



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- γ -sultamas.....	- 37 -
1,2-Benzisotiazolinas 1,1-dióxido	- 37 -
2,1-Benzisotiazolinas 2,2-dióxido.....	- 45 -
2.2.2.2. Benzo- δ -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 ¹ H-RMN de 2-naftilmetansulfonamidas	- 204 -
Espectros ¹ H-RMN de 1-bromo-2-naftilmetansulfonamidas.....	- 207 -
Espectros ¹ 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 α -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⁺•</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
δ	Desplazamiento químico
Δ	Calor