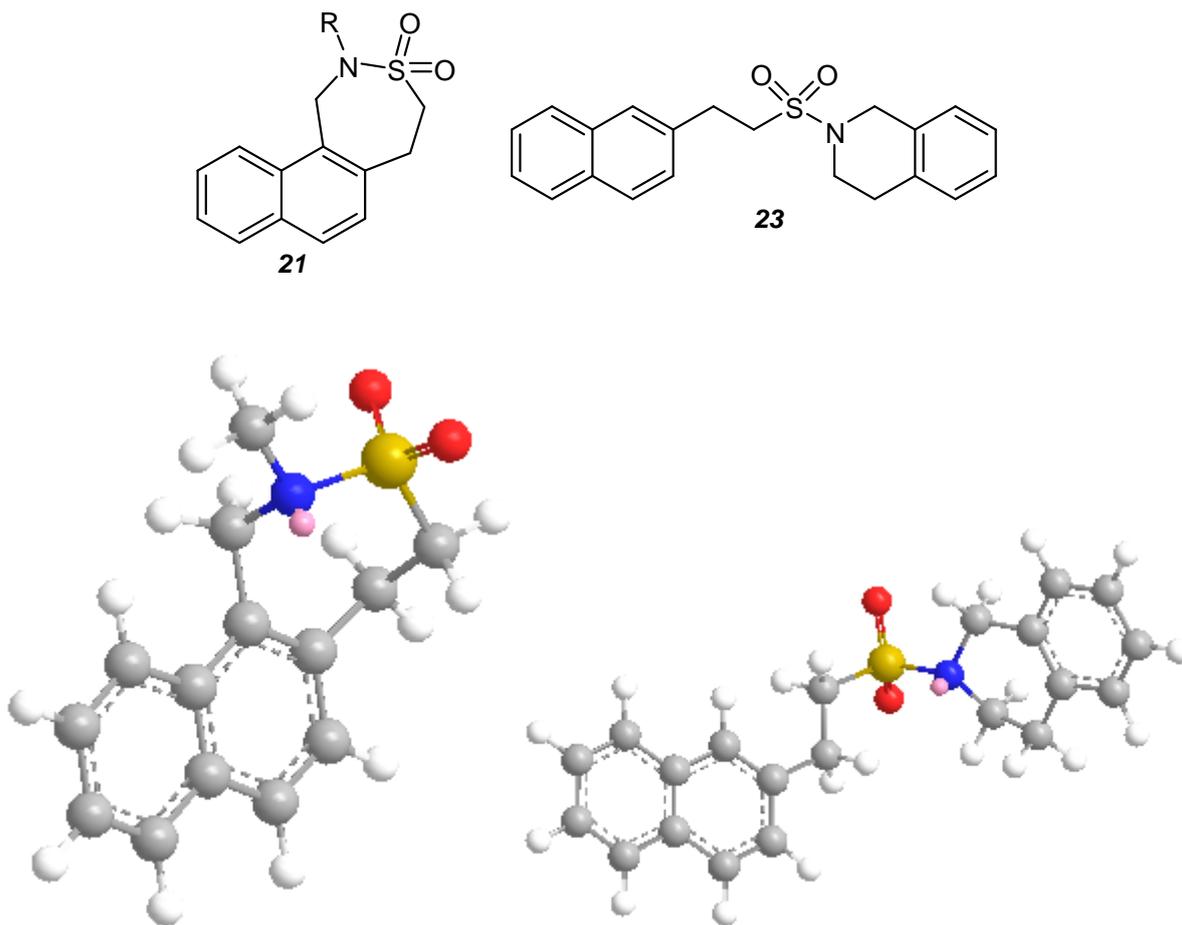
Cuando se llevó a cabo la reacción utilizando 1,5 meq o 3 meq de resina a una temperatura de 80°C, el rendimiento de la reacción fue prácticamente cuantitativo (99 % en ambos casos) sin cambios sustanciales en la velocidad de la reacción por lo que se decidió trabajar utilizando 1,5 meq de resina a 80°C 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<sup>†</sup> (20)*

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

<sup>†</sup> 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 <sup>(42)</sup> o zirconia sulfatada <sup>(43)</sup> 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.

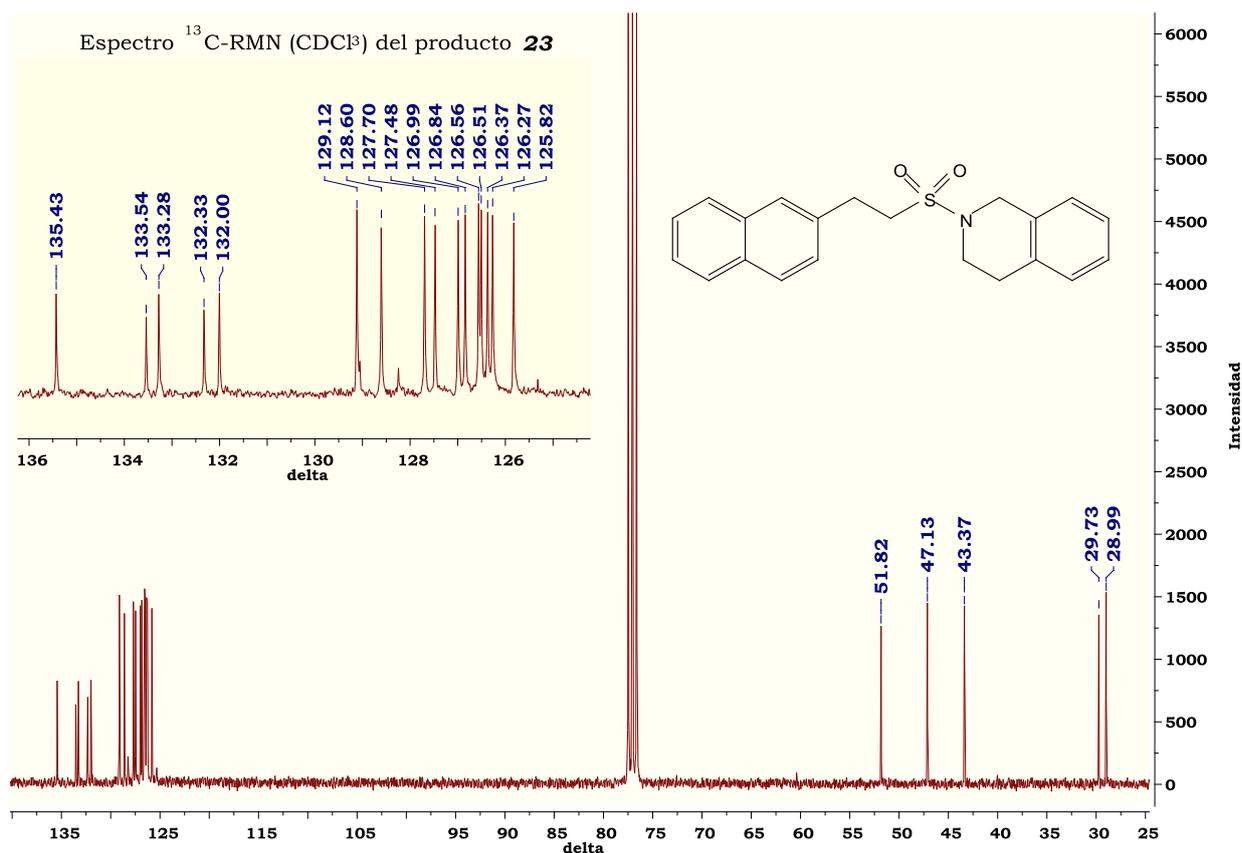
La formación de anillo favorecida para este sustrato (**20h**) fue aquella que proporciona un anillo de 6 miembros con el grupo SO<sub>2</sub> exo-cíclico en lugar de un anillo de 7 miembros con el grupo SO<sub>2</sub> endo-cíclico debido a factores termodinámicos, a pesar de que la ciclización en el 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 <sup>1</sup>H-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 <sup>1</sup>H-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 <sup>13</sup>C-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**

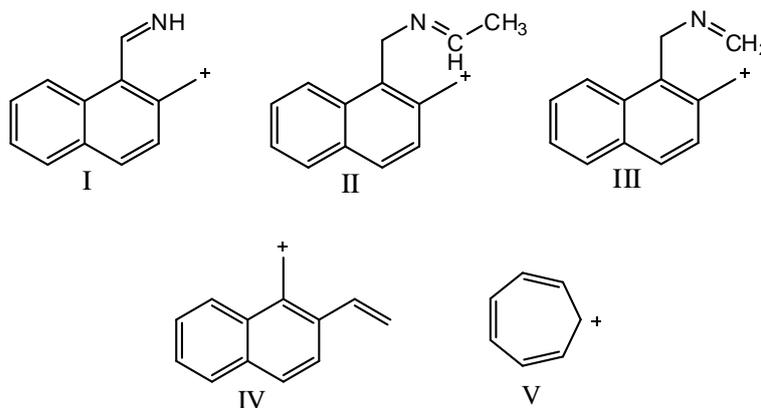
La caracterización de los nuevos compuestos obtenidos fue realizada mediante técnicas espectroscópicas de IR, resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono y espectrometría de masa.

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, SO<sub>2</sub> 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 SO<sub>2</sub> 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 SO<sub>2</sub> 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 SO<sub>2</sub>, 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.

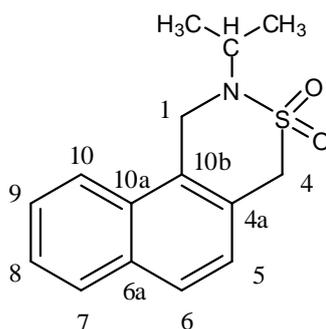


Respecto a la caracterización por resonancia magnética nuclear, se muestra a modo de ejemplo el análisis realizado sobre tres compuestos, uno de cada serie de productos obtenidos:

- 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.

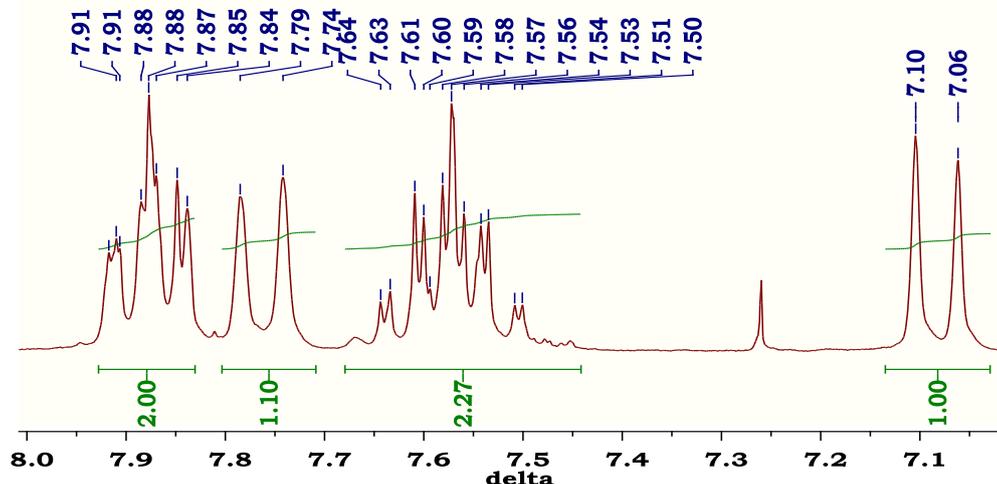
**2-isopropil-2,4-dihidro-1H-nafto[1,2-d]3,2-tiazina 3,3-dióxido (6e)**



Se analizó en primer lugar el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN observándose un doblete a campo alto ( $\delta$  1.26) que integra para 6 protones correspondiente a los  $\text{CH}_3$  del grupo isopropilo y un multiplete a  $\delta$  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  $\text{ArCH}_2\text{SO}_2$  (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  $\delta$  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.

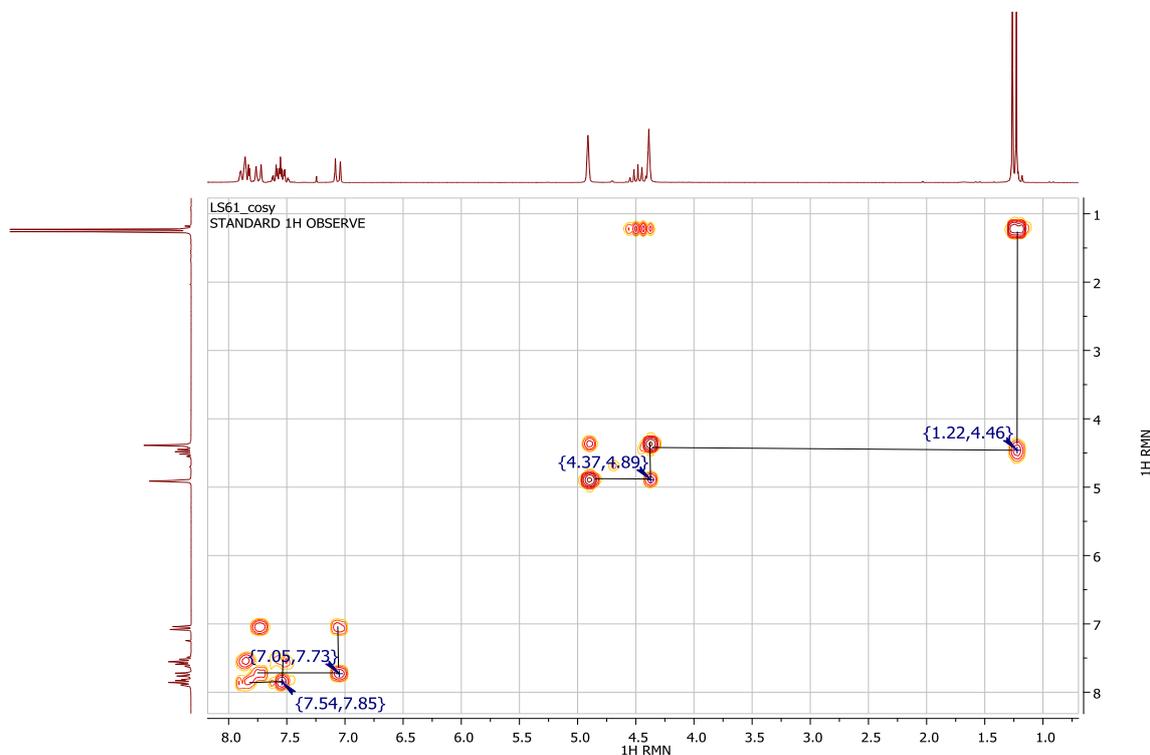
Entre estas señales pueden observarse dos dobletes que integran ambos para 1 H con valores de  $\delta$  7.08 y 7.76 e idéntica constante de acoplamiento ( $J= 8,6$  Hz) correspondientes según dichos datos a los H-5 e H-6 respectivamente. Estos dobletes confirman que el producto de ciclización fue formado por cierre de anillo en posición 1 del grupo naftilo. El espectro de  $^1\text{H}$ -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)*

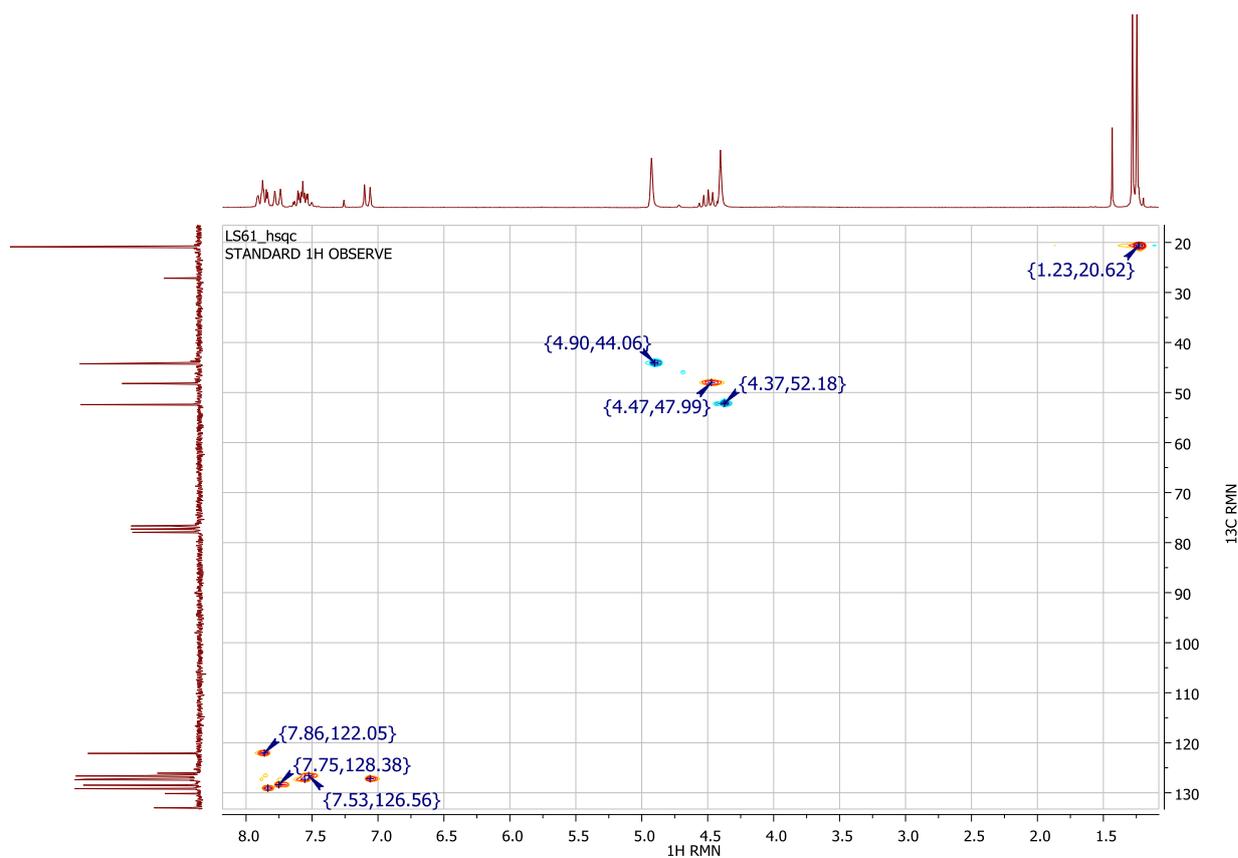


Mediante el estudio del espectro de correlación C-H g-HSQC (*Esquema 141*) se asignaron carbonos a los hidrógenos detectados, siempre que estos no presentaran señales superpuestas, en cuyo caso se asignaron las señales a más de un carbono. Se muestra también una ampliación de la zona aromática (entre 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*.

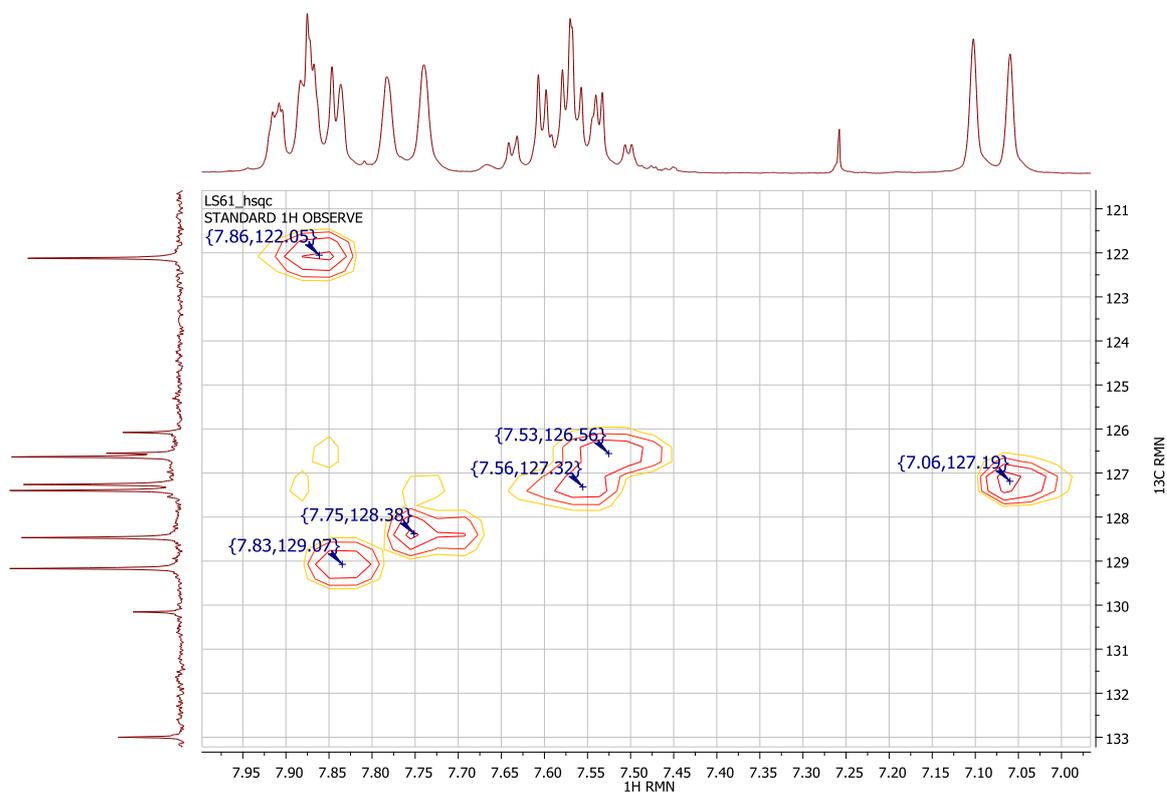
Para la asignación de los carbonos internos del anillo (cuaternarios) se empleó la técnica de correlación HMBC (*Esquemas 143 y 144*) que establece correlaciones a larga distancia haciendo uso de la mayor sensibilidad asociada a la detección de protones y es en esencia un HMQC “optimizado” para detectar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

## Discusión de los resultados

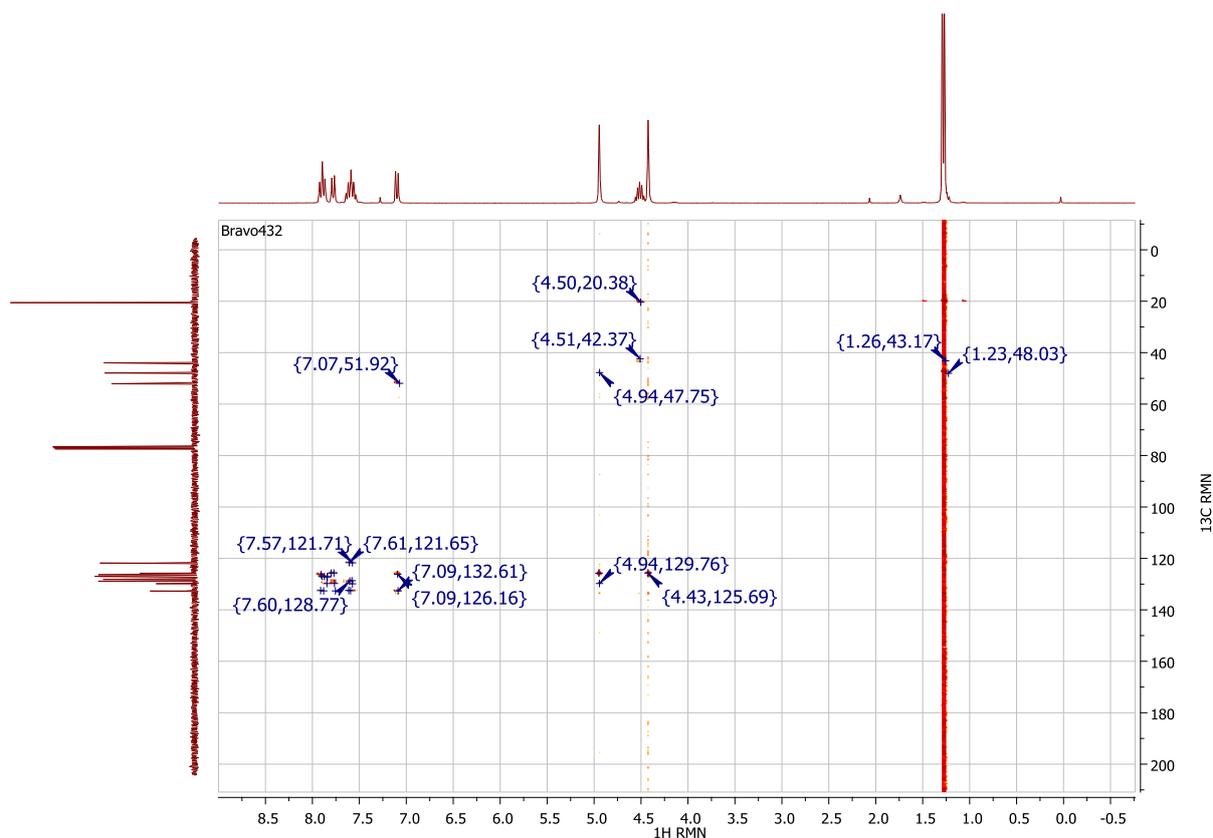
Esquema 141: Espectro de correlación C-H g-HSQC para 2-isopropil-2,4-dihidro-1H-nafto[1,2-d]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6e**)



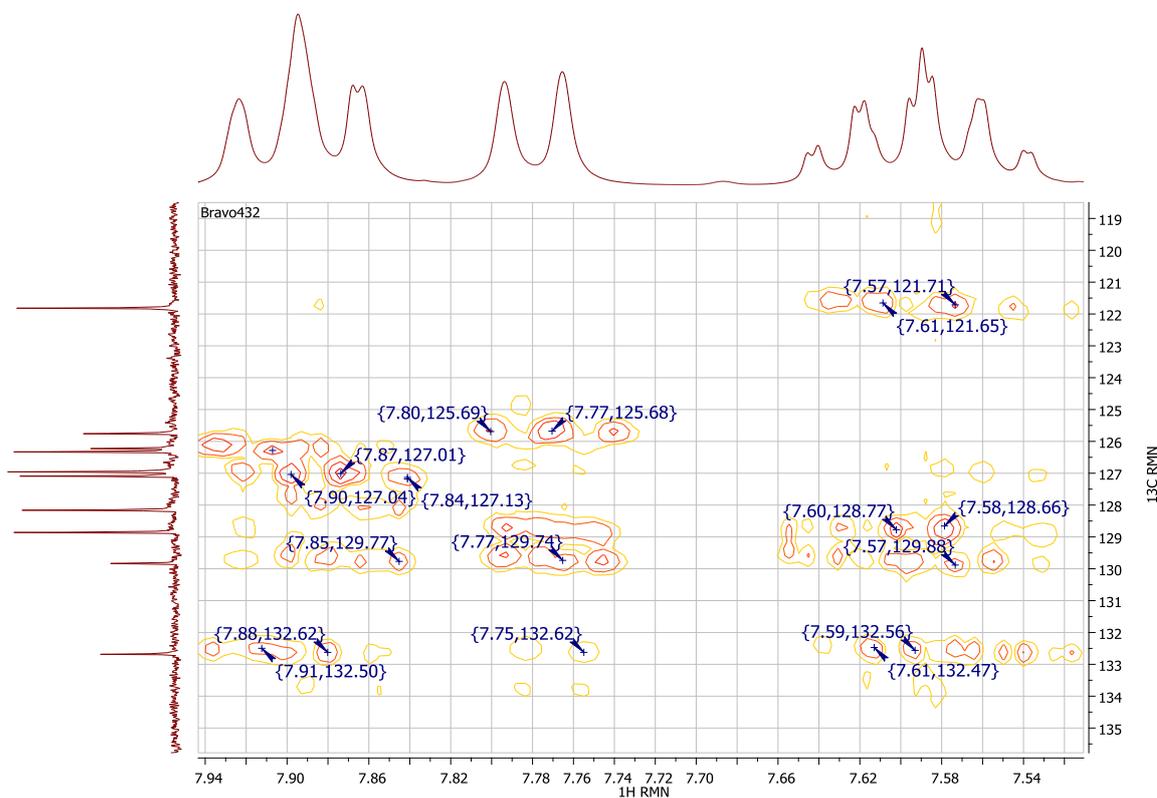
Esquema 142: Ampliación de la zona de señales aromáticas de esquema 141



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

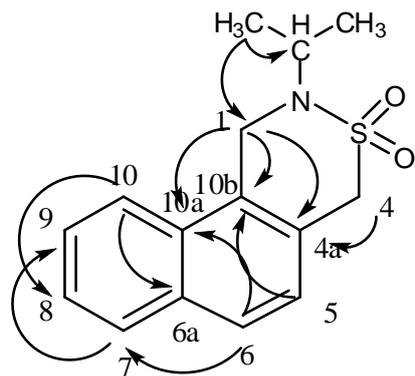


Esquema 144: Ampliación de la zona de señales aromáticas de esquema 142



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

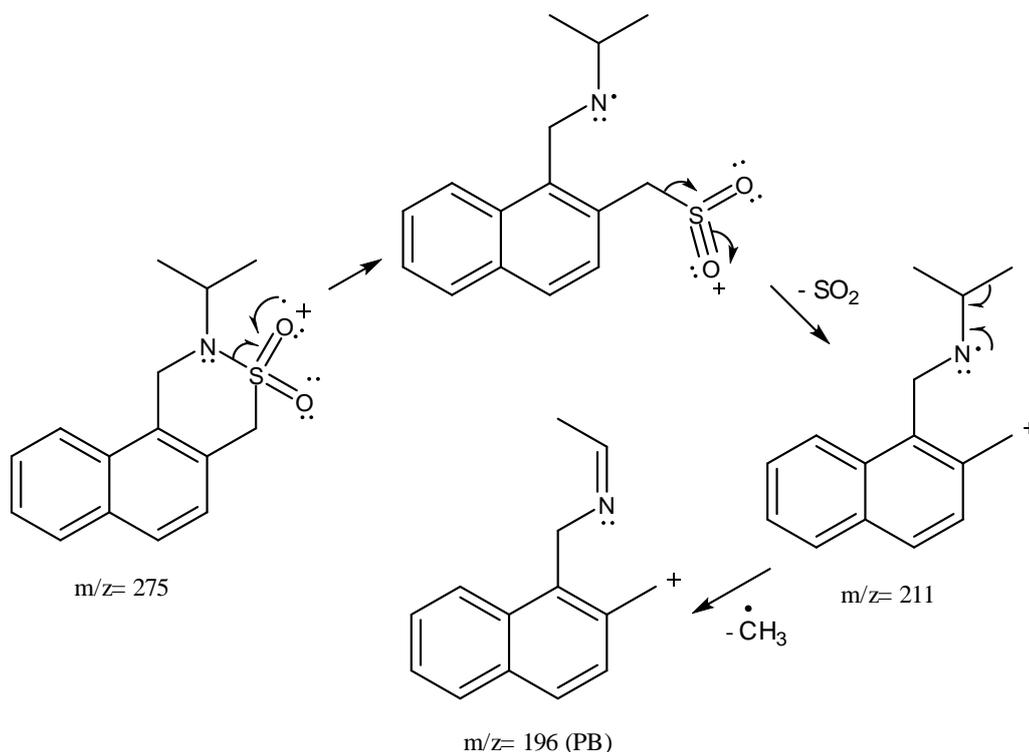
**Tabla 13:** Asignación de carbonos e hidrógenos para 2-isopropil-2,4-dihidro-1H-nafto[1,2-d]3,2-tiazina 3,3-dióxido (**6e**)

H (ppm)	C (ppm)	Asignación
1.26	20.88	NCH( <b>CH<sub>3</sub></b> ) <sub>2</sub>
4.41	52.41	Ar <b>CH<sub>2</sub></b> SO <sub>2</sub>
4.50	48.20	N <b>CH</b> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4.92	44.26	Ar <b>CH<sub>2</sub></b> 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 SO<sub>2</sub>N a  $\nu = 1332$  y  $1145 \text{ cm}^{-1}$  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:



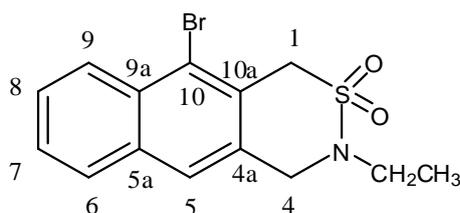
En la *Tabla 14* se detallan los valores de  $\delta$  de C e H de los metilenos del anillo de tiazina para cada producto **6** y para el producto **8\***

*Tabla 14*

<b>Producto</b>	<b><math>\delta</math> H-1</b>	<b><math>\delta</math> C-1</b>	<b><math>\delta</math> H-4</b>	<b><math>\delta</math> C-4</b>
<b>6a</b>	4.99	50.38	4.41	50.01
<b>6b</b>	4.99	50.93	4.41	49.63
<b>6c</b>	4.85	50.73	4.51	46.47
<b>6d</b>	4.99	50.74	4.42	50.26
<b>6e</b>	4.93	52.41	4.41	48.20
<b>6f</b>	4.87	52.04	4.53	50.23
<b>6g</b>	4.83	51.16	4.51	49.93
<b>6h</b>	5.51	55.09	4.44	48.56
<b>6i</b>	5.48	54.95	4.43	48.64
<b>8*</b>	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 CH<sub>2</sub> del sustituyente naftilo.

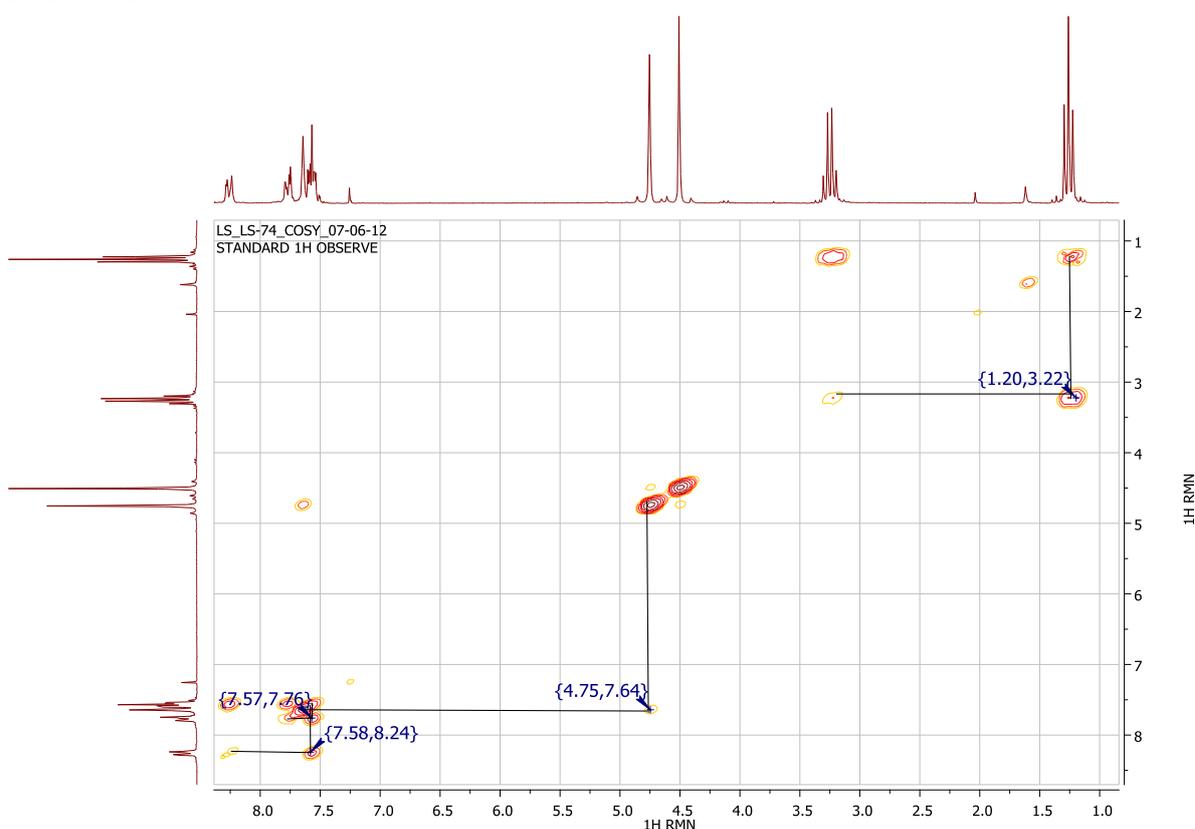
**3-etil-10-bromo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,3-d]2,3-tiazina 2,2-dióxido (7a)**



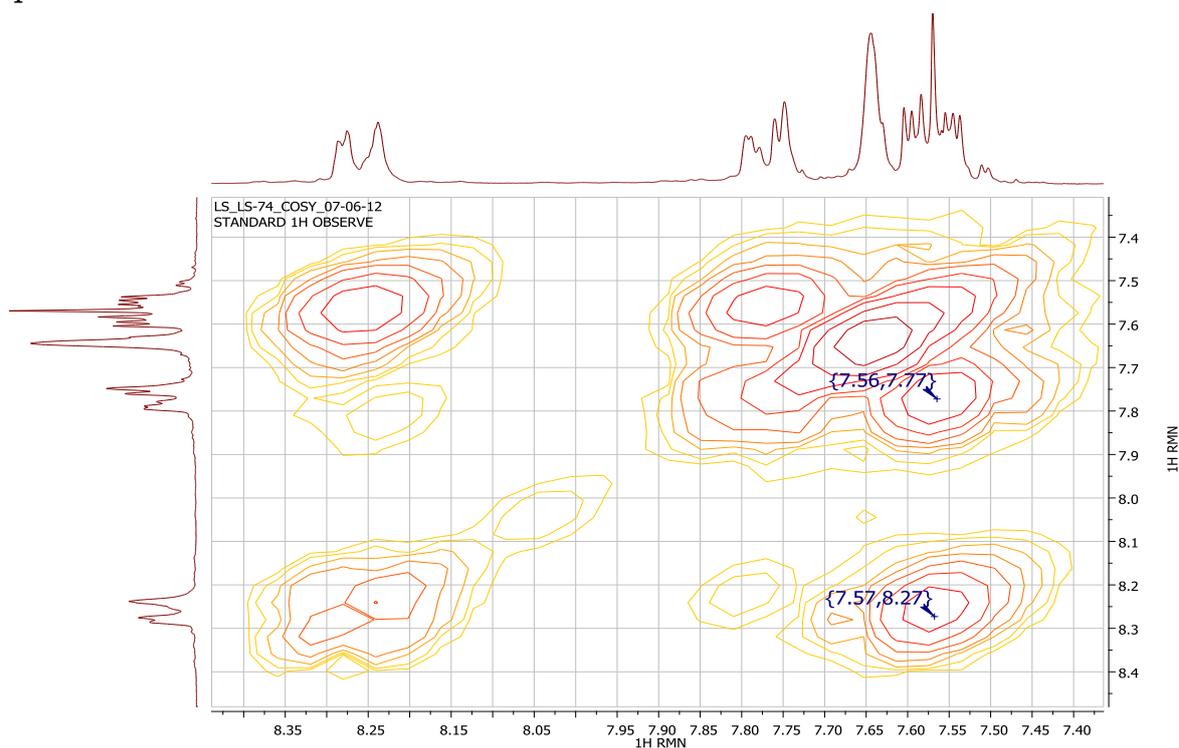
El análisis del espectro de protones para este compuesto muestra en primer lugar un triplete a campo alto ( $\delta$  1.23) que integra para 3 protones correspondiente al  $\text{CH}_3$  del grupo etilo y un cuatriplete a  $\delta$  3.22 que integra para 2 protones correspondientes al metileno del sustituyente etilo. Luego se visualizan 2 singuletes que integran para dos protones cada uno, el primero asignado al metileno  $\text{ArCH}_2\text{SO}_2$  en 4.49 ppm y el segundo asignado al metileno formado luego de la ciclización a  $\delta$  = 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*).

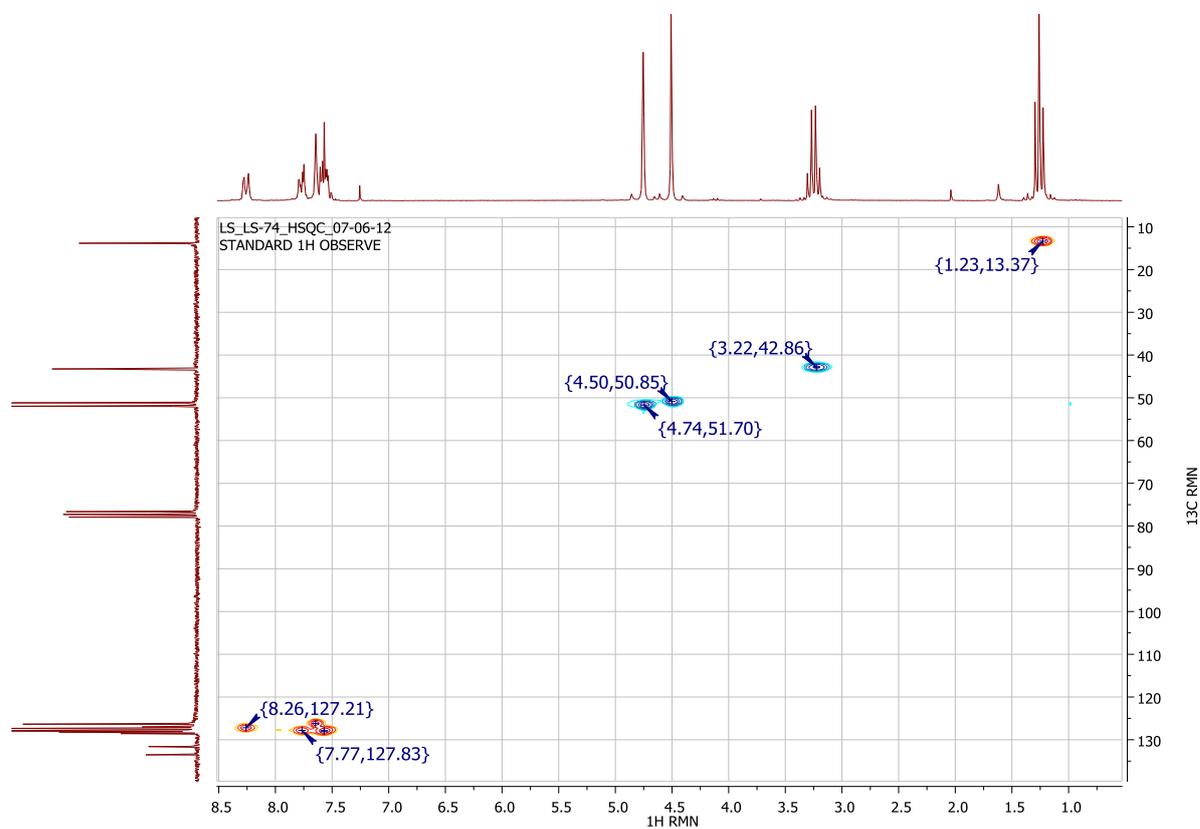
*Esquema 145: Espectro de correlación H-H g-COSY para 3-etil-10-bromo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,3-d]2,3-tiazina 2,2-dióxido (7a)*



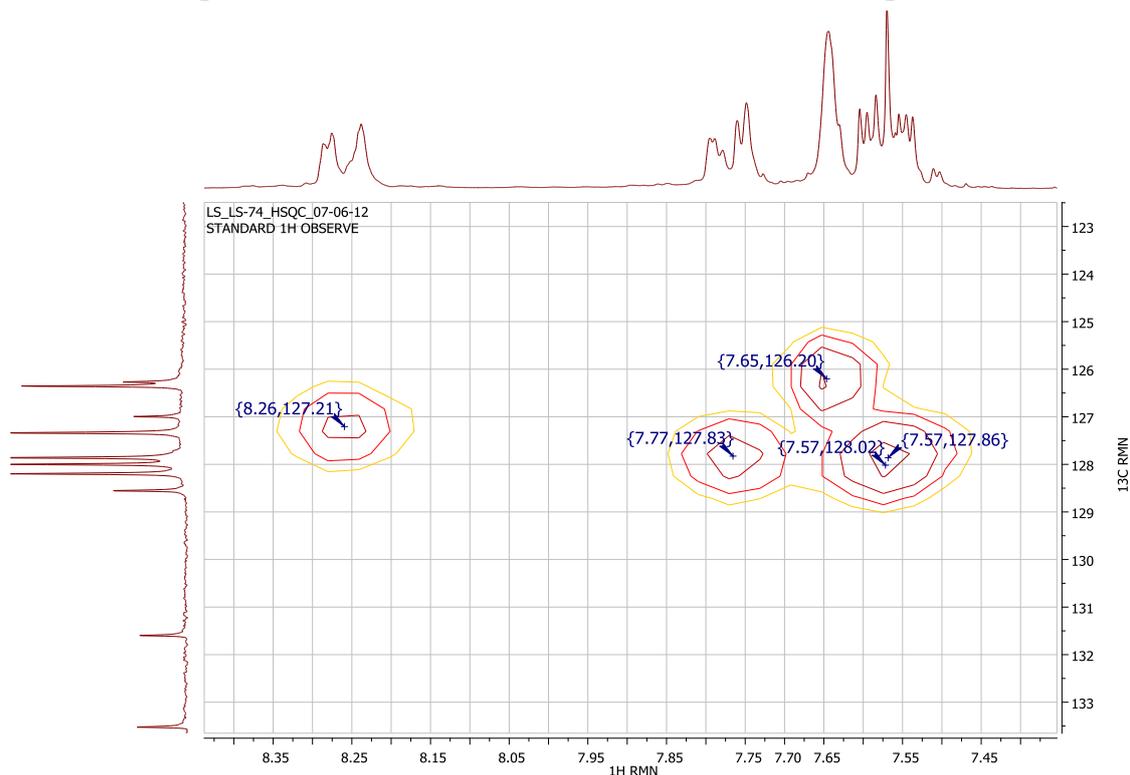
Esquema 146: Ampliación de la zona entre 7.3 ppm y 8.5 ppm donde se observan los acoplamientos H-6 – H-7 e H-8 – H-9



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  $\delta$  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*.

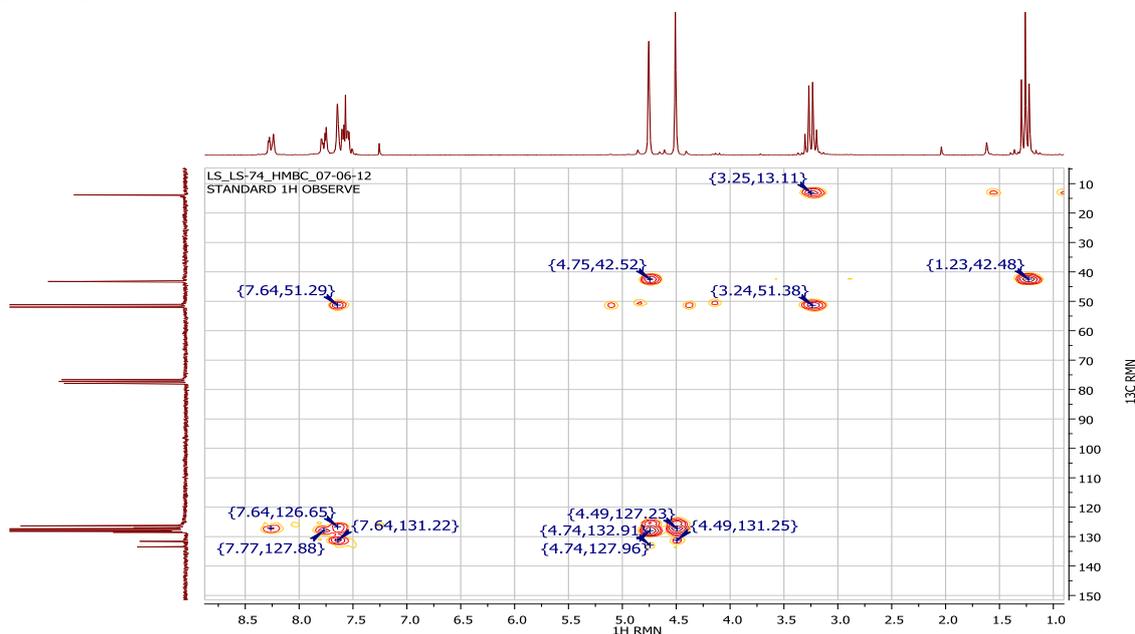
*Tabla 15: Asignación de carbonos e hidrógenos empleando técnicas g-COSY y g-HSQC para 3-etil-10-bromo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,3-d]2,3-tiazina 2,2-dióxido (7a).*

<b>H (ppm)</b>	<b>C (ppm)</b>	<b>Asignación</b>
1.26	13.84	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3.26	43.26	NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4.51	51.19	ArCH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>
4.76	51.98	ArCH <sub>2</sub> 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

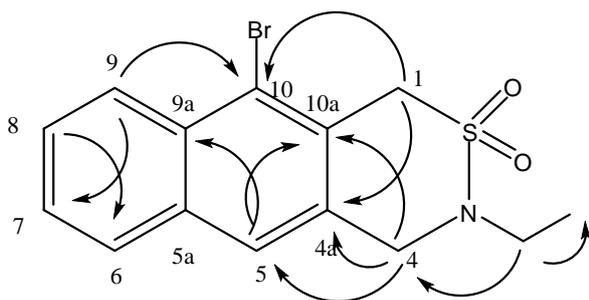
Los carbonos cuaternarios no pudieron ser asignados a través de estas técnicas para lo que se empleó la técnica de correlación heteronuclear HMBC (Esquema 149).

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**)*

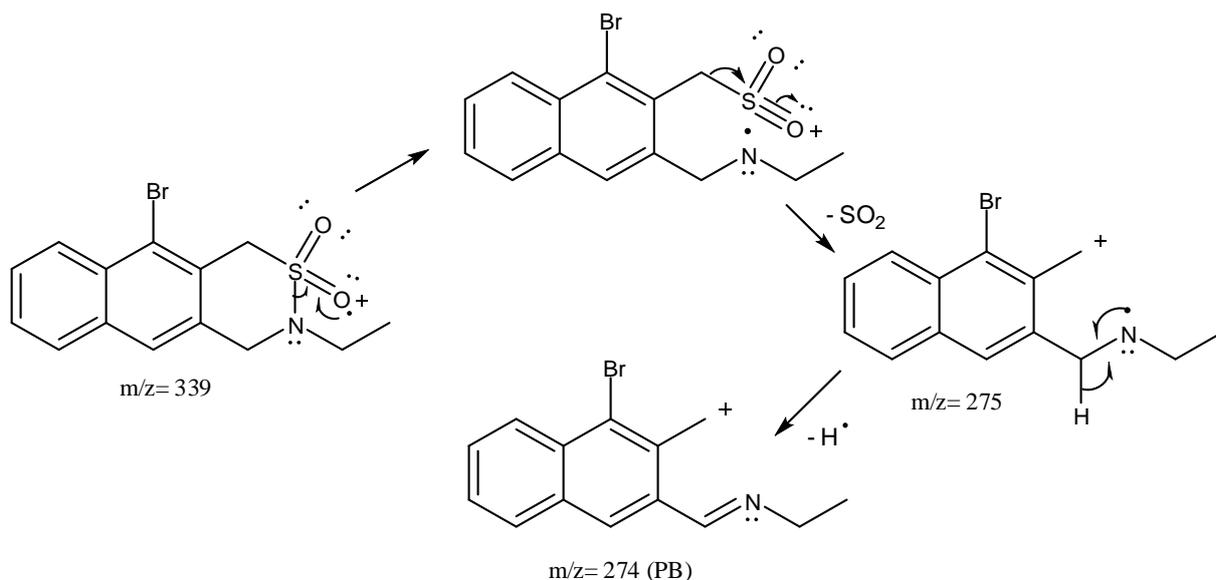


H (ppm)	C (ppm)	Tipo de interacción
1.24	43.26	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3 \text{---}>> \underline{\text{C}}\text{H}_3$
3.22	13.84	$\underline{\text{C}}\text{H}_3 \text{-----}>> \underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$
4.49	127.00	<b>H-1</b> ----->> <b>C-10</b>
4.74	43.26	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3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

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  $\text{SO}_2\text{N}$  a  $\nu = 1339$  y  $1142 \text{ cm}^{-1}$  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:

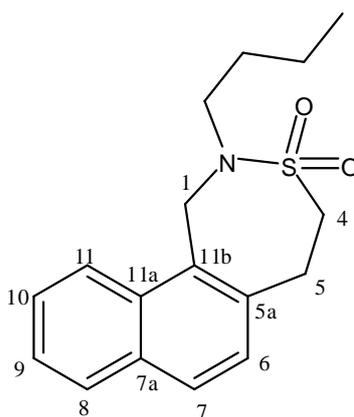


En la *Tabla 17* se detallan los valores de  $\delta$  de C e H de los metilenos del anillo de tiazina para cada producto **7**.

*Tabla 17*

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

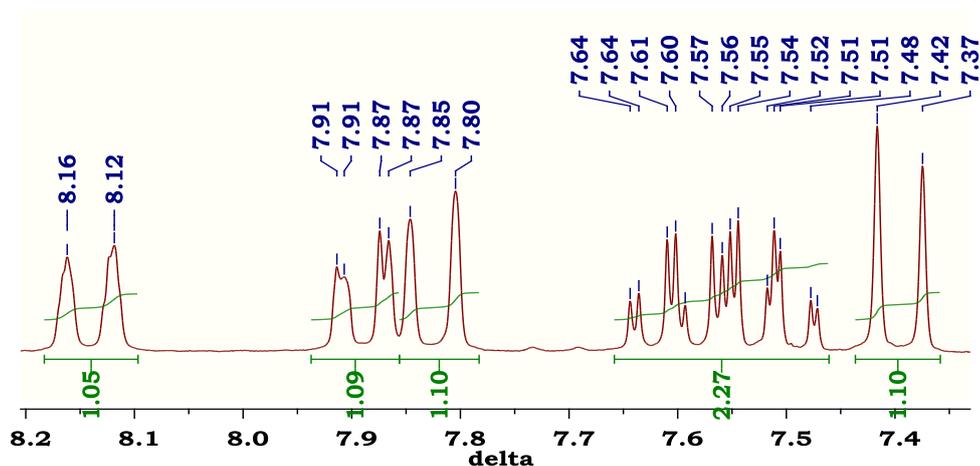
**2-butil-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-d]3,2-tiazepina 3,3-dióxido (21e)**



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  $\delta$  0.84 ppm que integran para 3 H correspondientes al metilo (t) y dos multipletes a  $\delta$  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  $\delta$  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  $\delta$  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  $^1\text{H}$ -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**.

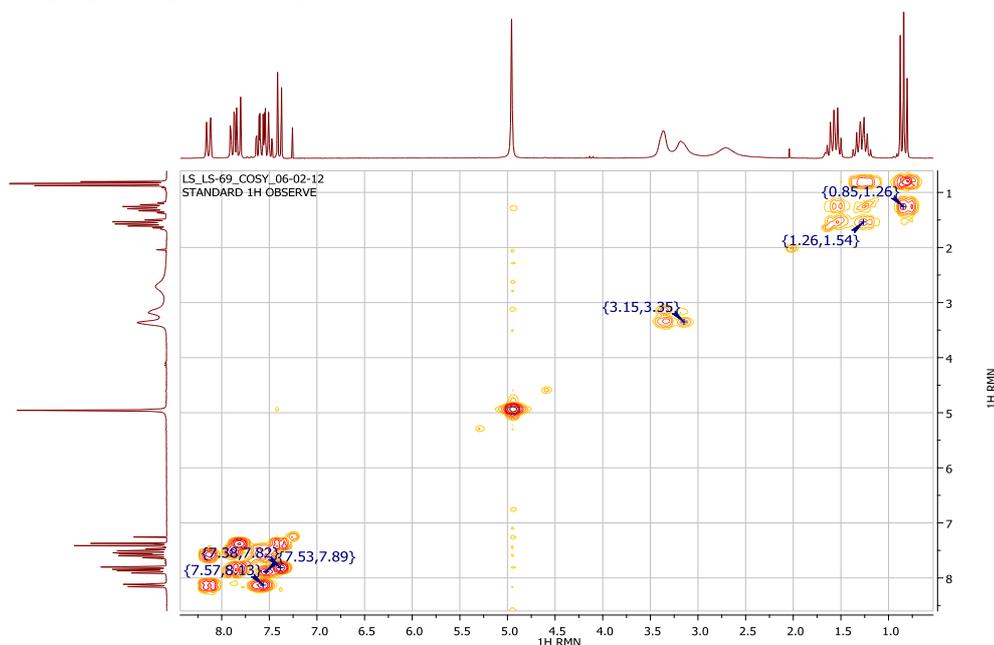
*Esquema 150*



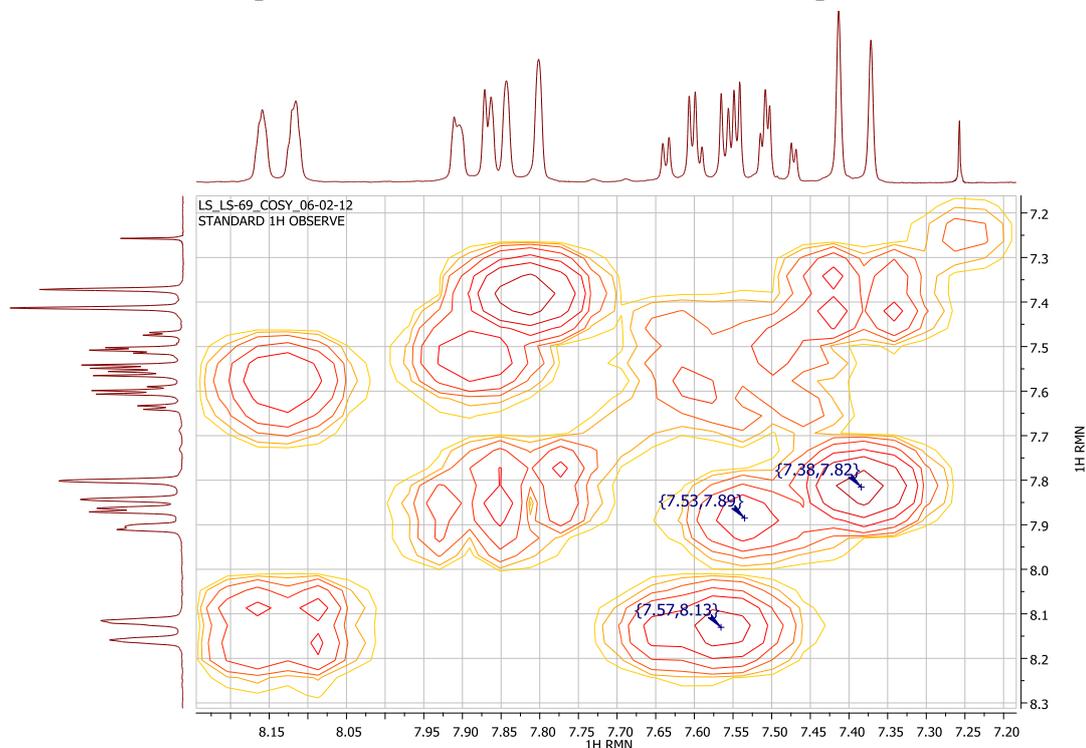
## Discusión de los resultados

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

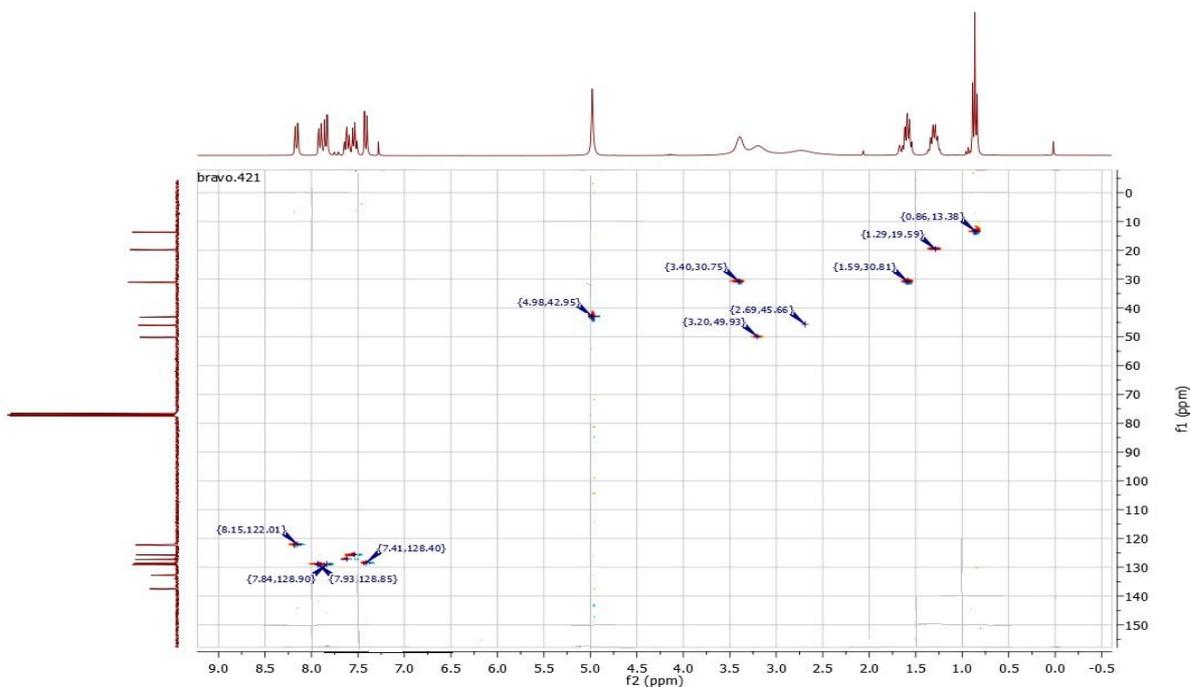


## Discusión de los resultados

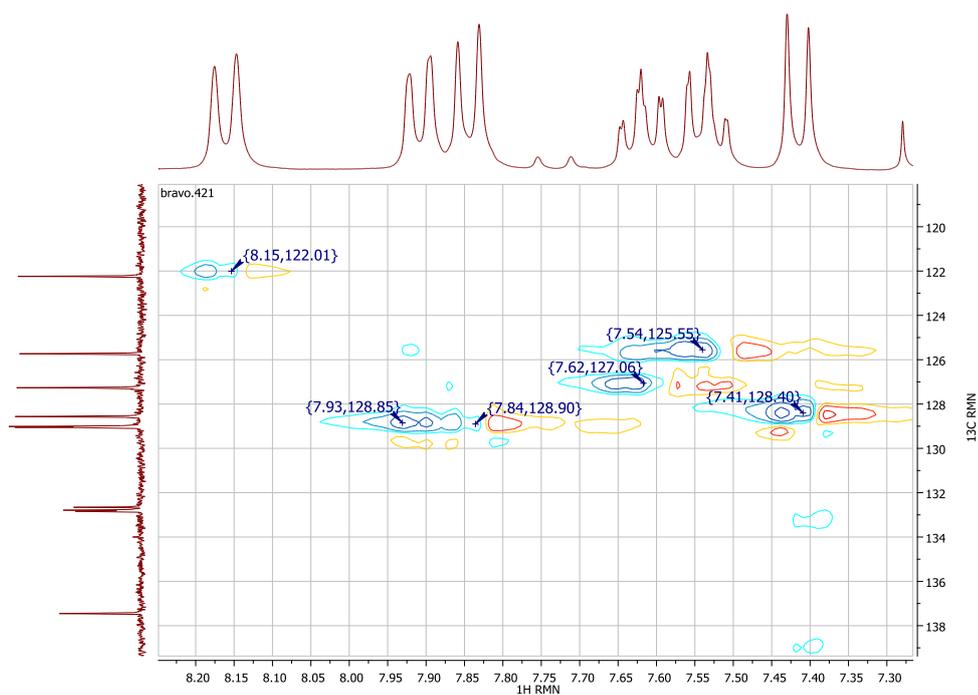
Respecto a la asignación de los hidrógenos aromáticos, el espectro g-COSY permitió asignar los hidrógenos 6, 7, 8, 9, 10 y 11 a 7.40, 7.83, 7.89, 7.53, 7.57 y 8.14 ppm respectivamente.

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).*



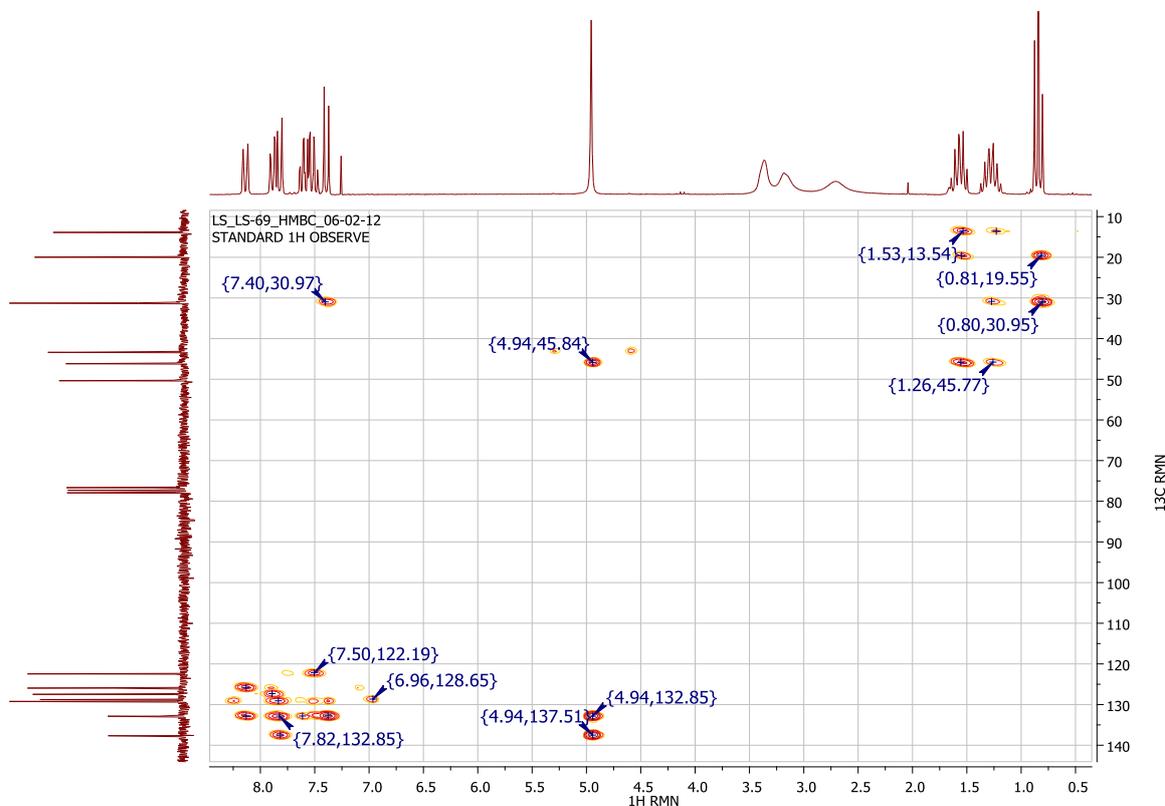
*Esquema 154: Expansión de zona aromática para el espectro HSQC para (21e).*



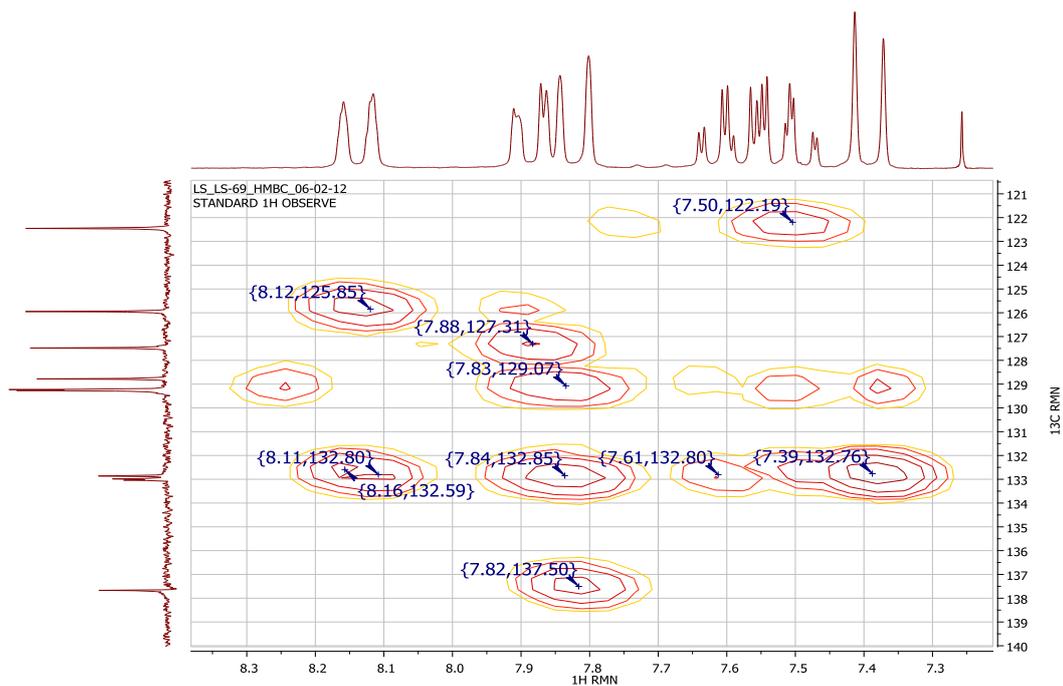
## Discusión de los resultados

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).*

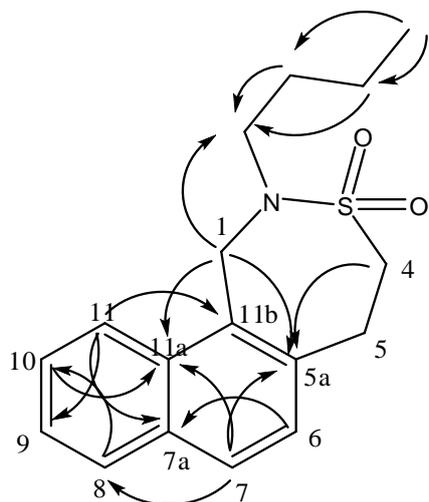


*Esquema 156: Expansión de zona aromática en espectro HMBC para 2-butil-1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-d] 3,2-tiazepina 3,3-dióxido (21e).*



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

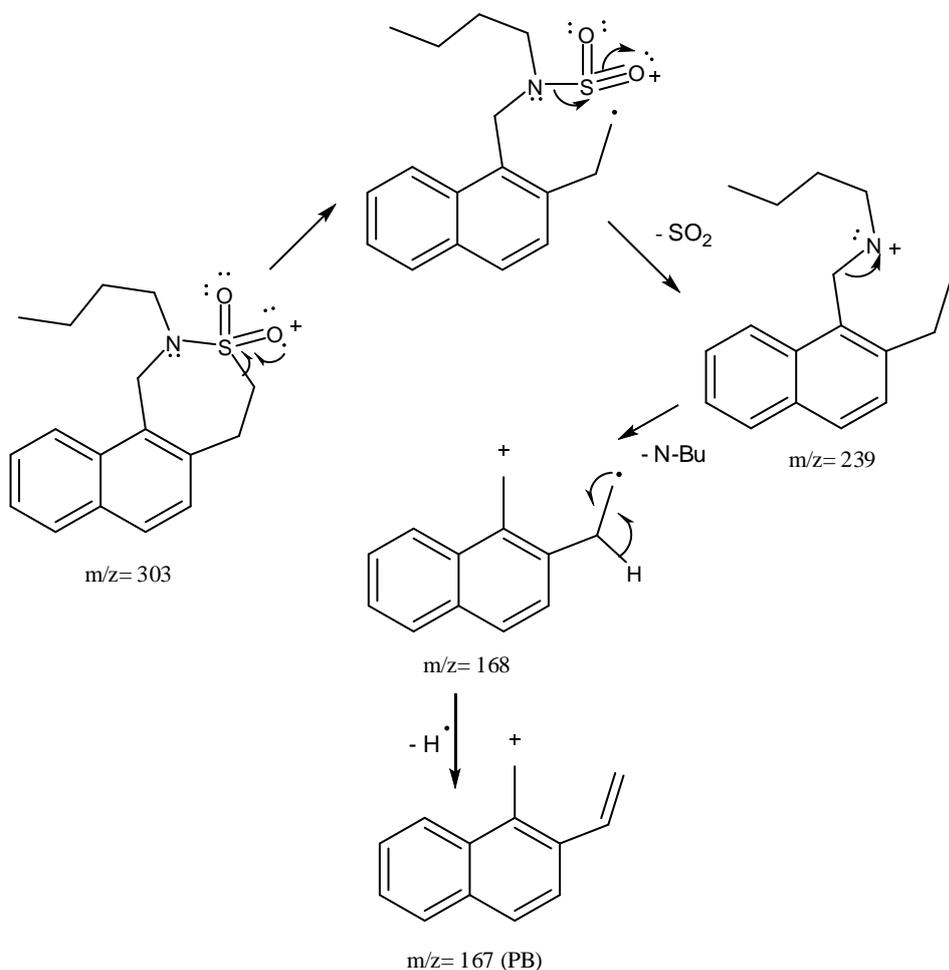
*Tabla 19: Asignación de C e H para (21e).*

H (ppm)	C (ppm)	Asignación
0.84	13.88	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <b>CH</b> <sub>3</sub>
1.18 – 1.39	19.98	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <b>CH</b> <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
1.48 – 1.65	31.24	CH <sub>2</sub> <b>CH</b> <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
2.71	46.17	N <b>CH</b> <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3.19	31.27	Ar <b>CH</b> <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>
3.37	43.38	ArCH <sub>2</sub> <b>CH</b> <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>
4.96	50.35	Ar <b>CH</b> <sub>2</sub> 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 SO<sub>2</sub>N a  $\nu=1327$  y  $1145\text{ cm}^{-1}$  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  $^1\text{HRMN}$  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  $\delta$  de C e H de los metilenos del anillo de tiazepina para cada producto **21** y para el producto **23\***

*Tabla 20*

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

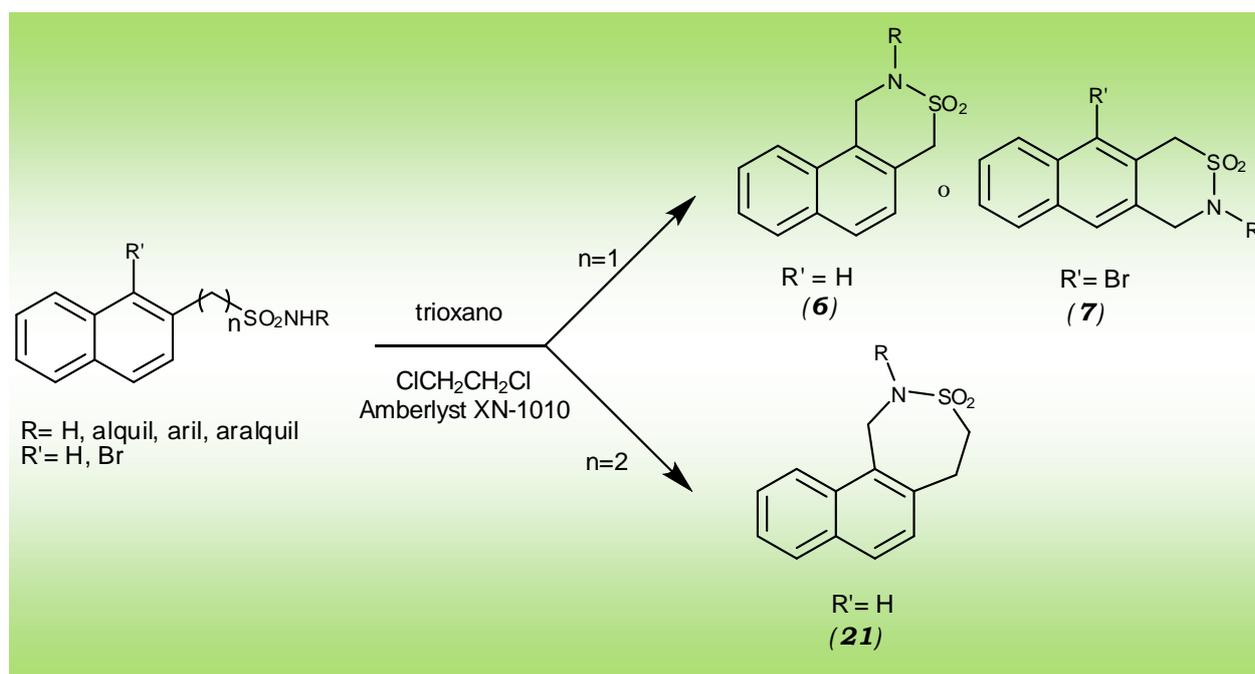
\* **H-1-C-1** corresponde a H-1-C-1 del anillo de tetrahydroisoquinolina; **H-4-C-4** corresponde a  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$  del sustituyente naftilo y **H-5-C-5** corresponde a  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2$

## 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 descriptas 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  $R = \text{Et, } n\text{-Pr, } i\text{-Pr, } n\text{-Bu}$ ) mientras que los rendimientos más bajos se observaron en los casos donde  $R = \text{fenilo o } p\text{-fluorbencilo}$  (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, PhCH<sub>2</sub>, H, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) 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-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 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 PCl<sub>5</sub> 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 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>) mientras que los menores rendimientos se obtuvieron con R= *i*-Pr y 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (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= ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 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 <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-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 SO<sub>2</sub> exo-cíclico es más favorable termodinámicamente que el proceso que produce la formación de un anillo de 6 o 7 miembros con el grupo SO<sub>2</sub> 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.

Capítulo 6

***Referencias bibliográficas***

## **Referencias Bibliográficas.**

1. Hellmann, H. : *Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie* W. Foerst, Verlag Chemie, Weinheim., **1960**, 2, 190.
2. Zaugg, H. E. y Martin, W. B. : *Org. React.*, **1965**, 14, 52.
3. Zaugg, H. E. : *Synthesis*, **1970**, 49.
4. Zaugg, H. E. : *Synthesis*, **1984**, 85 y 181.
5. Whaley, W. M. y Govindachari, T. R. : *Org. React.*, **1951**, 6, 151.
6. Kametani, T. : *The Total Synthesis of Natural Products*, **1977**, 3, 1.
7. Kutney, J. P. : *The Total Synthesis of Natural Products*, **1977**, 3, 273.
8. Pictet, A. y Spengler, T. : *Ber.*, **1911**, 44, 2030.
9. Shöpf, C. y Salzer, W. : *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1940**, 544, 1.
10. Tatsui, G. J. : *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **1928**, 48, 92.
11. Ungemach, F. y Cook, J. M. : *Heterocycles*, **1978**, 9, 1089.
12. Cox, E. D. y Cook, J. M. : *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 1797.
13. Fokas, D., Yu, L. y Baldino, C. : *Mol. Divers.*, **2005**, 9, 81.
14. Yokoyama, A, Ohwada, T. y Shudo, K. : *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 611.
15. Youn, S. W. : *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 2521.
16. Bailey, P. D. : *J. Chem. Res.*, **1987**, 202.
17. Bailey, P. D. : *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5181.
18. Bailey, P. D., y otros. : *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 431.
19. Kowalski, P., Bojarski, A. J. y Mokrosz, J. L. : *Tetrahedron*, **1995**, 51, 2737.
20. Larghi, E. L., y otros. : *Arkivoc*, **2005**, 98.
21. Wang, H-M, y otros. : *Heterocycles*, **2006**, 68, 1651.
22. Cheng, D-J., Wu, H-B. y Tian, S-K. : *Org. Lett.*, **2011**, 13, 5636.
23. Seayad, J., Seayad, A. M. y List, B. : *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 1086.
24. Dabaien, S. A., y otros. : *Heterocycles*, **2007**, 71, 835.
25. Li, D., y otros. : *Heterocycles*, **2005**, 65, 1063.
26. Xiang, J., y otros. : *Org. Lett.*, **2007**, 9, 765.
27. Schönherr, H. y Leighton, J. L. : *Org. Lett.*, **2012**, 14, 2610.
28. Kendu, B., y otros. : *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 4889.
29. Tyagi, V., y otros. : *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 1414.
30. von Braun, J., Blessing, G. y Cahn, R. : *Chem. Ber.*, **1924**, 57B, 908.
31. von Braun, J. y Wirz, K. : *Chem. Ber.*, **1927**, 60B, 102.
32. von Braun, J. y Bayer, O. : *Chem. Ber.*, **1927**, 60B, 1257.
33. Proctor, G. R. y Thomson, R. H. : *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2302.
34. Ito, K. y Tanaka, H. : *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, 25, 1732.
35. Orazi, O. O., y Corral, R. A. : *J. C. S. Chem. Comm.*, **1976**, 470.
36. Orazi, O. O., Corral, R. A. y Bravo, R. : *J. Heterocyclic. Chem.*, **1986**, 23, 1701.
37. Bravo, R. D. y Cánepa, A. S. : *Synth. Commun.*, **2002**, 32, 3675.
38. Cánepa, A. S., Sasiambarrena, L. D. y Bravo, R. D. : *Synth. Commun.*, **2008**, 38, 2655.
39. Zinzuk, J., y otros. : *J. Heterocyclic. Chem.*, **1992**, 29, 859.
40. Baldwin, J. E. : *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 18, 734.
41. Baldwin, J. E., y otros. : *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 3846.
42. Sasiambarrena, L. D., Cánepa, A. S. y Bravo, R. D. : *Synth. Commun.*, **2011**, 41, 200.
43. Sasiambarrena, L. D., y otros. : *Catal. Lett.*, **2010**, 138, 180.
44. Orazi, O. O., Corral, R. A. y Giaccio, H. : *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1986**, 1977.
45. Romanelli, G. P., y otros. : *Mol. Divers.*, **2010**, 14, 803.
46. Venkov, A. P. y Lukanov, L. K. : *Synthesis*, **1989**, 59.

47. Kohno, H. y Sekine, Y. : *Heterocycles*, **1996**, 42, 141.
48. Gath Pews, R. : *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 2032.
49. Gremmen, C., y otros. : *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1955.
50. Gremmen, C., Wanner, M. J. y Koomen, G-J. : *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 8885.
51. Gennari, C., y otros. : *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 2067.
52. Carson, K. G., y otros. : *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 711.
53. Roush, W. R., y otros. : *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 10994.
54. Zhuang, L., y otros. : *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 453.
55. Inagaki, M., y otros. : *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 2040.
56. Scozzafava, A., y otros. : *Curr. Med. Chem.*, **2003**, 10, 925.
57. Zia-ur-Rehman, M., y otros. : *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, 54, 1175.
58. Valente, C., y otros. : *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 4115.
59. Silvestri, R., y otros. : *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 5840.
60. Lebegue, N., y otros. : *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 7363.
61. Francotte, P., y otros. : *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 3153.
62. Supuran, C. T. : *Nature Rev. Drug Discovery*, **2008**, 7, 168.
63. Lazer, E. S., y otros. : *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 980.
64. Brzozowski, F., Saczewski, F. y Neamati, N. : *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 5298.
65. Misu, Y. y Togo, H. : *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 1342.
66. Wells, G. J., y otros. : *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 3488.
67. Bihovsky, R., y otros. : *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 1035.
68. Cherney, R. J., y otros. : *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 2981.
69. Tollefson, M. B., y otros. : *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 3727.
70. Kiefer, L., y otros. : *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 7483.
71. Levy, L. : *Drugs Future*, **1992**, 17, 451.
72. De Vry, J., y otros. : *Drugs Future*, **1997**, 22, 341.
73. Castaner, J. y Prous, J. : *Drugs Future*, **1986**, 11, 565.
74. Combrink, K. D., y otros. : *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 4858.
75. Combrinck, K. D., y otros. : *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 4784.
76. Wang, Y., y otros. : *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 3864.
77. Cherney, R. J., y otros. : *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 1811.
78. McKerrecher, D., Pike, K. G. y Waring, M. J. : *PCT Int. Appl.* 2006125972, **2006**.
79. Wales, J. K., y otros. : *J. Pharm. Exp. Ther.*, **1968**, 164, 421.
80. Giannotti, D., y otros. : *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 1356.
81. Court, J. J., Lessen, T. A. y Hlasta, D. J. : *Synlett*, **1995**, 5, 423.
82. Choi, S. Y., y otros. : *J. Heterocyclic Chem.*, **1989**, 26, 1073.
83. Buckheit, W. R., y otros. : *Antiviral Res.*, **1994**, 25, 43.
84. Arranz, E. M. y otros. : *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, 7, 2811.
85. Brzozowski, Z., Saczewski, F. y Neamati, N. : *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 2985.
86. Tumey, L. N., y otros. : *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 3287.
87. Oppolzer, W., y otros. : *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4117.
88. Oppolzer, W., Chavis, C. y Bernardinelli, G. : *Helv. Chim. Acta*, **1984**, 67, 1397.
89. Kumaraswamy, G., y otros. : *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 337.
90. Ahn, K. H., y otros. : *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 7690.
91. Oppolzer, W., y otros. : *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5019.
92. Oppolzer, W., y otros. : a) *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5015. b) *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 4893.
93. Ahn, K. H., Kim, S. -K. y Harn, C. : *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6321.
94. Katritzky, A. R., y otros. : *Org. Prep. Proced. Int.*, **1992**, 24, 463.
95. Lee, J., y otros. : *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4175.
96. Enders, D., Moll, A. y Bats, J. W. : *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 5, 1271.
97. Chiacchio, U., y otros. : *Tetrahedron*, **2001**, 57, 3425.

98. Plietker, B., y otros. : *Tetrahedron*, **2000**, 56, 873.
99. Zajac, M. y Peters, R. : *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 8204.
100. Dauban, P., y otros. : *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 7707.
101. Liang, J. -L., y otros. : *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4507.
102. Padwa, A., y otros. : *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 6377.
103. Hopkins, M. J. y Hanson, P. R. : *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2223.
104. Hanson, P. R., y otros. : *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4761.
105. Vasudevan, A., Tseng, P. -S. y Djuric, S. W. : *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8591.
106. Mustafa, A. : *Chem. Rev.*, **1954**, 54, 195.
107. McReynolds, M. D., Dougherty, J. M. y Hanson, P. R. : *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 2239.
108. Liu, Z. y Takeuchi, Y. : *Heterocycles*, **2009**, 78, 1387.
109. Köhler, K., y otros. : *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 7697.
110. Temperini, C., y otros. : *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 1214.
111. Foye, W. O., Lemke, T. L. y Williams, D. A. Waverly, ND, India : *Principals of Medicinal Chemistry*, **1995**, 567.
112. Rafael, F. A. y Alfonso, H. J. ES 508671 España, **1982**.
113. Carlos, M. V. y Javier, S. M. ES 549754 España, **1986**.
114. Jordi, F. C., Augusto, C. P. y Juan, P. C. EP 242289, **1987**.
115. Lombardino, J. G. y Wiseman, E. H. : *J. Med. Chem.*, **1972**, 15, 848.
116. Shin, S., Cho, E. y Won, C. : *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **2000**, 26, 563.
117. Sovoboda, J. y Jaroslav, P. CS 239134, **1987**.
118. Bartsch, H., y otros. : *Sci. Pharm.*, **2001**, 69, 315.
119. Furst, D. E., y otros. : *J. Rheumatol.*, **2002**, 29, 436.
120. Mathews, K. A., y otros. : *Am. J. Vet. Res.*, **2001**, 62, 882.
121. Ager, D. J., y otros. : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1802.
122. von Rymon Lipinski, G-W. *Sweeteners: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry- Wiley VCH*, **2000**.
123. Watanabe, H., Gay, R. y Hauser, C. R. : *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 900.
124. Liu, Z., Shibata, N. y Takeuchi, Y. : *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 3, 302.
125. Liu, Z., Toyoshi, T. y Takeuchi, Y. : *Synth. Commun.*, **2004**, 34, 471.
126. Watanabe, H. y otros. : *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 919.
127. Watanabe, H., Mao, C-L. y Hauser, C. R. : *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 1786.
128. Lombardino, J. G. : *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 1843.
129. Abramovitch, R. A. y otros. : *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 22, 2589.
130. Belletire, J. L y Speltzer, E. G. : *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 131.
131. Hermann, C. K. F., y otros. : *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5328.
132. Hendi, M. S., y otros. : *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 275.
133. Blanchet, J., y otros. : *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 3199.
134. Rolfe, A., Young, K. y Hanson, P. R. : *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 31, 5254.
135. Rolfe, A., y otros. : *J. Comb. Chem.*, **2009**, 11, 732.
136. Rayabarapu, D. K., y otros. : *Tetrahedron*, **2009**, 65, 3180.
137. Lane, C. y Snieckus, V. : *Synlett*, **2000**, 9, 1294.
138. Rao, B. K. y Hamor, G. H. : *J. Pharm. Sci.*, **1969**, 58, 332.
139. Bressy, C., Menant, C. y Piva, O. : *Synlett*, **2005**, 4, 577.
140. Lorion, M., y otros. : *Org. Lett.*, **2010**, 12, 1356.
141. Bunnett, J. F., y otros. : *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 1.
142. Abramovitch, R. A., Harder, R. R. y Holcomb, W. D. : *Heterocycles*, **1987**, 26, 2327.
143. Wojciechowski, K. : *Pol. J. Chem.*, **1992**, 66, 1121.
144. Wróbel, Z. : *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5537.
145. Chiarino, D. y Contri, A. M. : *J. Heterocyclic Chem.*, **1986**, 23, 1645.
146. Makosza, M. y Wojciechowski, K. : *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4793.

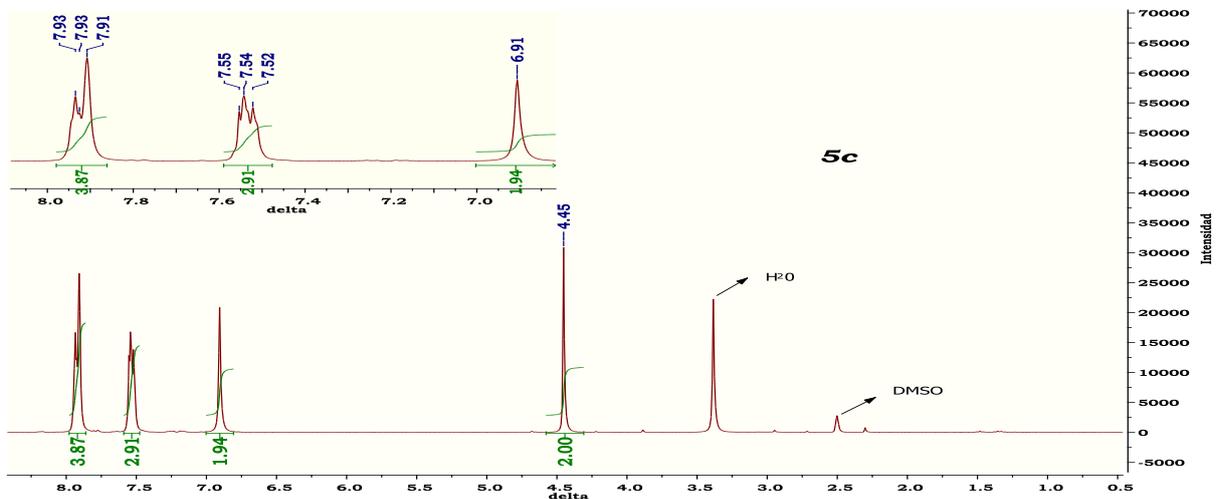
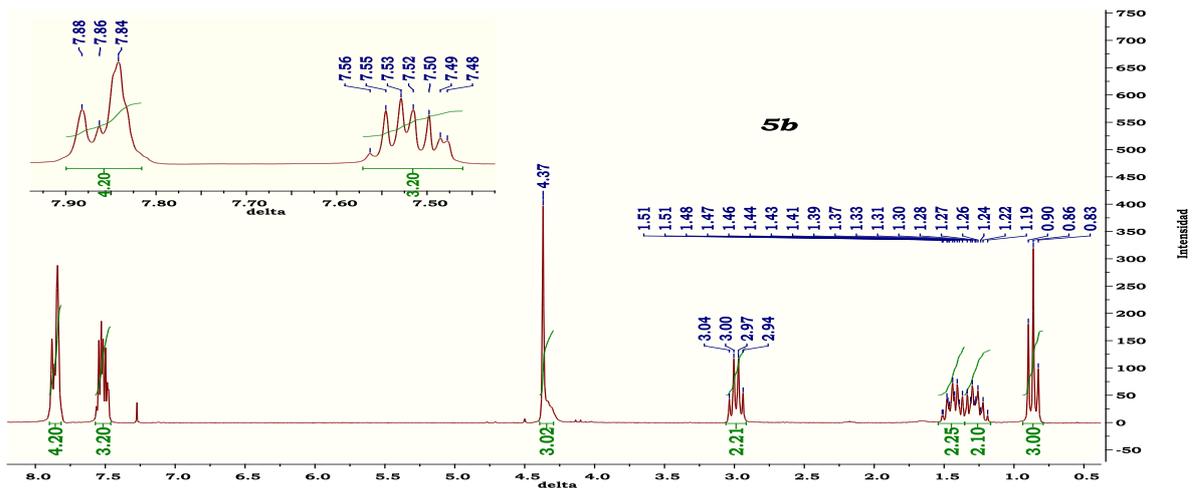
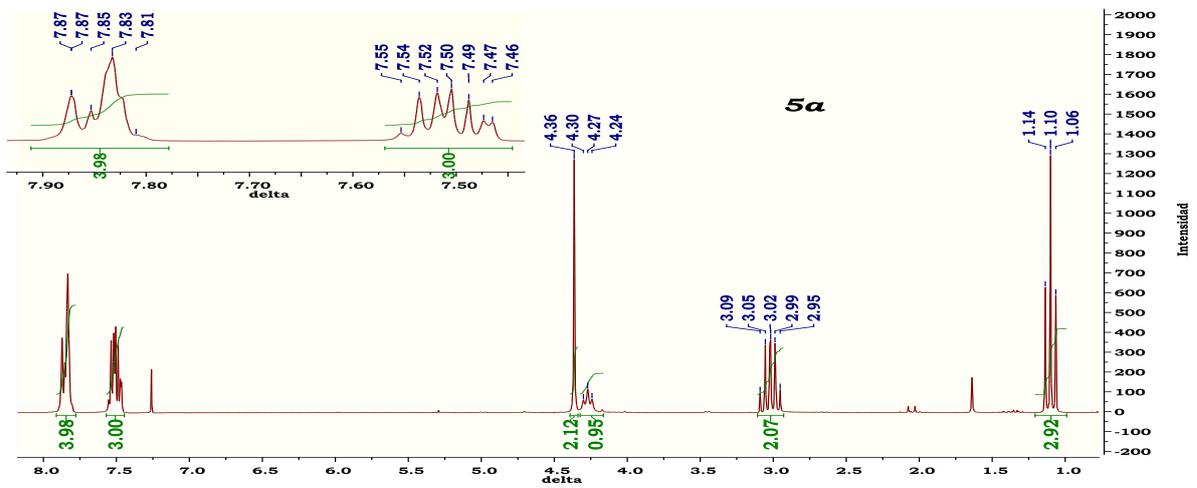
147. Wojciechowski, K. y Makosza, M. : *Synthesis*, **1992**, 571.
148. Lombardino, J. G., Wiseman, E. H. y McLamore, W. M. : *J. Med. Chem.*, **1971**, 14, 1171.
149. Lombardino, J. G., Wiseman, E. H. y Chiaini, J. : *J. Med. Chem.*, **1973**, 16, 493.
150. Shafiq, M., y otros. : *J. Chil. Chem. Soc.*, **2011**, 56, 527.
151. Sianesi, E., y otros. : *Chem. Ber.*, **1971**, 104, 1880.
152. Sianesi, E., y otros. : *Chem. Ber.*, **1970**, 103, 1992.
153. Satzinger, G. : *U. S. Patent* 3403346, **1968**.
154. Abe, K., Yamamoto, S. y Matsui, K. : *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **1956**, 76, 1058.
155. Zinnes, H., y otros. : *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 2241.
156. Hettler, H. : *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1973**, 15, 259.
157. Heyes, G., Holt, G. y Lewis, A. : *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1972**, 2351.
158. Abramovitch, R. A. y otros : *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 771.
159. Lombardino, J. G. y Wiseman, E. H. : *J. Med. Chem.*, **1971**, 14, 973.
160. Watanabe, H. y Hauser, C. R. : *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 4278.
161. Lombardino, J. G. y Watson, H. A. : *J. Heterocycl. Chem.*, **1976**, 13, 333.
162. Lombardino, J. G. : *U. S. Patent* 3853862, **1974**.
163. Lombardino, J. G. : *U. S. Patent* 3892740, **1975**.
164. Lombardino, J. G. : *U. S. Patent* 3954786, **1976**.
165. Hill, J. H. M. : *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 620.
166. Rasmussen, C. R. : *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1554.
167. Zinnes, H., y otros. : *J. Med. Chem.*, **1973**, 16, 44.
168. Lombardino, J. G. : *Org. Prep. Proced. Int.*, **1980**, 12, 269.
169. Wiseman, E. H., Chang, Y-H. y Lombardino, J. G. : *Arzneim.-Forsch*, **1976**, 26, 1300.
170. Schapira, C. B., Perillo, I. A. y Lamdan, S. : *J. Heterocyclic Chem.*, **1980**, 17, 1281.
171. Perillo, I. A., Schapira, C. B. y Lamdan, S. : *J. Heterocyclic Chem.*, **1983**, 20, 155.
172. Zia-ur-Rehman, M., y otros. : *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 1311.
173. Proudfoot, J. R., Patel, U. R. y Dyatkin, A. B. : *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1851.
174. Sianesi, E., y otros. : *J. Med. Chem.*, **1973**, 16, 1133.
175. Catsoulacos, P. : *J. Heterocycl. Chem.*, **1971**, 8, 947.
176. Catsoulacos, P. y Camoutsis, C. : *J. Chem. Eng. Data*, **1977**, 22, 353.
177. Catsoulacos, P. : *Chim. Ther.*, **1972**, 7, 243.
178. Catsoulacos, P. : *Chem. Chron.*, **1974**, 3, 129.
179. Bicking, J. B. y Sprague, J. M. : *U. S. Patent* 3113075, **1963**.
180. Weinstock, J. y Dunoff, R. Y. : *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 3342.
181. Zenno, H. y Mizutani, T. : *Japanese Patent* 44/32404, **1969**.
182. Sianesi, E., y otros. : *U. S. Patent* 3770733, **1973**.
183. Bakker, W. I. I., y otros. : *Synlett*, **1997**, 1079.
184. Takeuchi, Y., y otros. : *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, 47, 1730.
185. Shan, Y-Y., y otros. : *Med. Chem.*, **2011**, 7, 561.
186. Liu, Z., Shibata, N. y Takeuchi, Y. : *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 7583.
187. Dauban, P. y Dodd, R. H. : *Org. Lett.*, **2000**, 2, 2327.
188. Dauban, P. y Dodd, R. H. : *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1037.
189. Sherman, E. S., y otros. : *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1573.
190. Brzozowski, Z., y otros. : *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 12, 3663.
191. Liu, X. Y., Li, C. H. y Che, C. M. : *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2707.
192. Rolfe, A. y Hanson, P. R. : *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 6935.
193. Liu, F., y otros. : *Org. Lett.*, **2010**, 12, 868.
194. Liu, F., y otros. : *Tetrahedron*, **2010**, 66, 7112.
195. Barange, D. K., y otros. : *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1775.
196. Sonogashira, K., Tohda, Y. y Hagihara, N. : *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 4467.

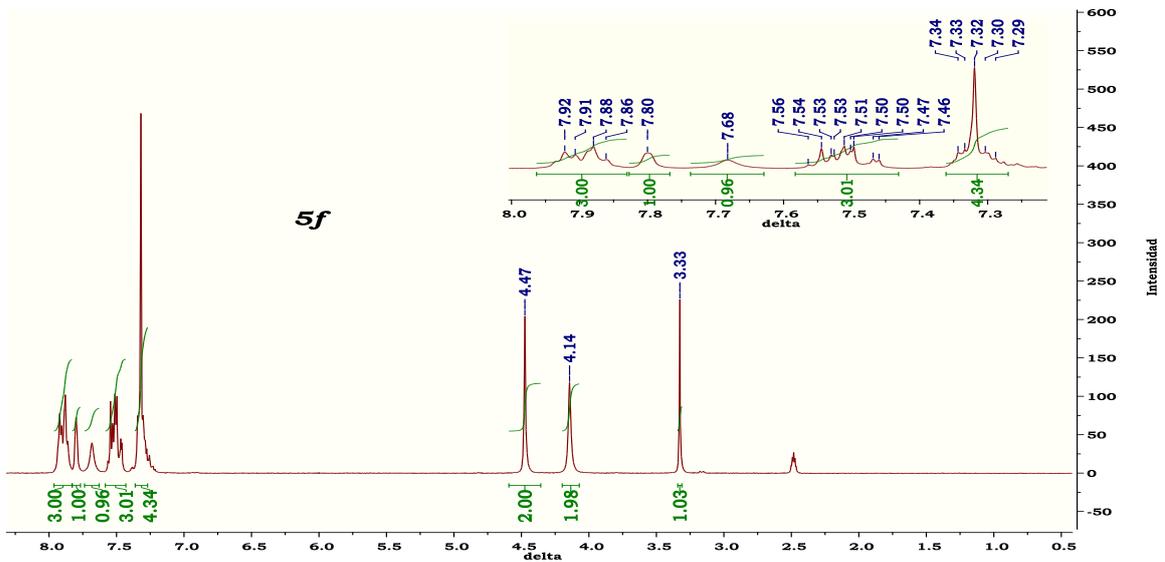
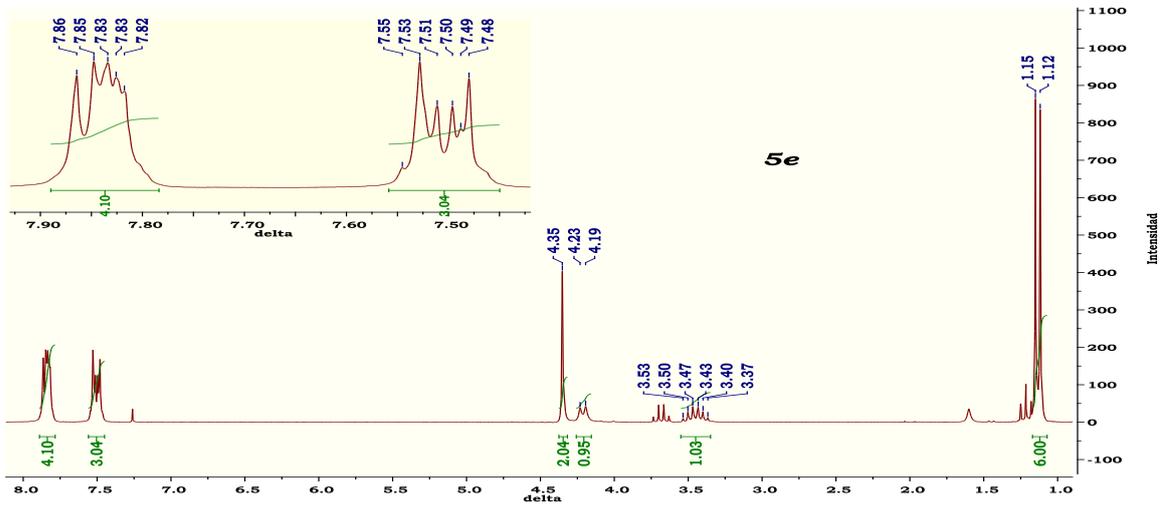
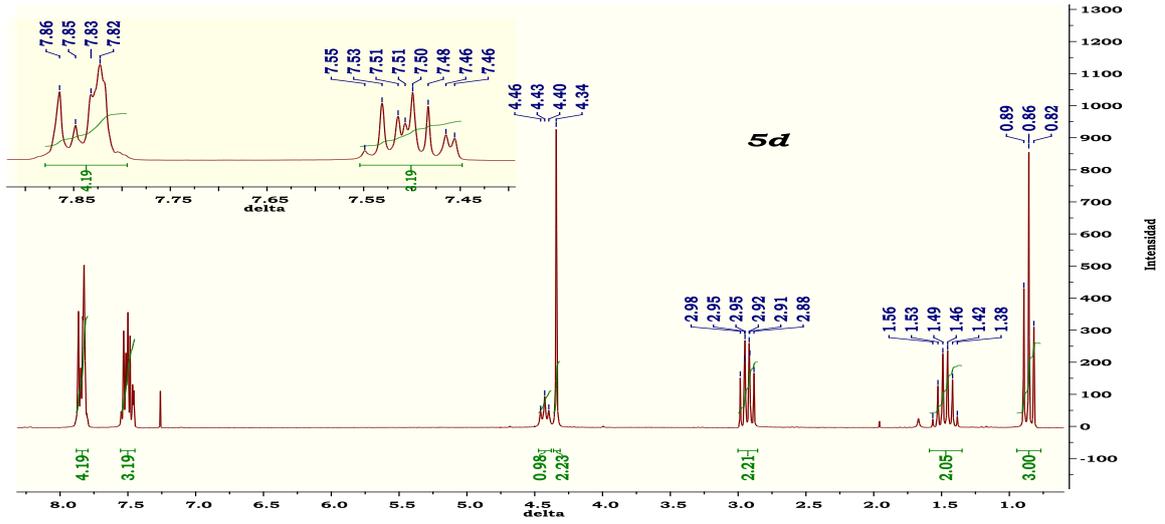
197. Sonogashira, K. : *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 653, 46.
198. Loev, B. y Kormendy, M. F. : *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 3163.
199. Rossi, S. y Pagani, G. : *Ann. Chim. (Rome)*, **1966**, 56, 728.
200. Sianesi, E. y Redaelli, R. : *Ann. Chim. (Rome)*, **1967**, 57, 1426.
201. Rossi, S. y Pagani, G. : *Ann. Chim. (Rome)*, **1966**, 56, 741.
202. Loev, B., Kormendy, M. F. y Snader, K. M. : *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 3531.
203. Lombardino, J. G. y Treadway, N. : *Org. Prep. Proced. Int.*, **1971**, 3, 33.
204. Lombardino, J. G. : *J. Heterocycl. Chem.*, **1972**, 9, 315.
205. Nakanishi, M. y Kobayashi, R. : *Japanese Patent* 71/22152, **1971**.
206. Blondet, D. y Pascal, J-C. : *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2911.
207. Sakuratani, K. y Togo, H. : *Arkivoc*, **2003**, 11.
208. Togo, H., Harada, Y. y Yokoyama, M. : *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 926.
209. Bohme, H. y Ziegler, F. : *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1974**, 307, 287.
210. Traverso, J. J. : *U. S. Patent* 377357, **1968**.
211. Catsoulacos, P. y Camoutsis, C. : *J. Heterocyclic Chem.*, **1976**, 13, 1309.
212. Abramovitch, R. A. y otros. : *Heterocycles*, **1976**, 5, 95.
213. Still, I. W. J. y Leong, T. S. : *Can. J. Chem.*, **1980**, 58, 369.
214. Camoutsis, Ch. y Catsoulacos, P. : *J. Heterocyclic Chem.*, **1980**, 17, 1135.
215. Schwab, P., y otros. : *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 2039.
216. Ullah, F., y otros. : *Chem.-Eur. J.*, **2010**, 16, 10959.
217. Rolfe, A., Samarakoon, T. B. y Hanson, P. R. : *Org. Lett.*, **2010**, 12, 1216.
218. Palmisano, G., y otros. : *Tetrahedron*, **1988**, 44, 1545.
219. Burgess, E. M. : *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 5298.
220. Wu, C. : *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 2348.
221. Blanco, M., Perillo, I. A. y Schapira, C. B. : *J. Heterocyclic Chem.*, **1995**, 32, 145.
222. Samarakoon, T. B., y otros. : *Org. Lett.*, **2010**, 12, 2182.
223. Malleron, J. L., y otros. : *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 2477.
224. Lever, J. R. y Johnson, S. M. : *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **1998**, 41, 143.
225. López Rodríguez, M. L., y otros. : *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 5638.
226. Kaufmann, H. y Zobel, H. : *Chem. Ber. B*, **1922**, 55, 1499.
227. Miller, R. A., y otros. : *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 1399.
228. Steiner, G. : *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1978**, 635.
229. Trummlitz, G., y otros. : *U. S. Patent* 3992535, **1976**.
230. Aliyenne, A. O. y otros : *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 6405.
231. Chakrabarti, A. y Sharma, M. M. : *React. Polym.*, **1993**, 20, 1.
232. Hellferich, F. G. : *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 3242.
233. Bors, G. : *Farmacia*, **1964**, 12, 479.
234. Boehner, H. y Mindler, A. : *Ind. Eng. Chem.*, **1949**, 41, 450.
235. Polyanskii, N. G. : *Russian Chemical Reviews*, **1970**, 39, 244.
236. Rice, F. E. y Osugi, S. : *Soil Sci.*, **1918**, 5, 333.
237. Desai, S. B. y Krishnaswamy, N. : *Indian J. Techn.*, **1973**, 11, 255.
238. Haran, N. P., Bhagade, S. S. y Nageshwar, G. D. : *J. Chem. Petrochem.*, **1979**, 10, 15.
239. Mastagli, P., Lambert, P. y Francois, G. : *Bull. Soc. Chim. France*, **1957**, 764.
240. Neier, W. y Wöllner, J. : *Hydrocarb. Proc.*, **1972**, 51, 113.
241. Herbstman, H. : *US Appl.* 502140, **1976**.
242. Mastagli, P., Zafiri, Z. y Swistak, E. : *Compt. Rend.*, **1953**, 236, 2325.
243. Malshe, V. C. y Sujatha, E. S. : *React. Funct. Polym.*, **1997**, 35, 159.
244. Sharma, M. M. : *React. Funct. Polym.*, **1995**, 26, 3.
245. Olah, G. A., Iyer, P. S. y Prakasn, G. K. S. : *Synthesis*, **1986**, 513.
246. Harmer, M. A. y Sun, Q. : *Appl. Catal. A-Gen.*, **2001**, 221, 45.
247. Hellmig, R. : *Chem. Technik.*, **1971**, 23, 28.
248. Dorfner, K. : *Ion Exchanger*, Walter de Gruyter & Co, Berlín & New York, **1991**.

249. Martinola, F. y Meyer, A. : *Ion Exchange and Membranes*, **1975**, 2, 111.  
250. Price, P. y Israelstam, S. S. : *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 2800.  
251. *Catálogo Merck*. **1999**.  
252. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3° edición. Perrin, D. D. y Amarego, W. L. F. : Pergamon Press, **1988**.  
253. Orazi, O. O., y otros. : *An. Soc. Quim. Arg.*, **1952**, 40, 91.  
254. Kotoris, C. C., Chen, M. J. y Taylor, S. D. : *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 3275.  
255. *Handbook of Physics and Chemistry*, **1984**.  
256. Fujita, S. : *Synthesis*, **1982**, 423.  
257. Adams, R. y Binder, L. O. : *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, 63, 2771.  
258. Bergmann, E. D. y Szmuszkowicz, J. : *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 5153.  
259. Abdellaoui, H. y otros : *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 1303.  
260. Cánepa, A. S. y Bravo, R. D. : *Synth. Commun.*, **2004**, 34, 579.  
261. Newman, M. S. : *J. Org. Chem.*, **1944**, 9, 518.  
262. Read, R. R. : *Org. Syn.*, **1941**, 1, 321.  
263. Manske, R. H. F. y Ledingham, A. E. 1, : *Can. J. Res.*, **1939**, 17, 14.  
264. Lawesson, S. : *Acta Chem. Scand.*, **1958**, 12, 1.  
265. Campaigne, E. y Heaton, B. G. : *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 2372.  
266. Olah, G. A. y Singh, B. P. : *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 5168.  
267. Davies, W. y Porter, Q. N. : *J. Chem. Soc. resumed*, **1956**, 2609.  
268. Truce, W. E., Emrick, D. D. y Miller, R. E. : *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 3359.  
269. Truce, W. E. y Toren, G. A. : *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 695.  
270. Alcorn, P. G. E. y Wells, P. R. : *Aust. J. Chem.*, **1965**, 18, 1377.  
271. Taylor, R. : *Chimia*, **1968**, 22, 1.  
272. Gore, P. H., Siddiquei, A. S. y Thorburn, S. : *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1972**, 1781.  
273. Bruckner, R. : *Advanced Organic Chemistry Reaction Mechanisms*, Elsevier, **2002**.

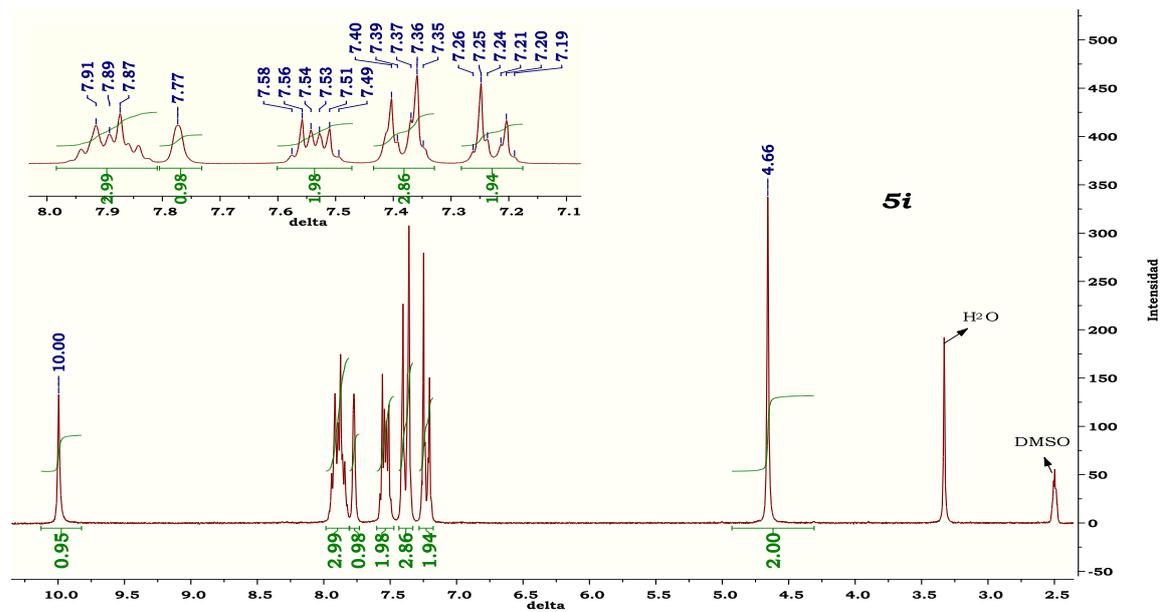
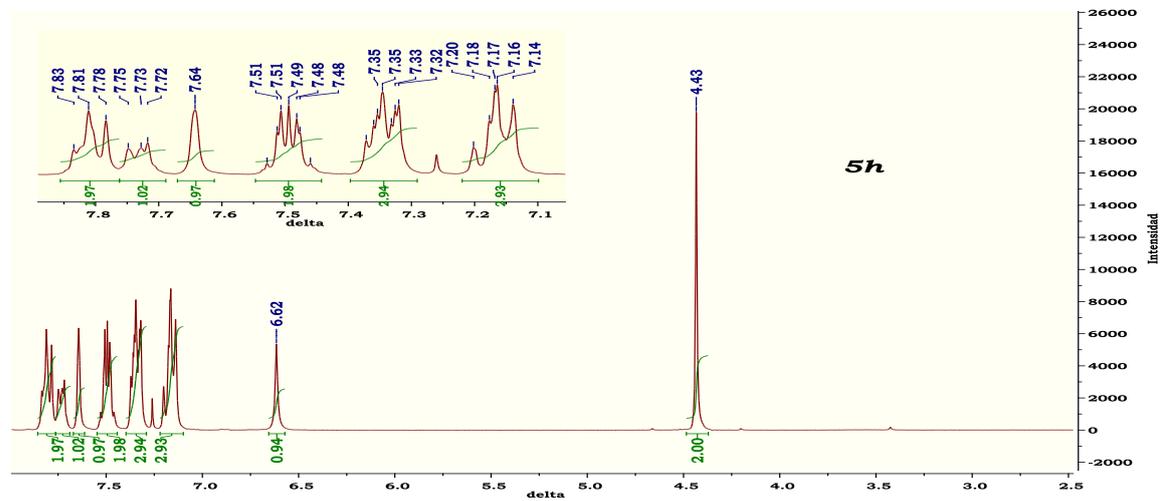
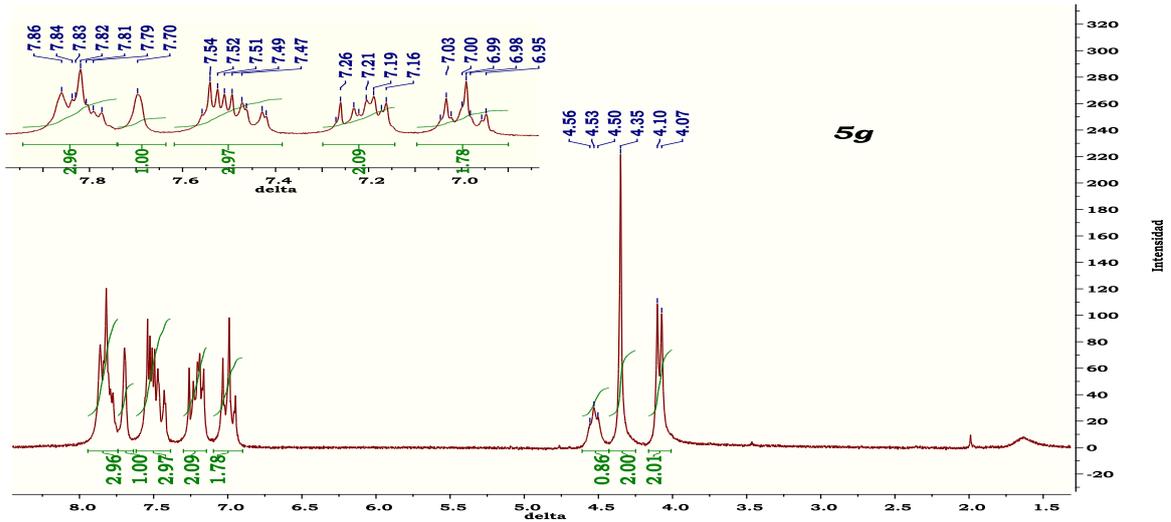
# ***APÉNDICE***

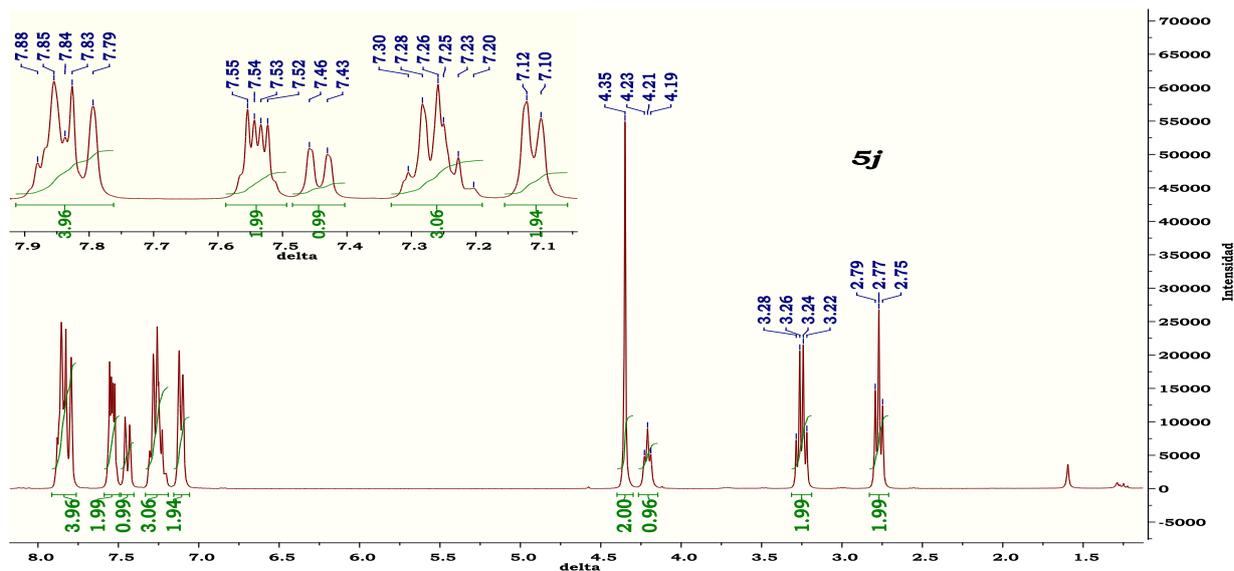
**Espectros  $^1\text{H}$ -RMN de 2-naftilmetansulfonamidas**



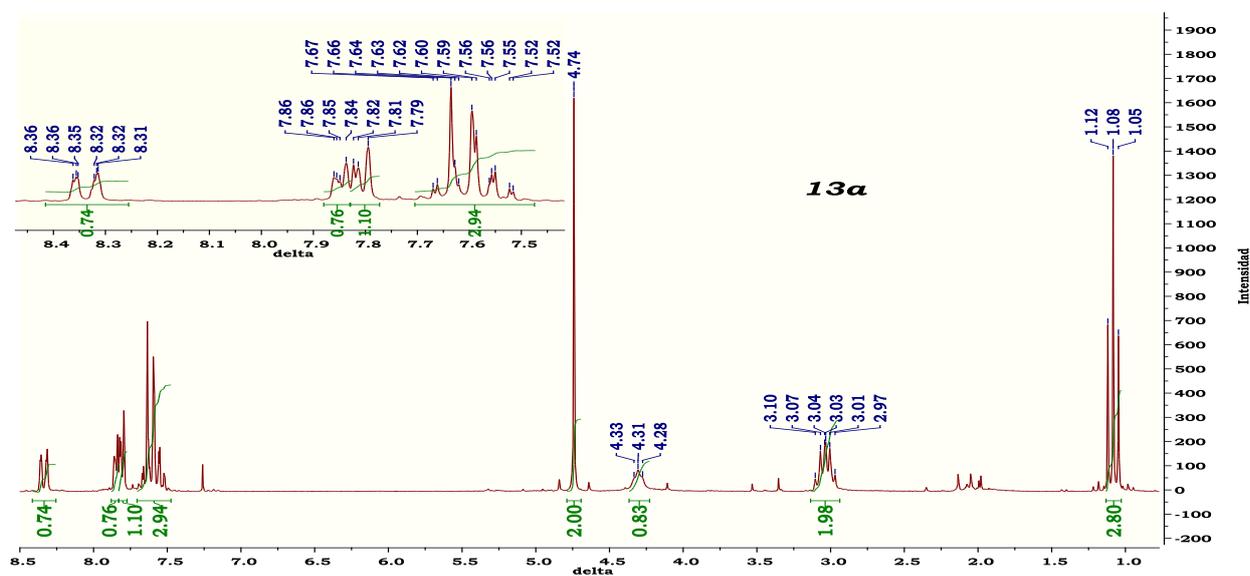


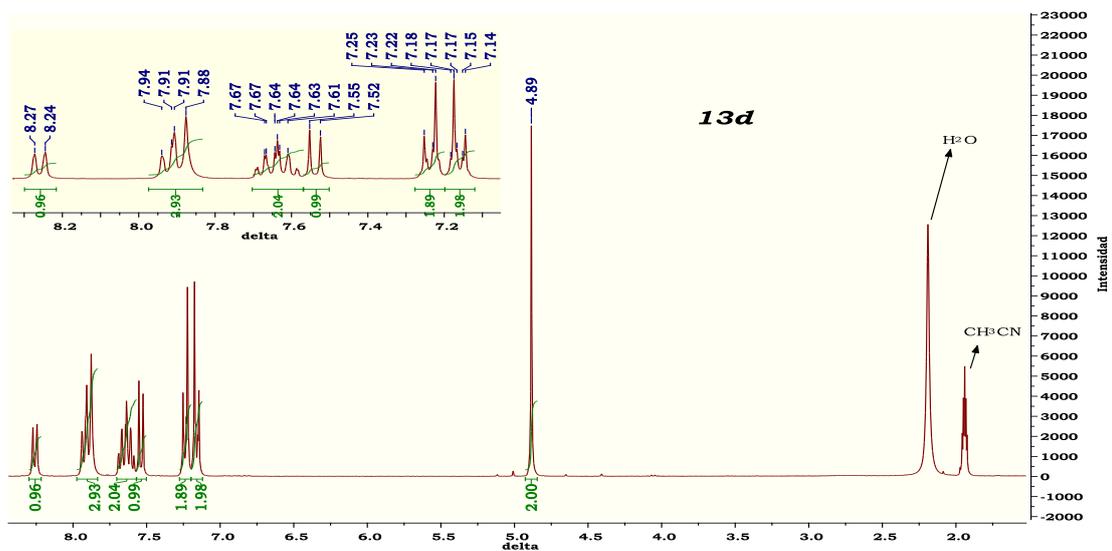
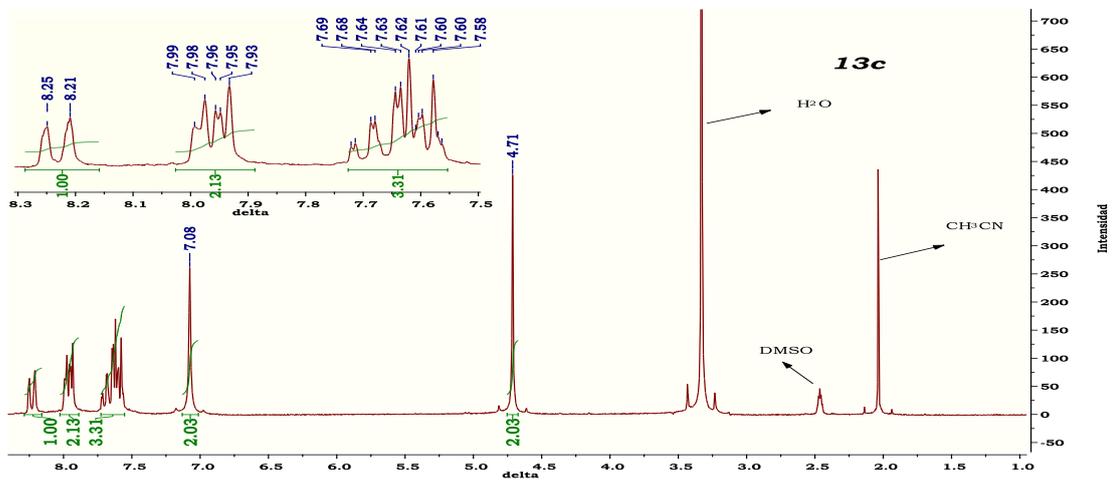
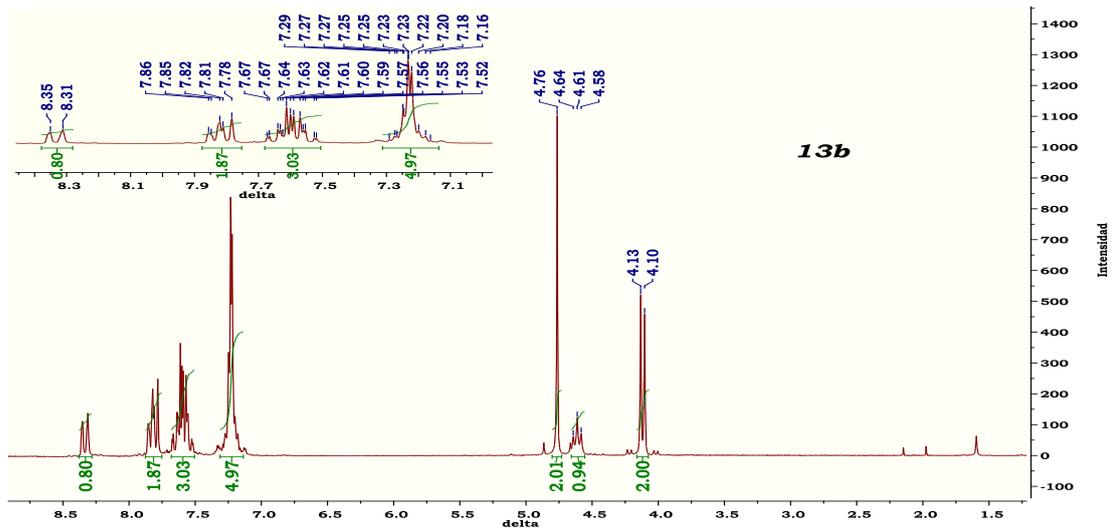
Apêndice





**Espectros  $^1\text{H}$ -RMN de 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas**





***Espectros <sup>1</sup>H-RMN de 2-(2-naftil)etansulfonamidas***

