



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**ESTUDIO DE LA CICLACIÓN DE RADICALES IMIDOILO PARA LA OBTENCIÓN DE  
CROMENOQUINOLINAS Y DIBENZONAFTIRIDINAS**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRA EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. KAREN CECILIA VIZCAINO ESCOBEDO

TUTOR: DRA. MARTHA EUGENIA ALBORES VELASCO  
FACULTAD DE QUÍMICA

MEXICO, D.F., MAYO 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Dr. Gustavo Alberto García de la Mora

VOCAL: Dr. Roberto Martínez

VOCAL: Dr. Moisés Romero Ortega

VOCAL: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

SECRETARIO: M. en C. Blas Flores Pérez

Dr. Martha Eugenia Albores Velasco

Asesor

Q. Karen Cecilia Vizcaino Escobedo

Sustentante

Este trabajo se realizó en el laboratorio 202 del Departamento de Química Orgánica del Posgrado de la Facultad de Química de la UNAM, bajo la asesoría de la Dra. Martha Eugenia Albores Velasco, con el apoyo económico de la beca de Maestría otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), número de becario: 294121.

*Para mi mamá Norma, mi papá Beto,*

*mi papá Arturo*

*y Aaron*

## Agradecimientos

A mi asesora la Doctora Martha Eugenia Albores Velasco por su apoyo, paciencia y guía durante la realización de este trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química por la valiosa oportunidad de ser parte de esta maravillosa institución.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo económico de la beca de Maestría otorgada. Número de becario: 294121.

A la USAI por su apoyo en la caracterización de los productos. A la Q. Maricela Gutiérrez por sus consejos y apoyo en espectroscopia de infrarrojo y UV-vis, a la Q. Alejandrina Acosta y la Q. Irene Aruelo por su apoyo en Resonancia Magnética Nuclear y a la Q. Georgina Duarte por su apoyo en espectrometría de masas.

A los doctores Gustavo Alberto García de la Mora, Roberto Martínez, Moisés Romero Ortega, Luis Demetrio Miranda Gutiérrez y al M. en C. Blas Flores Pérez por la revisión y consejos para la mejora de este trabajo.

# CONTENIDO

<b>Abreviaturas y fórmulas</b>	8
<b>Resumen</b>	10
<b>1. Antecedentes</b>	12
1.1. Reacciones de radicales libres	12
1.1.1. Reacciones de ciclación vía radicales libres	16
1.1.1.1. Reacciones de ciclación en cascada	20
1.2. Radicales imidoilo	21
1.2.1. Haluros de imidoilo	22
1.2.2. Imidatos de selenio	23
1.3. Quinolonas	24
1.4. Naftiridinas	25
1.5. Cromanonas	26
1.6. Cromenoquinolinas	27
<b>2. Justificación e hipótesis</b>	29
2.1. Justificación	29
2.2. Hipótesis y objetivos	30
<b>3. Resultados y discusión</b>	32
3.1. Síntesis de amidas	32
3.2. Síntesis de cloruros de imidoilo	44
3.3. Síntesis de imidatos de fenilselenio	45
3.4. Ciclación de radicales imidoilo para la síntesis de 4- cromanonas y 4-quinolonas	49
3.5. Ciclación en cascada de radicales imidoilo	54
3.5.1. Síntesis de cromenoquinolinas	54
3.5.2. Síntesis de dibenzonaftiridinas	58
3.6. Ciclación de cloruros de imidoilo	62

<b>4. Conclusiones</b>	65
<b>5. Parte experimental</b>	66
5.1. Síntesis de amidas	66
5.1.1. Síntesis de amidas a partir de salicilato de metilo	66
5.1.1.1. Síntesis de alqueniloxi- <i>N</i> -fenilbenzamidias	66
5.1.1.2. Síntesis de alqueniloxi- <i>N</i> -butilbenzamidias	68
5.1.2. Síntesis de amidas a partir de anhídrido isatoico	69
5.1.2.1. Síntesis de 2-( <i>N,N</i> -dialquenilamino)- <i>N</i> -fenilbenzamidias	69
5.1.2.2. Síntesis de 2-( <i>N,N</i> -dialquenilamino)- <i>N</i> -butilbenzamidias	71
5.1.3. Síntesis de la 2-( <i>N,N</i> - <i>di</i> -prop-2-enilamino)- <i>N</i> -fenilnicotinamida	73
5.2. Procedimiento general para la preparación de cloruros de imidoilo	75
5.3. Procedimiento general para la preparación de imidatos de fenilselenio	75
5.4. Ciclación de radicales imidoilo	80
5.4.1. Ciclación de radicales imidoilo para la obtención de 4-cromanonas y 4-quinolonas	80
5.4.2. Ciclación de radicales imidoilo para la obtención de cromenoquinolinas y dibenzonaftiridinas	82
<b>Bibliografía</b>	86
<b>Apéndice</b>	92



## Abreviaturas y fórmulas

AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
Bu <sub>3</sub> SnH	Hidruro de tri- <i>n</i> -butilestaño
°C	Grado Celsius
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
cm <sup>-1</sup>	Centímetro a la menos 1
CuI	Yoduro cuproso
d	Señal doble
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dc	Señal doble de cuartetos
dd	Señal doble de dobles
DDQ	2,3-diciano-5,6-dicloro-parabenzocquinona
dig	Digonal
dm	Señal doble de múltiples
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Señal doble de triples
EM	Espectrometría de masas
g	Gramo
H	Hidrógeno
HCl	Ácido clorhídrico
HOMO	Orbital molecular ocupado de más energía
Hz	Hertz
IR	Espectroscopia de Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de potasio
LUMO	Orbital molecular no ocupado de más baja energía

M	Molar
mL	Mililitros
m	Señal múltiple
mmol	Milimol
m/z	Relación masa carga
[M <sup>+</sup> ·]	Ion molecular
NaH	Hidruro de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sodio
nm	Nanómetros
PDL	Peróxido de dilauroilo
ppm	Partes por millón
Pf	Punto de fusión
R <sub>3</sub> SnH	Hidruro de triorganomagnesianos
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
s	Señal simple
SOMO	Orbital molecular ocupado por un solo electrón
t	Señal triple
tet	Tetraédrico
THF	Tetrahidrofurano
trig	Trigonal
tt	Señal triple de triples
UV-vis	Espectroscopia ultravioleta visible
X	Halógeno

## Resumen

Las reacciones a través de radicales libres para la síntesis de moléculas orgánicas complejas han tomado importancia en los últimos años, ya que a través de éstas es posible sintetizar ciclos y policiclos en una sola reacción.

El uso de radicales acilo para realizar ciclaciones está ampliamente estudiado, ya que los radicales imidoilo y los acilo son estructuras isoelectrónicas [28] se espera que tengan un comportamiento similar, por lo que en este trabajo se estudió la posibilidad de sintetizar cromenoquinolinas y dibenzonaftiridinas mediante reacciones de ciclación en cascada de radicales imidoilo obtenidos de la reacción de imidatos de fenilselenio con AIBN e hidruro de tri-*n*-butilestaño.

Se realizó en primer lugar la ciclación intramolecular de los radicales imidoilo para obtener las 4-cromanonas y 4-quinolonas, y posteriormente se indujeron ciclaciones en cascada para obtener las cromenoquinolinas y dibenzonaftiridinas.

En la adición intramolecular de radicales imidoilo a enlaces dobles, se observó la estabilidad de los radicales imidoilo y los factores que la afectan durante una ciclación, se obtuvieron la 3-metil-2,3-dihidro-4-cromanona **7a**, la 3-etil-2,3-dihidro-4-cromanona **7b**, la 2,3-dihidro-3-metil-*N*-(prop-2-enil)-4-quinolona **8a** y la 2,3-dihidro-3-etil-*N*-(but-2-enil)-4-quinolona **8b**.

En las reacciones en cascada vía radicales libres, se observó la estabilidad de los radicales y los factores que afectan una ciclación doble en cascada, se obtuvieron la 6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **9a**, la 7-metil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **9b**, la 5,6-dihidro-dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridina **10a**, la 5,6-dihidro-7-metil-dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridina **10b** y la 5,6-dihidro-benzo[*b*]pirido[2,3-*h*][1,6]naftiridina **11**.

Con este estudio se concluyó que es posible realizar ciclaciones de radicales imidoilo y sintetizar moléculas complejas como las cromenoquinolinas y dibenzonaftiridinas mediante la reacción de ciclación en cascada de radicales imidoilo obtenidos de imidatos de fenilselenio.

# 1. Antecedentes

## 1.1 Reacciones de radicales libres

Los radicales libres (especies paramagnéticas) [1] son intermediarios importantes en reacciones de polimerización [2], reacciones de combustión [3], química atmosférica [4], sistemas vivos [5] y síntesis orgánica [6]. Son especies altamente reactivas, con tiempos de vida media cortos, ya que las reacciones de acoplamiento radicalario, oligomerización y polimerización ocurren rápidamente, sin embargo es posible generarlos de manera controlada [7].

La formación de radicales libres involucra el rompimiento homolítico de un enlace, en donde un electrón se queda con cada uno de los átomos del enlace (Figura 1) [1].

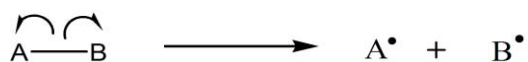


Figura 1: Rompimiento homolítico

La reactividad de los radicales libres depende de la energía del orbital donde se encuentra el electrón desapareado SOMO (singly occupied molecular orbital), ya que éste interactúa con los orbitales HOMO y LUMO de la otra molécula para formar un enlace. Las reacciones ocurren cuando la diferencia energética de SOMO-LUMO y el SOMO-HOMO son pequeñas.

La interacción SOMO-HOMO ocurre con radicales electrofílicos, los cuales tienen baja energía del SOMO y reaccionan mejor con moléculas que

poseen alta energía HOMO. La interacción SOMO-LUMO se da con radicales nucleofílicos, que poseen alta energía SOMO y reaccionan mejor con moléculas que tienen baja energía LUMO (Figura 2) [7,8].

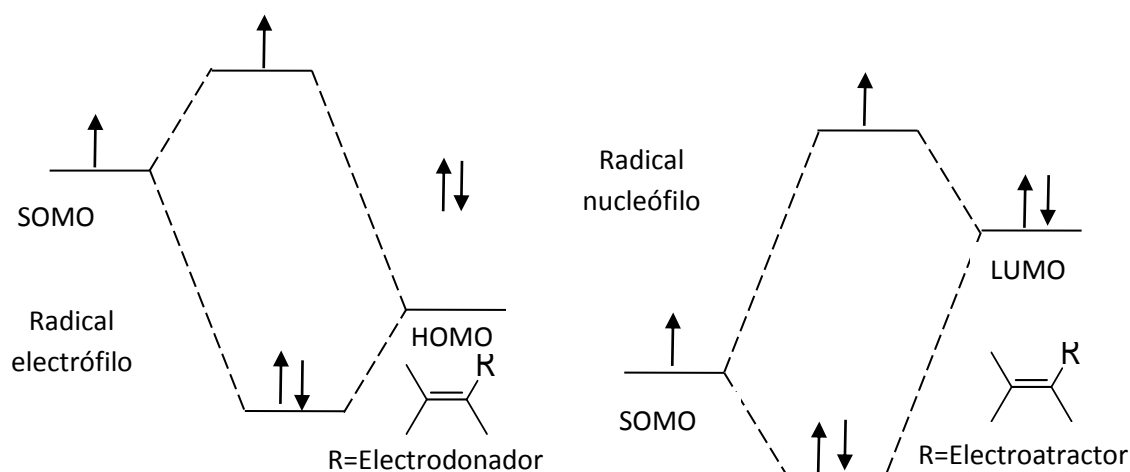


Figura 2: Interacción SOMO-HOMO y SOMO-LUMO

La estabilidad de los radicales se define en términos cinéticos y termodinámicos. La estabilidad termodinámica está relacionada con la energía de disociación del enlace y es afectada por factores electrónicos como la conjugación y la hiperconjugación. Mientras que la estabilidad cinética se relaciona con factores estéricos, sustituyentes voluminosos vecinos al centro del radical disminuyen la reactividad [9].

Las reacciones por radicales libres son procesos en cadena que implican tres pasos importantes: iniciación (formación de los radicales), propagación (transformación del radical) y terminación [7].

La formación de radicales libres se puede dar por activación térmica o fotoquímica [10], por transferencia de un electrón de agentes reductores como  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^+$  y  $\text{Ti}^{3+}$  [15] o por la adición de un iniciador.

Los iniciadores más usados en la formación de radicales son los peróxidos [11] y azocompuestos [12], ya que poseen enlaces débiles que se rompen homolíticamente con calentamiento moderado (Tabla 1).

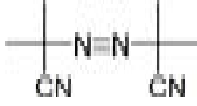
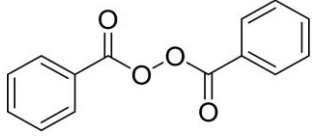
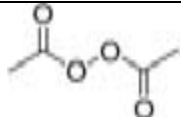
Iniciador	Compuesto	Estructura	Ruptura
Azocompuesto	AIBN		81 °C
Peróxidos	Peróxido de benzoilo		70 °C
	Peróxido de acetilo		70 °C
	PDL	$\text{H}_3\text{C}(\text{H}_2\text{C})_9\text{H}_2\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	90 °C

Tabla 1: Temperaturas de ruptura homolítica de iniciadores.

Los peróxidos son compuestos que poseen un enlace O-O que al romperse homolíticamente forman radicales aciloxilo, que se descarboxilan para formar radicales centrados en carbono. Un ejemplo es el peróxido de benzoilo que genera radicales arilo (Figura 3) [13].

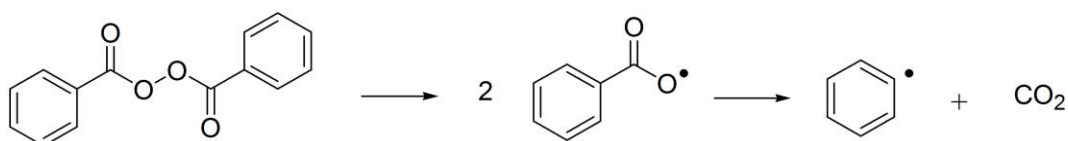


Figura 3: Ruptura de homolítica del peróxido de benzoilo

Los azocompuestos tienen el grupo R-N=N-R, que al romperse homolíticamente liberan N<sub>2</sub> y radicales alquilo. El más usado es el AIBN que genera radicales alquilo terciarios (Figura 4) [14].

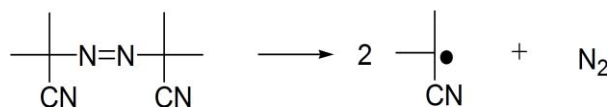


Figura 4: Ruptura homolítica de AIBN

Una vez formado el radical, se llevan a cabo las reacciones de propagación donde el radical se trasforma (Tabla 2) y las reacciones de terminación donde el radical desaparece (Tabla 3).

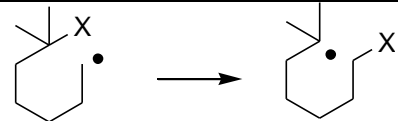
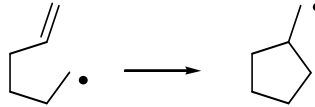
Reacción	Ejemplo
Transferencia de átomo o grupo (intermolecular)	$\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet + \text{R-X} \longrightarrow \text{Bu}_3\text{SnX} + \text{R}^\bullet$
Transferencia intramolecular (migración)	
Adición intermolecular	$\text{Br}^\bullet + \text{H}_2\text{C}=\text{CHR} \longrightarrow \text{BrH}_2\text{C}-\dot{\text{C}}\text{HR}$
Adición intramolecular (Ciclación)	 Reacciones regio y estereoselectivas
Fragmentación	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}^\bullet \longrightarrow \text{R}^\bullet + \text{CO}_2$ Ruptura $\beta$

Tabla 2: Reacciones de propagación de radicales libres

Reacción	Ejemplo
Acoplamiento	$\text{R}^\bullet + \text{R}^\bullet \longrightarrow \text{R-R}$ $\text{R}_1^\bullet + \text{R}_2^\bullet \longrightarrow \text{R}_1\text{-R}_2$
Desproporción	$2 \text{H}_2\dot{\text{C}}-\text{CH}_3 \longrightarrow \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3 + \text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$
Transferencia de electrón	$\text{RCHCH}_2\text{R}_1 + \text{Cu}^{2+} \longrightarrow \text{RHC}=\text{CHR}_1 + \text{H}^+ + \text{Cu}^+$

Tabla 3: Reacciones de terminación de radicales libres



Los hidruros de triorganoestaño ( $R_3SnH$ ) son los reactivos más comunes en la síntesis que involucran radicales libres, como expansiones, cierre de anillos, adiciones, sustituciones y reacciones en cascada. La reducción de compuestos halogenados con hidruro de tri-*n*-butilestaño vía radicales libres (Figura 5), es una de las reacciones más estudiadas, donde el  $Bu_3Sn\cdot$  se usa como acarreador de cadenas [17].

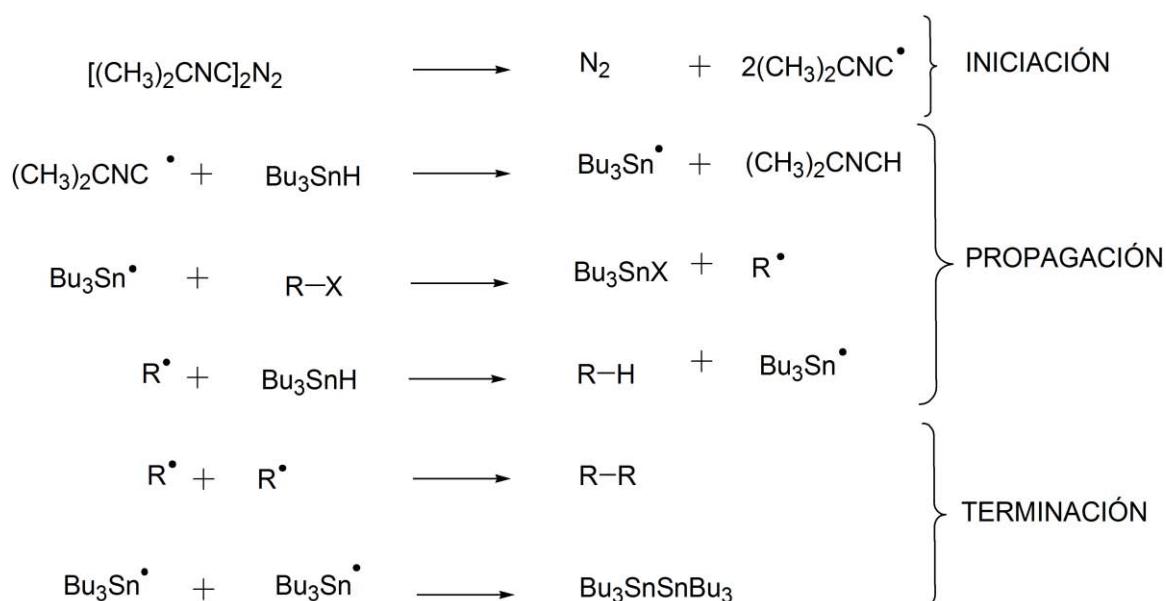


Figura 5: Mecanismo de reducción de compuestos halogenados vía radicales libres con hidruro de tri-*n*-butilestaño

### 1.1.1 Reacciones de ciclación vía radicales libres

Las ciclaciones vía radicales libres, consiste en la adición intramolecular de un radical a un enlace doble para obtener mono y policiclos. Son eficientes principalmente para la formación de anillos de 5 y 6 miembros [7,18] y se han usado para la síntesis rápida de moléculas polifuncionales de arquitectura complicada [17, 19, 20].

Dos ejemplos de estas síntesis son: la ciclación **6-exo** de ésteres  $\beta$ -insaturados para obtener piperidinas trisustituidas (Figura 6) descrita por Ragoussi [21] y la ciclación de radicales cetilo para obtener furanos altamente sustituidos (Figura 7) descrita por Donner [22].

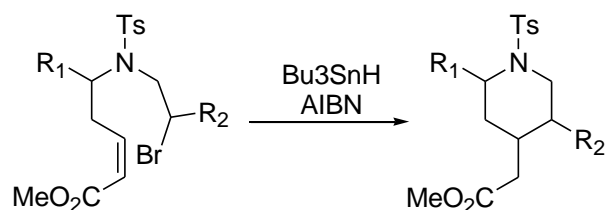


Figura 6: Síntesis de piperidinas sustituidas vía radicales libres



Figura 7: Obtención de furanos sustituidos vía radicales libres

La adición intramolecular a enlaces dobles tiene dos posibilidades: la ciclación **exo** y **endo**, de las cuales se forma preferentemente el producto cinético, el que tiene una mayor constante de rapidez [23].

Debido a que la formación de anillos son procesos comunes en la química orgánica, Baldwin [24] fue el primero en esbozar un conjunto de reglas empíricas útiles en la predicción de los cierres de anillos. En estas reglas describe el proceso de formación del anillo con el prefijo **endo** cuando el enlace que se rompe permanece dentro del anillo y el prefijo **exo** cuando el enlace roto se encuentra fuera de anillo.

Se utiliza un prefijo numérico para describir el tamaño del anillo y los sufijos **tet** (tetraédrico), **trig** (trigonal) y **dig** (digonal) para indicar la geometría del átomo sometido a la reacción.

Regla 1: En sistemas tetraédricos (Figura 8) los ciclos de **3** a **7-exo-tet** son favorables y de **5** a **6-endo-tet** son desfavorecidos.

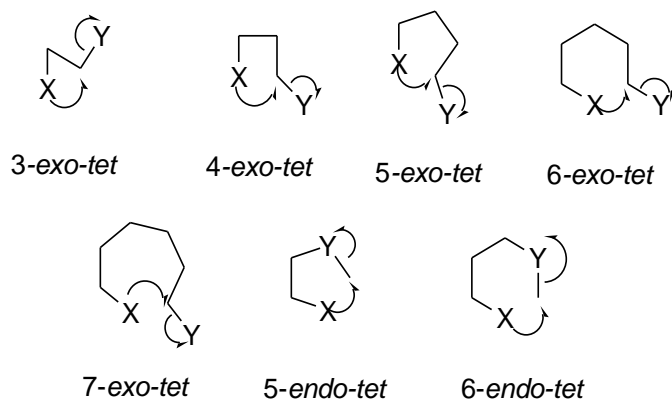


Figura 8: Ciclaciones posibles en sistemas tetraédricos

Regla 2: En sistemas trigonales (Figura 9) los ciclos de **3** a **7-exo-trig** y de **6** a **7-endo-trig** son favorecidos, y de **3** a **5-endo-trig** son desfavorecidos.

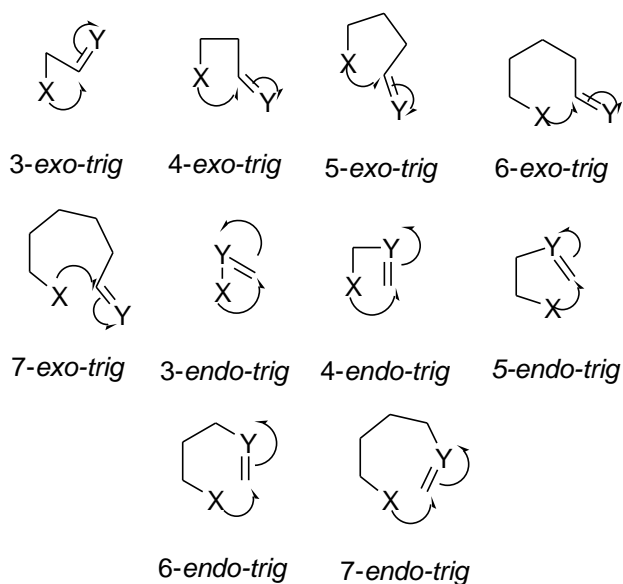


Figura 9: Ciclaciones posibles en sistemas trigonales

Regla 3: En sistemas digonales (Figura 10) los anillos de **3** a **4-exo-dig** son desfavorecidos y de **5** a **7-exo-dig**, y de **3** a **7 endo-dig** son favorecidos.

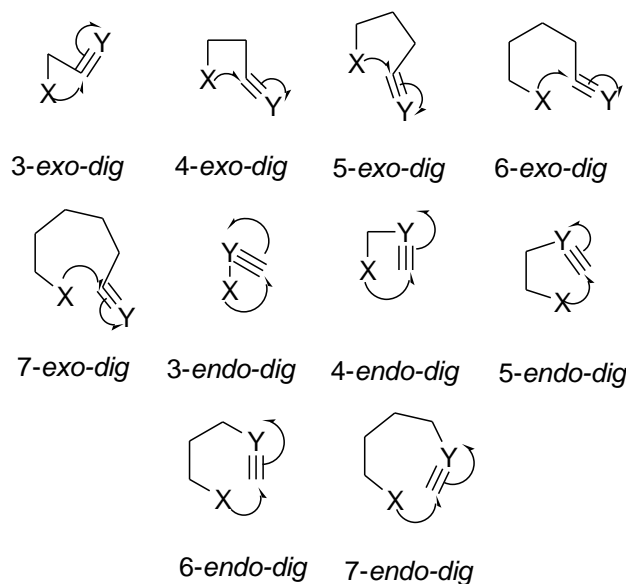


Figura 10: Ciclaciones posibles en sistemas digonales

Una de las reacciones de ciclación vía radicales libres más estudiadas es la ciclación del radical 5-hexenilo (Figura 11), en la que se observa un alto rendimiento en la ciclación **exo**, cuyo producto es el isómero menos estable por ser un radical primario, mientras que el producto minoritario es un radical secundario, esto se debe a efectos cinéticos [19].

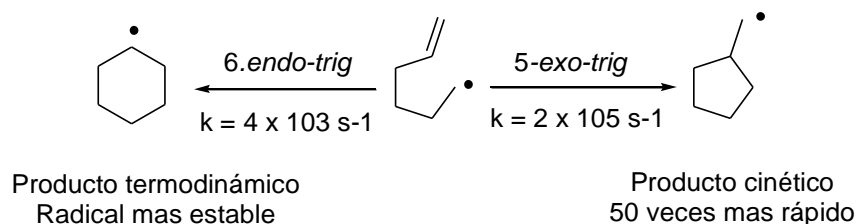


Figura 11: Ciclación de radical 5-hexilo

### 1.1.1.1 Reacciones de ciclación en cascada

En los últimos años se han buscado procedimientos que proporcionen la formación de varios enlaces C-C, C-O y C-N en un solo proceso, por lo que se han desarrollado reacciones en cascada, las cuales involucran la formación de dos o más enlaces dentro de una reacción bajo las mismas condiciones [25].

Algunos alcaloides, terpenos y esteroides se han sintetizado a través de procesos en cascada, dos ejemplos sobresalientes son los trabajos de Parker y Pattenden.

Parker [26] realizó la síntesis total de la morfina (Figura 12) y Pattenden [27] la síntesis de la ( $\pm$ )-estróna (Figura 13) a través de reacciones de ciclación en cascada vía radicales libres.

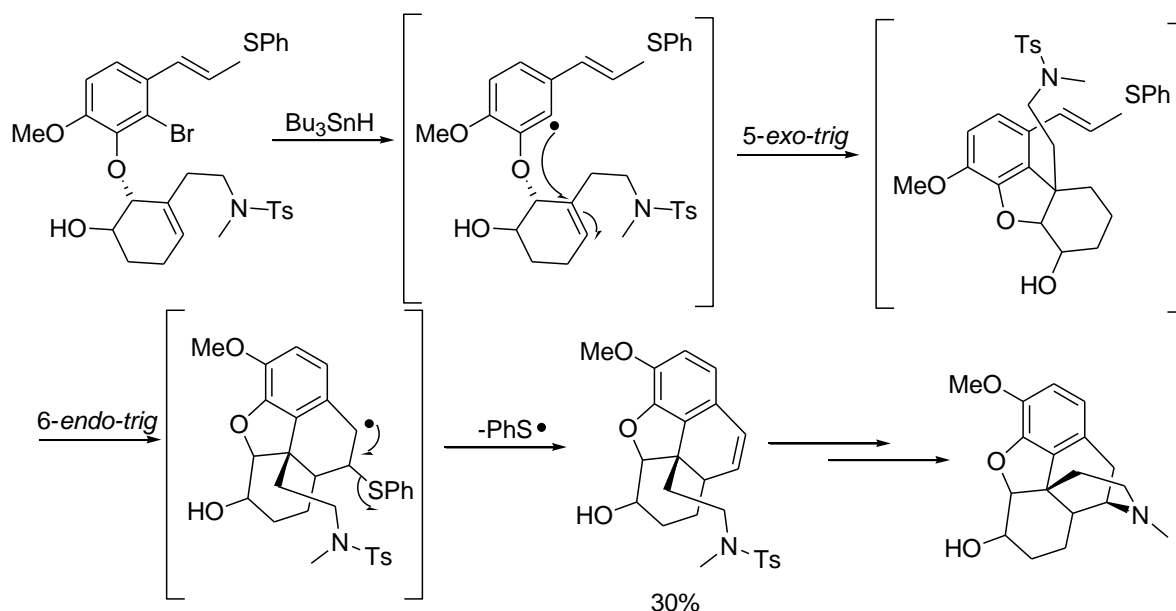


Figura 12: Síntesis de Morfina

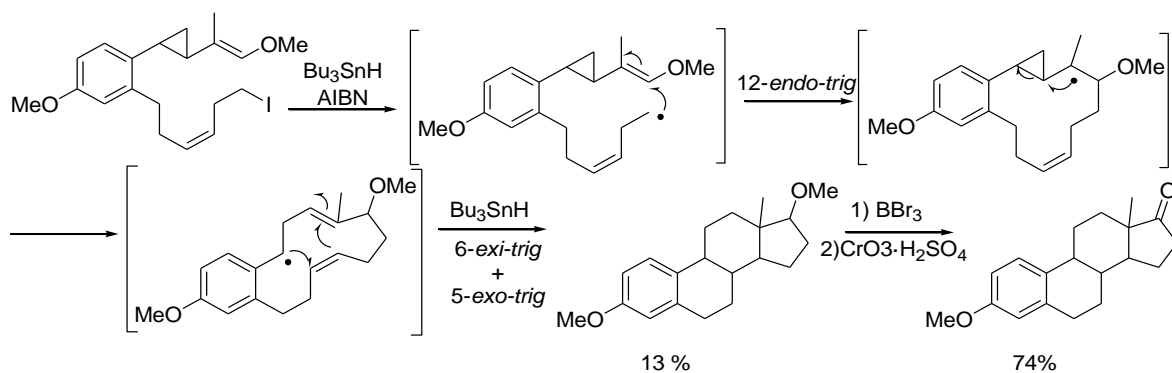


Figura 13: Síntesis de estrona

## 1.2 Radicales imidoilo

Los radicales imidoilo ( $\text{RC}\cdot=\text{NR}'$ ) son radicales centrados en carbono, que tienen estructuras isoelectrónicas similares a las de los radicales acilo. Se generan por la adición de radicales a isocianuros [29], por descomposición homolítica de haluros de imidoilo [31], selenoimidatos y telurimidatos [32, 33] o por la descomposición de azocompuestos [34]. Estos radicales pueden llevar a cabo reacciones de transferencia de átomo o grupo (tipo 1), adición de enlaces insaturados (tipo 2),  $\alpha$ -fragmentación (tipo 3) y  $\beta$ -fragmentación (tipo 4) [28] (Figura 14):

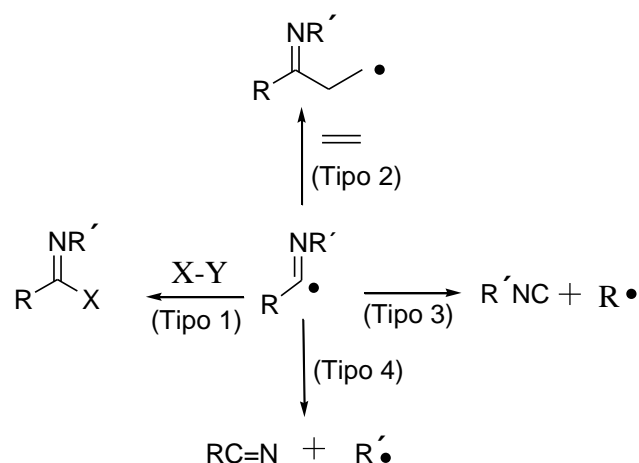


Figura 14: Reacciones de radicales imidoilo

## 1.2.1 Haluros de imidoilo

Los haluros de imidoilo son compuestos reactivos caracterizados por la presencia de un halógeno unido a un átomo de carbono con un doble enlace a un átomo de nitrógeno. Estos haluros se obtienen de la reacción de amidas sustituidas con una variedad de agentes halogenantes (Figura 15) como pentabromuro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, etc.

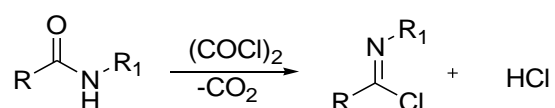


Figura 15: Síntesis de cloruros de imidoilo

Gran parte de la química de haluros de imidoilo se ha realizado con derivados de cloro, sin embargo la reactividad de los compuestos yodados y bromados es similar [36].

Los haluros de imidoilo pueden ser difíciles de manejar, ya que reaccionan fácilmente con agua, lo que hace difícil cualquier intento de aislamiento y almacenamiento [36]. Sin embargo, se pueden utilizar para obtener radicales imidoilo, que realizan adiciones inter o intramoleculares a enlaces múltiples, como lo demostró Dan-oh [31] que obtuvo índoles mediante la adición de radicales imidoilo, obtenidos de haluros de imidoilo, a enlaces triples (Figura 16).

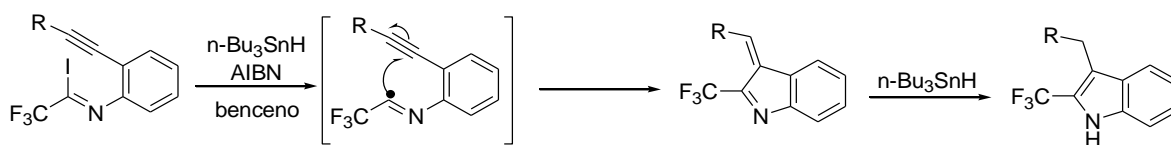


Figura 16: Síntesis de índoles vía radicales libres

Los haluros de imidoilo también son intermediarios en la síntesis de selenoimidatos (Figura 17), tioimidatos y cianuros de imidoilo puesto que el halógeno es sustituido por el grupo correspondiente.

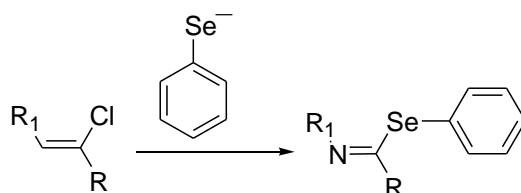


Figura 17: Síntesis de imidatos de fenilselenio

### 1.2.2 Imidatos de selenio

Los imidatos de selenio son compuestos útiles en la química orgánica, ya que son precursores de radicales imidoilo e iminoeteres [37]. Los métodos conocidos para su preparación son: alquilación de selenoamidas [38], reacción de cloruros de imidoilo con aniones selenuro [39], reacción de imidatos con selenoles [38b], reacción de sulfonatos de oxima con selenolatos de organoaluminio [40] y la reacción de isoselenocianatos con organolitios [41].

Los imidatos de fenilselenio han tomado importancia para formar radicales imidoilo para la síntesis de moléculas complejas, dos ejemplos del uso de esto compuestos son: la ciclación descrita por Bowman [43] que formó indolinas y quinolinas a través de la ciclación de imidatos de fenilselenio (Figura 18), y la de Fujiwara [28] que obtuvo indoles a partir de imidatos de butilselenio (Figura 19).



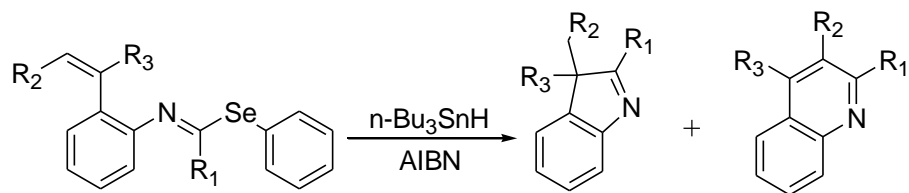


Figura 18: Síntesis de indoleninas y quinolinas vía radicales libres

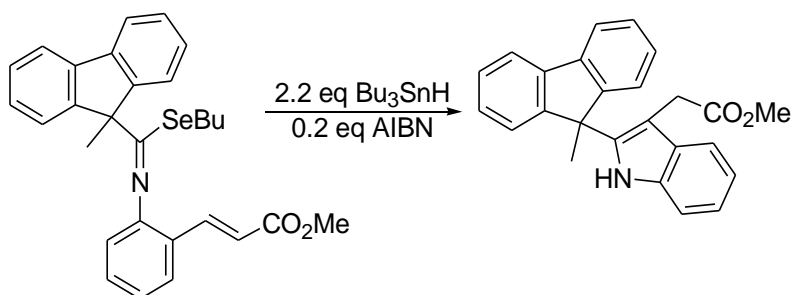


Figura 19: Síntesis indoles vía radicales libres

Bachi [42] describió un método sencillo para la síntesis de cromanonas y cromenoquinolinas a partir de la ciclación de radicales imidoilo, usando imidatos de fenilselenio como precursores (Figura 20), sin embargo no publicó otros trabajos basados en esta metodología.

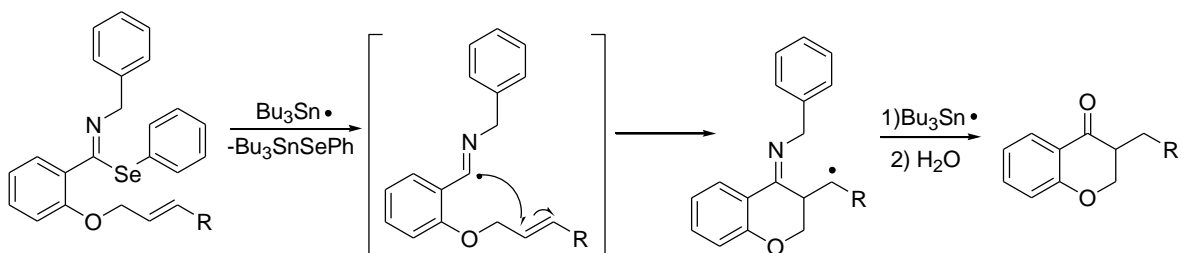


Figura 20: Síntesis de cromanonas vía radicales libres

### 1.3 Quinolonas

Las quinolonas son agentes antibacterianos y antitumorales extremadamente potentes y de amplio espectro, ejemplo de ello son el ciprofloxacino y el ácido nalidíxico [44, 47].

Aunque las quinolonas con actividad microbiana se descubrieron hace 50 años, la industria farmacéutica sigue buscando quinolonas como agentes antibacterianos, por lo que se busca facilitar el proceso de síntesis y mejorar su actividad con distintos sustituyentes.

Dos ejemplos de la síntesis quinolonas son el descrito por Leping Li [46], describió la obtención de 4-quinolonas, a partir de aminoacetofenonas con derivados del cloruro de benzoilo (Figura 21), y la descrita por Mori [45] que preparó 4-quinolonas mediante el acoplamiento reductivo intramolecular de un nitrilo en presencia de zirconoceno (Figura 22).

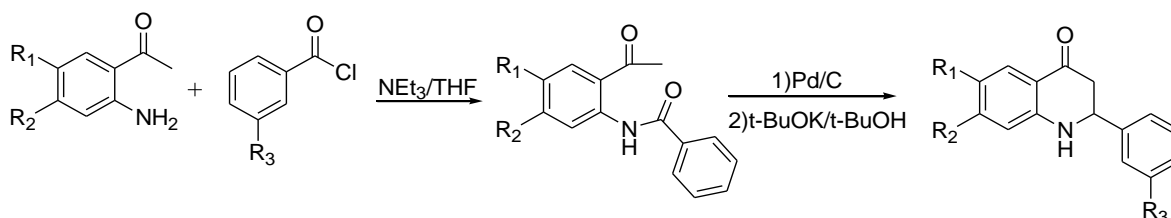


Figura 21: Síntesis de 2-fenil-4-quinolonas

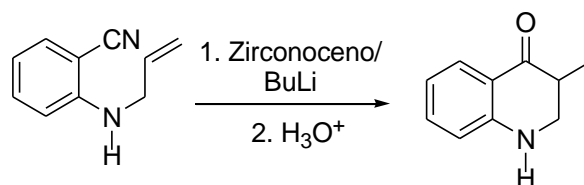


Figura 22: Síntesis de 2,3-dihidro-3-metil-4(1H)-quinolona

## 1.4 Naftiridinas

Las naftiridinas son heterocíclicos aromáticos que tienen una actividad antibacteriana importante, se componen de un anillo de naftaleno en la que un átomo de cada ciclo es remplazado por un átomo de nitrógeno.

Desde el descubrimiento de la actividad biológica de la 1,8-naftiridina se han buscado derivados que tengan un mayor espectro sobre la actividad y propiedades farmacocinéticas superiores [44, 47], en esta búsqueda se ha encontrado que los derivados de benzonaftiridina y dibenzonaftiridinas tienen mejor actividad antibacteriana [44].

Un ejemplo de la síntesis de dibenzonaftiridinas es la descrita por Asherson [48], que obtuvo la dihidrodibenzonaftiridina a partir de 4-hidroxi-2-quinolona en una síntesis de varios pasos (Figura 23).

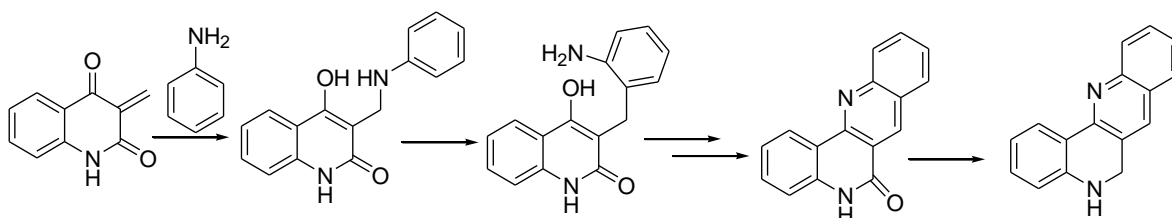


Figura 23: Síntesis de dihidrodibenzonaftiridina

## 1.5 Cromanonas

Las cromanonas son derivados del benzopirano, donde un carbono del anillo de pirano es sustituido por una cetona. Estas moléculas están presentes en muchos productos naturales bioactivos [78], y son intermediarios versátiles para la síntesis de agentes antibacterianos, antifúngicos y antitumorales [49].

Varios grupos de investigación han desarrollado varias rutas de síntesis de cromanonas, dos ejemplos son: la preparación de 4-cromanonas a partir de ácidos carboxílicos y *o*-(trimetilsilil)ariltriflatos (Figura 24) descrita por Dubrovskiy [50] y la ciclación iónica de aldehídos, usando DBU (Figura 25) descrito por Akkattu [51].

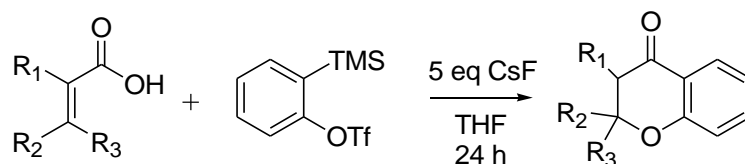


Figura 24: Síntesis de 4-cromanonas a partir de ácidos carboxílicos

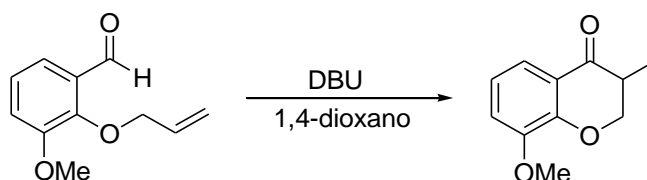


Figura 25: Síntesis de 4-cromanonas

## 1.6 Cromenoquinolinas

Las cromenoquinolinas son compuestos heterocíclicos conocidos por su actividad biológica como agentes estrogénicos [52] en el tratamiento de osteoporosis y cáncer [53].

Las rutas más conocidas para su obtención son la ciclación fotoquímica de cloro ariliminometilbenzopiranos [54] y la reacción intramolecular de sales nitrilo [52b, 55]. Algunos ejemplos de la síntesis de estas moléculas es la descrita por Yehia [52b] que preparó la 6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina a través de la reacción intramolecular cloruros de imidoilo (Figura 26) y la de Ramesh [53] que sintetizó cromenoquinolinas sustituidas a través de una ciclación con diferentes

anilinas o naftalinas y salicilaldehído, usando  $\text{CuI}/\text{La}(\text{OTf})_3$  como catalizador (Figura 27).

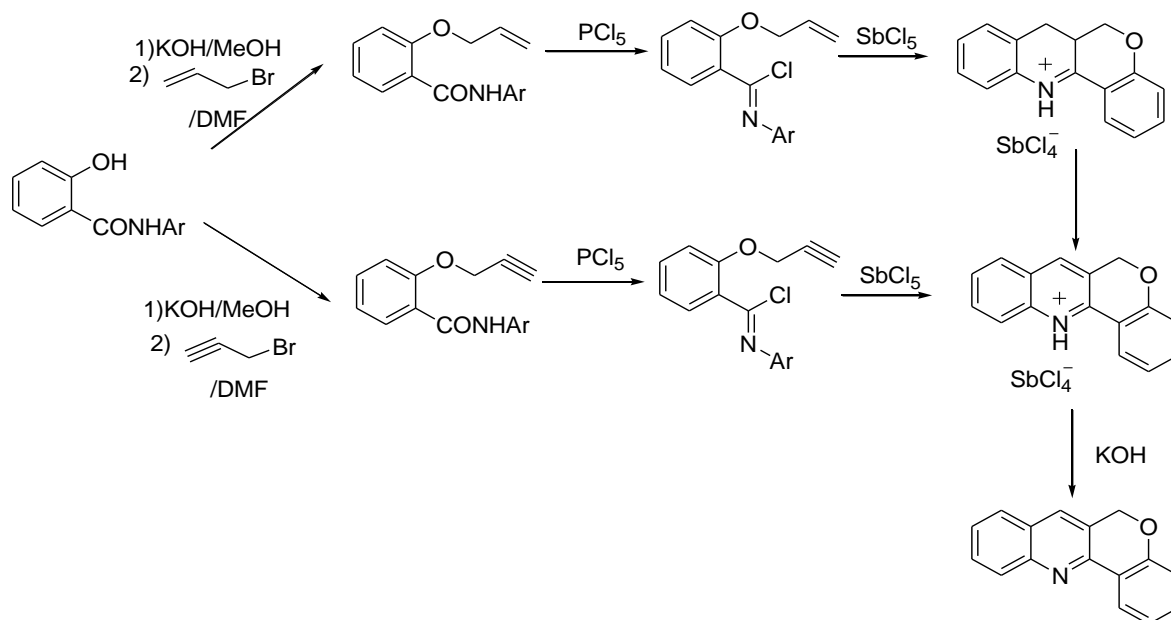


Figura 26: Síntesis de cromenoquinolinas

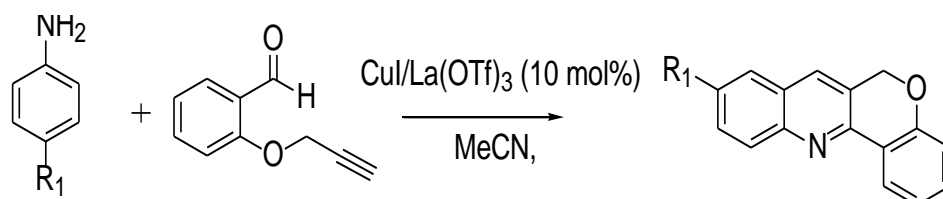


Figura 27: Síntesis de cromenoquinolinas usando  $\text{CuI}$  como catalizador

## 2. Justificación e hipótesis

### 2.1 Justificación

Las reacciones de radicales libres son muy abundantes en la naturaleza y han sido uno de los métodos más utilizados para la fabricación de polímeros de vinilo desde hace varias décadas, sin embargo, el uso de estas reacciones para la síntesis de moléculas orgánicas complejas han adquirido importancia en los últimos años.

La adición intramolecular de radicales centrados en carbono a enlaces dobles tienen un alto potencial sintético, ya que a través de éstas es posible obtener ciclos y policíclicos en una sola reacción.

Existen moléculas complejas como las cromenoquinolinas y dibenzonaftiridinas con actividad biológica importante y un uso potencial en farmacología, sin embargo su síntesis generalmente implica múltiples pasos y/o condiciones de reacción severas. Las reacciones en cascada de radicales libres pueden ser un método adecuado para la formación de estos productos, pues un radical en posición adecuada para formar ciclos con enlaces dobles, puede dar lugar a varios ciclos en una sola reacción, sin embargo es importante tomar en cuenta la estabilidad de los radicales para poder lograr una ciclación múltiple.

Los radicales libres centrados en carbono normalmente provienen de la ruptura homolítica de un enlace C-halógeno, C-S o C-Se por radicales trialkylestaño generados a partir de los hidruros de estaño correspondientes, por lo que es importante estudiar los enlaces que

generan un radical más estable y por ende un mejor rendimiento en la síntesis de moléculas complejas.

## 2.2 Hipótesis y objetivos

Hipótesis: Es posible sintetizar cromenoquinolinas y dibenzonaftiridinas mediante reacciones de ciclación en cascada de radicales imidoilo, obtenidos de la reacción de imidatos de fenilselenio con AIBN e hidruro de tri-*n*-butilestaño.

Para comprobar esta hipótesis, con base en los antecedentes descritos y tomando en cuenta el alto potencial sintético de los radicales imidoilo, el objetivo general de este trabajo es estudiar la factibilidad de llevar a cabo reacciones de ciclación en cascada de radicales imidoilo a enlaces dobles, a partir de imidatos de fenilselenio, para la obtención de cromenoquinolinas y dibenzonaftiridinas.

Para lograr el objetivo general se tienen los siguientes objetivos particulares:

1. Obtención de benzamidas.
2. Obtención de cloruros de imidoilo.
3. Obtención de imidatos de fenilselenio.
4. Estudio de la ciclación de radicales imidoilo. Síntesis de cromanonas y quinolonas a través de la ciclación de radicales imidoilo.

5. Estudio de la ciclación en cascada de radicales imidoilo. Síntesis de cromenoquinolinas y dibenzonaftiridinas a través de reacciones en cascada de radicales imidoilo.
6. Caracterización espectroscópica de intermediarios aislables y productos.



### 3. Resultados y discusión

En este trabajo se plantea la posibilidad de obtener radicales imidoilo a partir de imidatos de fenilselenio. Se espera llevar a cabo reacciones de ciclación en cascada por adición intramolecular de radicales imidoilo a enlaces dobles para la obtención de cromenoquinolinas y dibenzonaftiridinas.

Se decidió llevar a cabo en primer lugar ciclaciones intramoleculares de los radicales imidoilo para obtener cromanonas y quinolonas y así observar la capacidad de estos radicales de llevar a cabo ciclaciones, y posteriormente realizar reacciones de ciclación en cascada.

#### 3.1 Síntesis de amidas

Los imidatos de fenilselenio se pueden obtener por el desplazamiento nucleofílico de los correspondientes cloruros de imidoilo con fenilselenuro de sodio [39], a su vez los cloruros de imidoilo se obtienen de la reacción de amidas sustituidas, con diferentes agentes de cloración [36], por lo que en la primera parte del trabajo se obtuvieron las amidas que se esquematizan a continuación (Figura 28):

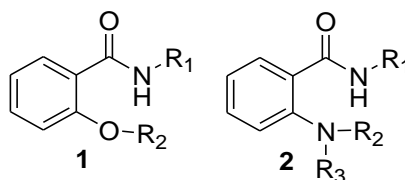


Figura 28: Amidas sintetizadas

Se sintetizaron las siguientes benzamidas con un átomo de oxígeno en posición 2:

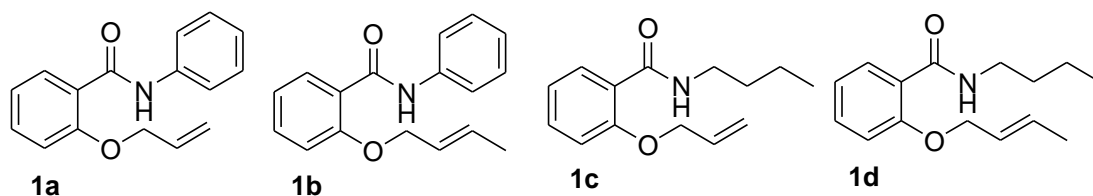


Figura 29: 2-(alqueniloxi)-*N*-fenilbenzamidas y 2-(alqueniloxi)-*N*-butilbenzamidas

Las 2-(alqueniloxi)-*N*-fenilbenzamidas **1a** y **1b** se sintetizaron mediante una variación de la reacción de Grignard, para preparar amidas *N*-arílicas [14]. Se preparó el bromuro de etilmagnesio, que se hizo reaccionar con anilina para formar el anión, que finalmente reaccionó con el salicilato de metilo, para obtener la *N*-fenilsalicilamida. Posteriormente se formaron los éteres insaturados mediante una reacción de Williamson [61], haciendo reaccionar la *N*-fenilsalicilamida con bromuro de alilo o crotilo en acetona, con  $K_2CO_3$  como base, para formar las amidas **1a** y **1b** (Figura 30).

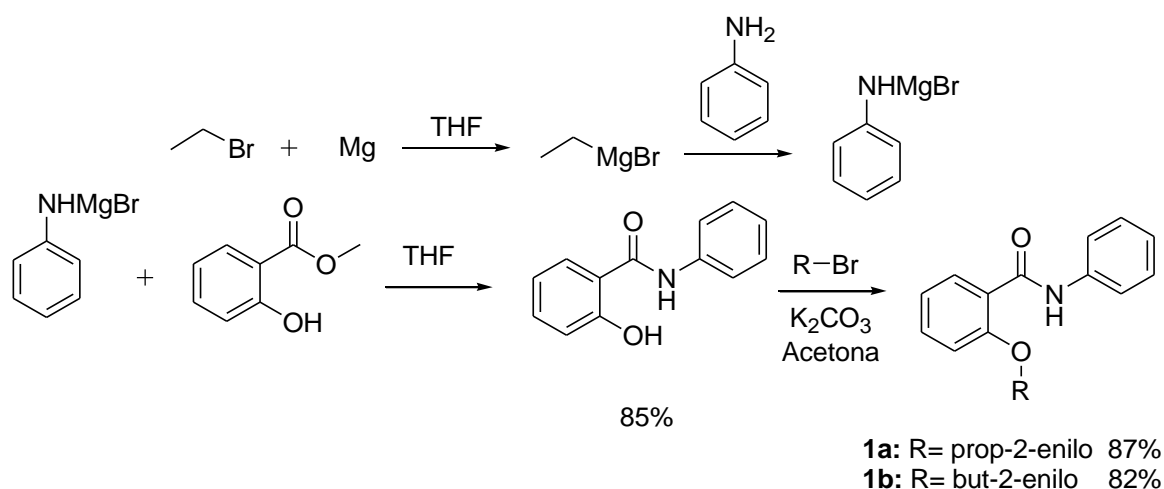


Figura 30: Síntesis de las 2-(alqueniloxi)-*N*-fenilbenzamidas

Se aisló la 2-(prop-2-eniloxi)-*N*-fenilbenzamida **1a** como un sólido amarillo con punto de fusión de 38-41 °C y la 2-(but-2-eniloxi)-*N*-fenilbenzamida **1b** como un sólido blanco con punto de fusión de 46-49 °C.

En los espectros de IR (Espectros 1, 3) de las 2-(alqueniloxi)-*N*-fenilbenzamidias se observa una señal en 3341 y 3328 cm<sup>-1</sup> debida a la vibración del enlace N-H, y en 1657 y 1660 cm<sup>-1</sup> la señal debida a la vibración del enlace C=O.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H (Espectro 2) de la 2-(prop-2-eniloxi)-*N*-fenilbenzamida **1a** se observa una señal doble en 4.73 ppm con *J*=6 Hz de los hidrógenos del CH<sub>2</sub> unido al átomo de oxígeno, una señal doble de dobles en 5.46 ppm con *J*=10.5 y 1.2 Hz, y una señal doble de triples en 5.54 ppm con *J*=17.25 y 1.5 Hz de los hidrógenos del CH<sub>2</sub> vinílico, y una señal múltiple en 6.10-6.25 ppm del hidrógeno del CH vinílico, estas señales fueron asignadas a los hidrógenos del grupo prop-2-eniloxilo. En la región de hidrógenos aromáticos se asignó la señal doble en 7.00 ppm con *J*=9 Hz al hidrógeno cercano al oxígeno, la señal múltiple en 7.08-7.15 ppm al hidrógeno en posición 5 y al hidrógeno del fenilo en posición *para* al átomo de nitrógeno, la señal triple en 7.35 ppm con *J*=8.4 Hz asignada a los hidrógenos del fenilo en posición *meta* al átomo de nitrógeno, la señal múltiple en 7.43-7.49 ppm al hidrógeno en posición 4, la señal doble de dobles en 7.66 ppm con *J*= 8.55 y 1.2 Hz los 2 hidrógenos del fenilo en posición *orto* al átomo de nitrógeno y la señal doble de dobles en 8.30 ppm con *J*=7.95 y 2.1 Hz al hidrógeno cercano al grupo carbonilo. La señal en 9.99 ppm se asignó al hidrógeno unido al átomo nitrógeno del grupo amida.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 2-(but-2-eniloxi)-*N*-fenilbenzamida **1b**, presenta el mismo patrón de señales en la región de los hidrógenos aromáticos que el espectro de **1a**. También se observa una señal doble de dobles en 1.83 ppm con  $J=6.3$  y 1.2 Hz de los hidrógenos del  $\text{CH}_3$ , una señal doble en 4.65 ppm con  $J=6$  Hz de los hidrógenos del  $\text{CH}_2$  unido al átomo de oxígeno, y señales múltiples en 5.80-5.92 y 5.92-6.04 ppm de los hidrógenos de los CH vinílicos, que fueron asignadas a los hidrógenos del grupo but-2-eniloxi. La señal en 10.15 ppm se asignó al hidrógeno unido al átomo de nitrógeno del grupo amida.

Las 2-(alqueniloxi)-*N*-butilbenzamidias **1c** y **1d** se prepararon mediante la amonólisis del salicilato de metilo con *n*-butilamina [60]. Se obtuvo la *N*-butilsalicilamida como un aceite café, que se hizo reaccionar con bromuro de alilo o bromuro de crotilo, usando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base para formar las butilbenzamidias **1c** y **1d** [61] (Figura 31).

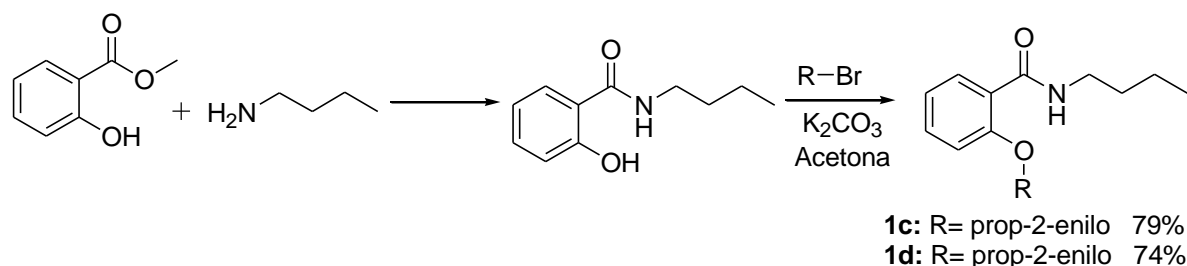


Figura 31: Síntesis de las 2-(alqueniloxi)-*N*-butilbenzamidias

Se aisló la 2-(prop-2-eniloxi)-*N*-butilbenzamida **1c** como un sólido blanco con punto de fusión de 38-40 °C, y la 2-(but-2-eniloxi)-*N*-butilbenzamida **1d** como un sólido blanco con punto de fusión de 41-45 °C.

En los espectros de IR (Espectro 5, 7) de las 2-(alqueniloxi)-*N*-butilbenzamidias se observan en 3350 y 1660  $\text{cm}^{-1}$  las bandas

correspondientes a la vibración de los enlaces N-H y C=O del grupo amida, y alrededor de  $2900\text{ cm}^{-1}$  las señales debida a la vibración de enlace C-H del metilo y los metilenos del butilo.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 6) de la 2-(prop-2-eniloxi)-*N*-butilbenzamida **1c** se observa una señal triple en 0.93 ppm con  $J=7.2$  Hz de los hidrógenos del  $\text{CH}_3$ , dos señales múltiples en 1.33-1.45 y 1.50-1.61 ppm de los hidrógenos del  $\text{CH}_2$  centrales de la cadena y una señal múltiple en 3.41-3.47 ppm de los hidrógenos del  $\text{CH}_2$  unido al átomo de nitrógeno, estas señales fueron asignadas a los hidrógenos del butilo. De las señales asignadas a los hidrógenos del grupo prop-2-eniloxilo se observa una señal doble de triples en 4.64 ppm con  $J=5.7$  y 1.5 Hz de los hidrógenos del  $\text{CH}_2$  unido al átomo de oxígeno, dos señales dobles de cuartetos en 5.36 ppm con  $J=10.5$  y 1.2 Hz y en 5.47 con  $J=17.2$  y 1.5 Hz de los hidrógenos del  $\text{CH}_2$  vinílico y una señal múltiple en 6.01-6.14 del hidrógeno del CH vinílico. En la región de hidrógenos aromáticos se asignó la señal doble de dobles en 6.93 con  $J=8.4$  y 0.6 Hz al hidrógeno cercano al átomo de oxígeno, las señales múltiples en 7.01-7.11 y 7.36-7.42 ppm a los hidrógenos en posición 4 y 5, y la señal doble de doble en 8.2 ppm con  $J=7.81$  y 2.1 Hz al hidrógeno cercano al grupo carbonilo. La señal en 7.93 ppm se asignó al hidrógeno unido al átomo de nitrógeno del grupo amida.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 8) de la 2-(but-2-eniloxi)-*N*-butilbenzamida **1d**, presenta el mismo patrón de señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos y a los del grupo butilo que espectro de **1c**. De las señales asignadas a los hidrógenos del grupo but-2-eniloxi se observa en 1.79 ppm una señal doble de cuádruples con  $J=6.4$  y 1.5 Hz de los hidrógenos del  $\text{CH}_3$ , una señal doble de triples en

4.56 ppm con  $J=6.3$  y 1.2 Hz de los hidrógenos del CH<sub>2</sub> unido al átomo de oxígeno y señales múltiples en 5.71-5.82 y 5.86-5.97 ppm de los hidrógenos de los CH vinílicos. La señal simple en 8.04 ppm se asignó al hidrógeno unido al átomo de nitrógeno.

También se sintetizaron las siguientes amidas con nitrógeno en 2:

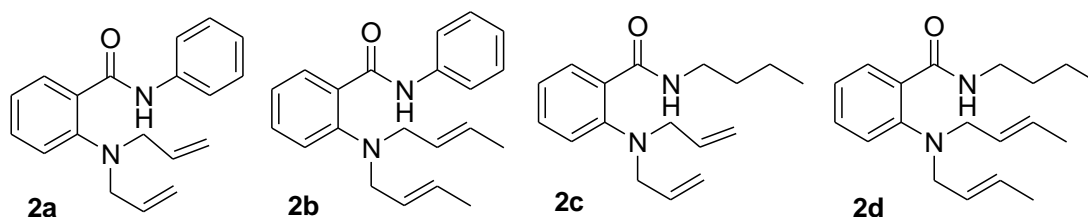


Figura 32: 2-(dialquenilamino)-*N*-fenilbenzamidias y 2-(dialquenilamino)-*N*-butilbenzamidias

En un primer intento de síntesis de las 2-(dialquenilamino)-*N*-fenilbenzamidias **2a** y **2b**, se partió de anhídrido isatoico, para preparar la 2-amino-*N*-fenilbenzamida, donde se lleva a cabo un ataque nucleofílico de la anilina en el carbono 4 del anhídrido isatoico, para posteriormente realizar una reacción de *N*-alquilación doble con el bromuro correspondiente (Figura 33) [62].

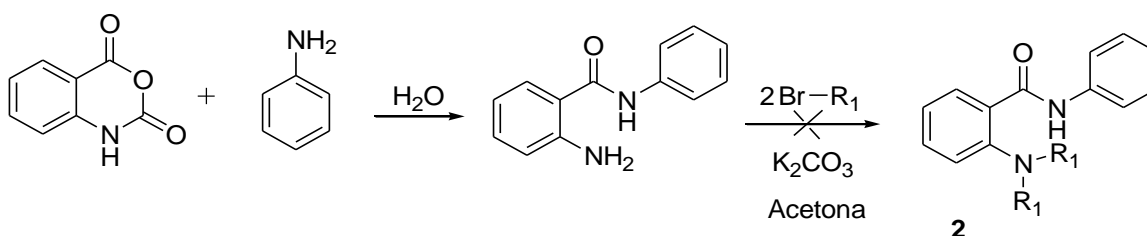


Figura 33: Propuesta de síntesis para las 2-(diaminoalquil)-*N*-fenilbenzamidias

De esta manera, se obtuvo la 2-amino-*N*-fenilbenzamida en 90% de rendimiento, como un sólido blanco con punto de fusión de 113-115 °C [14], que se caracterizó por IR (Figura 34).

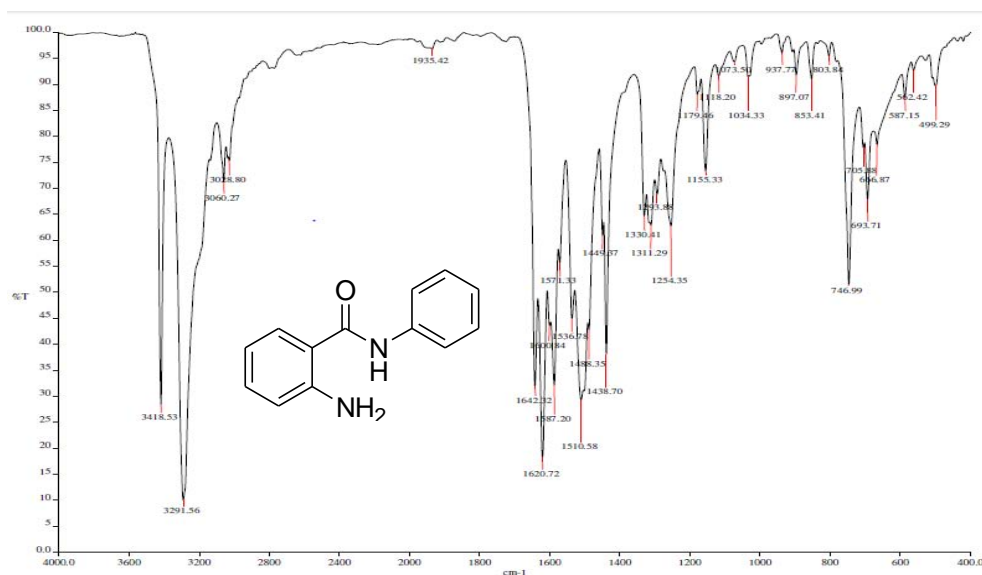


Figura 34: Espectro de IR de la 2-amino-*N*-fenilbenzamida

Sin embargo, en la reacción de *N*-alquilación con bromuro de alilo en acetona usando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base, se obtuvo la 2-isopropilidenamino-*N*-fenilbenzamida debido a la adición nucleofílica de la amina sobre la acetona (Figura 35).

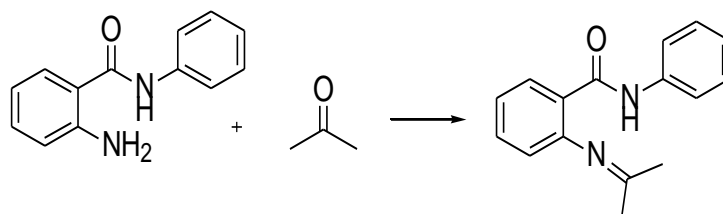


Figura 35: Formación de 2-isopropilideneamino-*N*-fenilbenzamida

Con base en esto, se decidió cambiar la ruta de síntesis, se formaron los anhídridos isatoicos *N*-sustituidos, haciendo reaccionar el anhídrido con

bromuro de alilo o de crotilo en presencia de NaH en DMF anhidra [63]. Posteriormente se preparó la 2-alquilamino-*N*-fenilbenzamida haciendo reaccionar el anhídrido con un exceso de anilina en medio acuoso [62]. Con este procedimiento se obtuvo la 2-(*N*-prop-2-enilamino)-*N*-fenilbenzamida y la 2-(*N*-but-2-enilamino)-*N*-fenilbenzamida en 89 y 81% de rendimiento. Estos productos se volvieron a alquilar con el bromuro de alilo o crotilo en DMF [77] para obtener las aminas *N,N*-disustituidas **2a** y **2b** (Figura 36).

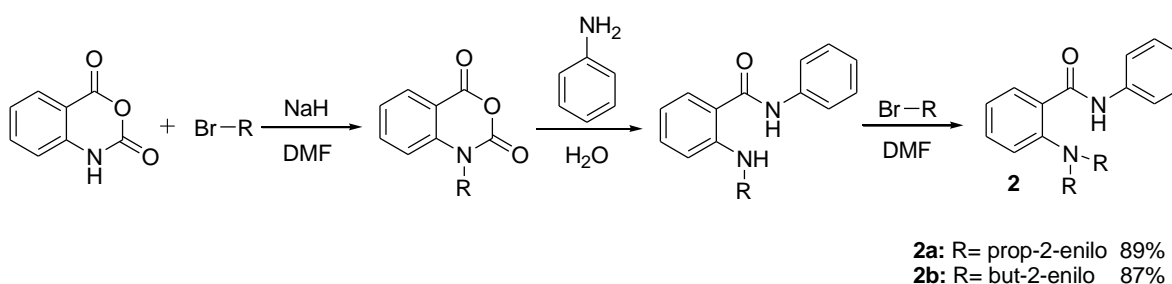


Figura 36: Síntesis de las 2-(dialquenilamino)-*N*-fenilbenzamidas

Se aisló la 2-(*N,N*-*di*-prop-2-enilamino)-*N*-fenilbenzamida **2a** como un sólido amarillo pálido con punto de fusión de 56-59 °C, y la 2-(*N,N*-*di*-but-2-enilamino)-*N*-fenilbenzamida **2b** como un sólido amarillo pálido con punto de fusión de 61-62 °C.

En los espectros de IR (espectro 9, 11) de las 2-(dialquenilamino)-*N*-fenilbenzamidas se observan las bandas en 3340 y 1655 correspondientes a la vibración de los enlaces N-H y C=O del grupo amida.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H (Espectro 10) de la 2-(*N,N*-*di*-prop-2-enilamino)-*N*-fenilbenzamida **2a**, se observa una señal triple en 3.83 ppm con *J*=5.4 Hz de los hidrógenos de los CH<sub>2</sub> unidos al átomo de



nitrógeno, señales dobles de cuartetos en 5.15 ppm con  $J=10.5$  y 1.5 Hz y en 5.29 ppm con  $J=16.95$  y 1.8 Hz de los hidrógenos de los CH<sub>2</sub> vinílicos y una señal múltiple en 5.84-5.98 ppm de los hidrógenos de los CH vinílicos, estas señales fueron asignadas a los hidrógenos del grupo *N,N-di*-prop-2-enilamino. En la región de hidrógenos aromáticos se asignó la señal múltiple en 6.60-6.72 a los hidrógenos en posición 3 y 5, la señal triple de triples en 7.14 con  $J=7.5$  y 1.5 Hz al hidrógeno del fenilo en posición *para* al átomo de nitrógeno, la señal múltiple en 7.29-7.37 ppm al hidrógeno en posición 4 y los hidrógenos del fenilo en posición *meta* al átomo de nitrógeno, la señal doble de dobles en 7.48 ppm con  $J=7.9$  y 1.5 Hz al hidrógeno cercano al grupo carbonilo y la señal múltiple en 7.47-7.58 ppm a los hidrógenos del fenilo *orto* al átomo de nitrógeno. La señal en 7.76 ppm se asignó al hidrógeno unido al átomo de nitrógeno del grupo amida.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H (Espectro 12) de la 2-(*N,N-di*-but-2-enilamino)-*N*-fenilbenzamida **2b** presenta el mismo patrón de señales en la región de hidrógenos aromáticos que **2a**. De las señales asignadas a hidrógenos del grupo *N,N-di*-but-2-enilamino se observa una señal doble de dobles en 1.85 ppm con  $J=9$  y 1.8 Hz de los hidrógenos del CH<sub>3</sub>, una señal múltiple en 3.80-3.84 ppm de los hidrógenos de los CH<sub>2</sub> unidos al átomo de nitrógeno, señales múltiples en 5.85-5.97 y 5.92-6.15 ppm de los hidrógenos de los CH vinílicos. La señal simple en 7.55 ppm se asignó al hidrógeno unido al átomo de nitrógeno.

Para preparar las 2-(dialquenilamino)-*N*-butilbenzamidias **2c** y **2d** primero se formaron los anhídridos isatoicos *N*-sustituidos [63]. Posteriormente se hizo reaccionar el anhídrido con un exceso de *n*-butilamina en medio acuoso [62]. Se obtuvo la 2-(*N*-prop-2-enil)-*N*-

butilbenzamida y la 2-(*N*-but-2-enilamino)-*N*-butilbenzamida, que finalmente se alquilaron nuevamente con bromuro de alilo y crotilo en DMF [77] para formar las aminas *N,N*-disustituida **2c** y **2d** (Figura 37).

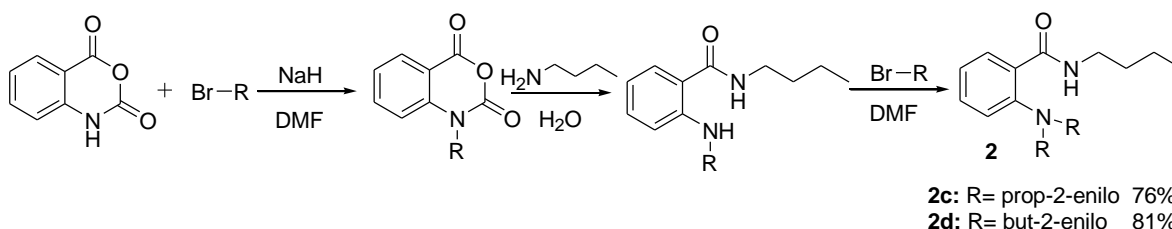


Figura 37: Síntesis de las 2-(dialquenilamino)-*N*-butilbenzamidias

Se aisló la 2-(*N,N*-*di*-prop-2-enilamino)-*N*-butilbenzamida **2c** como un sólido amarillo con punto de fusión de 49-51 °C, y la 2-(*N,N*-*di*-but-2-enilamino)-*N*-butilbenzamida **2d** como un sólido amarillo con punto de fusión de 51-54 °C.

En los espectros de IR (Espectro 13, 15) de las 2-(dialquenilamino)-*N*-butilbenzamidias se observan en 3355 y 1666 cm<sup>-1</sup> las señales debidas a la vibración de los enlaces N-H y C=O del grupo amida y alrededor de 2900 cm<sup>-1</sup> las señales de la vibración de C-H del metilo y los metilenos del grupo butilo.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H (Espectro 14) de la 2-(*N,N*-*di*-prop-2-enilamino)-*N*-butilbenzamida **2c** se observa una señal triple en 0.84 ppm con *J*=9 Hz de los hidrógenos del CH<sub>3</sub>, señales múltiples en 1.32-1.47 y 1.49-1.64 de los hidrógenos de los CH<sub>2</sub> centrales en la cadena, y una señal cuádruple en 3.05 con *J*=6 Hz de los hidrógenos del CH<sub>2</sub> unido al átomo de nitrógeno, estas señales fueron asignadas a los hidrógenos del grupo butilo. De los hidrógenos del grupo *N,N*-*di*-prop-2-enilamino se asignó una señal triple de triples en 3.84 ppm con *J*= 5.4 y 1.5 Hz de

los CH<sub>2</sub> unidos al átomo de nitrógeno, señales dobles de cuartetos en 5.15 ppm con  $J=10.3$  y 1.5 Hz y en 5.28 ppm con  $J=17.3$  y 1.8 Hz de los hidrógenos de los CH<sub>2</sub> vinílicos, y una señal múltiple en 5.84-5.99 ppm de los hidrógenos del C-H vinílico. En la región de hidrógenos aromáticos se asignó la señal triple de dobles en 6.63 ppm con  $J=7.5$  y 1.2 Hz al hidrógeno *para* a la amina, una señal doble de doble en 6.69 ppm con  $J=8.4$  y 0.6 Hz al hidrógeno cercano a la amina, la señal triple de dobles en 7.13 ppm con  $J=7.5$  y 1.2 Hz al hidrógeno en posición 4 y una señal doble de dobles en 7.48 ppm con  $J=8.4$  y 0.6 Hz al hidrógeno cercano al grupo carbonilo. La señal simple en 7.31 ppm se asignó al hidrógeno unido al átomo de nitrógeno del grupo amida.

El espectro de RMN <sup>1</sup>H (Espectro 16) de la 2-(*N,N-di*-but-2-enilamino)-*N*-butilbenzamida **2d** presenta el mismo patrón de señales asignadas a los hidrógenos aromáticos y a los del grupo butilo que el espectro de **2c**. Las señales asignadas a los hidrógenos del grupo *N,N-di*-but-2-enilamino se observan: una señal doble de cuádruples en 1.45 ppm con  $J=6.4$  y 1.5 Hz de los hidrógenos de los CH<sub>3</sub>, una señal triple de triples en 3.82 ppm con  $J=5.5$  y 1.5 Hz de los hidrógenos de los CH<sub>2</sub> unido al átomo de nitrógeno y dos señales múltiples en 5.56-5.83 y 5.84-5.98 ppm de los CH vinílicos. La señal simple en 7.32 ppm se asignó al hidrógeno unido al átomo de nitrógeno.

También se decidió sintetizar la 2-(*N,N-di*-prop-2-enilamino)-*N*-fenilnicotinamida **3**. Para esto se hizo reaccionar el ácido 2-aminonicotínico con cloruro de tionilo en solución de CCl<sub>4</sub>. Se obtuvo la 4(1H)-2-oxido-pirido[2,3-d][1,2,3]oxatiazinona en 73% de rendimiento, como un sólido naranja con punto de fusión de 171-173 °C [64], que fue caracterizada mediante RMN <sup>1</sup>H (Figura 38).

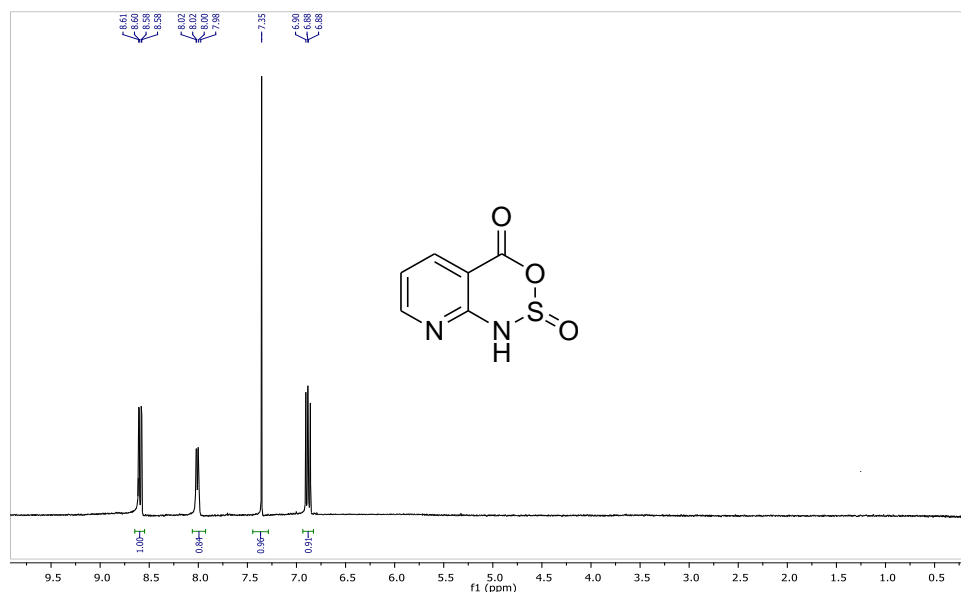


Figura 38: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del 4(1H)-2-óxido-pirido[2,3-*d*][1,2,3]oxatiazinona

La oxatiazinona se hizo reaccionar con el bromuro de alilo en DMF en presencia de NaH. Posteriormente se trató con exceso de anilina en medio acuoso. Se obtuvo la 2-(*N*-prop-2-enilamino)-*N*-fenilnicotinamida, como un sólido amarillo con punto de fusión de 103-108 °C. Este producto se volvió a alquilar con bromuro de alilo en DMF utilizando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base para generar la amida **3** (Figura 39).

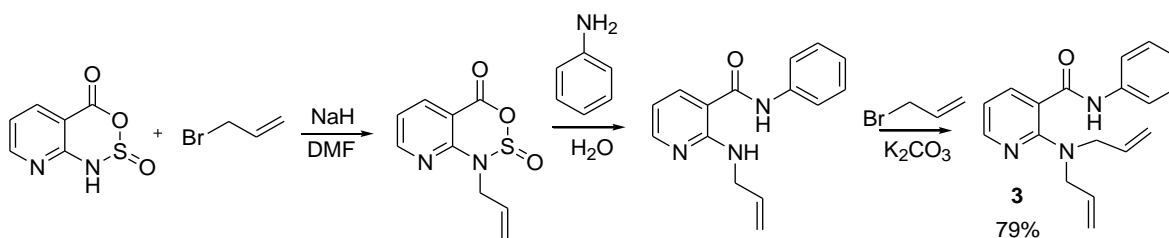


Figura 39: Síntesis de 2-(*N,N*-di-prop-2-enilamino)-*N*-fenilnicotinamida

La 2-(*N,N*-di-prop-2-enilamino)-*N*-fenilnicotinamida **3** se aisló como un sólido amarillo con punto de fusión de 113-116 °C. En el espectro de IR

(Espectro 17) de **3** se observan bandas en 3354 y 1665  $\text{cm}^{-1}$  debida a la vibración de los enlaces N-H y C=O del grupo amida.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 18) de **3** se observa una señal triple en 3.81 ppm con  $J=5.4$  Hz de los hidrógenos de los  $\text{CH}_2$  unidos al átomo de nitrógeno, dos señales dobles de cuartetos en 5.16 ppm con  $J=10.5$  y 1.5 Hz y en 5.27 ppm con  $J=16.95$  y 1.8 Hz de los hidrógenos de los  $\text{CH}_2$  vinílicos, y una señal múltiple en 5.83-6.00 ppm de los hidrógenos de los CH vinílicos, estas señales fueron asignadas a los hidrógenos del grupo *N,N-di-prop-2-enilamino*. En la región de hidrógenos aromáticos se asignó la señal triple de triples en 7.13 ppm con  $J=7.5$  y 1.2 Hz asignada al hidrógeno en posición 5, la señal múltiple en 7.25-7.39 ppm a 3 hidrógenos del fenilo, la señal doble de dobles en 7.47 ppm con  $J=8.2$  y 1.5 Hz al hidrógeno cercano al carbonilo, la señal doble de triples en 7.53 ppm con  $J=7.5$  y 0.9 Hz a dos hidrógenos del fenilo, una señal doble de dobles en 8.13 ppm con  $J=8.4$  y 0.6 Hz asignada al hidrógeno cercano al nitrógeno. La señal en 7.77 ppm se asignó al hidrógeno unido al átomo de nitrógeno.

## 3.2 Síntesis de cloruros de imidoilo

Los cloruros de imidoilo se prepararon mediante la reacción de cloración de las amidas correspondientes, haciéndolas reaccionar con cloruro de oxalilo en diclorometano anhidro [65] (Figura 40).

Los cloruros de imidoilo derivados de las amidas con un átomo de oxígeno en posición 2 **4a**, **4b**, **4c** y **4d** se obtuvieron como aceites amarillos, mientras que los derivados de las amidas con un átomo de nitrógeno en posición 2 **4e**, **4f**, **4g** y **4h** se obtuvieron como aceites

rojizos. Debido a la reactividad de estos derivados se decidió utilizarlos en su forma cruda para la siguiente reacción.

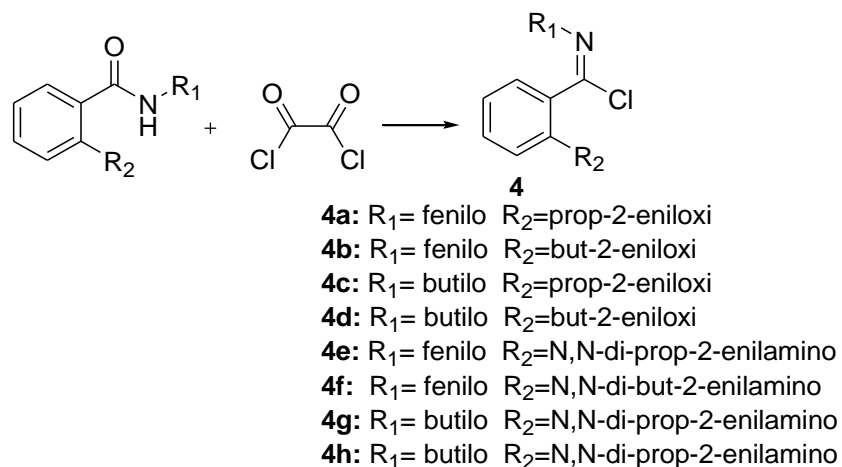


Figura 40: Síntesis de cloruros de imidoilo

### 3.3 Síntesis de imidatos de fenilselenio

Los imidatos de fenilselenio se pueden obtener por el desplazamiento nucleofílico de los correspondientes cloruros de imidoilo con el ion fenilselenuro [66]. Para esto se usó la técnica descrita por Dowd [67] preparando dos equivalentes de fenilselenuro y haciéndolo reaccionar con el cloruro de imidoilo correspondiente en condiciones anhidras y bajo atmósfera de nitrógeno para evitar la regeneración del difenildiselenio.

El fenilselenuro de sodio se preparó mediante la reacción de difenildiselenio con hidruro de sodio en THF anhidro. El ion se hizo reaccionar con los cloruros de imidoilo **4a**, **4b**, **4c** y **4d**, en THF bajo atmósfera de nitrógeno en presencia de hexametilfosforamida, que tiene

la propiedad de solvatar a los cationes dejando libres a los aniones, lo que acelera la reacción de sustitución [69] (Figura 41).

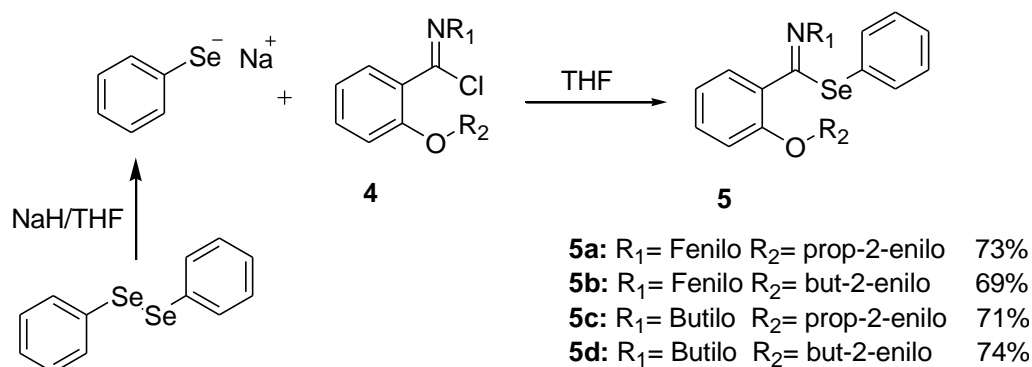


Figura 41: Síntesis de imidatos de fenilselenio con un átomo de oxígeno en posición 2

A la mezcla de reacción se le agregó una disolución acuosa 4M de hidróxido de sodio para eliminar las trazas de ácido y se purificaron mediante una cromatografía en columna de alúmina básica [14]. Se aislaron los imidatos de fenilselenio **5a**, **5b**, **5c** y **5d** en rendimientos superiores al 70%.

En los espectros de IR (Espectros 19, 21, 23, 25) de los 2-(alqueniloxi)-*N*-fenilbenzoimidato de fenilselenio **5a** y **5b**, y los 2-(alqueniloxi)-*N*-butilbenzoimidato de fenilselenio **5c** y **5d** desaparece la señal característica de la vibración del enlace N-H del grupo amida y se observan las señales correspondiente a la vibración del enlace N=C.

En los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (Espectros 20, 22, 24, 26) de **5a**, **5b**, **5c** y **5d** las señales del grupo alqueniloxi no presentan cambios respecto a las amidas de partida, la señal del hidrógeno unido al átomo de nitrógeno desaparece, los hidrógenos aromáticos se desplazan a campo

ligeramente más alto por el efecto protector de la imina y se observan las señales de los hidrógenos del grupo fenilselenio. Las señales de los hidrógenos del butilo imidatos de fenilselenio **5c** y **5d** se desplazan ligeramente a campo más alto debido al efecto de la imina.

Una vez que se obtuvieron buenos resultados se intentó reproducir el método utilizando los cloruros de imidoilo **4e**, **4f**, **4g** y **4h**. Se preparó el ion fenilselenuro y se hizo reaccionar con el cloruro de 2-(*N,N*-di-prop-2-enilamino)-*N*-fenil-bencenocarboximidoilo **4e**. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, y después de 12 horas de reacción se observó que el cloruro permaneció inalterado, esto posiblemente se debe a que en la preparación de cloruros de imidoilo se genera HCl, que puede reaccionar con la amina en posición 2 y formar la sal de amonio respectiva, dándole estabilidad (Figura 42).

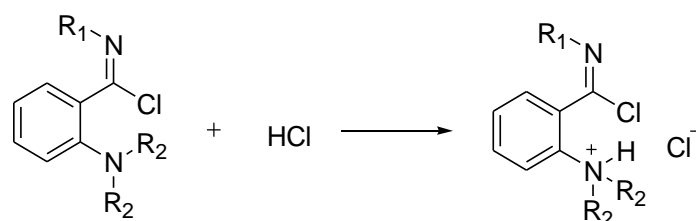


Figura 42: Formación de la sal cuaternaria de amonio

Se trató el cloruro de imidoilo con un equivalente de trietilamina para que reaccionara con el ácido y formar la amina libre. De esta manera, el ion fenilselenuro en THF reaccionó con cloruro de imidoilo en presencia de hexametildisfosforamida (Figura 43). Se aislaron los imidatos de fenilselenio **6a**, **6b**, **6c**, **6d** y **6e** con rendimientos entre el 64-79%.



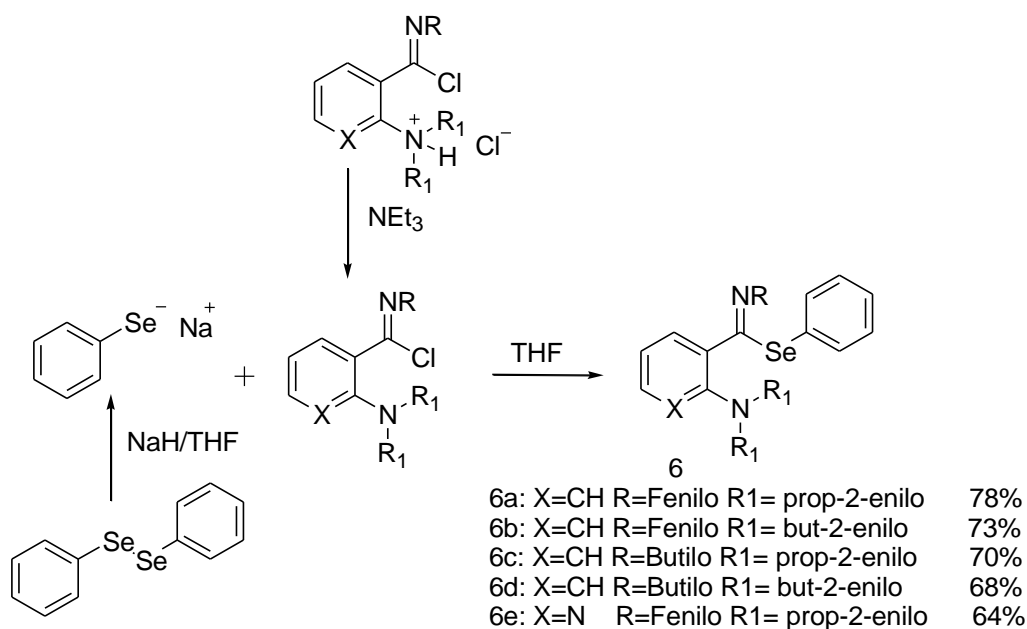


Figura 43: Síntesis de imidatos de fenilselenio con un átomo de oxígeno en posición 2

En los espectros de IR (Espectros 27, 29, 31, 33) de los 2-(dialquenilamino)-*N*-fenilbenzoimidato de fenilselenio **6a** y **6b** y los 2-(dialquenilamino)-*N*-butilbenzoimidatos de fenilselenio **6c** y **6d** la señal correspondiente al enlace N-H del grupo amida desaparece y se observan las bandas correspondientes al enlace N=C.

En los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (Espectros 28, 30, 32, 34) de **6a**, **6b**, **6c**, **6d** y **6e** las señales del dialquenilamino (*N,N*-*di*-prop-2-enilamino y *N,N*-*di*-but-2-enilamino) no presentan cambios respecto a las amidas de partida y desaparece la señal del hidrógeno unido al átomo de nitrógeno del grupo amida, los hidrógenos aromáticos se desplazan a campo más alto debido al efecto protector de la imina y se observan los hidrógenos del grupo fenilselenio. Las señales de los hidrógenos del butilo imidatos de fenilselenio **6c** y **6d** se desplazan ligeramente a campo más alto.

### 3.4 Ciclación de radicales imidoilo para la síntesis de 4-cromanonas y 4-quinolonas

En primer lugar se realizó el estudio de la adición intramolecular de radicales imidoilo a enlaces dobles, para formar un ciclo de 6 miembros, usando AIBN y Bu<sub>3</sub>SnH para formar el radical, en condiciones diluidas para evitar algún tipo de reacción competitiva [71].

Esta reacción fue descrita por Bachi y Denenmark [32] en una comunicación breve que sólo da el ejemplo de ciclación de selenoimidatos de toluidina o de metilamina substituidos en 2 con alcohol cinamílico, para obtener cromanonas o cromoquinolinas.

Se realizó la ciclación de los imidatos de fenilselenio **5c**, **5d**, **6c** y **6d** para obtener 4-cromanonas y 4-quinolonas. La formación del radical imidoilo por la ruptura homolítica del enlace C-Se, se llevó cabo mediante la adición lenta de 1.0 equivalentes de hidruro de tri-*n*-butilestaño y 0.025 equivalentes de AIBN, en tolueno anhidro [14]. El radical imidoilo se adicionó al doble enlace para llevar a cabo una ciclación *6-exo-trig*, y formar un anillo heterocíclico de seis miembros fusionado a un anillo aromático [72]. Los productos se obtuvieron después de hidrolizar la imina exocíclica [73].

De la ciclación de los 2-alqueniloxi-*N*-butilbenzoimidato de fenilselenio **5c** y **5d**, se aisló la 3-metil-2,3-dihidro-4-cromanona **7a** y la 3-etil-2,3-dihidro-4-cromanona **7b** (Figura 44).

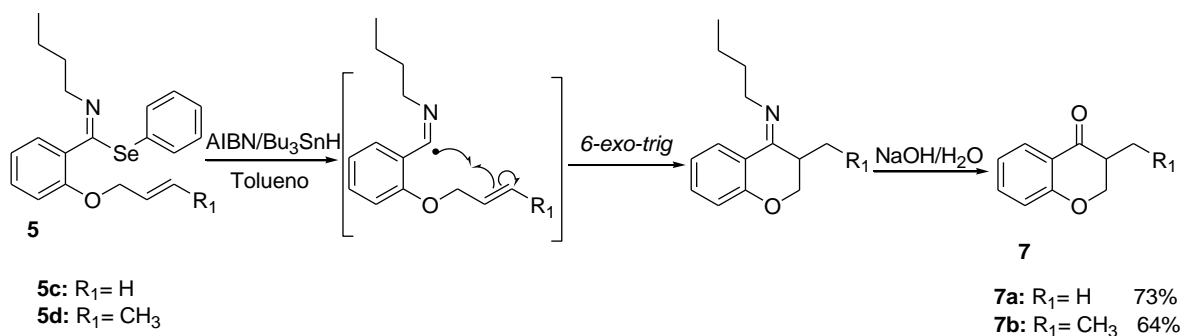


Figura 44: Síntesis de 4-cromanonas

Al contrario de las cromanonas, no se han reportado estudios sobre la obtención de quinolonas mediante esta técnica.

De la ciclación de los 2-(*N,N*-dialquenilamino)-*N*-butilbenzoimidatos de fenilselenio **6c** y **6d**, se aisló la 2,3-dihidro-3-metil-*N*-(prop-2-enil)-4-quinolona **8a** y la 2,3-dihidro-3-etil-*N*-(but-2-enil)-4-quinolona **8b** (Figura 45).

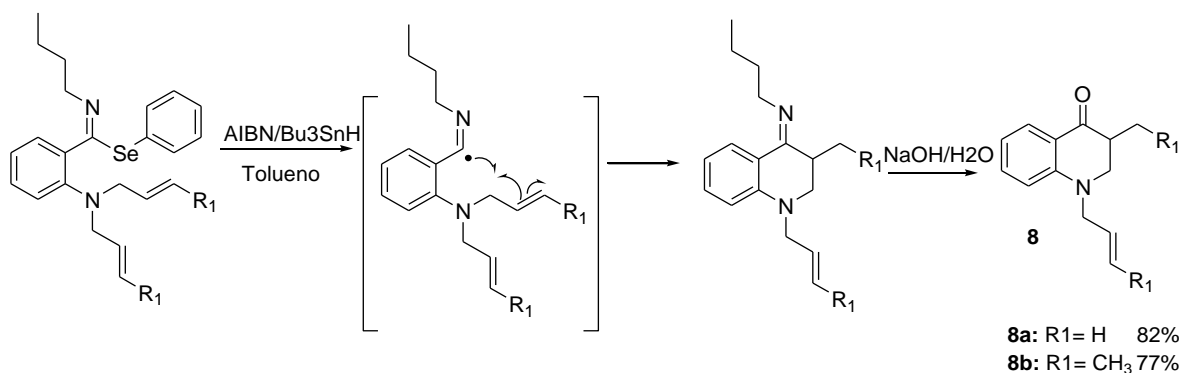


Figura 45: Síntesis de 4-quinolonas

Fue posible llevar cabo la ciclación *6-exo-trig* de los radicales imidoilo, obtenidos de los imidatos de fenilselenio **5c**, **5d**, **6c** y **6d** usando AIBN y Bu<sub>3</sub>SnH para formar el radical en condiciones diluidas, y obtener las cromanonas o quinolonas correspondientes, en rendimientos aceptables,

notablemente mayores en el caso de las quinolonas. Además de los productos de ciclación, se aisló una pequeña cantidad de la amida de partida, debido a la inestabilidad de los imidatos de fenilselenio.

En los espectros de IR (Espectro 37, 39) de las cromanonas **7a** y **7b** se observan señales alrededor de  $2900\text{ cm}^{-1}$  debida a la vibración de los enlaces C-H del metilo y metilenos, y en  $1690\text{ cm}^{-1}$  la señal característica de la vibración del grupo carbonilo.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 38) de la 3-metil-2,3-dihidro-4-cromanona **7a** se observa una señal doble de dobles en 1.37 ppm con  $J=6$  y 0.9 Hz asignada a los 3 hidrógenos del grupo metilo y una señal múltiple en 3.41-4.47 ppm que se asignó al hidrógeno  $\alpha$  al carbonilo. Los hidrógenos del metileno vecino al átomo de oxígeno son diasterotópicos por lo que muestran señales diferentes, una señal doble de múltiples en 4.18 ppm con  $J=10$  Hz y una doble en 4.34 ppm con  $J=11.5$  Hz, esto se debe a que uno de los hidrógenos se encuentra ligeramente más cerca del hidrógeno  $\alpha$  al carbonilo y está acoplado en el espacio con los hidrógenos del metilo en posición 3. En la región de hidrógenos aromáticos se observa una señal doble de dobles en 6.66 ppm con  $J=8.4$  y 0.6 Hz asignada al hidrógeno cercano al oxígeno, una señal múltiple en 6.71-6.77 ppm que integra para 1H, una señal múltiple en 7.01-7.08 ppm que integra para 1H y una señal doble de doble en 7.69 ppm con  $J=7.81$  y 2.1 Hz asignada al hidrógeno cercano al grupo carbonilo.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 41) de la 3-etil-2,3-dihidro-4-cromanona **7b** en la región de los hidrógenos aromáticos se observan las mismas señales asignadas en el espectro de la cromanona **7a**.

Además se observa una señal triple en 0.93 ppm con  $J=9$  Hz que integra para 3H, señales múltiples en 1.51-1.59 y 1.69-1.77 ppm de los hidrógenos diasterotópicos del metileno, estas señales fueron asignadas al etilo y la señal múltiple en 3.17-3.29 ppm se asignó al hidrógeno  $\alpha$  al carbonilo. Los hidrógenos diasterotópicos del metileno vecino al átomo de oxígeno muestran una señal doble de triples en 4.33 ppm con  $J=9$  y 1.5 Hz y una doble en 4.49 ppm con  $J= 10.5$  Hz que integran para 1H cada una.

En los espectros de masas (Espectro 39, 42) se observa el ion molecular en m/z 162 en el de la cromanona **7a** y en m/z 176 en el de la cromanona **7b**, que corresponden al peso molecular de los productos esperados. Ambas cromanonas presentan el pico base en m/z 92.

En los espectros de IR (Espectro 43, 46) las quinolonas **8a** y **8b** muestran señales alrededor de  $2900\text{ cm}^{-1}$  debidas a la vibración de los enlaces C-H de los metilos y los metilenos, y en  $1739\text{ cm}^{-1}$  la señal correspondiente a la vibración del enlace C=O de la cetona.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 44) de la 2,3-dihidro-3-metil-*N*-(prop-2-enil)-4-quinolona **8a** se observa una señal doble de dobles en 1.47 ppm con  $J=6.5$  y 1.2 Hz asignada a los hidrógenos del metilo y una señal múltiple en 3.14-3.19 ppm que se asignó al hidrógeno  $\alpha$  al grupo carbonilo. Los hidrógenos del metileno vecino al átomo de nitrógeno son diasterotópicos por lo que muestran una señal doble de múltiples en 4.00 ppm con  $J=9.5$  Hz y una doble en 4.15 ppm con  $J= 10.5$  Hz que integran para 1H cada una, debido a que uno de los hidrógenos del metileno se encuentra ligeramente más cerca del hidrógeno  $\alpha$  al carbonilo y está acoplado en el espacio con los hidrógenos del metilo. A

los hidrógenos del grupo prop-2-enilo se les asignó la señal múltiple en 4.75-4.79 ppm que integra para 2H, las señales dobles de dobles en 5.20 ppm con  $J=10.25$  y 0.9 Hz y en 5.27 ppm con  $J=10.5$  y 0.9 Hz que integran para 1H cada una y la señal múltiple en 5.85-6.00 ppm que integra para 1H. En la región de los hidrógenos aromáticos se observa una señal doble de múltiples en 7.16 ppm con  $J=9$  Hz asignada al hidrógeno cercano a la amina, una señal múltiple en 7.22-7.27 ppm que integra para 1H, una señal doble de triples en 7.63 ppm con  $J=7.65$  y 1.5 Hz que integra para 1H y una señal doble de dobles en 8.23 ppm con  $J=7.8$  y 1.8 Hz asignada al hidrógeno cercano al grupo carbonilo.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 47) de la 2,3-dihidro-3-etil-*N*-(but-2-enil)-4-quinolona **8b** se observa en la región de los hidrógenos aromáticos las mismas señales asignadas en el quinolona **8a**. También se puede ver una señal triple en 1.43 ppm con  $J=5.7$  Hz que integra para 3H, y dos señales múltiples en 1.51-1.57 y 1.68-1.73 ppm de los hidrógenos diastereotópicos del metileno del etilo, estas señales se asignaron a los hidrógenos del etilo en posición 3; y la señal múltiple en 3.23-3.36 ppm se asignó al hidrógeno  $\alpha$  al carbonilo. Los hidrógenos diastereotópicos del metileno vecino al átomo de nitrógeno muestran una señal doble de múltiples en 3.68 ppm con  $J=10.5$  Hz y una doble en 3.88 ppm con  $J=11.5$  Hz. A los hidrógenos del grupo but-2-enilo unido al átomo de nitrógeno, se les asignó la señal doble de dobles en 1.85 ppm con  $J=6.3$  y 1.2 Hz que integra para 3H, una señal doble de triples en 4.56 ppm con  $J=6.3$  y 0.9 Hz que integra para 2H y señales múltiples en 5.69-5.81 y 5.85-5.98 que integra para 1H cada una.

En la espectrometría de masas (Espectro 45, 48) se observa el ion molecular en  $m/z$  201 de la quinolona **8a** y en  $m/z$  229 de la quinolona

8b, correspondientes al peso molecular del producto esperado y ambas presentan el pico base en  $m/z$  91.

### 3.5 Ciclación en cascada de radicales imidoilo

Finalmente, se llevó a cabo la reacción de ciclación en cascada de imidatos de fenilselenio para obtener cromenoquinolinas y dibenzonaftiridinas. El estudio se realizó usando AIBN y  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  en condiciones diluidas y una adición lenta del iniciador y el hidruro, para permitir que se llevaran a cabo las dos ciclaciones evitando las reacciones competitivas de reducción [71].

En este caso se formó el radical obtenido de la ruptura homolítica del enlace C-Se mediante la adición lenta de 2 equivalentes de hidruro de tri-*n*-butilestaño y 0.03 equivalentes de AIBN en tolueno anhidro [32]. De esta forma el radical se adiciona al doble enlace del alqueno para llevar a cabo una ciclación *6-exo-trig* formando un nuevo radical que se adiciona al fenilo, para llevar a cabo una nueva ciclación. Posteriormente la molécula se aromatizó con DDQ en tolueno anhidro [42,76].

#### 3.5.1 Síntesis de cromenoquinolinas

Bachi [32] publicó un estudio preliminar sobre la síntesis de cromenoquinolinas usando imidatos de fenilselenio como precursores, obtuvo la 7-fenil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina en rendimiento del 89%, lo que nos indicó la eficiencia de este tipo de reacciones, sin embargo no realizó publicaciones posteriores a esta.

Se realizó la reacción de ciclación del 2-(prop-2-eniloxi)-*N*-fenilbenzoimidato de fenilselenio **5a** y del 2-(but-2-eniloxi)-*N*-fenilbenzoimidato de fenilselenio **5b** para sintetizar la 6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **9a** y la 7-metil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **9b** respectivamente mediante la técnica descrita por Bachi [32], adicionando lentamente 2.0 equivalentes de hidruro de tri-*n*-butilestaño y 0.03 equivalentes de AIBN en tolueno anhidro, para después aromatizar por el tratamiento con DDQ (Figura 46).

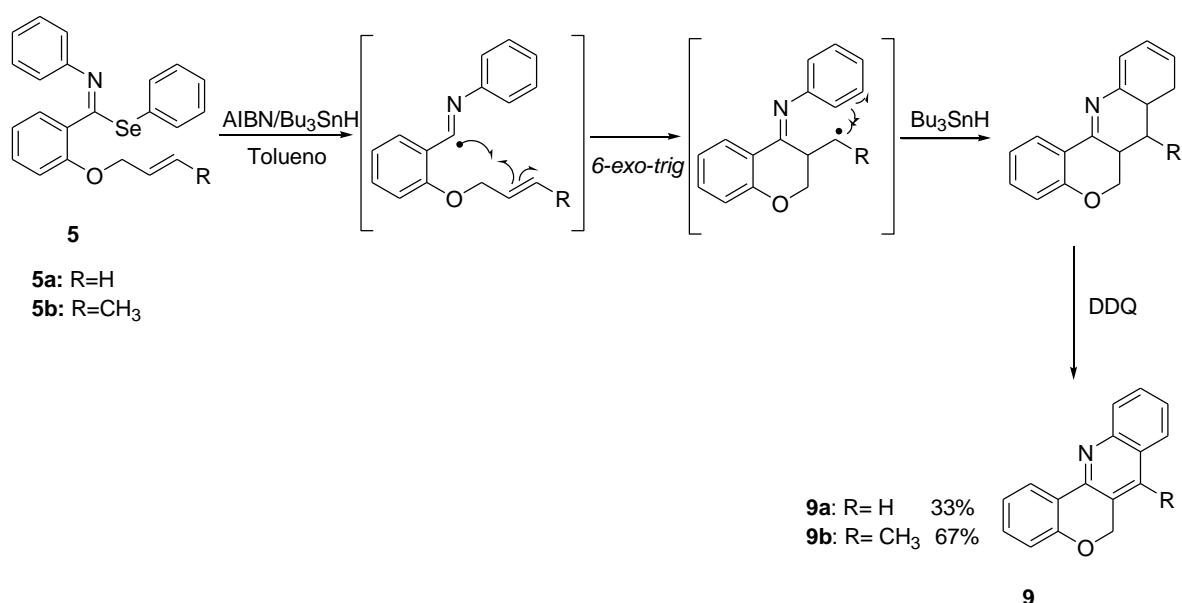


Figura 46: Síntesis de cromenoquinolinas mediante la reacción de ciclación en cascada vía radicales libres

En un primer intento, se realizó la reacción adicionando el iniciador en un periodo de 2 horas, para después tratar con una disolución acuosa de NaOH para quitar los residuos de estaño y aislar el producto de la doble ciclación, que después se aromatizaría con DDQ. Sin embargo después del tratamiento con base, aisló el producto de una sola ciclación, se obtuvo la cromanona **7a** en 60% de rendimiento y la cromanona **7b** en



del 53%. Esto ocurrió ya que el radical se redujo antes de realizar la segunda ciclación, formando la imina exocíclica, que se hidrolizó por el tratamiento con la disolución de NaOH.

Con base en esto, se decidió realizar la adición del iniciador y el hidruro en un periodo de 4 horas [75] y duplicar el tiempo de reacción, para permitir que se llevaran a cabo las dos ciclaciones, y el producto obtenido sin aislar se trató con DDO en tolueno anhidro para aromatizar.

Finalmente se logró aislar la 6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **9a** y la 7-metil-6*H*-cromeno[4,3-*b*]quinolina **9b** en rendimientos del 41 y 67% respectivamente. **9a** se obtuvo como un sólido naranja con punto de fusión de 112-113° C y **9b** como un sólido naranja con punto de fusión de 121- 123 °C.

En esta reacción, la síntesis de la cromenoquinolina **9b** a partir de la ciclación del imidato de fenilselenio **5b** resulto ser más eficiente, debido a que el oxígeno en posición dos del imidato está sustituidos con un grupo but-2-enilo que al ciclarse genera un intermediario radical secundario que es más estable por efecto de hiperconjugación, lo que favorece la segunda reacción de ciclación.

Se obtuvieron rendimientos menores a los descritos por Bachi [31], esto se debe a la estabilidad de los intermediarios radicales, en su descripción el radical intermediario es bencílico, que se estabiliza por resonancia, favoreciendo la segunda ciclación, mientras que nosotros obtenemos un radical primario y uno secundario, que son termodinámicamente menos estables, sin embargo es una buen ruta de síntesis "en cascada" para cualquier tipo de radical.

En los espectros de IR (Espectro 49, 52) de las cromenoquinolinas se observan bandas en 1651 y 1597  $\text{cm}^{-1}$  debida a la vibración del enlace N=C y en 1248  $\text{cm}^{-1}$  una señal debida a la vibración del enlace C-O-C.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 50) de **9a** muestra una señal sencilla en 5.30 ppm asignada a los hidrógenos del metileno vecino al átomo de oxígeno, en la región de los hidrógenos aromáticos se observa una señal doble de dobles en 7.00 ppm con  $J=7.5$  y 1.2 Hz que integra para 1H, tres señales triples de dobles en 7.13 ppm con  $J=8$  y 1.5 Hz, en 7.32 ppm con  $J=7.5$  y 1.5 Hz y en 7.47 ppm con  $J=6.7$  y 0.9 Hz que integran para 1H, una señal múltiple en 7.62-7.73 ppm que integra para 2H, una señal sencilla en 7.84 ppm asignada al hidrógeno aromático en posición 7, y señales doble de dobles en 8.07 ppm con  $J=8$  y 1.7 Hz y 8.45 ppm con  $J=8$  y 1.5 Hz que integran para 1H.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 53) de **9b** tiene el mismo patrón de señales que el espectro de **9a**, excepto que no aparece la señal sencilla en 7.84 ppm y se observa una señal simple en 2.24 ppm asignada a los 3 hidrógenos del metilo en posición 7.

En el espectro de masas (Espectro 51) de **9a** se observa el ion molecular en  $m/z$  233 correspondiente al peso molecular del producto esperado, el pico base en  $m/z$  141 por la formación un ion similar a la 3-metilquinolina. En el espectro de masas (Espectro 54) de **9b** se observa el ion molecular en  $m/z$  247 que corresponde al peso molecular del producto esperado, el pico base en  $m/z$  155 por la formación del ion estable similar a la 3,4-dimetilquinolina. En el UV-vis **9a** presenta un máximo de absorción en 473 nm y **9b** en 477 nm.

### 3.5.2 Síntesis de dibenzonaftiridinas

Se realizó la reacción de ciclación del imidato de fenilselenio **6a** y **6b** para sintetizar la 5,6-dihidro-dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridina **10a** y la 5,6-dihidro-7-metil-dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridina **10b** respectivamente. En este caso se adicionó lentamente 2.0 equivalentes de hidruro de tri-*n*-butilestaño y 0.03 equivalentes de AIBN en tolueno anhidro, para después aromatizar por el tratamiento con DDQ (Figura 47).

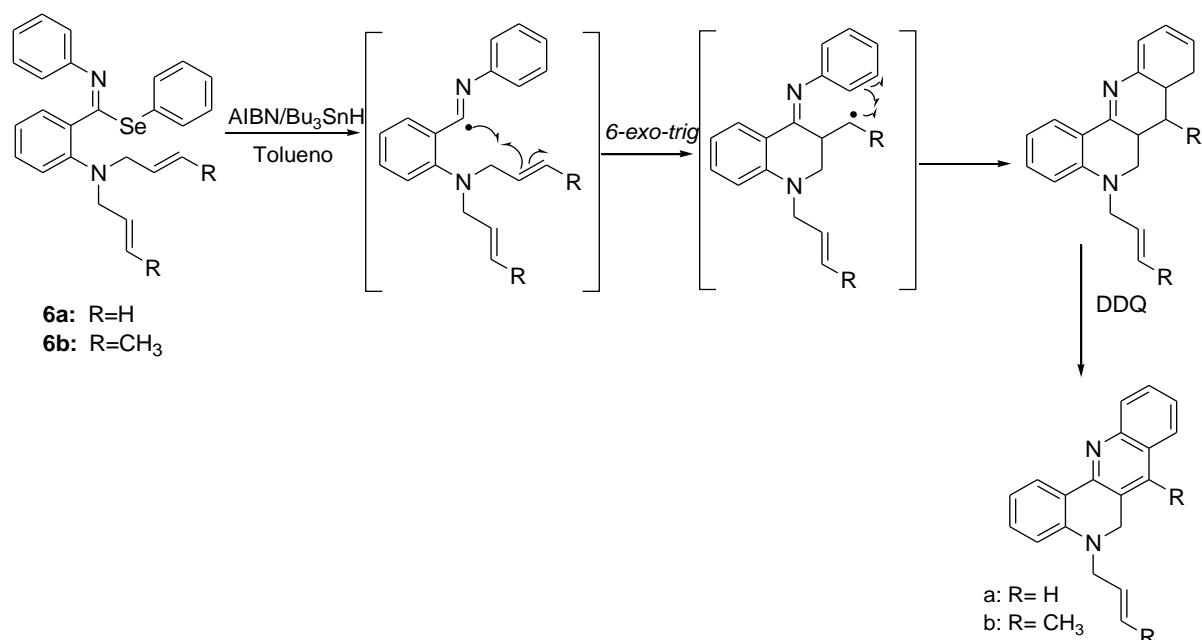


Figura 47: Síntesis de dibenzonaftiridinas mediante la reacción de ciclación en cascada vía radicales libres

En la ciclación de estos imidatos de fenilselenio, al agregar el iniciador en un periodo de 2 horas y realizar el tratamiento posterior, después del tratamiento con base, también se obtuvo el producto de una sola ciclación, la quinolona **8a** se aisló con un rendimiento del 69% y la

quinolona **8b** con 62%. Esto ocurrió ya que el radical se redujo antes de realizar la segunda ciclación, formando la imina exocíclica, que se hidrolizó por el tratamiento con la disolución de NaOH.

Con base en esto, se decidió realizar la adición del iniciador y el hidruro en un periodo de 4 horas [75] y duplicar el tiempo de reacción, para permitir que se llevaran a cabo las dos ciclaciones evitando las reacciones de reducción, además la aromatización se realizó sin aislar al intermediario.

Se esperaba obtener las dibenzonaftiridinas *N*-sustituidas, sin embargo se obtuvieron la 5,6-dihidro-dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridina **10a** y la 5,6-dihidro-7-metil-dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridina **10b**. Esto se debe posiblemente a que en el proceso de aromatización con DDQ, el grupo alquenilo se pierde formando la dihidronaftiridina (Figura 48).

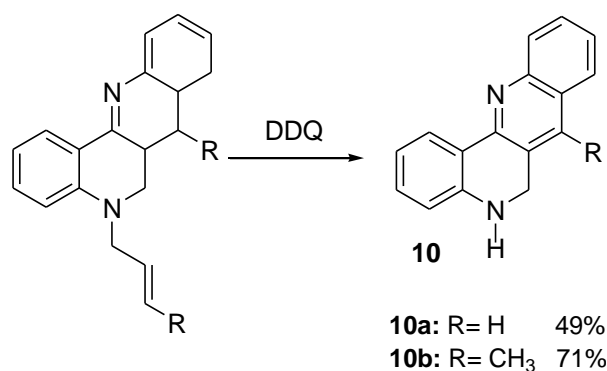


Figura 48: Pérdida de alquenilo en la obtención de dibenzonaftiridinas

En esta ciclación se lograron resultados similares a los obtenidos en la síntesis de cromenoquinolinas, la síntesis de la naftiridina **10b** obtenida del imidato de fenilselenio **6b** resultó más eficiente, ya que el átomo de nitrógeno en posición 2 está sustituido por un grupo but-2-enilo y

genera un radical secundario después de la primera ciclación, este radical es más estable por efecto hiperconjugación que un radical primario, por lo que favorece la segunda ciclación.

**10a** se aisló como un sólido rojo con punto de fusión de 97-98 °C, y **10b** como un sólido rojo con punto de fusión de 102-104° C. En los espectros de IR (Espectro 55, 58) de **10a** y **10b** se observan bandas en 3401  $\text{cm}^{-1}$  debida a la vibración del enlace N-H y en 1649 y 1599 debida a la vibración del enlace C=N.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 56) de **10a** se observa una señal sencilla en 5.11 ppm que se asignó al hidrógeno unido al átomo de nitrógeno y la señal doble en 5.30 ppm con  $J=6$  Hz se asignó a los hidrógenos del metileno vecino a la amina, en la región de los hidrógenos aromáticos se observa una señal doble de dobles en 7.00 ppm con  $J=8$  y 1.5 Hz que integra para 1H, señales triples de dobles en 7.13 ppm con  $J=7.5$  y 1.3 Hz y en 7.33 ppm con  $J=7.5$  y 1.5 Hz que integra para 1H cada una, una señal simple en 7.49 ppm que integra para 1H asignada al hidrógeno en posición 7, una señal triple de dobles en 7.73 ppm con  $J=7.5$  y 0.9 Hz que integra para 1H, una señal múltiple en 7.77-7.86 ppm que integra para 2H y señales doble de dobles en 8.07 ppm con  $J=7.5$  y 1.5 Hz y en 8.32 ppm con  $J=8$  y 0.9 Hz, que integran para 1H cada una.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 59) de **10b** tiene el mismo patrón de señales que el espectro de **10a**, excepto que la señal sencilla en 7.49 ppm no aparece y se observa una señal simple en 2.44 ppm asignada a los 3 hidrógenos del metilo en posición 7.

En el espectro de masas (Espectro 57) de **10a** se observa el ion molecular en  $m/z$  232 correspondiente al peso molecular del producto y el pico base en  $m/z$  141 por la formación del ion estable similar a la 3-metilquinolina. En el espectro (Espectro 60) de **10b** se observa el ion molecular en  $m/z$  246 que corresponde al peso molecular y el pico base en  $m/z$  155 por la formación del ion estable similar a la 3,4-dimetilquinolina. En el UV-vis **10a** presenta un máximo de absorción en 512 nm y **10b** en 509 nm.

También se realizó la ciclación del imidato de fenilselenio **6e**, se reprodujo el método descrito para las dibenzonaftiridinas, realizando la adición del iniciador y el hidruro en un tiempo de 5 horas, para permitir que se lleven a cabo las dos reacciones de ciclación. Finalmente se obtuvo la 5,6-dihidro-benzo[*b*]pirido[2,3-*h*][1,6]naftiridina **11** en 58% de rendimiento.

La obtención de esta piridonaftiridina con buenos rendimientos, nos indica que posiblemente este método se pueda extrapolar a imidatos de fenilselenio más complejos y obtener buenos resultados.

En el espectro de IR (Espectro 61) de **11** se observan las bandas en  $3307\text{ cm}^{-1}$  debida enlace al enlace N-H y en  $1627$  y  $1615\text{ cm}^{-1}$  del enlace C=N. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 62) se observa una señal sencilla en 5.15 ppm del hidrógeno unido al átomo de nitrógeno y una señal doble en 5.37 ppm con  $J=6.5$  de los hidrógenos del metileno vecino a la amina, en la región de los hidrógenos aromáticos se observa una señal triple de dobles en 7.14 ppm con  $J=6$  y 2.3 Hz que integra para 1H, una señal simple en 7.47 ppm que integra para 1H, una señal triple de dobles en 7.67 ppm con  $J=9$  y 2.5 Hz que integra para 1H, una

señal múltiple en 7.72-7.89 ppm que integra para 2H, una señal doble de doble en 8.07 ppm con  $J=9$  y 2 Hz, una señal triple de dobles en 8.20 ppm con  $J=8$  y 1.5 Hz y una señal doble de dobles en 8.32 ppm con  $J=8$  y 1.5 Hz que integran para 1H cada una.

El espectro de masas (Espectro 63) muestra el ion molecular en m/z 233, que corresponde al peso molecular del producto esperado, el pico base en m/z 141 por la formación un ion estable similar a la 3,4-dimetilquinolina y el pico en m/z 92 por la piridina unida al NH. En el UV-vis presenta un máximo de absorción en 525 nm.

### 3.6 Ciclación de cloruros de imidoilo

Debido a que los cloruros de imidoilo **4e**, **4f**, **4g** y **4h** resultaron ser estables, se decidió realizar la ciclación de radicales imidoilo obtenidos de estos compuestos. Se reprodujo el método utilizado en la ciclación de imidatos de fenilselenio.

Para obtener las quinolonas se partió de los cloruros de imidoilo **4g** y **4h**, se formó el radical imidoilo de la ruptura homolítica del enlace Cl-C mediante la adición de 1.0 equivalentes de hidruro de tri-*n*-butilestaño y 0.025 equivalentes de AIBN en tolueno anhidro [14], para llevar a cabo la ciclación y después se hidrolizó la imina exocíclica (Figura 49) [73].

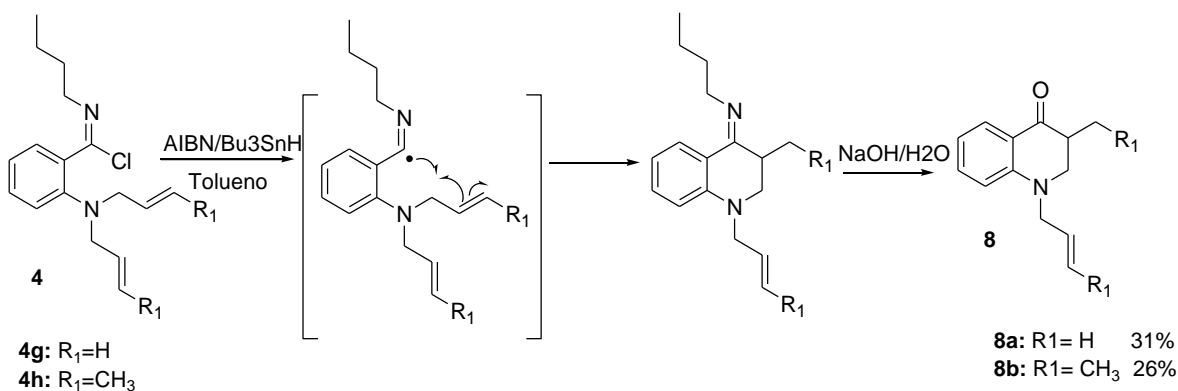


Figura 49: Ciclación de cloruros de imidoilo para obtener quinolonas

Y las dibenzonaftiridinas se obtuvieron de la reacción de ciclación de los cloruros de imidoilo **4e** y **4f**, se formó un radical imidoilo a través de la ruptura homolítica del enlace C-Cl mediante la adición durante 4 horas de 2 equivalentes de hidruro de tri-*n*-butilestaño y 0.03 equivalentes de AIBN en tolueno anhidro [75], para llevar a cabo la ciclación en cascada, seguido del proceso de aromatización con DDQ (Figura 50) [42,76].

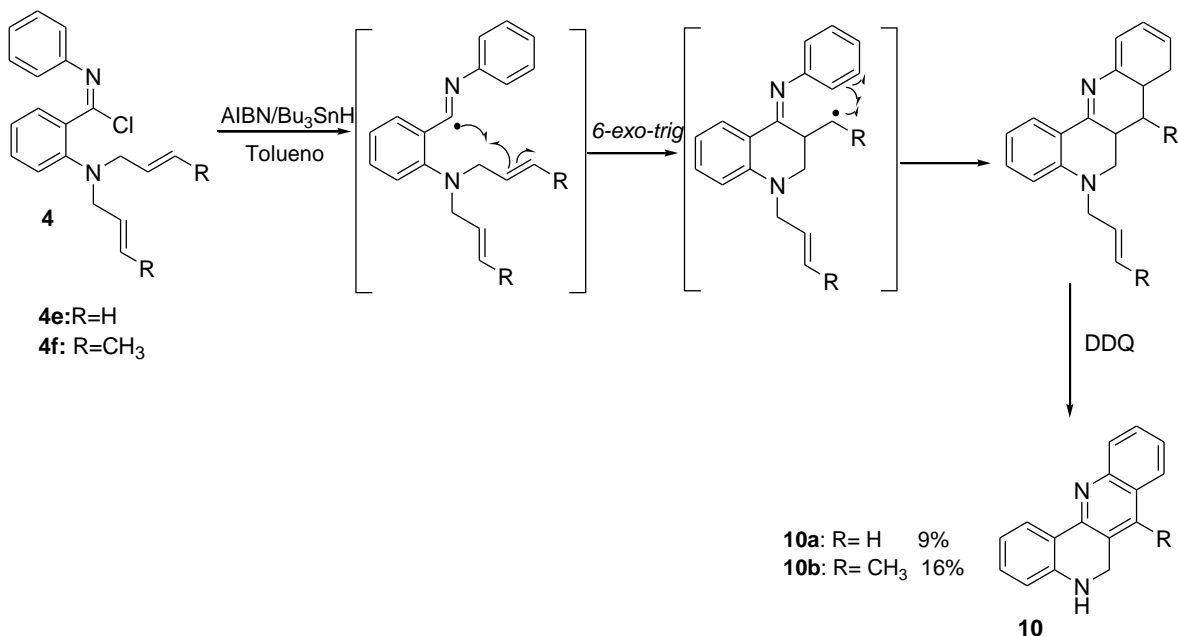


Figura 50: Ciclación de cloruros de imidoilo para obtener dibenzonaftiridinas



El producto mayoritario de estas reacciones fueron las amidas de partida, sin embargo se obtuvieron las quinolonas **8a** y **8b** en rendimientos del 31 y 26%, y las dibenzonaftiridinas **10a** y **10b** en rendimientos del 9 y 16% respectivamente.

La ciclación de cloruros de imidoilo, no resultó ser un método eficiente para la síntesis de quinolonas y dibenzonaftiridinas, ya que estos cloruros con hidruro de tri-*n*-butilestaño favorecen la reacción de reducción, generando la imina correspondiente, que se hidroliza fácilmente regenerando la amida de partida [74], por lo que la 4-quinolonas y las dibenzonaftiridinas se obtienen en bajos rendimientos.

## 4. Conclusiones

Con este trabajo se concluyó que es posible sintetizar cromenoquinolinas, dibenzonaftiridinas y piridonaftiridinas mediante reacciones de ciclación en cascada de radicales imidoilo, obtenidos de la reacción de imidatos de fenilselenio con AIBN e hidruro de tri-*n*-butilestaño.

En la síntesis de cromenoquinolinas y dibenzonaftiridinas, la ciclación en cascada es más eficiente cuando el radical intermediario es secundario.

Es posible sintetizar 4-cromanonas y 4-quinolonas mediante la adición intramolecular de radicales imidoilo a enlaces dobles, obtenidos de la reacción de imidatos de fenilselenio con AIBN e hidruro de tri-*n*-butilestaño.

La reacción de cloruros de imidoilo con AIBN e hidruro de tri-*n*-butilestaño, no es un método eficiente para la síntesis de quinolonas y dibenzonaftiridinas, ya que se regeneran la amida de partida.

En las reacciones a través de radicales libres la adición lenta del iniciador es importante para permitir que se lleven a cabo las ciclaciones y evitar al máximo las reacciones de reducción.

Estas reacciones tienen un gran potencial en la síntesis de compuestos heterocíclicos complejos, por lo que se puede extrapolar a la reacción de ciclación de imidatos de fenilselenio con estructuras más complicadas.

## 5. Parte experimental

Todos los reactivos y sílica gel se obtuvieron de Sigma-Aldrich. La DMF se secó sobre hidruro de calcio. El diclorometano se secó sobre pentóxido de fósforo. El tolueno y el THF se secaron sobre sodio metálico. Los puntos de fusión se determinaron con un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. La inyección de reactivos se llevó a cabo en una bomba Cole-Parmer single-syringe infusion pump, 115 VAC 74900 series. Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  se obtuvieron en un espectrofotómetro Variant Unity Inova 300 MHz usando  $\text{CDCl}_3$  deuterado como disolvente. La espectroscopia de infrarrojo se realizó en un espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum 400 FT-IR/FT-FIR Spectrometer con el accesorio Universal ATR Sampling Perkin Elmer Precisely. La espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro Thermo-Electron DFS, acoplado a cromatógrafo de gases Thermo-Electron Trace GC Ultra. La espectroscopia UV/visible se realizó en un espectrofotómetro Lambda 2, Perkin Elmer.

### 5.1 Síntesis de amidas

#### 5.1.1 Síntesis de amidas a partir de salicilato de metilo

##### 5.1.1.1 Síntesis de alqueniloxi-*N*-fenilbenzamidas

En un matraz seco de dos bocas, provisto de un refrigerante y bajo atmósfera de nitrógeno, se suspendieron 0.63 g (26.25 mmol) de virutas de magnesio con un cristal de yodo en 20 mL de THF anhidro. Se adicionó mediante una jeringa 2 mL de bromuro de etilo y se agitó hasta que el magnesio reaccionó casi por completo. El organomagnesiano se enfrió a temperatura ambiente y se agregó lentamente 2.44 g (26.25

mmol) de anilina con agitación vigorosa. Después se agregó lentamente 2.3 mL (13.14 mmol) de salicilato de metilo y se calentó a temperatura de reflujo por 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se aciduló con una disolución acuosa de HCl al 10% y se extrajo el producto con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el producto se cristalizó de metanol. La **N**-fenilsalicilamida se obtuvo en 85% de rendimiento como un sólido amarillo con punto de fusión de 134-135 °C [14]. IR (cm<sup>-1</sup>): 3407, 3060, 1633, 1597, 1454, 1234, 749. En un matraz de fondo redondo se disolvieron 1.0 equivalentes de la **N**-fenilsalicilamida y 1.0 equivalentes de carbonato de potasio en 30 mL de acetona. Posteriormente se añadió lentamente 1.5 equivalentes del bromuro de alilo o crotilo y se calentó a temperatura de reflujo por 12 horas. El producto se filtró al vacío, se evaporó el disolvente y se cristalizó de metanol.

**2-(prop-2-eniloxi)-N-fenilbenzamida 1a:** a partir de 2.45 g (11.54 mmol) de **N**-salicilamida y 1.5 mL (17.32 mmol) de bromuro de alilo. Se obtuvo el producto como un sólido amarillo pálido en 87% de rendimiento. Pf= 38-41 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3341, 1657, 1597, 1548, 1224, 743 (Espectro 1). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.73 (d, 2H, *J*=6 Hz), 5.46 (dd, 1H, *J*=10.5 Hz, 1.2 Hz), 5.54 (dt, 1H, *J*=17.25 Hz, 1.5 Hz), 6.10-6.25 (m, 1H), 7.0 (d, 1H, *J*=9 Hz), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.35 (t, 2H, *J*=8.4 Hz), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.66 (dd, 2H, *J*=8.55 Hz, 1.2 Hz), 8.30 (dd, 1H, *J*=7.95 Hz, 2.1 Hz), 9.9 (s, 1H) (Espectro 2).

**2-(but-2-eniloxi)-N-fenilbenzamida 1b:** a partir de 2.76 g (12.96 mmol) de **N**-salicilamida y 2 mL (19.43 mmol) de bromuro de crotilo. Se obtuvo el producto como un sólido blanco en 82% de rendimiento. Pf=

46-49 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3328, 1660, 1596, 1545, 1318, 1224, 748 (Espectro 3). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.83 (dd, 3H, *J*=6.3 Hz, 1.2 Hz), 4.65 (d, 2H, *J*=6 Hz), 5.80-5.92 (m, 1H), 5.92-6.04 (m, 1H), 7.00 (d, 1H, *J*=8.4 Hz), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.35 (t, 2H, *J*=7.5 Hz), 7.41-7.48 (m, 1H), 7.66 (dd, 2H, *J*= 8.7 Hz, 1.2 Hz), 8.30 (dd, 1H, *J*=7.2 Hz, 1.8 Hz), 10.15 (s, 1H) (Espectro 4).

### 5.1.1.2 Síntesis de alqueniloxi-*N*-butilbenzamidás

En un matraz de fondo redondo se colocó 2.5 g (16.44 mmol) de salicilato de metilo en 30 mL de metanol y 3.9 mL (40 mmol) de *n*-butilamina y se calentó a temperatura de reflujo por 8 horas. Se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con 20 mL de disolución acuosa de HCl al 10%. Se purificó el producto mayoritario por cromatografía en columna se sílica gel utilizando como eluyente hexano:acetato de etilo 80:20. Se obtuvo la *N*-butilsalicilamida en 84% de rendimiento como un aceite café. IR (cm<sup>-1</sup>): 3399, 2929, 1649, 1299, 1233, 969, 756.

En un matraz de fondo redondo se colocó 1.0 equivalentes de *N*-butilsalicilamida y 1.0 equivalentes de carbonato de potasio en 25 mL de acetona y 1.5 equivalentes del bromuro de alilo o crotilo y se calentó a temperatura de reflujo por 12 horas. Se filtró al vacío y se evaporó el disolvente. El producto se purificó por cromatografía en columna se sílica gel utilizando como eluyente hexano:acetato de etilo 80:20.

**2-(prop-2-eniloxi)-*N*-butilbenzamida 1c:** a partir de 1.47 g (7.65 mol) de *N*-butilsalicilamida y 1.0 mL (11.48 mmol) de bromuro de alilo.

Se obtuvo el producto como un sólido blanco en 79% de rendimiento. Pf= 38-40 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3355, 2955, 2923, 1666, 1597, 1540, 1317, 751 (Espectro 5). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.33-1.45 (m, 2H), 1.50-1.61 (m, 2H), 3.41-3.47 (m, 2H), 4.64 (dt, 2H, J=5.7 Hz, 1.5 Hz), 5.36 (dc, 1H, J=10.5 Hz, 1.2 Hz), 5.47 (dc, 1H, J=17.2 Hz, 1.5 Hz), 6.01-6.14 (m, 1H), 6.93 (dd, 1H, J=8.4 Hz, 0.6 Hz), 7.01-7.11 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.2 (dd, 1H, J=7.81 Hz, 2.1 Hz) (Espectro 6).

**2-(but-2-eniloxi)-N-butylbenzamida 1d:** a partir de 1.47 g (7.65 mol) de N-butilsalicilamida 1.47 g (7.65 mol) de N-butilsalicilamida 1.2 mL (11.48 mmol) de bromuro de crotilo. Se obtuvo el producto como un sólido blanco en 74% de rendimiento. Pf= 41-45 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3355, 2955, 2923, 2853, 1667, 1596, 1220, 750 (Espectro 7). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.96 (t, 3H, J=7.5 Hz), 1.35-1.47 (m, 2H), 1.51-1.63 (m, 2H), 1.79 (dc, 3H, J=6.4 Hz, 1.5 Hz), 3.42-3.51 (m, 2H), 4.56 (dt, 2H, J=6.3 Hz, 1.2 Hz), 5.71-5.82 (m, 1H), 5.86-5.97 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H, J=8.25 Hz, 0.9 Hz), 7.01-7.11 (m, 1H), 7.35-7.43 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.8 Hz) (Espectro 8).

## 5.1.2 Síntesis de amidas a partir de anhídrido isatoico

### 5.1.2.1 Síntesis de 2-(N,N-dialquenilamino)-fenilbenzamidias

En un matraz de dos bocas de 100 mL, provisto de refrigerante y una trampa de humedad, se disolvió 1.0 g de anhídrido isatoico (6.123 mmol) en 60 mL de DMF anhidro, se agregó 0.25 g (10.41 mmol) de

hidruro de sodio y se agitó durante 1 hora. Se adicionó 1.5 equivalentes de cloruro de alilo o crotilo y se calentó a temperatura de reflujo durante 12 horas. En un matraz Erlenmeyer se colocó 75 mL de agua, se agregó 5.5 mL (57 mmol) de anilina en un baño de hielo, se adicionó lentamente el anhídrido, se agitó por 1 hora. Se dejó reposar en refrigeración durante 10 horas. Se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó en disolvente y se destiló el exceso de anilina a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel usando como eluyente hexano: acetato de etilo 80:20.

A partir de 0.8 mL (9 mmol) de bromuro de alilo, se obtuvo la 2-(N-prop-2-enilamino)-*N*-fenilbenzamida como un sólido blanco en 89% de rendimiento. Pf= 91-93 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3340, 3312, 1655, 1598, 1550, 1224, 1001, 744.

A partir de 0.95 mL (9 mmol) de bromuro de crotilo, se obtuvo la 2-(N-but-2-enilamino)-*N*-fenilbenzamida como un sólido amarillo en 81% de rendimiento. Pf= 97-99 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3341, 3314, 1654, 1597, 1547, 1478, 1223, 744.

En un matraz de fondo redondo se disolvió 1.5 g de la 2-(N-alquenilamino)-*N*-fenilbenzamida en 60 mL de DMF, 0.9 g de carbonato de potasio y 1.5 equivalentes de bromuro de alilo o crotilo y se calentó a temperatura de reflujo durante 7 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel usando como eluyente hexano: acetato de etilo 80:20.

**2-(*N,N*-di-prop-2-enilamino)-*N*-fenilbenzamida 2a:** a partir de 0.8 mL (8.9 mmol) de bromuro de alilo. Se obtuvo el producto como un sólido amarillo pálido en 89% de rendimiento. Pf= 56-59 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3342, 1657, 1597, 1548, 1001, 744 (Espectro 9). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.83 (t, 4H, *J*=5.4 Hz), 5.15 (dc, 2H, *J*=10.5 Hz, 1.5 Hz), 5.29 (dc, 2H, *J*=16.95 Hz, 1.8 Hz), 5.84-5.98 (m, 2H), 6.60-6.72 (m, 2H), 7.14 (tt, 1H, *J*=7.5 Hz, 1.5 Hz), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.48 (dd, 1H, *J*=7.9 Hz, 1.5 Hz), 7.47-7.58 (m, 2H), 7.76 (s, 1H) (Espectro 10).

**2-(*N,N*-di-but-2-enilamino)-*N*-fenilbenzamida 2b:** a partir de 1.0 mL (9.62 mmol) de bromuro de crotilo. Se obtuvo el producto como un sólido amarillo pálido en 87% de rendimiento. Pf= 61-62 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3341, 1655, 1597, 1548, 1478, 1223, 744 (Espectro 11). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.61 (dd, 6H, *J*=9 Hz, 2.5 Hz), 3.80-3.84 (m, 4H), 5.85-5.97 (m, 2H), 5.92-6.15 (m, 2H), 6.59-6.71 (m, 2H), 7.13 (tt, 1H, *J*=7.5 Hz, 1.8 Hz), 7.27-7.39 (m, 3H), 7.47 (dd, 2H, *J*=7.8 Hz, 1.5 Hz), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.55 (s, 1H) (Espectro 12).

### 5.1.2.2 Síntesis de 2-(*N,N*-dialquenilamino)-butilbenzamidias

En un matraz de dos bocas de 100 mL provisto de un refrigerante y trampa de humedad, se disolvió 1.0 g de anhídrido isatoico (6.123 mmol) en 60 mL de DMF anhidra, se agregó 0.25 g (10.41 mmol) de hidruro de sodio y se agitó durante 1 hora. Se adicionó 9 mmol del bromuro alilo o crotilo y se calentó a temperatura de reflujo durante 12 horas. En un matraz Erlenmeyer se colocó 100 mL de agua, se agregó 3 mL (55.53 mmol) de 1-butilamina en un baño de hielo, se adicionó



lentamente el anhídrido, se agitó por 1 hora. Se dejó reposar en refrigeración durante 10 horas. Se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó en disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel usando como eluyente hexano: acetato de etilo 80:20.

A partir de 0.8 mL (9 mmol) de bromuro de alilo, se obtuvo la 2-(N-prop-2-enil)-*N*-butilbenzamida en 79% de rendimiento como un aceite amarillo. IR (cm<sup>-1</sup>): 3355, 3309, 2925, 2856, 1667, 1596, 1224, 731.

A partir de 0.95 mL (9 mmol) de bromuro de crotilo, se obtuvo la 2-(N-but-2-enilamino)-*N*-butilbenzamida en 73% de rendimiento como un aceite café claro. IR (cm<sup>-1</sup>): 3354, 3314, 2930, 2870, 2860, 1665, 1599, 1540, 1223, 731.

En un matraz de fondo redondo se disolvió 3.87 mmol de la correspondiente butilbenzamida en 60 mL de DMF, se agregó 0.9 g de carbonato de potasio y bromuro de alilo o crotilo, se calentó a temperatura de reflujo durante 7 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de sílica gel usando como eluyente hexano: acetato de etilo 80:20.

**2-(*N,N*-di-prop-2-enilamino)-*N*-butilbenzamida 2c:** a partir de 0.6 mL (6.8 mmol) de bromuro de alilo. Se obtuvo el producto como un sólido amarillo pálido en 76% de rendimiento. Pf= 49-51 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3355, 2923, 2868, 2858, 1666, 1596, 1539, 1223, 731 (Espectro 13). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.84 (t, 3H, *J*=9 Hz), 1.32-1.47 (m, 2H), 1.49-1.64 (m, 2H), 3.05 (c, 2H, *J*=6 Hz), 3.82 (tt, 4H, *J*= 5.4 Hz,

1.5 Hz), 5.15 (dc, 2H,  $J=10.3$  Hz, 1.5 Hz), 5.28 (dc, 2H,  $J=17.3$  Hz, 1.8 Hz), 5.84-5.99 (m, 2H), 6.63 (td, 1H,  $J=7.5$  Hz, 1.2 Hz), 6.69 (dd, 1H,  $J=8.4$  Hz, 0.6 Hz), 7.13 (td, 1H,  $J=7.5$  Hz, 1.2 Hz), 7.31 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H,  $J=8.4$  Hz, 0.6 Hz) (Espectro 14).

**2-(*N,N*-di-but-2-enilamino)-*N*-butilbenzamida 2d:** a partir de 0.7 mL (6.8 mmol) de bromuro de crotilo. Se obtuvo el producto como un sólido amarillo pálido en 81% de rendimiento. Pf= 51-54 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3354, 2930, 2868, 2860, 1666, 1599, 1538, 1223, 731 (Espectro 15). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.75 (t, 3H,  $J=6$ ), 1.08-1.17 (m, 2H), 1.19-1.28 (m, 2H), 1.45 (dc, 6H,  $J=6.4$  Hz, 1.5 Hz), 2.73 (c, 2H,  $J=6.5$  Hz, 1.5 Hz), 3.82 (tt, 4H,  $J=5.5$  Hz, 1.5 Hz), 5.56-5.83 (m, 2H), 5.84-5.98 (m, 2H), 6.63 (td, 1H,  $J=7.5$  Hz, 1.2 Hz), 6.70 (dd, 1H,  $J=8.4$  Hz, 0.6 Hz), 7.13 (td, 1H,  $J=7.5$  Hz, 1.2 Hz), 7.32 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H,  $J=8.5$  Hz, 0.6 Hz) (Espectro 16).

### 5.1.3 Síntesis de la 2-(*N,N*-di-prop-2-enilamino)-*N*-fenilnicotinamida

En un matraz de fondo redondo se colocó 2 g (14.49 mmol) del ácido 2-aminopiridin-3-carboxílico en tetracloruro de carbono y se colocó en baño de hielo, se adicionó lentamente 1.8 mL (21.73 mmol) de cloruro de tionilo y se agitó por 4 horas. El producto se filtró y se evaporó el disolvente. Se obtuvo la 4(1*H*)-2-oxido-pirido[2,3-*d*][1,2,3]oxatiazinona en 73% de rendimiento como un sólido naranja. Pf= 171-173 °C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.88 (t, 1H,  $J=6.9$  Hz), 7.35 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H,  $J=6.3$  y 1.5 Hz), 8.59 (dd, 1H,  $J=7.5$  y 1.8 Hz).

En un matraz de fondo redondo se colocó 1.5 g (8.15 mmol) de la oxatiazinona en 25 mL de DMF anhidra, se agregó 0.3 g (12.5 mmol) de hidruro de sodio y se agitó durante 1 hora. Se adicionó 1.0 mL (12.22 mmol) de bromuro de alilo y se calentó a temperatura de reflujo durante 12 horas. En un matraz Erlenmeyer se colocó 100 mL de agua, se agregó 6 mL (65.8 mmol) de anilina en un baño de hielo, se adicionó lentamente la oxatiazinona, se agitó por 2 hora y dejó reposar en refrigeración durante 10 horas. Se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó en disolvente y se destiló a presión reducida el exceso de anilina. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel usando como eluyente hexano:acetato de etilo 80:20. Se obtuvo la 2-(N-prop-2-enilamino)-*N*-fenilnicotinamida como un sólido amarillo pálido en 54% de rendimiento. Pf= 103-108 °C. IR (cm<sup>1</sup>): 3354, 3328, 1668, 1593, 1538, 1453, 750.

En un matraz de fondo redondo se colocó 1.0 g (3.95 mmol) de la 2-(N-prop-2-enilamino)-*N*-fenilnicotinamida en 60 mL de DMF, se agregó 1.2 g de carbonato de potasio y 0.6 mL (6.89 mmol) de bromuro de alilo, se calentó a temperatura de reflujo durante 7 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel usando como eluyente hexano:acetato de etilo 80:20.

El producto se obtuvo como un sólido amarillo en 79% de rendimiento. Pf= 113-116 °C. IR (cm<sup>1</sup>): 3354, 1665, 1596, 1538, 1451, 1317, 750 (Espectro 17). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.81 (t, 4H, *J*=5.4 Hz), 5.16 (dc, 2H, *J*=10.5 Hz, 1.5 Hz), 5.27 (dc, 2H, *J*=16.95 Hz, 1.8 Hz), 5.83-6.00 (m, 2H), 7.13 (tt, 1H, *J*=7.5 Hz, 1.2 Hz), 7.25-7.39 (m,

3H), 7.47 (dd, 1H,  $J=8.2$  Hz, 1.5 Hz), 7.53 (dt, 2H,  $J=7.5$  Hz, 0.9 Hz), 7.77 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H,  $J=8.4$  Hz, 0.6 Hz) (Espectro 18).

## 5.2 Procedimiento general para la preparación de cloruros de imidoilo

En un matraz de dos bocas provisto con un refrigerante y atmósfera de nitrógeno en baño de hielo se colocó 1.0 equivalentes de una alquenilamida en 20 mL de diclorometano anhidro. Se adicionó lentamente 2.5 equivalentes de cloruro de oxalilo, mediante una jeringa. Después de 20 minutos se retiró el baño de hielo y agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida en frío.

Los cloruros de imidoilo con nitrógeno en posición 2 **4e**, **4f**, **4g**, **4h** y **4i** fueron, se disolvieron en 15 mL de THF, se agregó 1 equivalente de trietilamina y se agito vigorosamente por 30 minutos en un baño de hielo, para ser utilizados inmediatamente.

Los productos se utilizaron sin purificar para las siguientes reacciones.

## 5.3 Procedimiento general para la preparación de imidatos de fenilselenio

En un matraz de dos bocas, provisto con un refrigerante y atmósfera de nitrógeno, se colocó 2 equivalente de difenildiselenio y 4 equivalentes de hidruro de sodio previamente lavado con hexano anhidro, se agregaron 20 mL de THF anhidro y se calentó a temperatura de reflujo durante 1.5

horas. Cuando el color amarillo desapareció, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó 0.05 mL de hexametilfosforamida seca. Se disolvió un equivalente de cloruro de imidoilo en 8 mL de THF anhidro, se adicionó lentamente al fenilselenuro de sodio. Se calentó a temperatura de reflujo por 7 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida en frío, el residuo se disolvió en 15 mL de acetato de etilo, se agregó 5 mL de disolución acuosa 4M de NaOH y se agitó vigorosamente. La fase orgánica se separó, se lavó con agua hasta pH neutro, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida en frío. El producto se purificó por cromatografía en columna de alúmina básica usando como eluyente hexano.

**2-(prop-2-eniloxi)-N-fenilbenzoimidato de fenilselenio 5a:** a partir de 0.5 g (1.9 mmol) de amida, 0.6 g (1.9 mmol) de difenildiselenio, 0.1 g (4.1 mmol) de hidruro de sodio, 0.26 mL (1.9 mmol) de trietilamina). Se obtuvo el producto como un aceite amarillo en 73% de rendimiento. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1657, 1597, 1548, 1478, 1321, 1224, 1002, 744 (Espectro 19). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.73 (d, 2H,  $J=6$  Hz), 5.46 (dd, 1H,  $J=10.5$  Hz, 1.2 Hz), 5.54 (dt, 1H,  $J=17.25$  Hz, 1.5 Hz), 6.10-6.25 (m, 1H), 6.70 (d, 1H,  $J=9$  Hz), 6.75-6.84 (m, 2H), 6.96 (t, 2H,  $J=8.4$  Hz), 6.99-7.07 (m, 1H), 7.20 (d, 2H,  $J=8.55$  Hz, 1.2 Hz), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H,  $J=7.95$  Hz, 2.1 Hz) (Espectro 20).

**2-(but-2-eniloxi)-N-fenilbenzoimidato de fenilselenio 5b:** a partir de 0.5 g (1.8 mmol) de amida, 0.55 g (1.8 mmol) de difenildiselenio, 0.1 g (4.1 mmol) de hidruro de sodio, 0.24 mL (1.9 mmol) de trietilamina. Se obtuvo el producto como un aceite café en 69% de rendimiento. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1657, 1597, 1546, 1450, 1320, 1224, 1002, 743

(Espectro 21). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.83 (dd, 3H,  $J=6.3$  Hz, 1.2 Hz), 4.65 (d, 2H,  $J=6$  Hz), 5.82-5.93 (m, 1H), 5.93-6.04 (m, 1H), 6.70 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 6.71-6.79 (m, 2H), 6.97 (t, 2H,  $J=7.5$  Hz), 6.98-7.08 (m, 1H), 7.17 (dd, 2H,  $J=8.7$  Hz, 1.2 Hz), 7.29-7.38 (m, 3H), 7.47-5.53 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H,  $J=7.2$  Hz, 1.8 Hz) (Espectro 22).

**2-(prop-2-eniloxi)-*N*-butilbenzoimidato de fenilselenio 5c:** a partir de 0.3 g (1.2 mmol) de amida, 0.35 g (1.2 mmol) de difenildiselenio, 0.07 g (2.87 mmol) de hidruro de sodio, 0.16 mL (1.2 mmol) de trietilamina. Se obtuvo el producto como un sólido amarillo en 71% de rendimiento. Pf=35-37 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2956, 2924, 2852, 1666, 1593, 1542, 1478, 1438, 1312, 918, 736 (Espectro 23). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 1.33-1.45 (m, 2H), 1.51-1.64 (m, 2H), 3.41-3.49 (m, 2H), 4.64 (dt, 2H,  $J=5.7$  Hz, 1.5 Hz), 5.36 (dc, 1H,  $J=10.5$  Hz, 1.2 Hz), 5.47 (dc, 1H,  $J=17.2$  Hz, 1.5 Hz), 5.99-6.16 (m, 1H), 6.79 (dd, 1H,  $J=8.4$  Hz, 0.6 Hz), 6.78-6.81 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H,  $J=7.81$  Hz, 2.1 Hz) (Espectro 24).

**2-(but-2-eniloxi)-*N*-butilbenzoimidato de fenilselenio 5d:** a partir de 0.3 g (1.2 mmol) de amida, 0.35 g (1.2 mmol) de difenildiselenio, 0.07 g (2.87 mmol) de hidruro de sodio, 0.16 mL (1.2 mmol) de trietilamina. Se obtuvo el producto como un sólido amarillo en 74% de rendimiento. Pf=38-39 °C. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2923, 2853, 1666, 1597, 1540, 1498, 1451, 1317, 1222, 993, 751 (Espectro 25). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.96 (t, 3H,  $J=7.5$  Hz), 1.34-1.47 (m, 2H), 1.78 (dc, 3H,  $J=6.4$  Hz, 1.5 Hz), 1.91-2.06 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 2H), 4.56 (dt, 2H,  $J=6.3$  Hz, 1.2 Hz), 5.69-5.80 (m, 1H), 5.83-5.96 (m, 1H), 6.78 (dd, 1H,  $J=8.25$  Hz, 0.9 Hz), 6.82-6.88 (m, 1H), 7.02-7.09 (m, 1H),

7.25-7.31 (m, 3H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H,  $J=7.8$  Hz, 1.8 Hz) (Espectro 26).

### **2-(*N,N*-di-prop-2-enilamino)-*N*-fenilbenzoimidato de fenilselenio**

**6a:** a partir de 0.5 g (1.7 mmol) de amida, 0.5 g (1.7 mmol) de difenildiselenio, 0.08 g (3.4 mmol) de hidruro de sodio, 0.22 mL (1.7 mmol) de trietilamina. Se obtuvo el producto como un sólido café en 78% de rendimiento. Pf=43-44 °C. IR (cm<sup>1</sup>): 1666, 1593, 1536, 1448, 1314, 1224, 986, 746, 698 (Espectro 27). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.83 (t, 4H,  $J=5.4$  Hz), 5.15 (dc, 2H,  $J=10.5$  Hz, 1.5 Hz), 5.29 (dc, 2H,  $J=16.95$  Hz, 1.8 Hz), 5.85-5.98 (m, 2H), 6.63-6.67 (m, 2H), 6.92 (tt, 1H,  $J=7.5$  Hz, 1.5 Hz), 7.03-7.10 (m, 3H), 7.24-7.27 (m, 3H), 7.35 (dd, 1H,  $J=7.9$  Hz, 1.5 Hz), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H) (Espectro 28).

### **2-(*N,N*-di-but-2-enilamino)-*N*-fenilbenzoimidato de fenilselenio**

**6b:** a partir de 0.5 g (1.7 mmol) de amida, 0.5 g (1.7 mmol) de difenildiselenio, 0.08 g (3.4 mmol) de hidruro de sodio, 0.22 mL (1.7 mmol) de trietilamina. Se obtuvo el producto como un sólido amarillo en 73% de rendimiento. Pf=46-48 °C. IR (cm<sup>1</sup>): 1657, 1597, 1548, 1479, 1321, 1224, 1156, 932, 743 (Espectro 29). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.62 (dd, 6H,  $J=9$  Hz, 1.8 Hz), 3.79-3.84 (m, 4H), 5.85-5.98 (m, 2H), 5.99-6.13 (m, 2H), 6.56-6.68 (m, 2H), 6.94 (tt, 1H,  $J=7.5$  Hz, 1.8 Hz), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.35 (dd, 2H,  $J=7.8$  Hz, 1.5 Hz), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.52-7.62 (m, 2H), (Espectro 30).

### **2-(*N,N*-di-prop-2-enilamino)-*N*-butilbenzoimidato de fenilselenio**

**6c:** a partir de 0.3 g (1.1 mmol) de amida, 0.32 g (1.1 mmol) de difenildiselenio, 0.01 g (2.2 mmol) de hidruro de sodio, 0.14 mL (1.1

mmol) de trietilamina. Se obtuvo el producto como un sólido amarillo en 70% de rendimiento. Pf=39-40 °C. IR (cm<sup>1</sup>): 2936, 2852, 1625, 1599, 1538, 1447, 1329, 1237, 750 (Espectro 31). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.63 (t, 3H, *J*=9 Hz), 1.94-2.03 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 2H), 3.51 (c, 2H, *J*=6 Hz), 3.82 (tt, 4H, *J*= 5.4 Hz, 1.5 Hz), 5.15 (dc, 2H, *J*=10.3 Hz, 1.5 Hz), 5.28 (dc, 2H, *J*=17.3 Hz, 1.8 Hz), 5.84-5.98 (m, 2H), 6.63 (td, 1H, *J*=7.5 Hz, 1.2 Hz), 6.67 (dd, 1H, *J*=8.4 Hz, 0.6 Hz), 7.02 (tt, 1H, *J*=7.5 Hz, 1.2 Hz), 7.18 (dd, 1H, *J*=8.4 Hz, 0.6 Hz), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.56 (m, 2H) (Espectro 32).

### **2-(*N,N*-di-but-2-enilamino)-*N*-butilbenzoimidato de fenilselenio**

**6d:** a partir de 0.3 g (1.1 mmol) de amida, 0.32 g (1.1 mmol) de difenildiselenio, 0.01 g (2.2 mmol) de hidruro de sodio, 0.14 mL (1.1 mmol) de trietilamina. Se obtuvo el producto como un sólido amarillo en 68% de rendimiento. Pf= 43-46 °C. IR (cm<sup>1</sup>): 2923, 2865, 2853, 1667, 1596, 1539, 1437, 1316, 1021, 753,731 (Espectro 33). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.74 (t, 3H, *J*=6), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.06-2.13 (m,2H), 2.23 (dc, 3H, *J*= 6.5 Hz, 1.5 Hz), 3.82 (tt, 4H, *J*= 5.5 Hz, 1.5 Hz), 5.70-5.83 (m, 2H), 5.83-5.98 (m,2H), 6.65 (td, 1H, *J*=7.5, 1.2), 6.70 (dd, 1H, *J*=8.4 Hz, 0.6 Hz), 7.06 (tt, 1H, *J*=7.5 Hz, 1.2 Hz), 7.21 (dd, 1H, *J*=8.5 Hz, 0.6 Hz), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.55-7.60 (m, 2H) (Espectro 34).

### **2-(*N,N*-di-prop-2-enilamino)-*N*-fenil-nicotinbenzoimidato de**

**fenilselenio 6e:** a partir de 0.3 g (1.0 mmol) de amida, 0.3 g (1 mmol) de difenildiselenio, 0.01 g (2.2 mmol) de hidruro de sodio, 0.12 mL (1 mmol) de trietilamina. Se obtuvo el producto como un aceite naranja en 64% de rendimiento. IR (cm<sup>1</sup>): 1665, 1596, 1538, 1451, 1317, 1222, 992, 750, 689 (Espectro 35). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.82



(t, 4H,  $J=5.4$  Hz), 5.15 (dc, 2H,  $J=10.5$  Hz, 1.5 Hz), 5.28 (dc, 2H,  $J=16.95$  Hz, 1.8), 5.84-5.98 (m, 2H), 6.81 (tt, 1H,  $J=7.5$  Hz, 1.2 Hz), 6.92-7.07 (m, 3H), 7.15 (dd, 1H,  $J=8.2$  Hz, 1.5 Hz), 7.22 (dd, 2H,  $J=7.5$  Hz, 0.9 Hz), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H,  $J=8.4$  Hz, 0.6 Hz) (Espectro 36).

## 5.4 Ciclación de radicales imidoilo

### 5.4.1 Ciclación de radicales imidoilo para la obtención de 4-cromanonas y 4-quinolonas

En un matraz de dos bocas provisto con un refrigerante y atmósfera de nitrógeno, se colocó 1.0 equivalentes del imidato de fenilselenio o cloruro de imidoilo correspondiente, se adicionó tolueno anhidro y desgasificado, para disolver el imidato haciendo que la concentración fuera 0.02 M aproximadamente. En un vial sellado y provisto de atmósfera de nitrógeno, se colocaron 1.0 equivalentes de hidruro de tri-*n*-butilestaño y 0.025 equivalentes de AIBN en 15 mL de tolueno anhidro. La disolución de imidato de fenilselenio se calentó, cuando comenzó a refluir del disolvente, se inició la adición lenta de la mezcla de Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN durante 2 horas. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas más. Se enfrió a temperatura ambiente, se agregó 20 mL de una disolución acuosa de NaOH 4 M y se agitó por 2 horas. La fase orgánica se separó, se lavó con agua a pH neutro, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, usando como eluyente hexano:acetato de etilo 93:7.

**3-metil-2,3-dihidro-4-cromanona 7a:** a partir de 0.4 g (1.07 mmol) del 2-(prop-2-eniloxi)-*N*-butilbenzoimidato de fenilselenio **5c**. Se obtuvo el producto como un aceite naranja en 73% de rendimiento. IR (cm<sup>-1</sup>): 2950, 2851, 1692, 1606, 1296, 1015, 754 (Espectro 37). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.37 (dd, 3H, *J*= 6 y 0.9 Hz), 3.41-4.47 (m, 1H), 4.18 (dm, 1H, *J*=10 Hz), 4.34 (d, 1H, *J*= 11.5 Hz), 6.66 (dd, 1H, *J*=8.4, 0.6 Hz), 6.71-6.77 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H, *J*=7.81, 2.1 Hz) (Espectro 38). EM (m/z): 162 (M<sup>+</sup>, 70%), 120 (45%), 92 (100%), 77 (10%), 64 (40%) (Espectro 39).

**3-etil-2,3-dihidro-4-cromanona 7b:** a partir 0.4 g (1.03 mmol) del 2-(but-2-eniloxi)-*N*-butilbenzoimidato de fenilselenio **5d**. Se obtuvo el producto como un líquido naranja en 64% de rendimiento. IR (cm<sup>-1</sup>): 2956, 2923, 2871, 1699, 1296, 754 (Espectro 40). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.93 (t, 3H, *J*=9 Hz), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 1H), 3.17-3.29 (m, 1H), 4.33 (dt, 1H, *J*=9, 1.5 Hz), 4.49 (d, 1H, *J*= 10.5 Hz), 6.78 (dd, 1H, *J*=8.4, 0.6 Hz), 6.84-6.91 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H, *J*=7.81, 2.1 Hz) (Espectro 41). EM (m/z): 176 [M]<sup>+</sup> (80%), 120 (50%), 92 (100%), 77 (15%), 64 (40%) (Espectro 42).

**2,3-dihidro-3-metil-*N*-(prop-2-enil)-4-quinolona 8a:** el producto se obtuvo a partir 0.45 g (1.09 mmol) del 2-(*N,N*-di-prop-2-enilamino)-*N*-butilbenzoimidato de fenilselenio **6c** en 82% de rendimiento, y a partir de 0.35 g (1.20 mmol) del cloruro de 2-(*N,N*-di-prop-2-enilamino)-*N*-butil-bencenocarboximidoilo **4g** en 31% de rendimiento, como un aceite naranja oscuro. IR (cm<sup>-1</sup>): 2956, 2925, 2872, 2855, 1739, 1596, 1545, 1440, 1318, 1223, 969, 748 (Espectro 43). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.47 (dd, 3H, *J*=6.5, 1.2 Hz), 3.14-3.19 (m, 1H), 4.00 (dm, 1H,

$J=9.5$  Hz), 4.15 (d, 1H,  $J=10.5$  Hz), 4.75-4.79 (m, 2H), 5.20 (dd, 1H,  $J=10.25, 0.9$  Hz), 5.27 (dd, 1H,  $J=10.5, 0.9$  Hz), 5.85-6.00 (m, 1H), 7.16 (dm, 1H,  $J=9$  Hz), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.63 (dt, 1H,  $J=7.65, 1.5$  Hz), 8.23 (dd, 1H,  $J=7.8, 1.8$  Hz) (Espectro 44). EM (m/z): 201 [M]<sup>+</sup> (60%), 161 (45%), 117 (45%), 91 (100%), 77 (10%), 64 (40 %) (Espectro 45).

**2,3-dihidro-3-etil-N-(but-2-enil)-4-quinolona 8b:** el producto se obtuvo a partir de 0.45 g (1.02 mmol) del (*N,N*-di-2-butilenamino)-*N*-butilbenzoimidato de fenilselenio **6d** en 77% y a partir de 0.35 g (1.10 mmol) del cloruro de 2-(*N,N*-di-but-2-enilamino)-*N*-butilbencencarboximidoilo **4h** en 26% de rendimiento, como un aceite naranja oscuro. IR (cm<sup>-1</sup>): 2958, 2926, 2855, 1739, 1596, 1545, 1481, 1318, 969, 748 (Espectro 46). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.43 (t, 3H,  $J=5.7$  Hz), 1.51-1.57 (m, 1H), 1.68-1.73 (m, 1H), 1.85 (dd, 3H,  $J=6.3, 1.2$  Hz), 3.23-3.36 (m, 1H), 3.68 (dm, 1H,  $J=10.5$  Hz), 3.88 (d, 1H,  $J=11.5$  Hz), 4.56 (dt, 2H,  $J=6.3, 0.9$  Hz), 5.69-5.81 (m, 1H) y 5.85-5.98 (m, 1H), 7.15 (dm, 1H,  $J=9$  Hz), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.63 (td, 1H,  $J=7.65, 1.5$  Hz), 8.24 (dd, H,  $J=7.8, 1.8$  Hz) (Espectro 47). EM (m/z): 229 [M]<sup>+</sup> (38%), 175 (63%), 117 (40%), 91 (100%), 77 (10%), 64 (40%) (Espectro 48).

#### 5.4.2 Ciclación de radicales imidoilo para la obtención de cromenoquinolinas y dibenzonaftiridinas

En un matraz de dos bocas provisto con un refrigerante y atmósfera de nitrógeno, se colocó 1.0 equivalentes del imidato de fenilselenio o cloruro de imidoilo, se adicionó tolueno anhidro y desgasificado, para

disolver el imidato haciendo que la concentración fuera 0.02 M aproximadamente. En un vial sellado y provisto de atmósfera de nitrógeno, se colocaron 2 equivalentes de hidruro de tri-*n*-butilestaño y 0.03 equivalentes de AIBN en 15 mL de tolueno anhidro. La disolución de imidato de fenilselenio se calentó, cuando comenzó el reflujo, se inició la adición lenta de la mezcla de Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN durante 4 horas y se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó 1.1 equivalentes de DDQ, se calentó a temperatura de reflujo por 1.5 horas más. Se enfrió a temperatura ambiente, se agregó 30 mL de una disolución acuosa de NaOH 4 M y se agitó por 2 horas. La fase orgánica se separó, se lavó con agua a pH neutro, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel usando como eluyente hexano:acetato de etilo 93:7.

**6H-cromeno[4,3-*b*]quinolina 9a:** a partir 0.6 g (1.53 mmol) del 2-(prop-2-eniloxi)-*N*-fenilbenzoimidato de fenilselenio **5a** en 41% de rendimiento. Se obtuvo el producto como un sólido naranja. Pf= 112-113 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3062, 2959, 2926, 2853, 1651, 1597, 1522, 1438, 1307, 1248, 757 (Espectro 49). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.30 (s, 2H), 7.00 (dd, 1H, *J*=7.5 y 1.2 Hz), 7.13 (td, 1H, *J*= 8, 1.5 Hz), 7.32 (td, 1H, *J*=7.5, 1.5 Hz), 7.47 (td, 1H, *J*=6.7, 0.9 Hz), 7.62-7.73 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H, *J*= 8, 1.7 Hz) y 8.45 (dd, 1H, *J*=8, 1.5 Hz) (Espectro 50). EM (m/z): 233 [M]<sup>+</sup> (62%), 142 (100%), 103 (10%), 92 (80%) 77 (20%) (Espectro 51).

**7-metil-6H-cromeno[4,3-*b*]quinolina 9b:** a partir de 0.65 g (1.59 mmol) del 2-(but-2-eniloxi)-*N*-fenilbenzoimidato de fenilselenio **5b** en

67% de rendimiento. Se obtuvo el producto como un sólido naranja. Pf= 121-123 °C. IR (cm<sup>1</sup>): 3060, 2924, 2852, 1651, 1597, 1522, 1438, 1307, 1248, 757 (Espectro 52). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.24 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.98 (dd, 1H, J=7.5, 1.2 Hz), 7.18 (td, 1H, J= 8, 1.5 Hz), 7.34 (td, 1H, J=7.5, 1.5 Hz), 7.51 (td, 1H, J=6.7, 0.9 Hz), 7.52-7.68 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H, J= 8, 1.7 Hz), 8.40 (dd, 1H, J=8, 1.5 Hz) (Espectro 53). EM (m/z): 247 [M]<sup>+</sup> (50%), 155 (100%), 128 (35%), 92 (85%), 77 (20%) (Espectro 54).

**5,6-dihidro-dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridina 10a:** a partir de 0.65 g (1.50 mmol) del 2-(*N,N*-di-prop-2-enilamino)-*N*-fenilbenzoimidato de fenilselenio **6a** en 49% de rendimiento y a partir de 0.4 g (1.29 mmol) del cloruro de 2-(*N,N*-di-prop-2-enilamino)-*N*-fenilbencencarboximidoilo **4e** en 16% de rendimiento. El producto se obtuvo como un sólido rojo. Pf= 96-97 °C. IR (cm<sup>1</sup>): 3401, 3062, 2925, 2853, 1649, 1599, 1531, 1480, 1223, 988, 753 (Espectro 55). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.11 (s, 1H), 5.30 (d, 2H, J=6 Hz), 7.00 (dd, 1H, J=8, 1.5 Hz), 7.13 (td, 1H, J=7.5, 1.3 Hz), 7.33 (td, 1H, J=7.5, 1.5 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.73 (td, 1H, J=7.5, 0.9 Hz), 7.77-7.86 (m, 2H), 8.07 (dd, 1H, J= 7.5, 1.5 Hz), 8.32 (dd, 1H, J=8, 0.9 Hz) (Espectro 56). EM (m/z): 232 [M]<sup>+</sup> (63%), 141 (100%), 91 (81%), 77 (25%), 65 (10%) (Espectro 57).

**5,6-dihidro-7-metil-dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridina 10b:** a partir de 0.7 g (1.52 mmol) del 2-(*N,N*-di-but-2-enilamino)-*N*-fenilbenzoimidato de fenilselenio **6b** en 71% de rendimiento y a partir de 0.35 g (1.03 mmol) del cloruro de 2-(*N,N*-di-but-2-enilamino)-*N*-fenilbencencarboximidoilo **4f** en 9% de rendimiento. Se obtuvo el producto como un sólido rojo. Pf= 102-104 °C. IR (cm<sup>1</sup>): 3416, 2957, 2872,

1647, 1599, 1530, 1295, 1225, 992, 753 (Espectro 58). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.44 (s, 3H), 4.97 (s, 1H), 5.58 (d, 2H,  $J=6.5$ ), 6.99 (dd, 1H,  $J=10$ , 1.5 Hz), 7.18 (td, 1H,  $J=9$ , 1.2 Hz), 7.40 ppm (td, 1H,  $J=7.5$ , 0.9 Hz) y 7.72 (td, 1H,  $J=6$ , 0.9 Hz), 7.77-7.85 (m, 2H), 8.07 (dd, 1H,  $J=8$ , 1.5 Hz), 8.42 (dd, 1H,  $J=7.5$ , 1.5 Hz) (Espectro 59). EM (m/z): 246  $[\text{M}]^+$  (48%), 155 (100%), 128 (38%), 91 (82%), 77 (20%). (Espectro 60).

**5,6-dihidro-benzo[*b*]pirido[2,3-*h*][1,6]naftiridina 11:** a partir 0.4 g (0.92 mmol) del 2-(*N,N*-di-prop-2-enilamino)-*N*-fenil-nicotinbenzoimidato de fenilselenio **6e**, la adición del iniciador se realizó durante 6 horas, se obtuvo el producto como un aceite café en 58% de rendimiento. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3307, 2977, 2990, 1627, 1615, 1518, 1364, 1177, 751 (Espectro 61). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.16 (s, 1H), 5.37 (d, 2H,  $J=6.5$ ), 7.15 (td, 1H,  $J=6$ , 2.3), 7.47 (s, 1H), 7.67 (td, 1H,  $J=9$ , 2.5 Hz), 7.72-7.89 (m, 2H), 8.07 (dd, 1H,  $J=9$ , 2 Hz), 8.20 (td, 1H,  $J=8$ , 1.5 Hz), 8.32 (dd, 1H,  $J=8$ , 1.5 Hz) (Espectro 62). EM (m/z): 233  $[\text{M}]^+$  (50%), 141 (100%), 92 (78%), 67 (30%) (Espectro 63).

## Bibliografía

1. Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*. New York, NY. Oxford University Press, **2003**.
2. Matyjaszewski, K. *ACS Symposium Serie. Centrolled/Living Radical Polymerization: Progress in ATRP, NMP and RAFT. Charpenter 1: Comparison and Classification of Controlled/Living Radical Polymerization*. American Chemical Society, **2000**.
3. Tian, L.; Koshland, C.; Yano, J.; Yachandra, V.; Lucas, D. *Energy & Fuels*. **2009**, 23, 2523–2526.
4. Orlando, J.; Tyndall, G.; Wallington, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4657-4689.
5. Halliwell, B. Gutteridge, J. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 4th ed. Londres, Oxford University Press, Halliwell, B. *Free Radicals in Biology and Medicine*, **2007**.
6. Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 519-564.
7. Hideo Togo. *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis, What are free radicals?* Elsevier, **2004**, 1-37.
8. Fleming, J. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. Londres. John Wiley and Sons. **1976**.
9. Fossey, J. *Free Radicals in Organic Chemistry*. Londres. John Wiley and Sons, **1995**.
10. Ramaiah, M. *Tetrahedron*. **1987**, 43, 3541-3676.
11. (a) Chateaneuf, J.; Luszytk, J.; Ingold, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2877-2885. (b) Matsuyama, K.; Sugiura, T.; Minoshima, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5520-5525. (c) Ryzkhov, L. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2801-2808.

12. (a) Orito, K.; Uchiito, S.; Satoh, Y.; Tatsuzawa, T.; Harada, R.; Tokuda, M. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 307–310. (b) Xia, J.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules*, **1997**, *30*, 7692–7696.
13. Pross, A. *Theoretical and physical principles of organic chemistry*. New York, NY. John Wiley & Sons. **1995**, 234.
14. Sánchez, Adrián. *Estudio de ciclización de radicales hidroximidoilo e imidoilo*. Tesis, Maestro en Ciencias Químicas. UNAM. Facultad de Química. **2001**.
15. Girard, P.; Namy, J.; Kagan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698.
16. Gonzalez, Mayra. *Estudio de la deslocalización electrónica y la reactividad de radicales libres orgánicos*. Tesis, Maestra en Ciencias Químicas. UNAM. **2011**. Instituto de Química.
17. Curran, D. *Synthesis*. **1988**, *6*, 417–439.
18. Jasperse, C.; Curran, D. Fevig, T. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237–1286.
19. RajanBabu, T. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 139–145.
20. Hart, D. *Science*. **1984**, *223*, 883–887.
21. Ragoussi, M.; Walker, S.; Piccanello, A.; Kariuki, B.; Horton, P.; Spencer, N.; Snaith, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7347–7357.
22. Donner, C. *Organic Letters*. **2013**, *15*, 1258–1261.
23. Hideo, T. *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis, Intramolecular Radical Cyclization*. Elsevier, **2004**, *57*, 121.
24. Baldwin, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
25. (a) Tietze L. F. *Domino Reactions in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, **2006**. (b) McCarroll, A.; Walton, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2224–2248.
26. Parker, K.; Fokas, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 449–455.



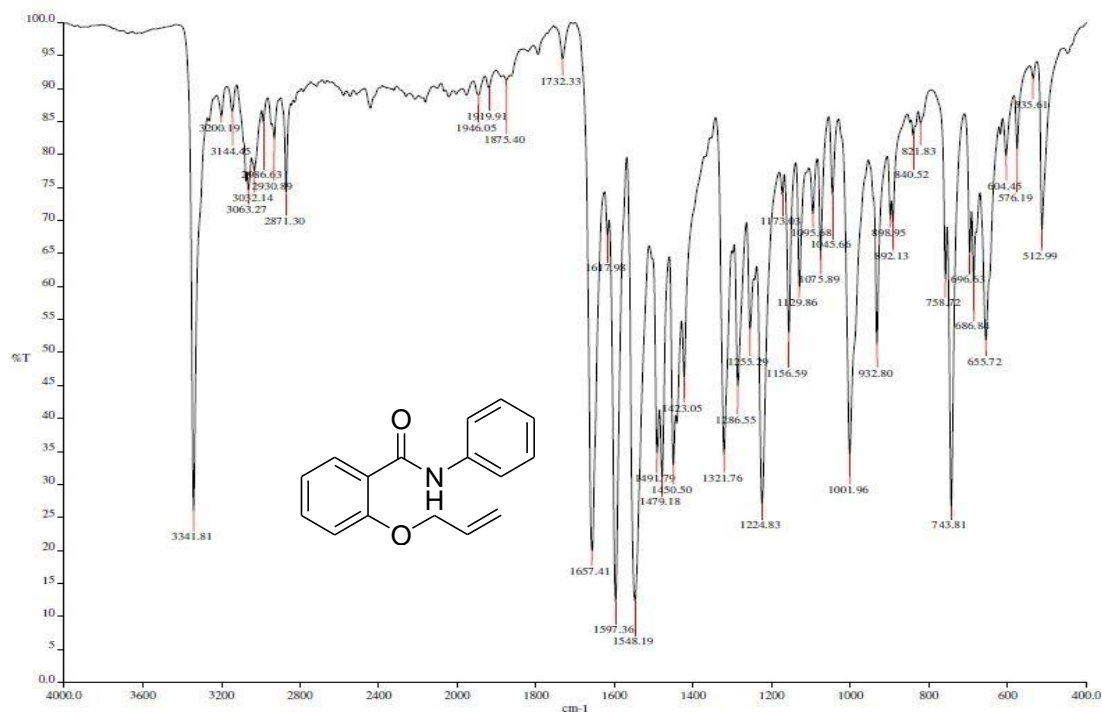
27. Pattenden, G.; Reddy, K.; Walter, A. *Tetrahedron Letters*. **2004**, 45, 4027-4030.
28. Fujiwara, S.; Matsuya, T.; Maeda, H.; Shin-ike, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2183-2185.
29. (a) Curran, D.; Lui, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2127-2132. (b) Nanni, D.; Pareschi, P.; Rizzoli, C.; Sgarabotto, P.; Tundo, A. *Tetrahedron* **1995**, 51, 9045-9062. (c) Camaggi, C.; Leardini, R.; Nanni, D.; Zanardi, G. *Tetrahedron* **1998**, 54, 5587-5598. (d) Leardini, R.; Nanni, D.; Zanardi, G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2763-2772.
30. (a) Davies, A.; Nedelec, J.; Sutcliffe, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*. **1983**, 209-211. (b) Leardini, R.; Pedulli, G.; Tundo, A.; Zanardi, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1320-1321. (c) Leardini, R.; Nanni, D.; Pedulli, G.; Tundo, A.; Zanardi, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1986**, 1591-1594. (d) Leardini, R.; Nanni, D.; Tundo, A.; Zanardi, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 757-758.
31. Dan-oh, Y.; Matta, H.; Uemura, J.; Watanabe, H.; Uneyama, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 1497-1507.
32. Bachi, M.; Denenmark, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1886-1888.
33. (a) Ueda, Y.; Watanabe, H.; Uemura, J.; Uneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7933-7966. (b) Yamago, S.; Miyazoe, H.; Goto, R.; Yoshida, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2347-2350.
34. (a) Kadota, K.; Dan-oh, Y.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2364-2367. (b) Barton, D.; Bringmann, G.; Lamotte, G.; Motherwell, W.; Motherwell, R.; Porter, A. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **1980**, 2657-2664.

35. Bowman, R.; Fletcher, A.; Pedersen, J.; Lovell, P.; Elsegood, M.; Hernández, E.; McKee, V. *Tetrahedron*. **2007**, 63, 191–203.
36. Ulrich, H. *The Chemistry of Imidoyl Halides*. New York, NY. Plenum Press. 1968.
37. Fujiwara, S. Maeda, H.; Matsuya, T.; Shin-ike, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5022-5025.
38. (a) Cava, M.; Saris, L. *J. Chem. Soc.* **1975**, 617-618. (b) Meese, C. *Chem. Ber.* **1976**, 109, 956-964.
39. Detty, M.; Wood, G. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 80-89.
40. Maruoka, K.; Miyazaki, T.; Ando, M.; Matsumura, Y.; Sakane, S.; Hattori, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2831-2843.
41. Maeda, H.; Kambe, N.; Sonoda, N.; Fujiwara, S.; Shin-Ike, T. *Tetrahedron*. **1996**, 52, 12165-12176.
42. Bachi, M.; Denenmark, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1886-1888.
43. Bowman, R.; Fletcher, A.; Pedersen, J.; Lovell, P.; Elsegood, M.; Hernández, E.; McKee, V. *Tetrahedron*. **2007**, 63, 191–203.
44. Cecchetti V.; Fravolini, A.; Sabatini, S. Tabarrini, O.; Tao Xin. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, 33, 899-903.
45. Mori, M.; Uesaka, N.; Shibasaki, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1222-1224.
46. Leping Li.; Wang, H.; Kuo, S.; Wu, T.; Mauger, A.; Hamel, E.. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3400-3407.
47. Mella, S.; Acuña, G.; Muñoz, M.; Pérez, C.; Labarca, J.; González, G.; Bello, H.; Domínguez, M.; Zemelman, R. *Rev Chil Infect.* **2000**, 17, 53-66.
48. Asherson, J.; Young, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1980**, 512-521.

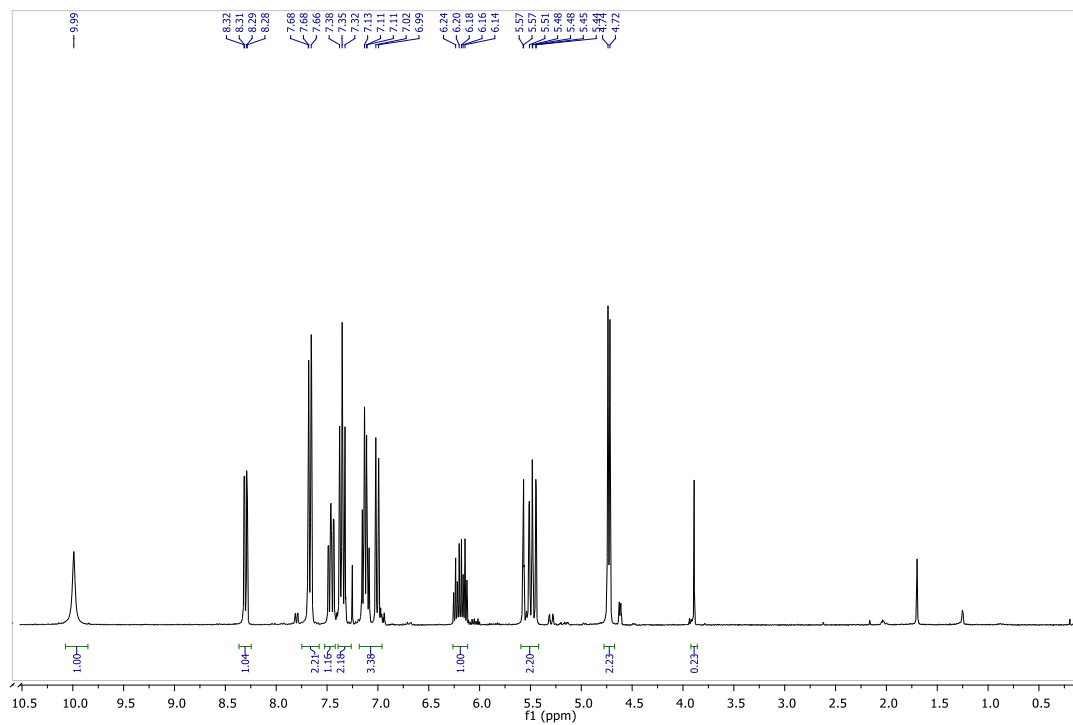
49. Liu, T. Wang, C. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9600–9602.
50. (a) Dubrovskiy, A.; Larock, R. *Organic Letters*. **2010**, 12, 3117-3119. (b) Dubrovskiy, A. *Tetrahedron*. **2013**, 69, 2789-2798.
51. Hirano, K.; Biju, A.; Piel, I.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, **131**, 14190–14191.
52. Mouhamad, J.; Deprez, Benoit. *New J. Chem.* **2012**, 36, 869–873.
53. Ramesh, S. Vikram, G.; Rajagopal, N. *Synlett*. **2010**, 5, 757–760.
54. Swaminathan, K. Ganesh, S.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3653-3656.
55. Yehia, I. Moustafa, A. *Chem. Research (S)*. **1999**, 254-255.
56. Rabin, B. *Tetrahedron* **2008**, 64, 582-589.
57. Paleo, Etheatl. *Reacciones de adición y ciclación vía radicales libres en la síntesis de alcaloides pirrólicos e indólicos derivados de la aspidospermidina*. Tesis, Doctor en Ciencias Químicas. UNAM. Instituto de Química. **2012**.
58. Reyes, Paul. *Síntesis por ciclación via radicales libres del sistema pirrolo[2,1-a]dihidroisoquinolina*. Tesis, Maestro en Ciencias Químicas. UNAM. Instituto de Química. **2006**.
59. (a) Boger, D. Mathvink, R. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3377-3379. (b) Batty, D; Crich, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 875-878. (c) Pattenden, G; Reynolds, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*. **1994**, 379-385. (d) Rigby, H; Danca, D. Horner, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 39, 8413-8416.
60. Vogel, A. *Text-Book of Practical Organic Chemistry*. 5th ed. New York, NY. *Longman*. **1991**.
61. László Kürti, L. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. San Diego, California. Elsevier Inc. **2005**, 484-485.
62. Bunnett, J. Benton, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4001-4008.

63. Wube, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 2091-2101.
64. Zografos, A. Mitsos, C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4413-4415.
65. Bosshard, H. *Helv. Chim. Acta.* **1959**, 42, 1659-1671.
66. Meese, C. *Chem. Ber.* **1976**, 109, 956-964.
67. Dowd, P. Kennedy, P. *Synth Commun.* **1981**, 11, 935-941.
68. Fujiwara, S.; Maeda, H.; Matsuya, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Or. Chem.* **2000**, 65, 5022-5025.
69. Normant, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 1046-1067.
70. Albores, M. *Intermediarios Reactivos y tipos de reacción*. México, DF. UNAM, Facultad de Química. **2011**, 75-98.
71. (a) Crich, D. Frott, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2895-2898. (b) Crich, D. Frott, S. *Tetrahedron.* **1989**, 45, 6581-6593.
72. Crich, D. Frott, S. *Tetrahedron.* **1990**, 46, 2135-2148.
73. Berge, J. *Synthesis.* **1979**, 471-472.
74. Crich, D. Frott, S. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1991-2070.
75. (a) Crimmins, M. Michael T. Crimmins, Zhuo Wang, and Lynne A. McKerlie *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1747-1756. (b) Curran, D.; Rakiewicz, D. *Tetrahedron.* **1985**, 41, 3943-3971.
76. (a) Hilt, G.; Smolko, K. *Synthesis.* **2008**, 2257-2263. (b) Hilt, G.; Smolko, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2795-2797. (c) Manning, J.; Davies, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8602-8603.
77. Singh, C. Singh, C.; Kavala, V.; Samal, A.; Patel, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1369-1377.
78. Awuah, A.; Capretta, A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3210-3213.

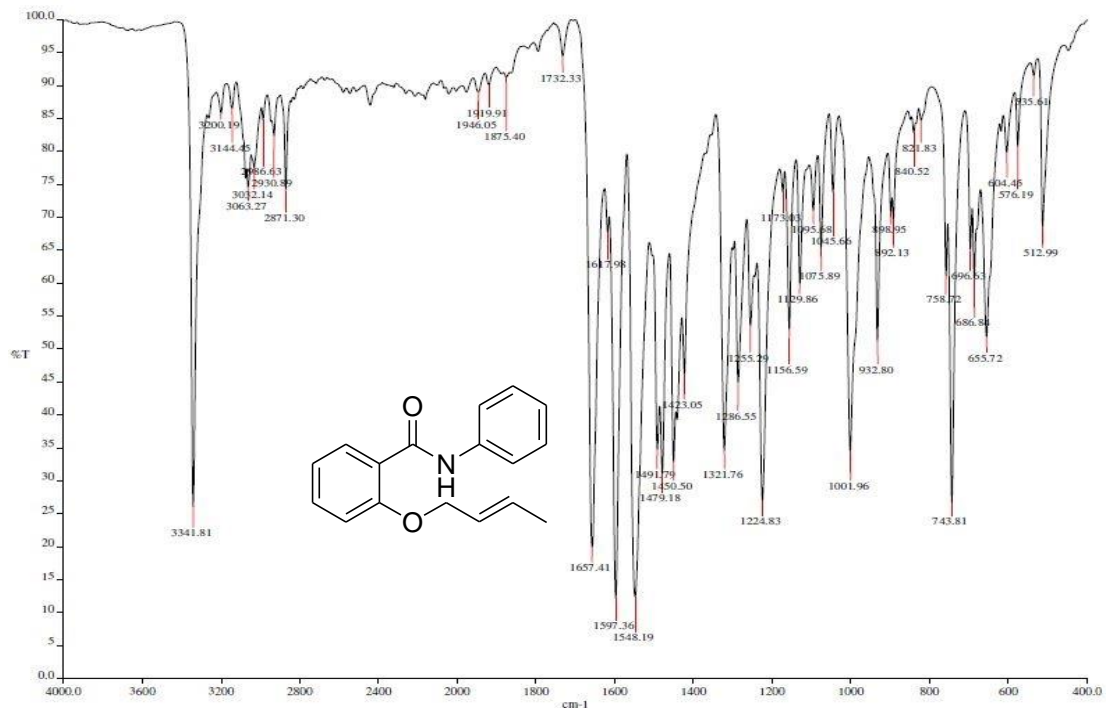
## Apéndice



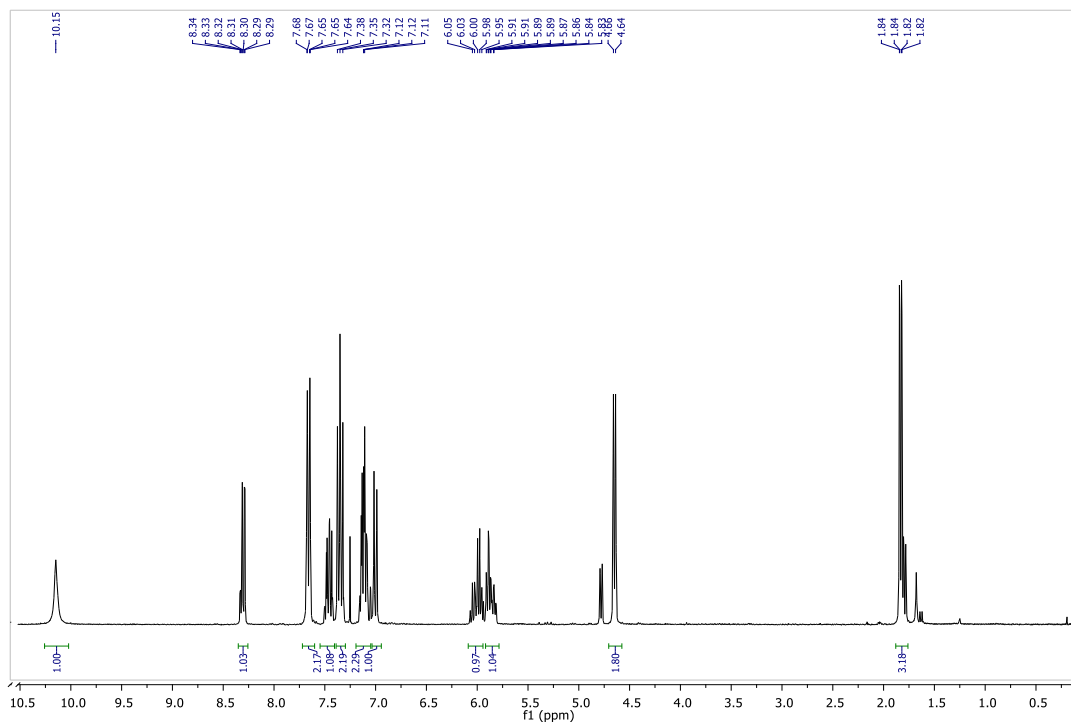
Espectro 1: Espectro de IR de la 2-(prop-2-eniloxy)-N-fenilbenzamida



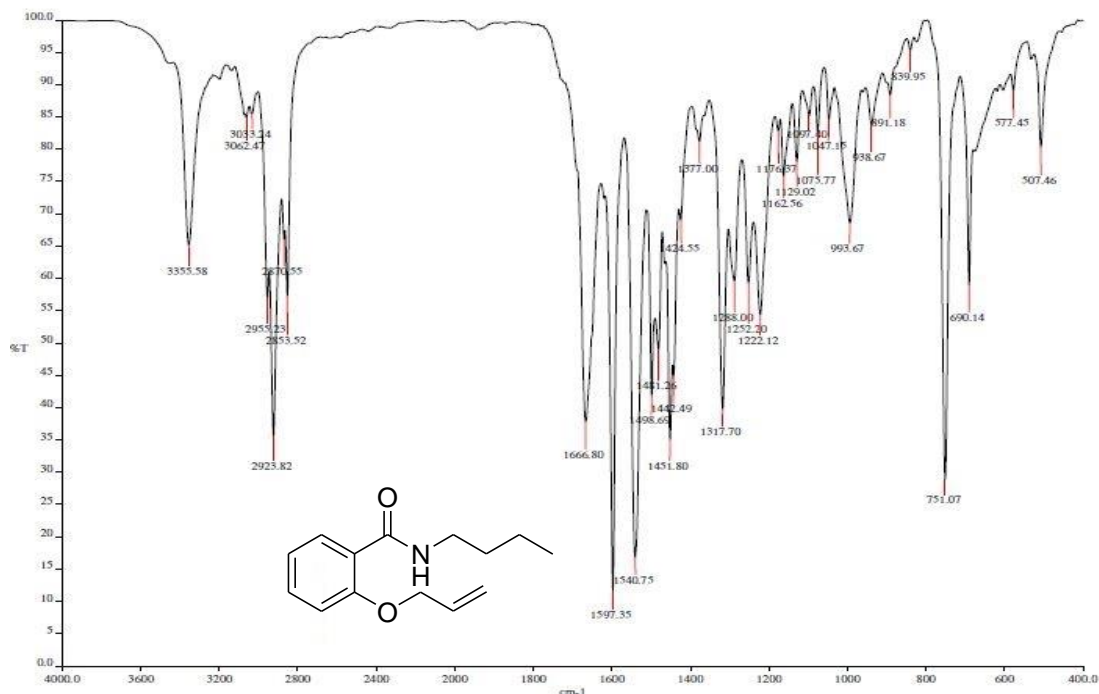
Espectro 2: Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la 2-(prop-2-eniloxy)-N-fenilbenzamida



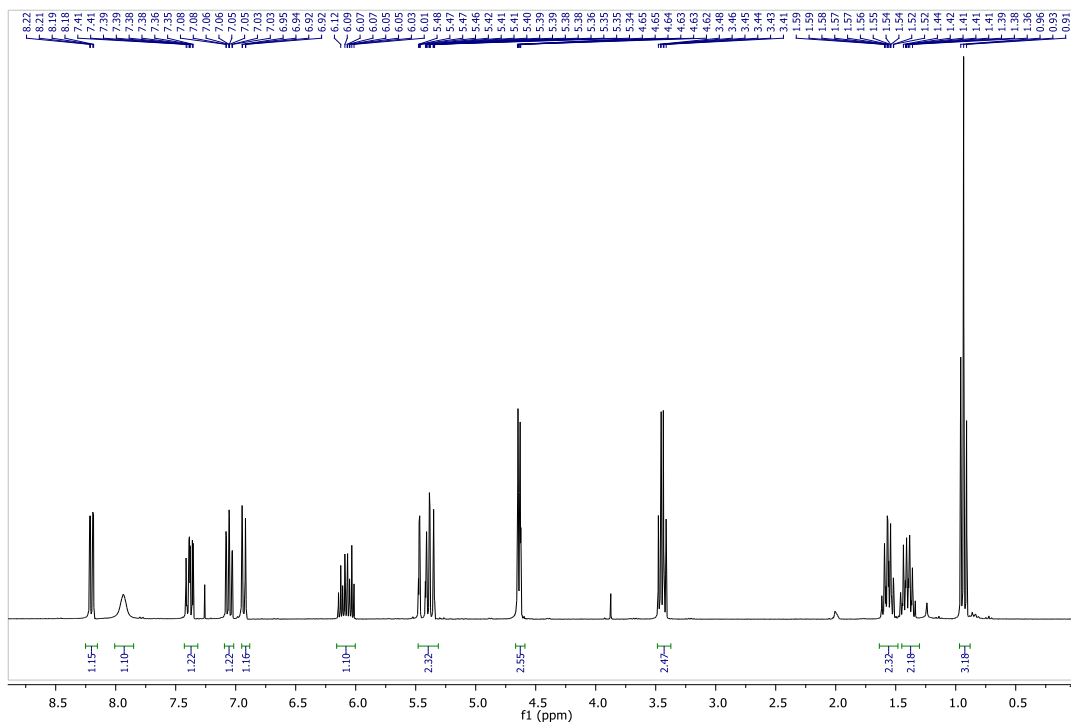
Espectro 3: Espectro de IR de la 2-(but-2-eniloxy)-N-fenilbenzamida



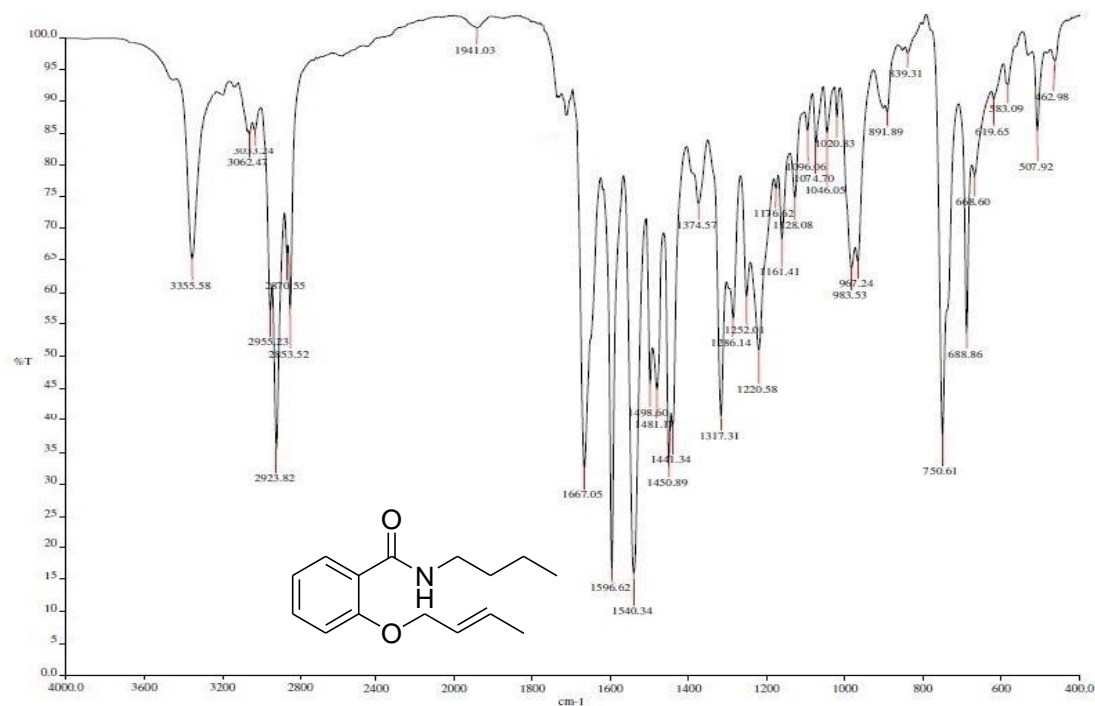
Espectro 4: Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la 2-(but-2-eniloxy)-N-fenilbenzamida



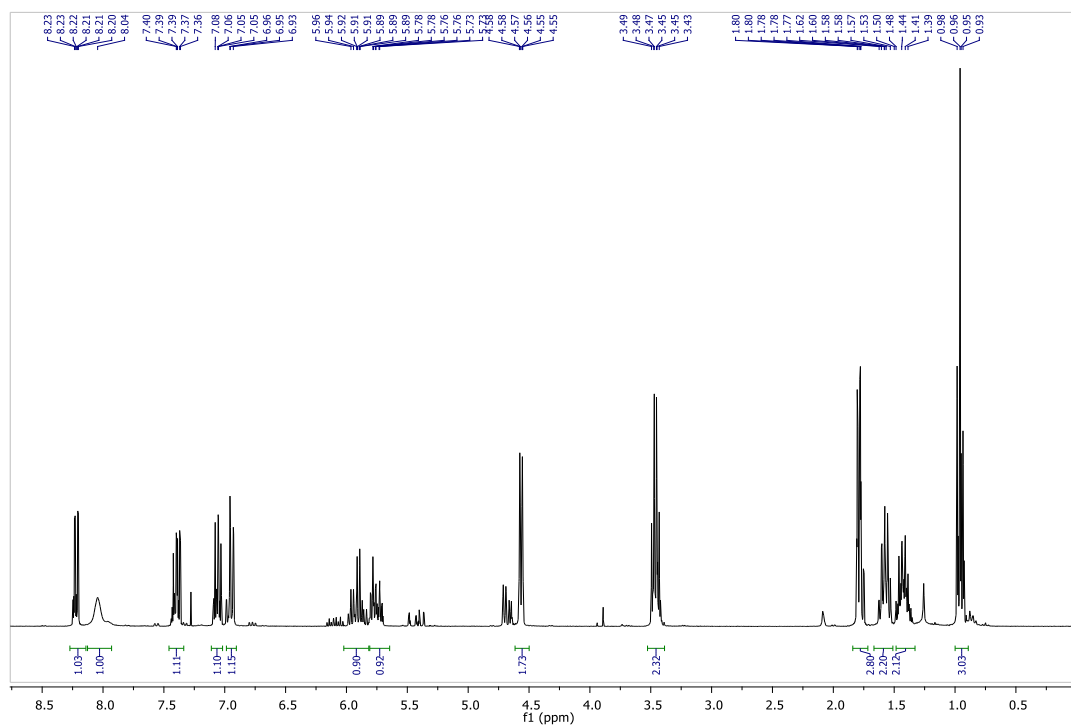
Espectro 5: Espectro de IR de la 2-(prop-2-eniloxy)-N-butilbenzamida



Espectro 6: Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la 2-(prop-2-eniloxy)-N-butilbenzamida

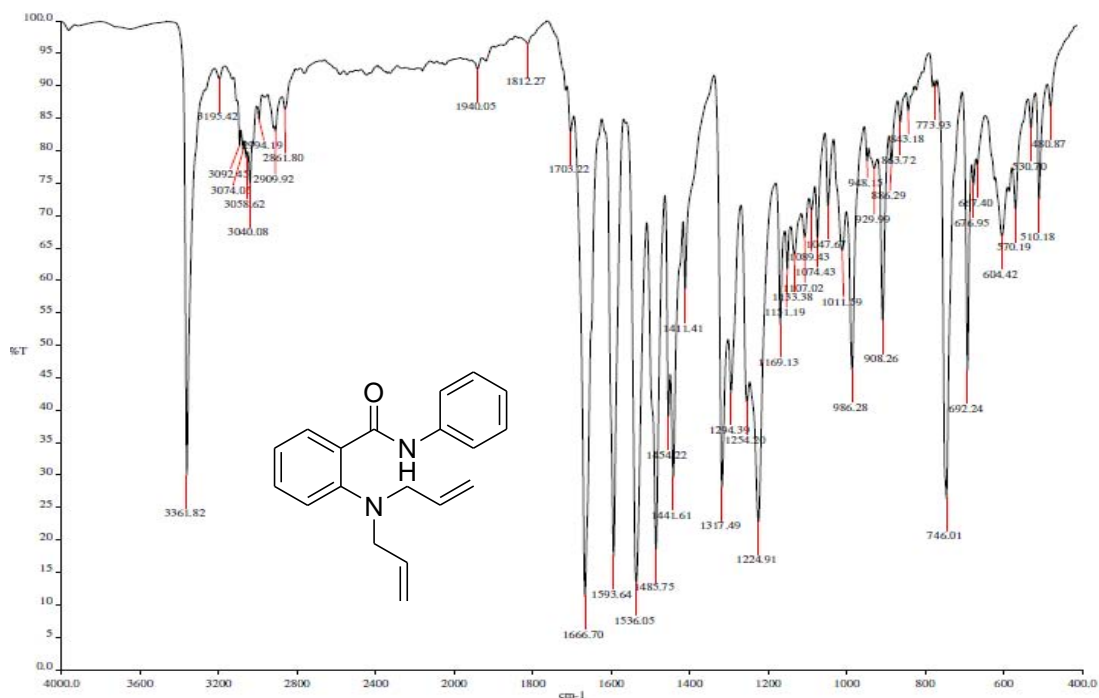


Espectro 7: Espectro de IR de la 2-(but-2-eniloxy)-N-butilbenzamida

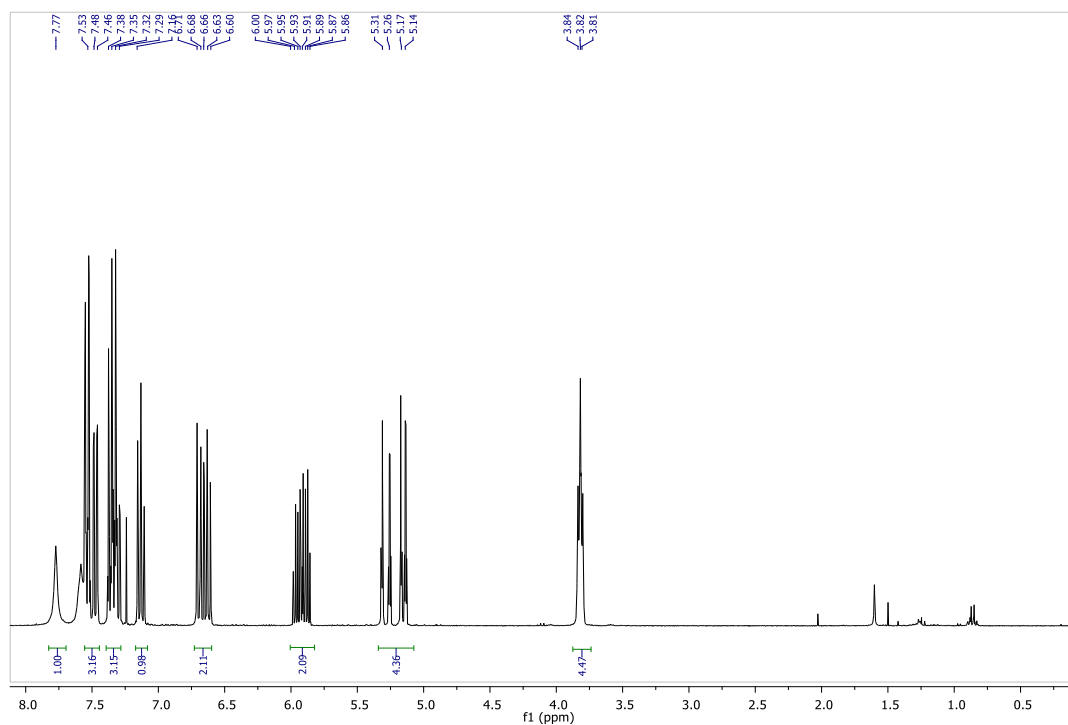


Espectro 8: Espectro de la RMN <sup>1</sup>H de 2-(but-2-eniloxy)-N-butilbenzamida

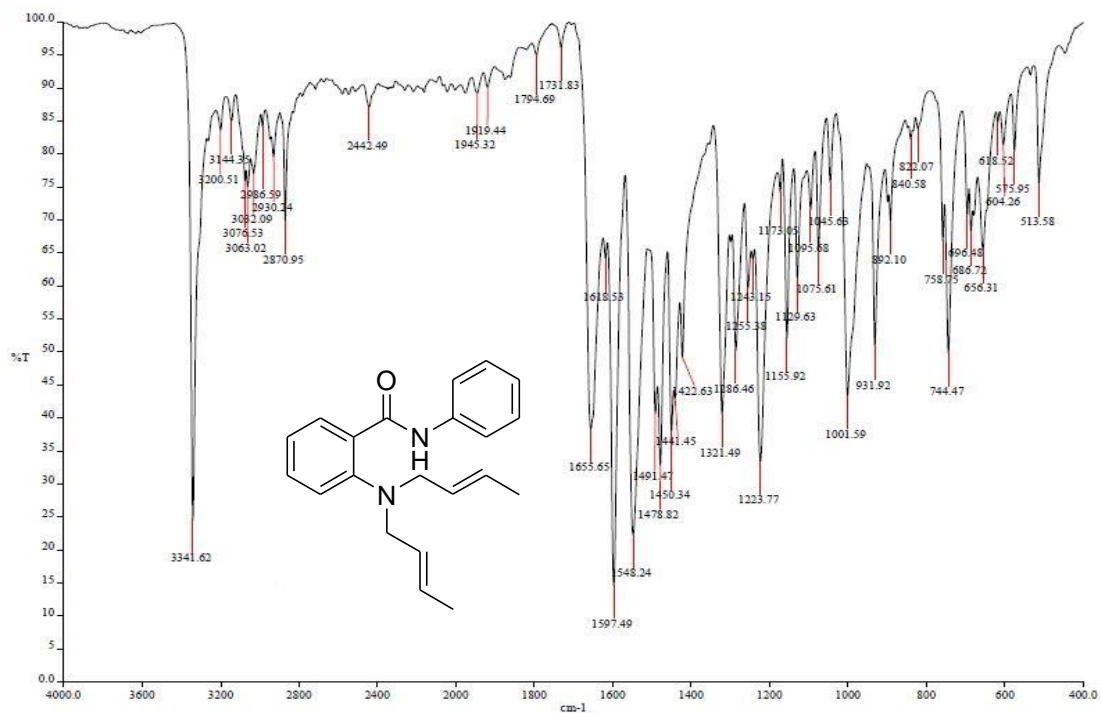




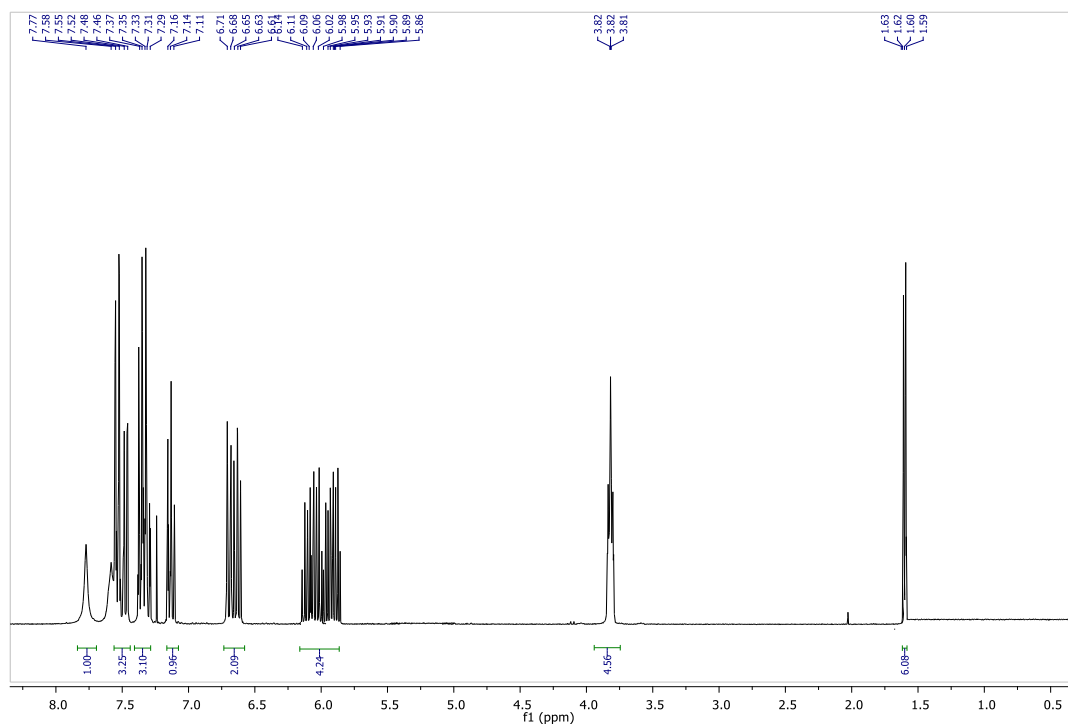
Espectro 9: Espectro de IR de la 2-(N,N-di-prop-2-enilamino)-N-fenilbenzamida



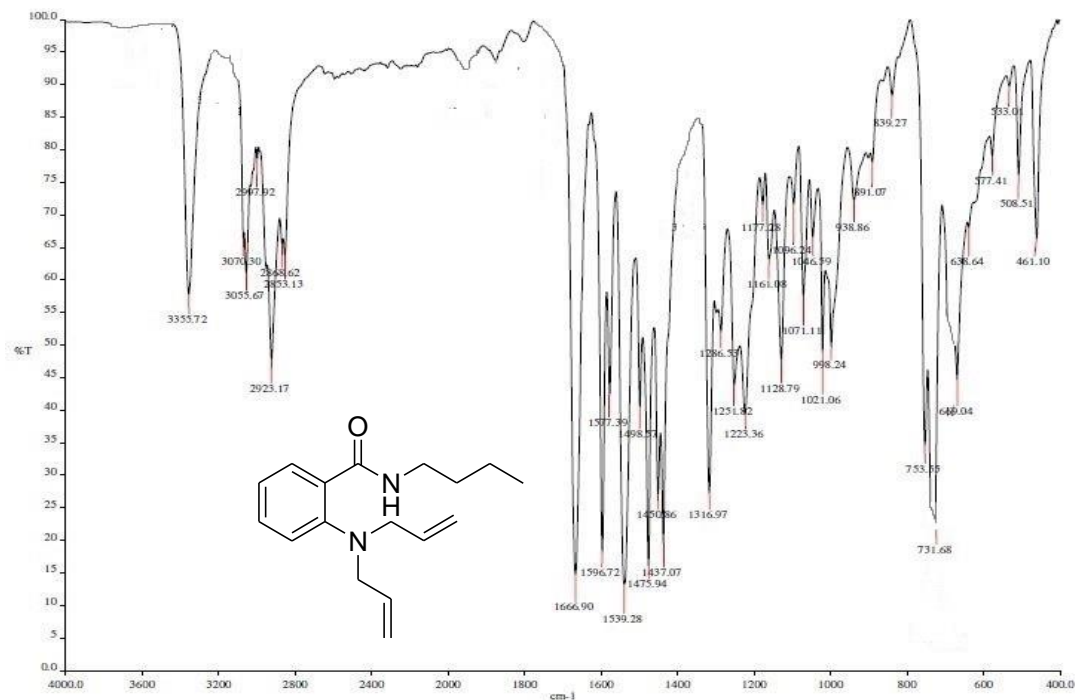
Espectro 10: Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la 2-(N,N-di-prop-2-enilamino)-N-fenilbenzamida



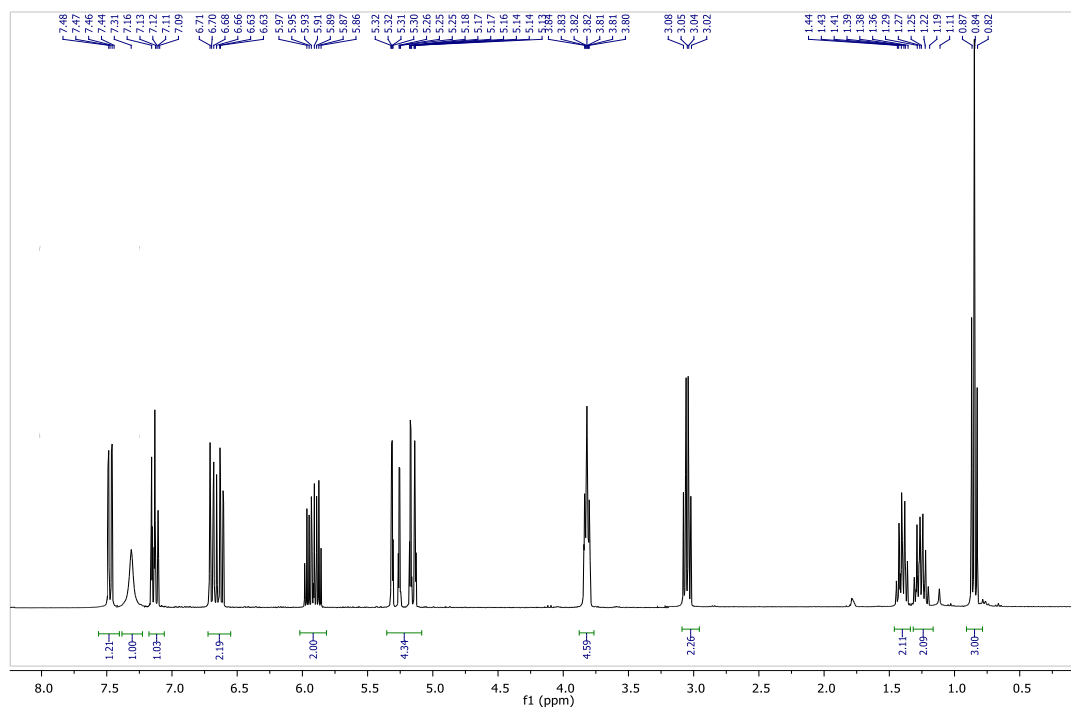
Espectro 11: Espectro de IR de la 2-(N,N-di-but-2-enilamino)-N-fenilbenzamida



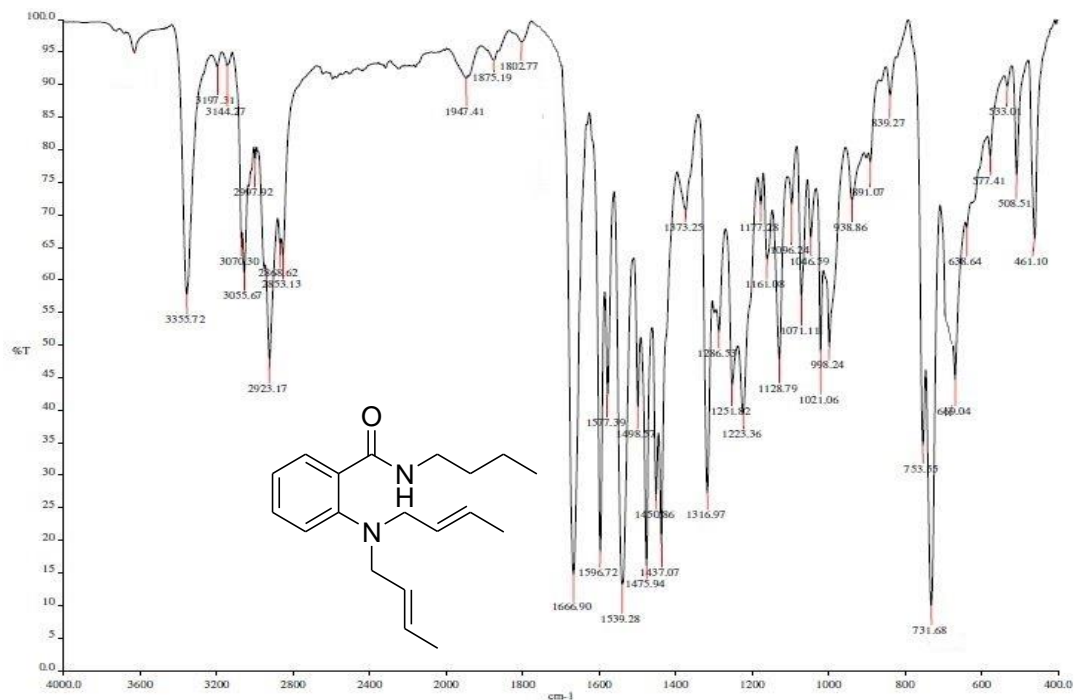
Espectro 12: Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la 2-(N,N-di-but-2-enilamino)-N-fenilbenzamida



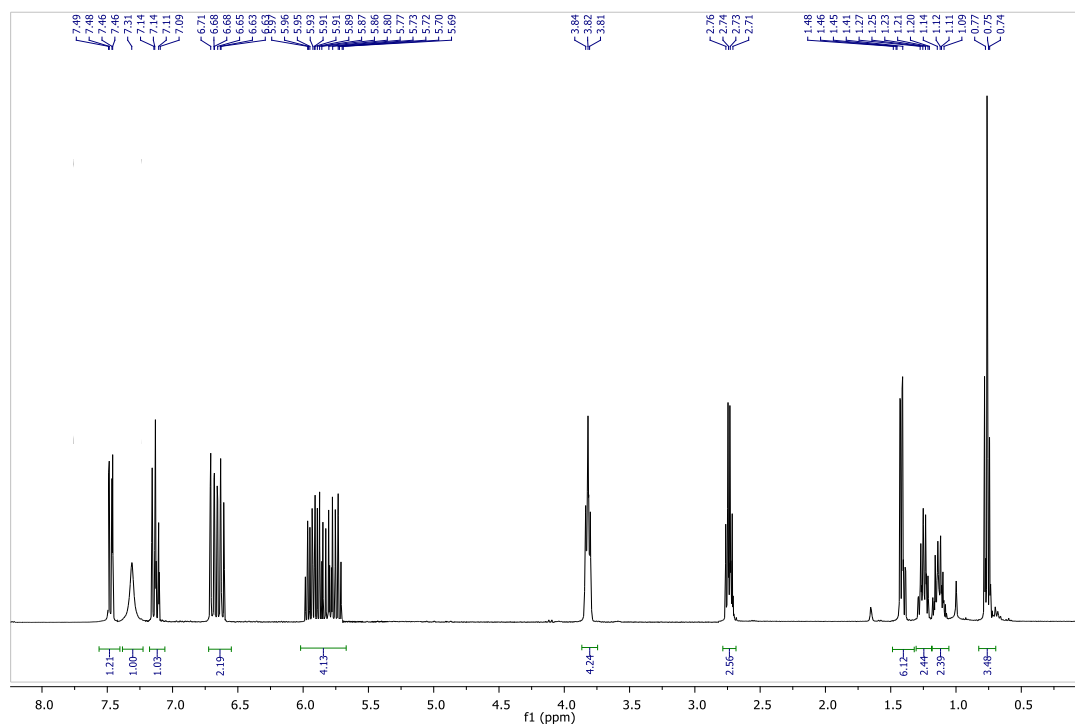
Espectro 13: Espectro de IR de la 2-(N,N-di-prop-2-enilamino)-N-butylbenzamida



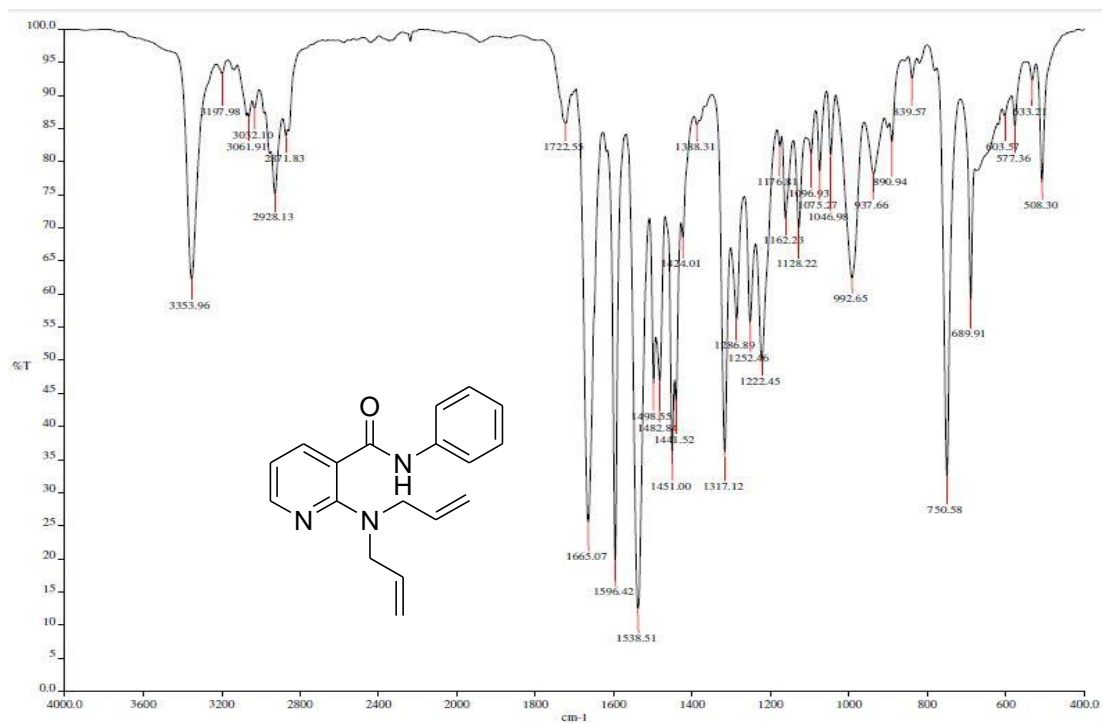
Espectro 14: Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la 2-(N,N-di-prop-2-enilamino)-N-butylbenzamida



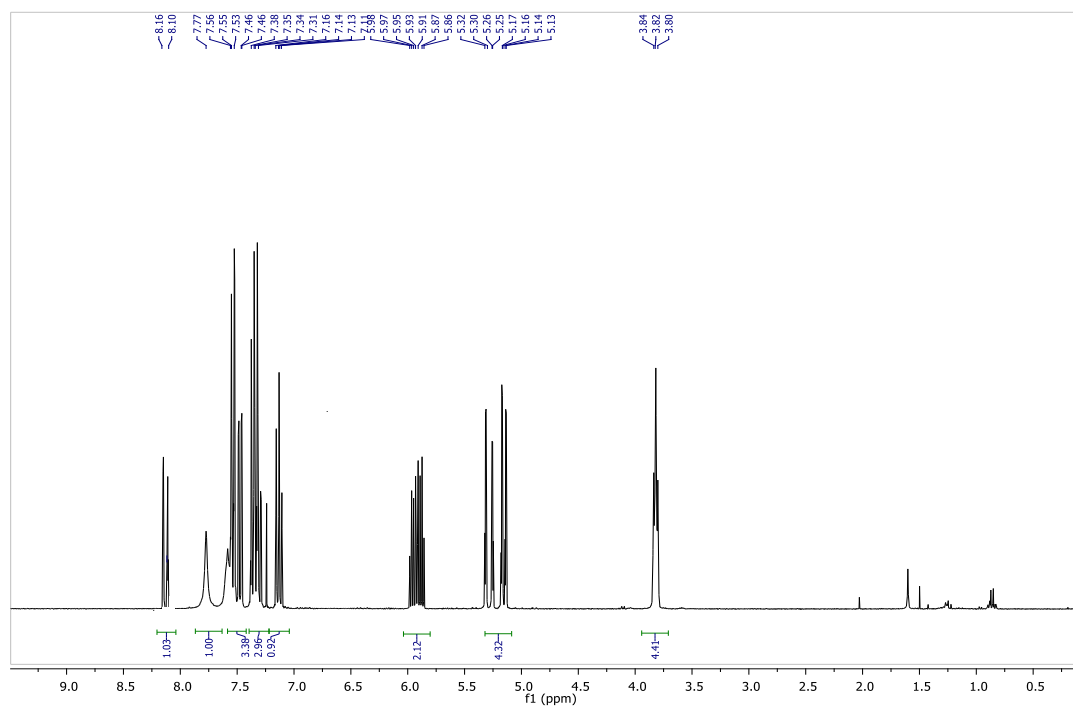
Espectro 15: Espectro de IR de la 2-(N,N-di-but-2-enilamino)-N-butylbenzamida



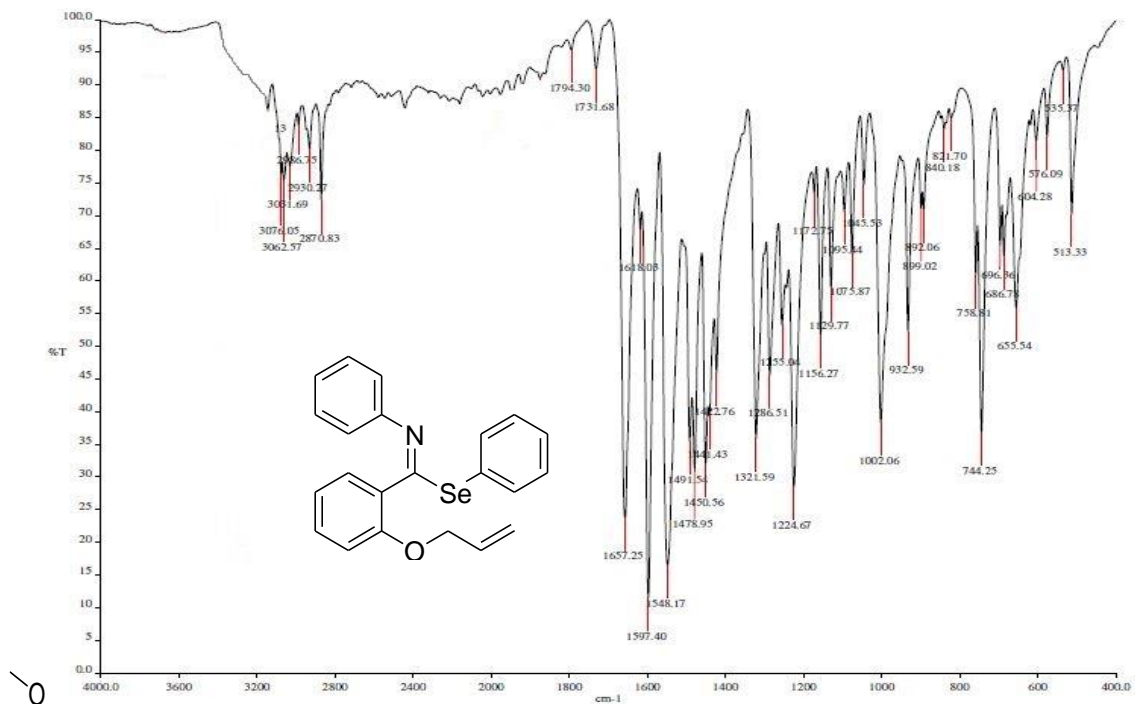
Espectro 16: Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la 2-(N,N-di-but-2-enilamino)-N-butylbenzamida



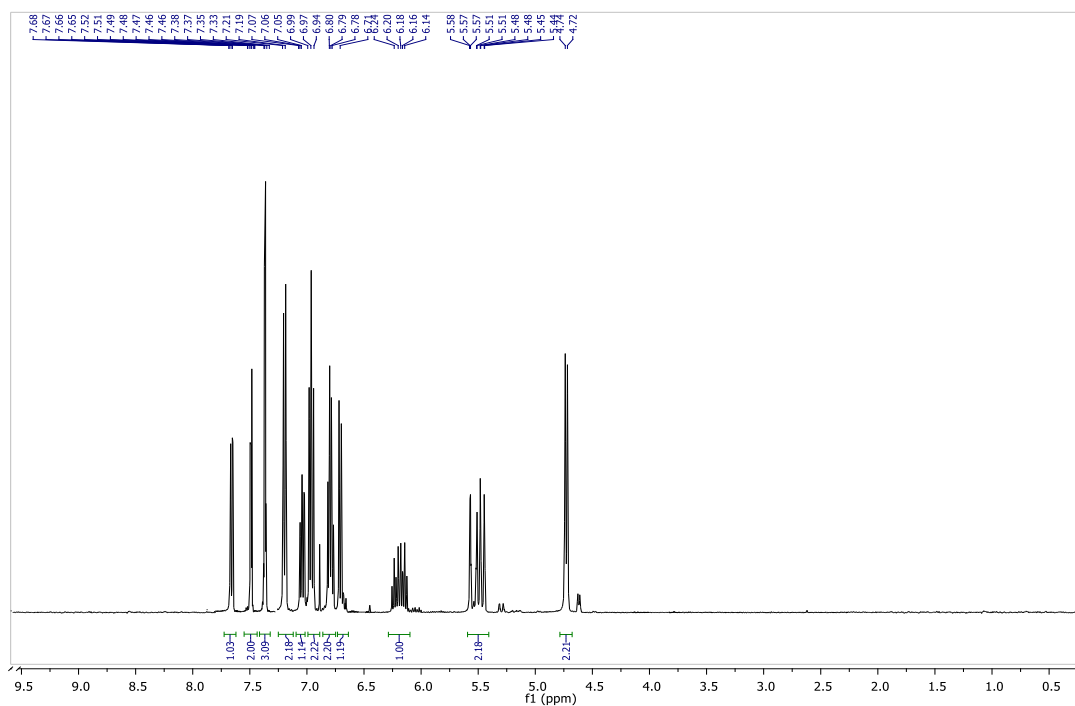
Espectro 17: Espectro de IR de la 2-(N,N-di-prop-2-enilamino)-N-fenilnicotinamida



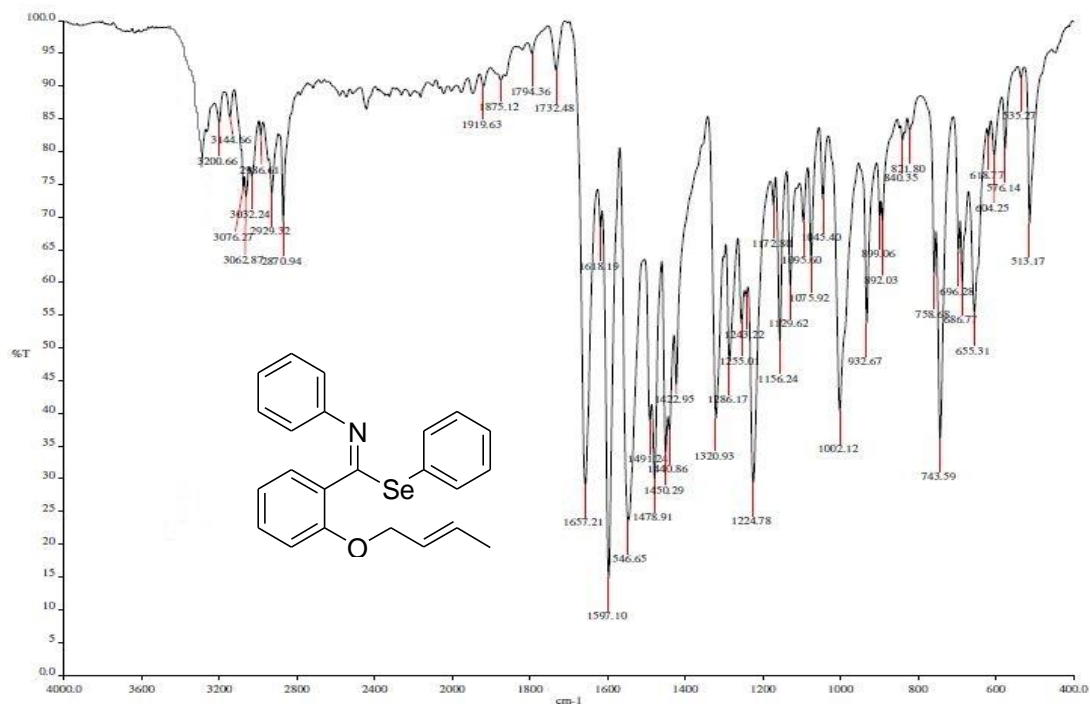
Espectro 18: Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la 2-(N,N-di-prop-2-enilamino)-N-fenilnicotinamida



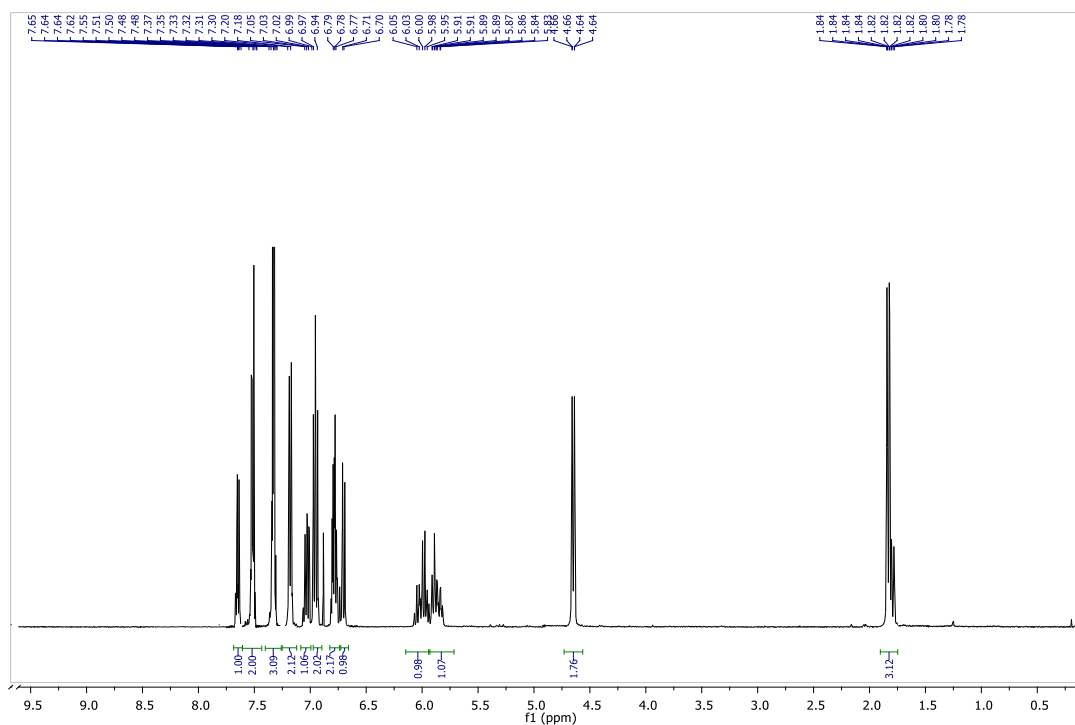
Espectro 19: Espectro de IR del 2-(prop-2-eniloxi)-N-fenilbenzoimidato de fenilselenio



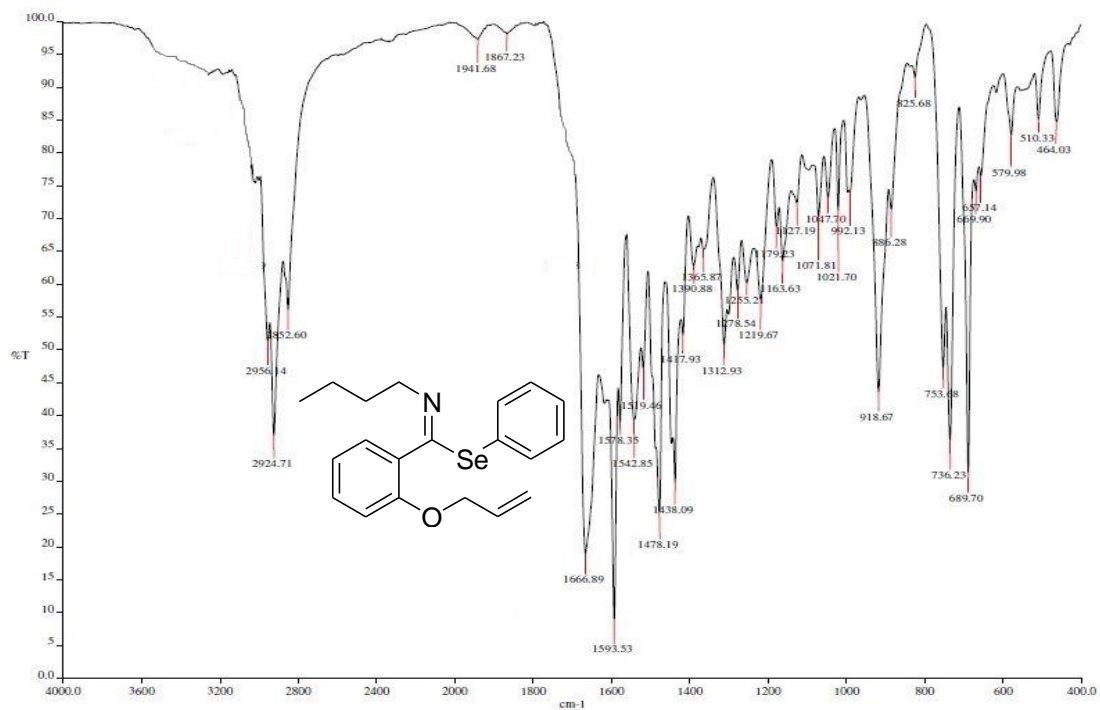
Espectro 20: Espectro de RMN <sup>1</sup>H del IR de 2-(prop-2-eniloxi)-N-fenilbenzoimidato de fenilselenio



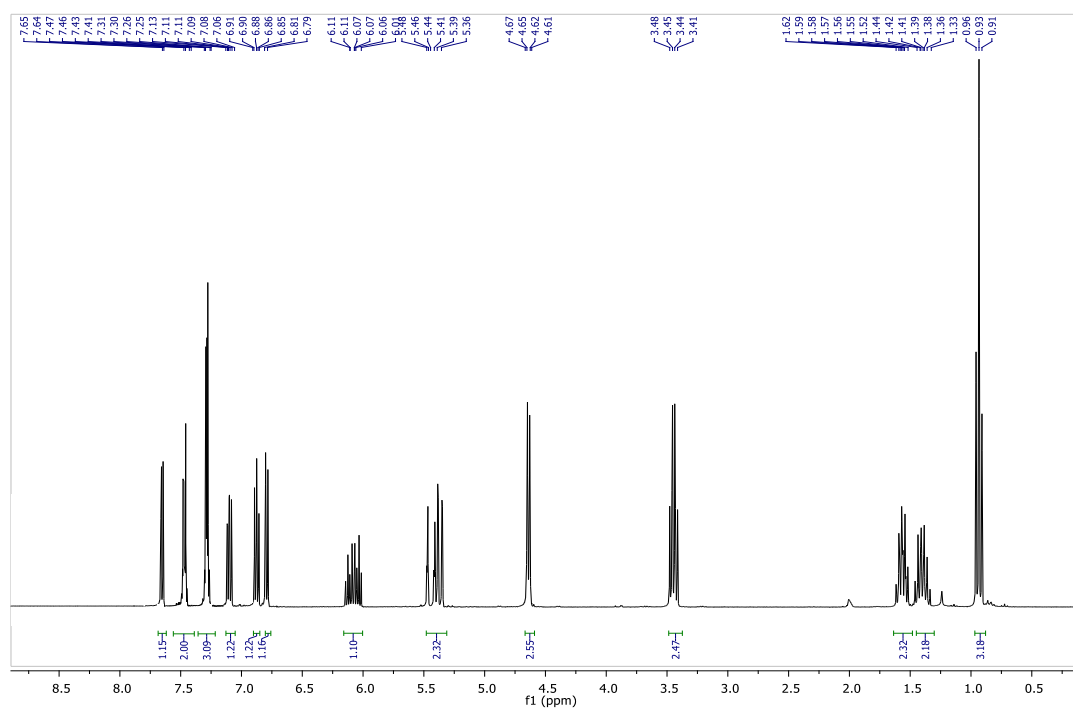
Espectro 21: Espectro de IR del 2-(but-2-eniloxy)-N-fenilbenzimidato de fenilselenio



Espectro 22: Espectro de RMN <sup>1</sup>H del 2-(but-2-eniloxy)-N-fenilbenzimidato de fenilselenio

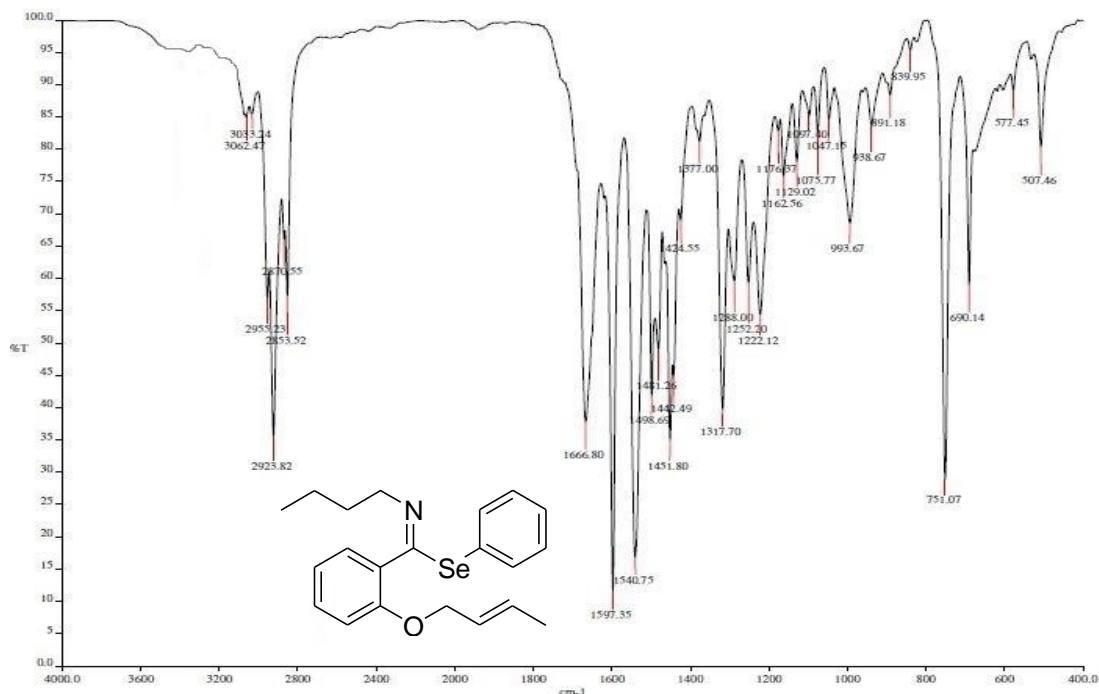


Espectro 23: Espectro de IR del 2-(prop-2-eniloxi)-N-butilbenzoimidato de fenilselenio

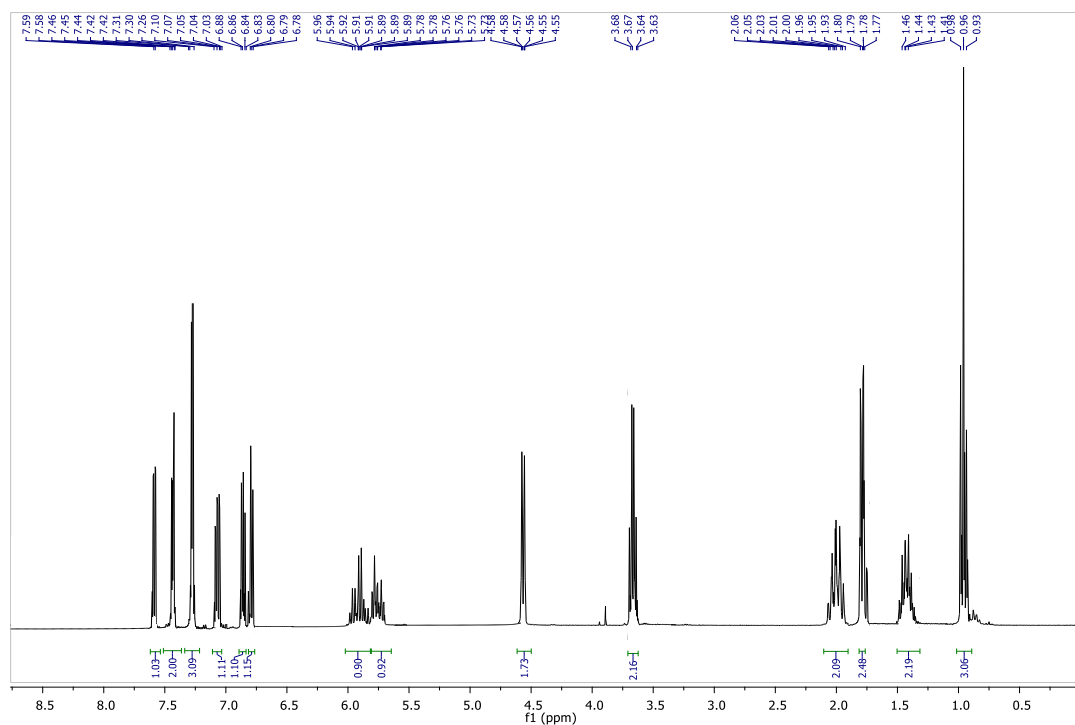


Espectro 24: Espectro de RMN <sup>1</sup>H del 2-(prop-2-eniloxi)-N-butilbenzoimidato de fenilselenio

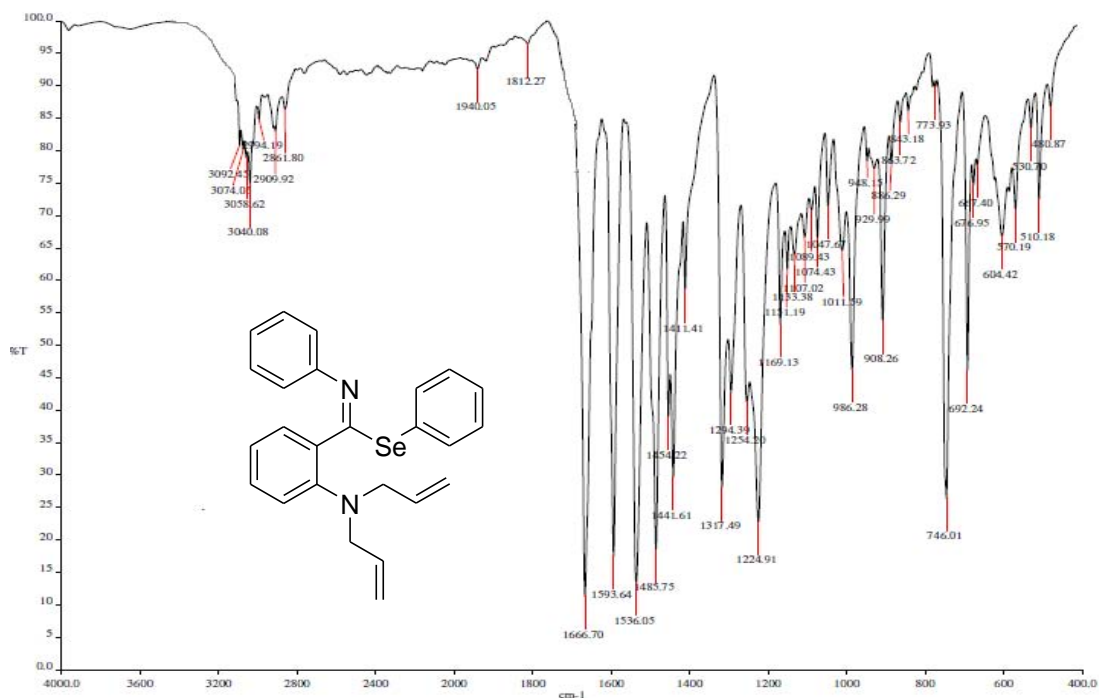




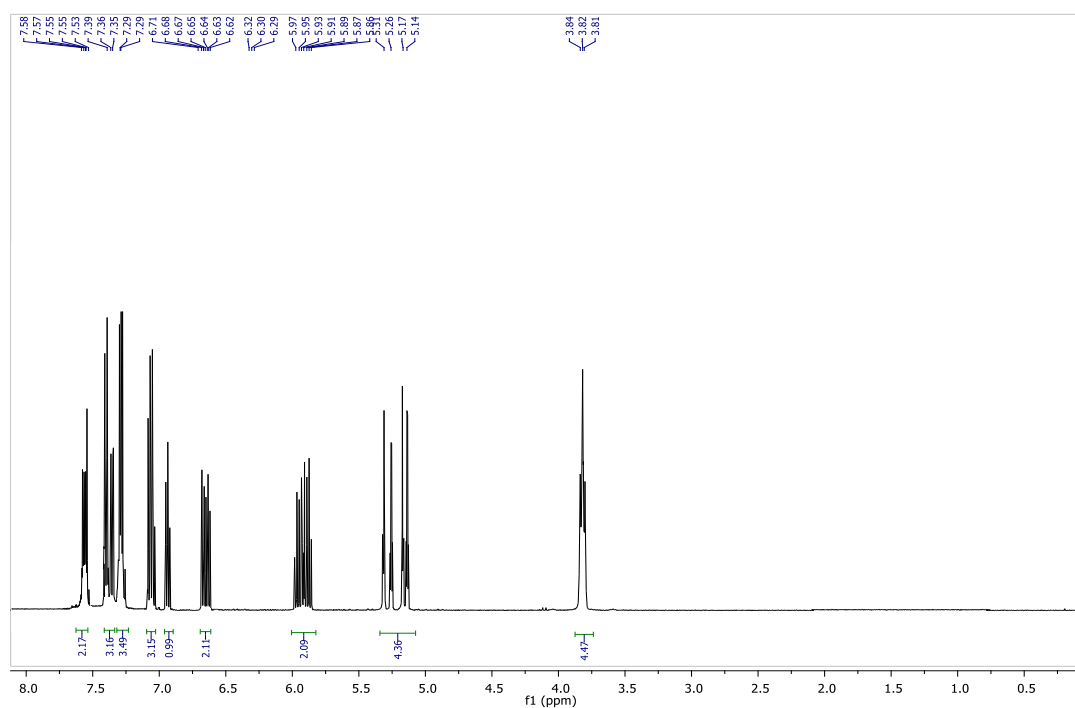
Espectro 25: Espectro de IR del 2-(but-2-eniloxy)-N-butilbenzimidato de fenilselenio



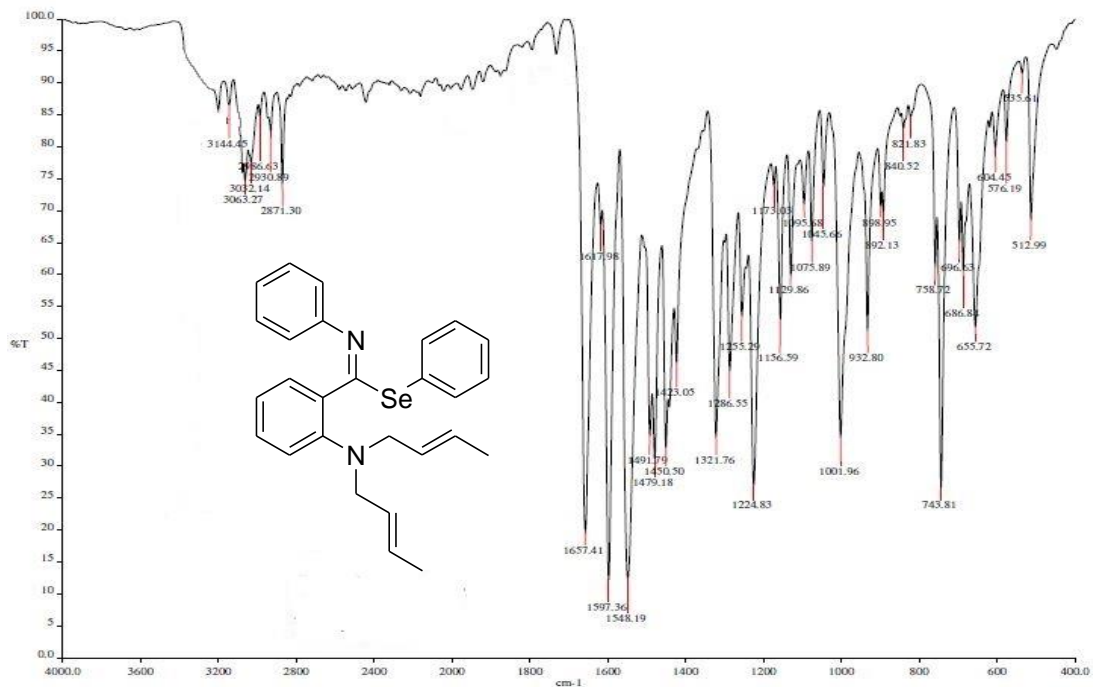
Espectro 26: Espectro de RMN <sup>1</sup>H del 2-(but-2-eniloxy)-N-butilbenzimidato de fenilselenio



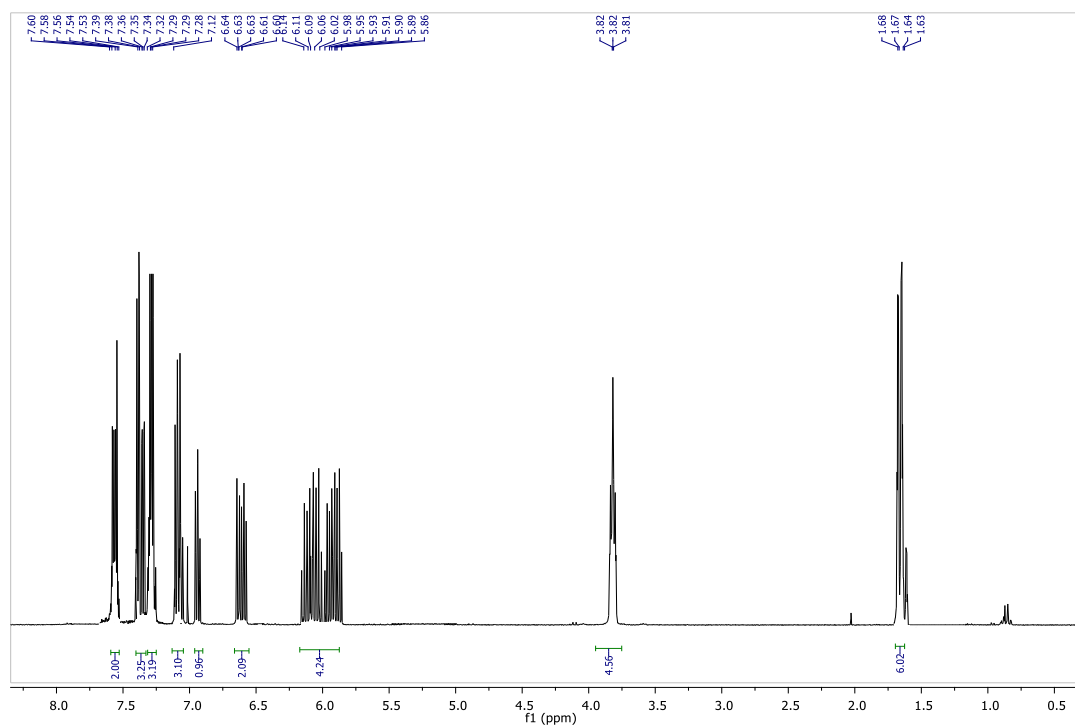
Espectro 27: Espectro de IR del 2-(N,N-di-prop-2-enilamino)-N-fenilbenzimidato de fenilselenio



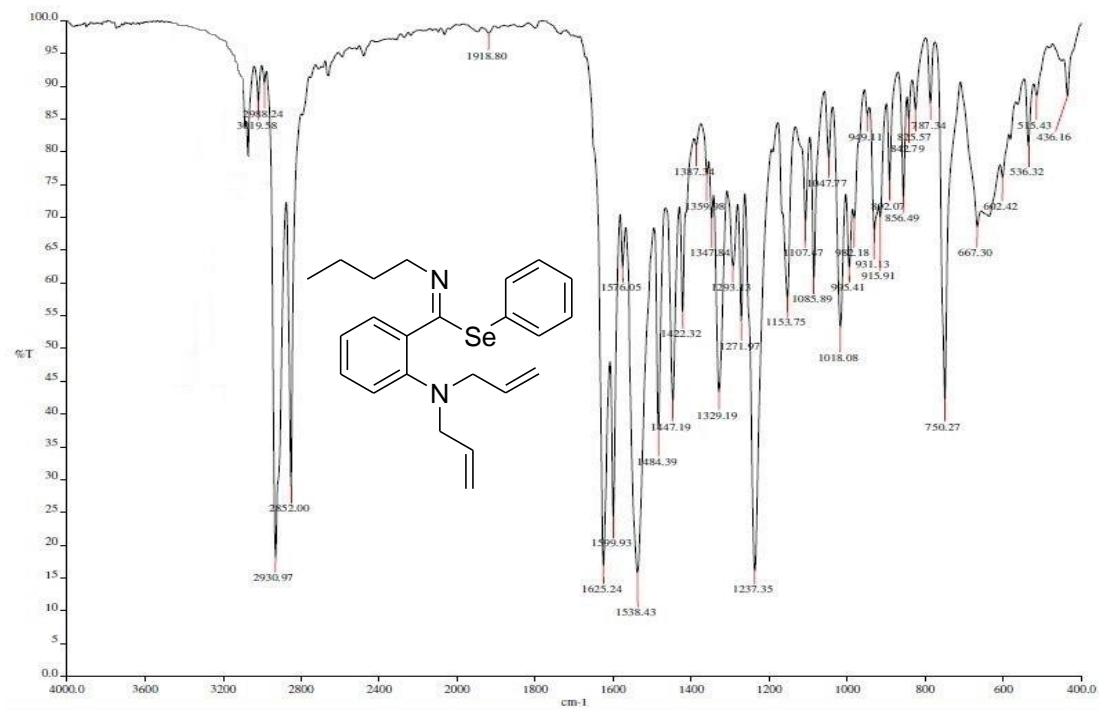
Espectro 28: Espectro de RMN <sup>1</sup>H del 2-(N,N-di-prop-2-enilamino)-N-fenilbenzimidato de fenilselenio



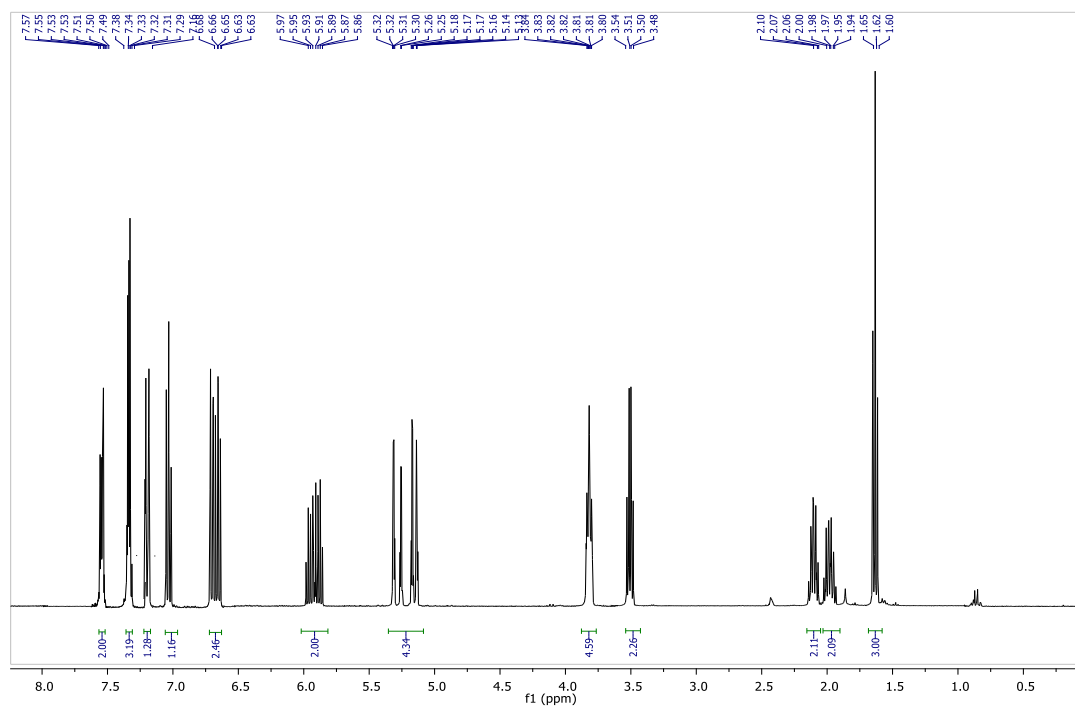
Espectro 29: Espectro de IR del 2-(N,N-di-but-2-enilamino)-N-fenilbenzimidato de fenilselenio



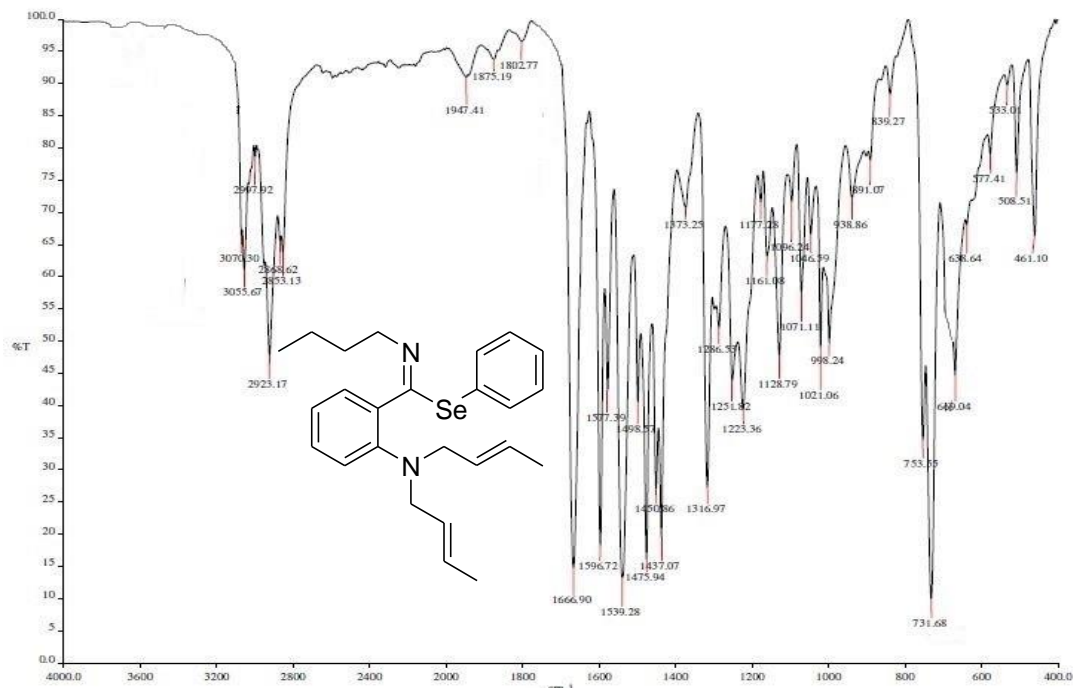
Espectro 30: Espectro de RMN <sup>1</sup>H del 2-(N,N-di-but-2-enilamino)-N-fenilbenzimidato de fenilselenio



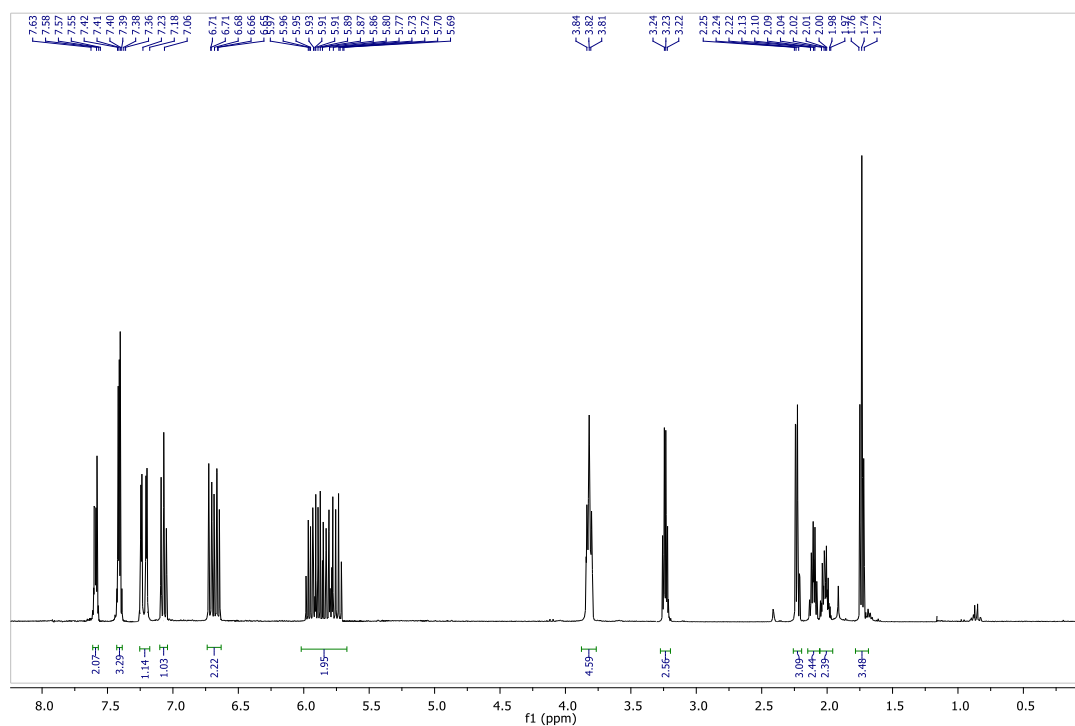
Espectro 31: Espectro de IR del 2-(N,N-di-prop-2-enilamino)-N-butylbenzimidato de fenilselenio



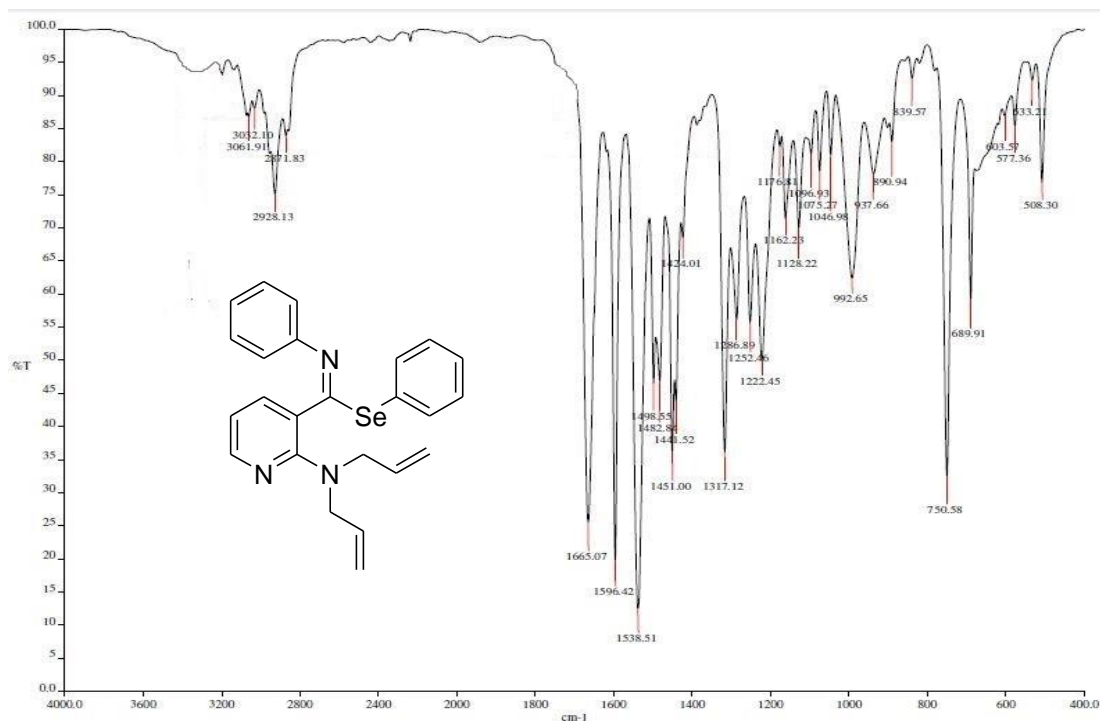
Espectro 32: Espectro de RMN <sup>1</sup>H del 2-(N,N-di-prop-2-enilamino)-N-butylbenzimidato de fenilselenio



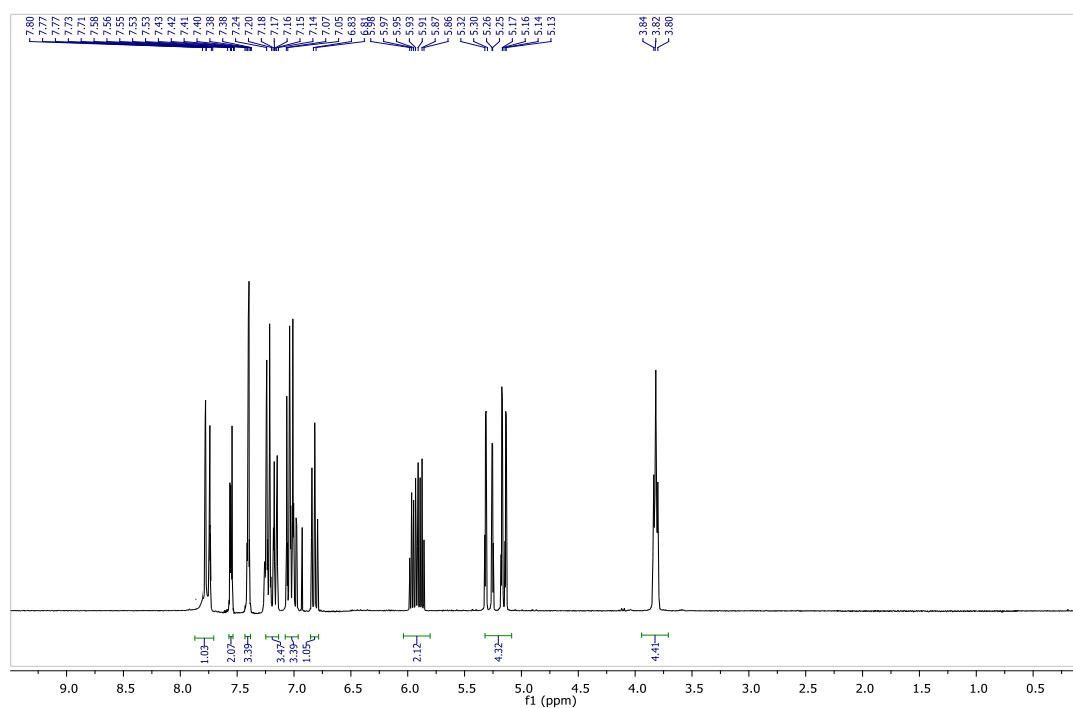
Espectro 33: Espectro de IR del 2-(N,N-di-but-2-enilamino)-N-butylbenzimidato de fenilselenio



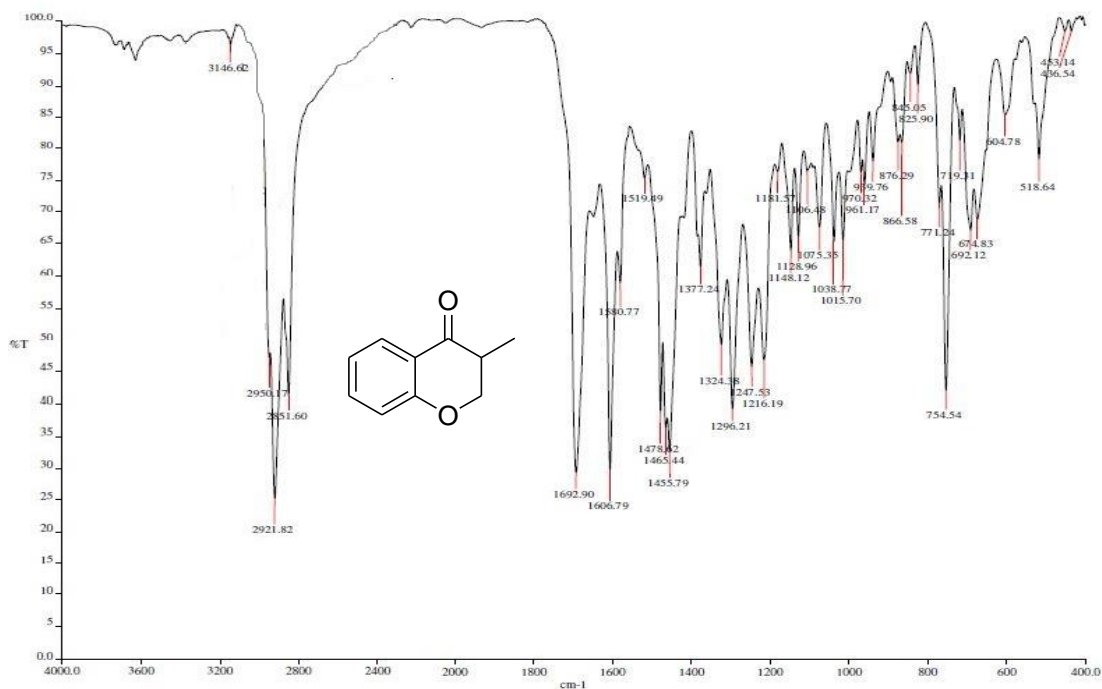
Espectro 34: Espectro de RMN <sup>1</sup>H del 2-(N,N-di-but-2-enilamino)-N-butylbenzimidato de fenilselenio



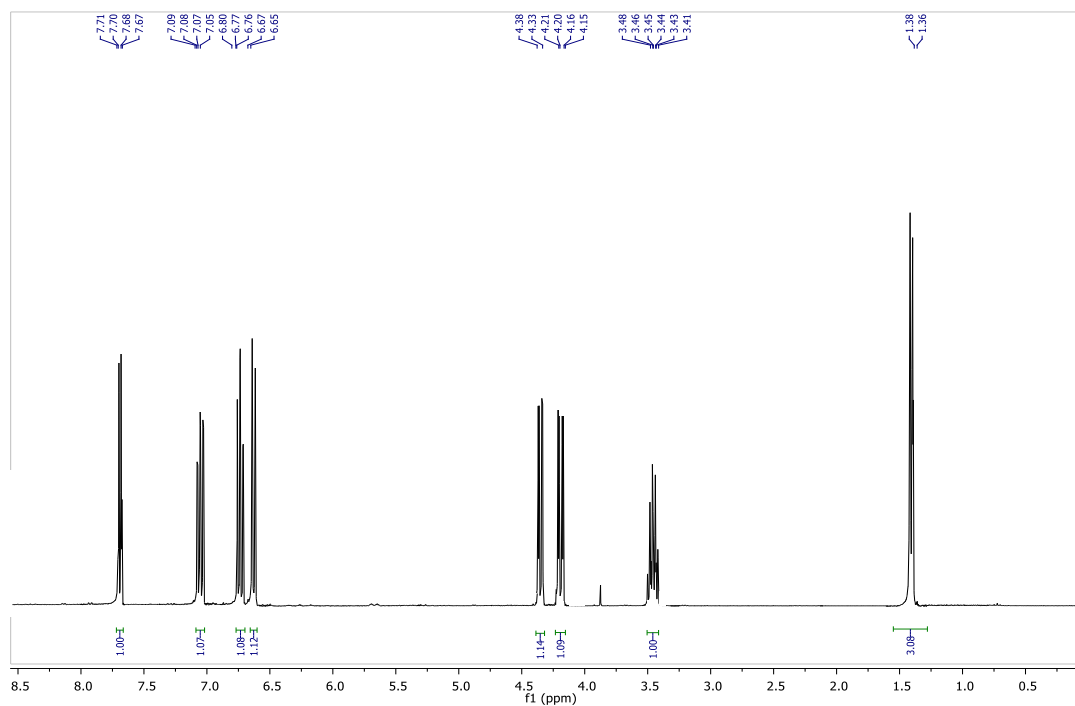
Espectro 35: Espectro de IR del 2-(N,N-di-prop-2-enilamino)-N-fenilnicotinbenzoimidato de fenilselenio



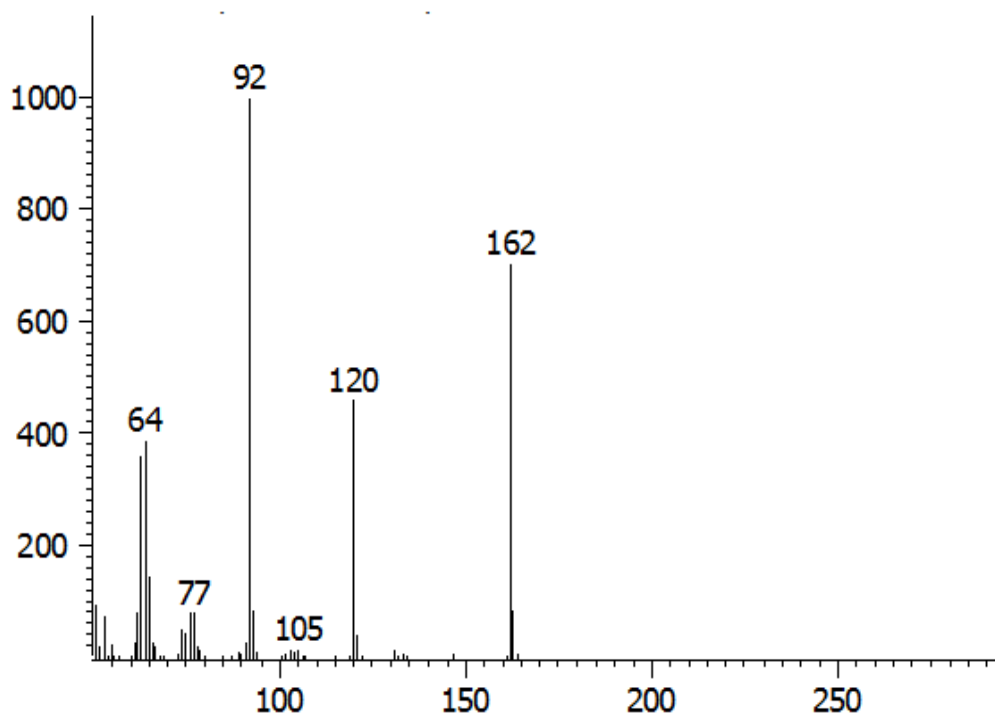
Espectro 36: Espectro de RMN <sup>1</sup>H del 2-(N,N-di-prop-2-enilamino)-N-fenilnicotinbenzoimidato de fenilselenio



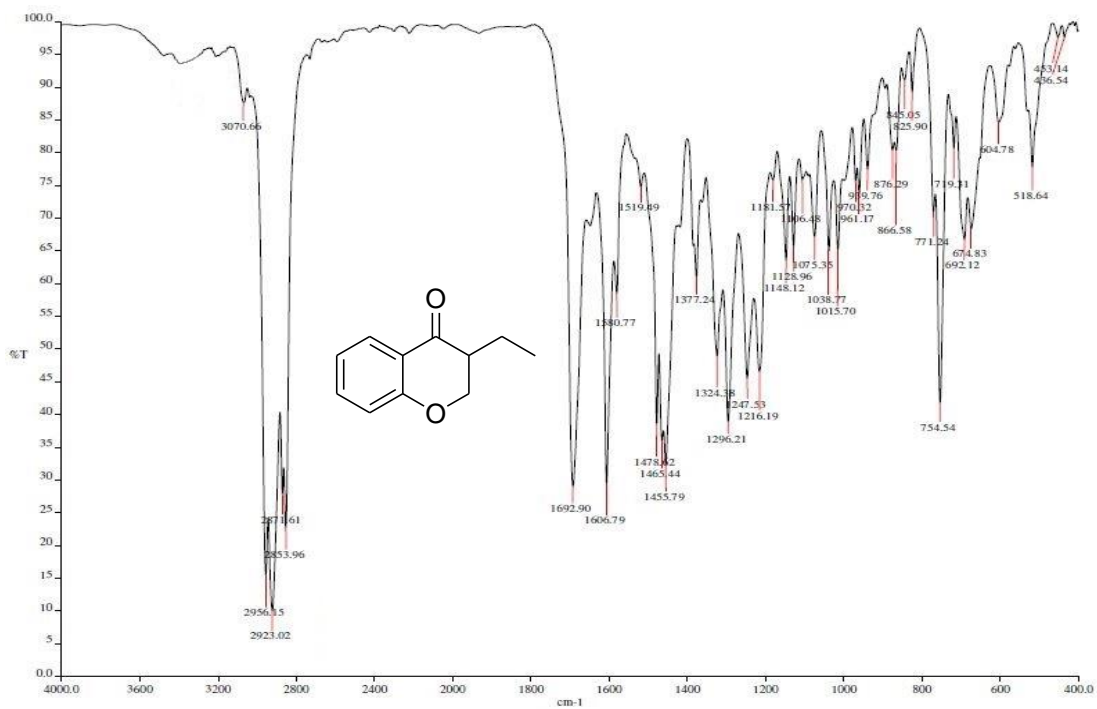
Espectro 37: Espectro de IR de la 3-metil-2,3-dihidro-4-cromanona



Espectro 38: Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la 3-metil-2,3-dihidro-4-cromanona

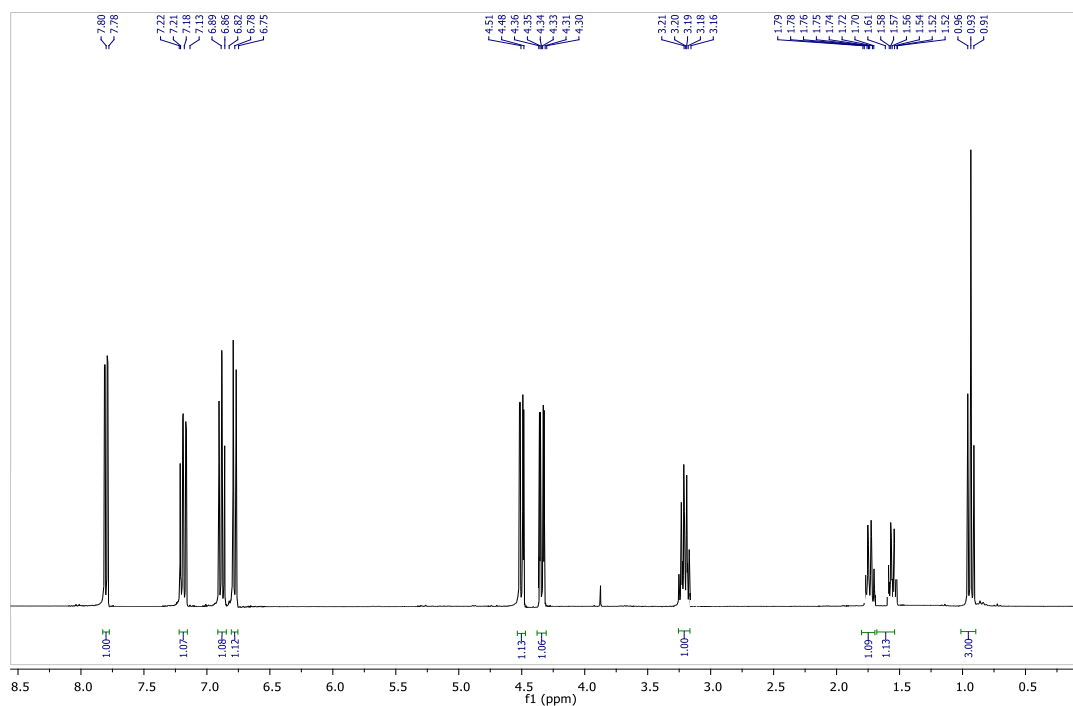


Espectro 39: Espectro de masas de la 3-metil-2,3-dihidro-4-cromanona

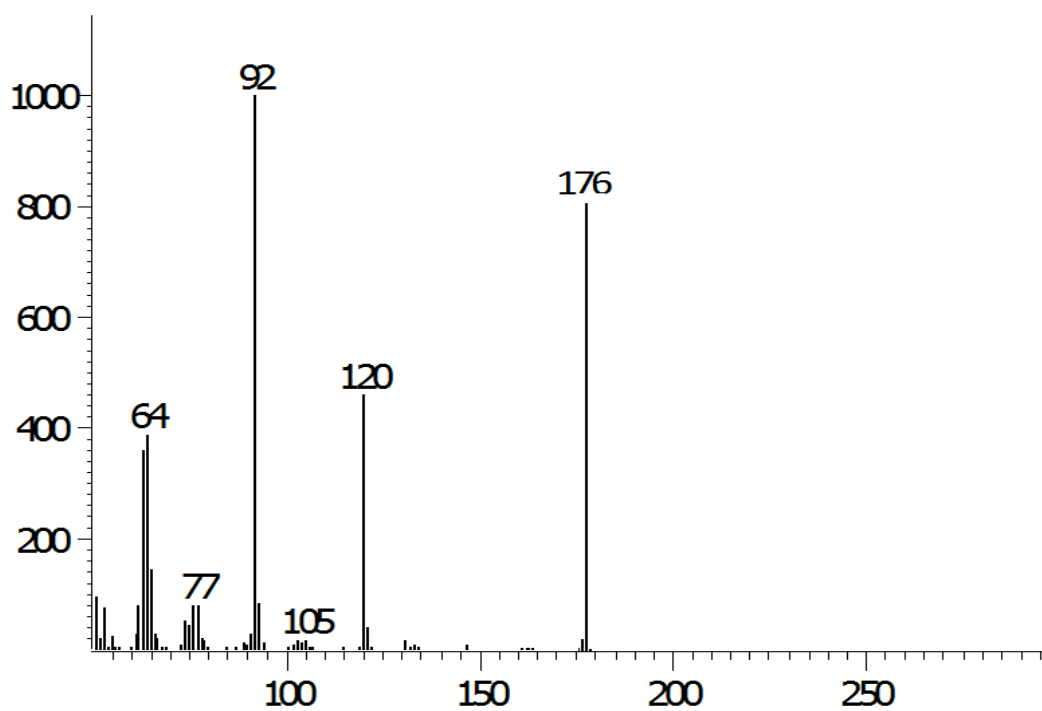


Espectro 40: Espectro de IR de la 3-etil-2,3-dihidro-4-cromanona

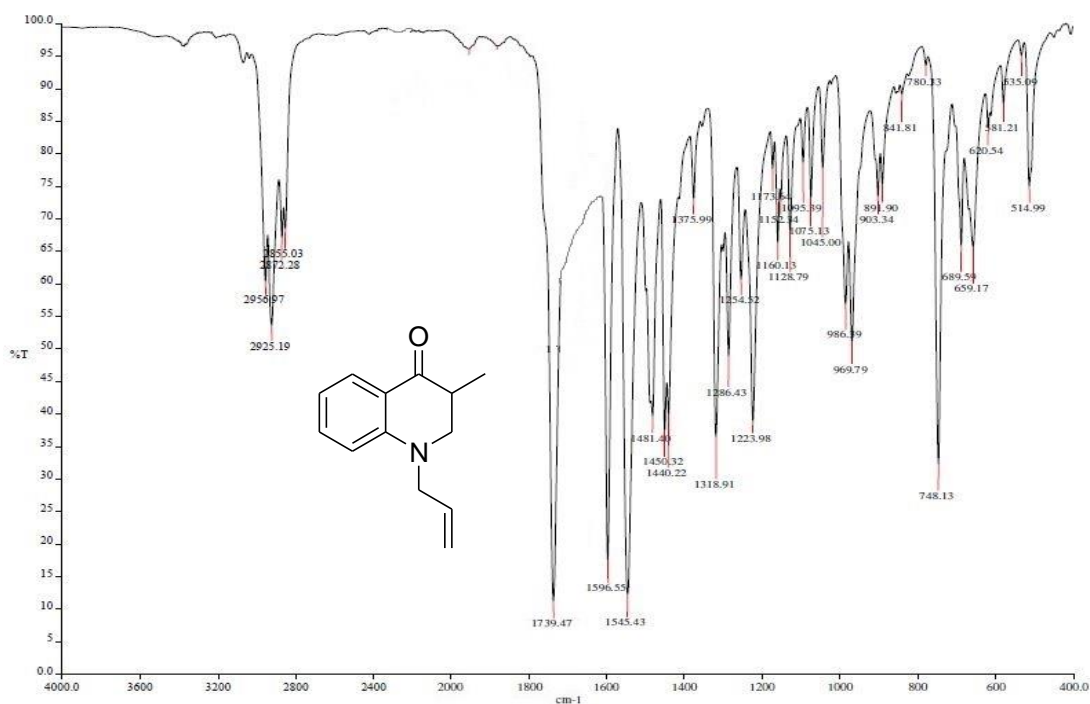




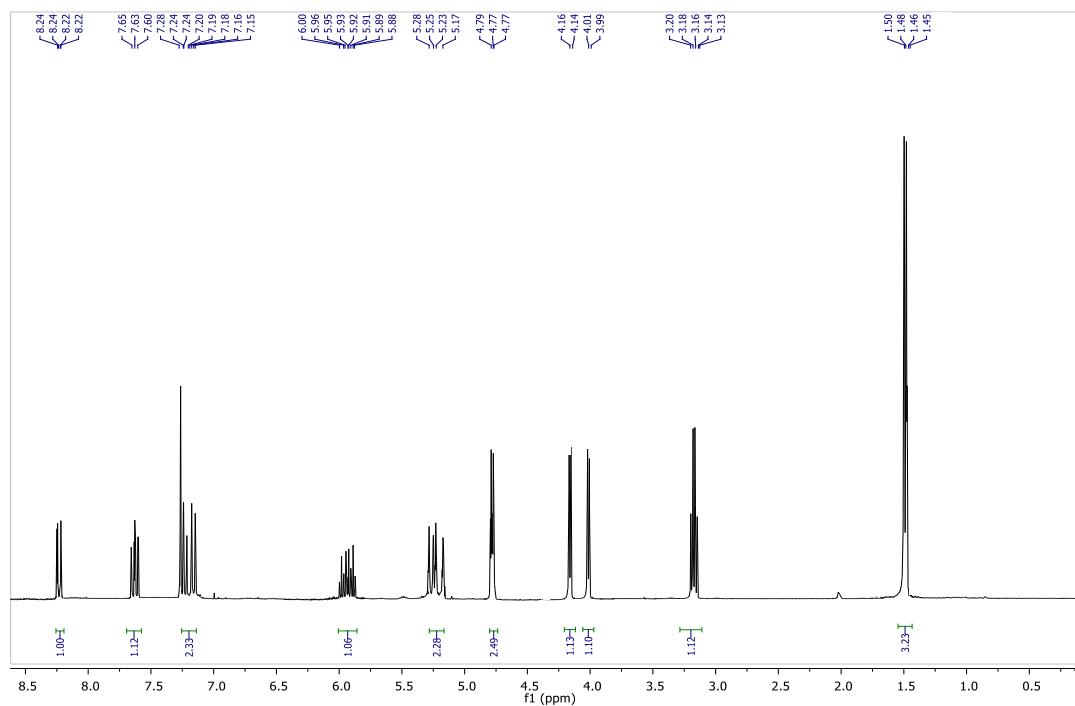
Espectro 41: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 3-etil-2,3-dihidro-4-cromanona



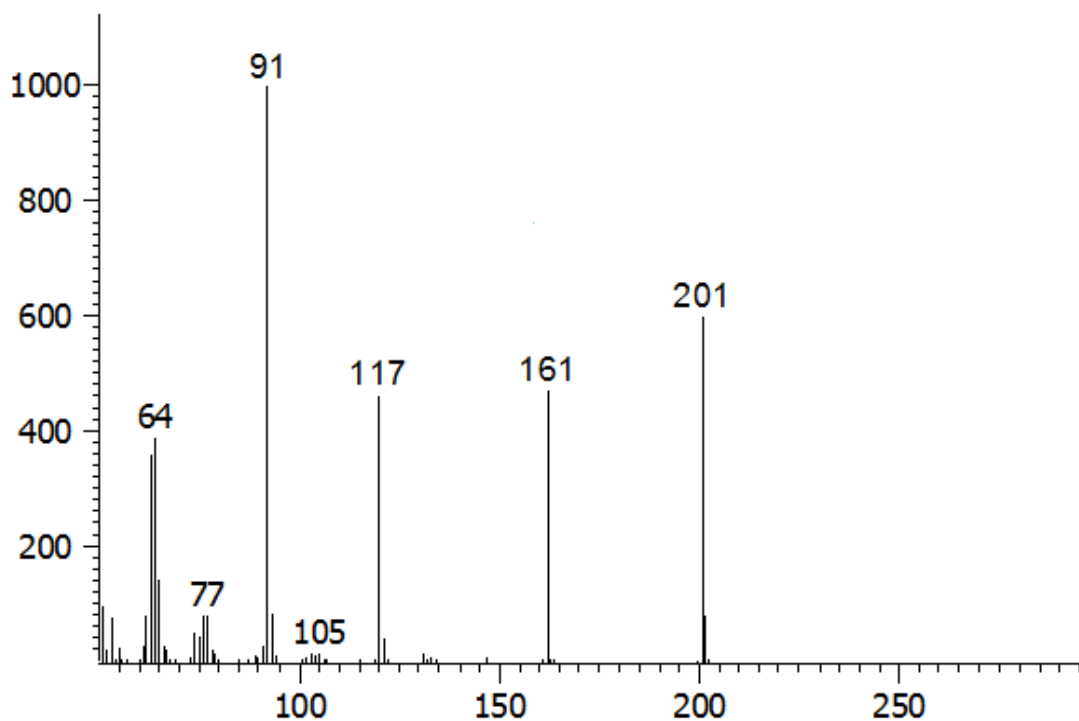
Espectro 42: Espectro de masas de la 3-etil-2,3-dihidro-4-cromanona



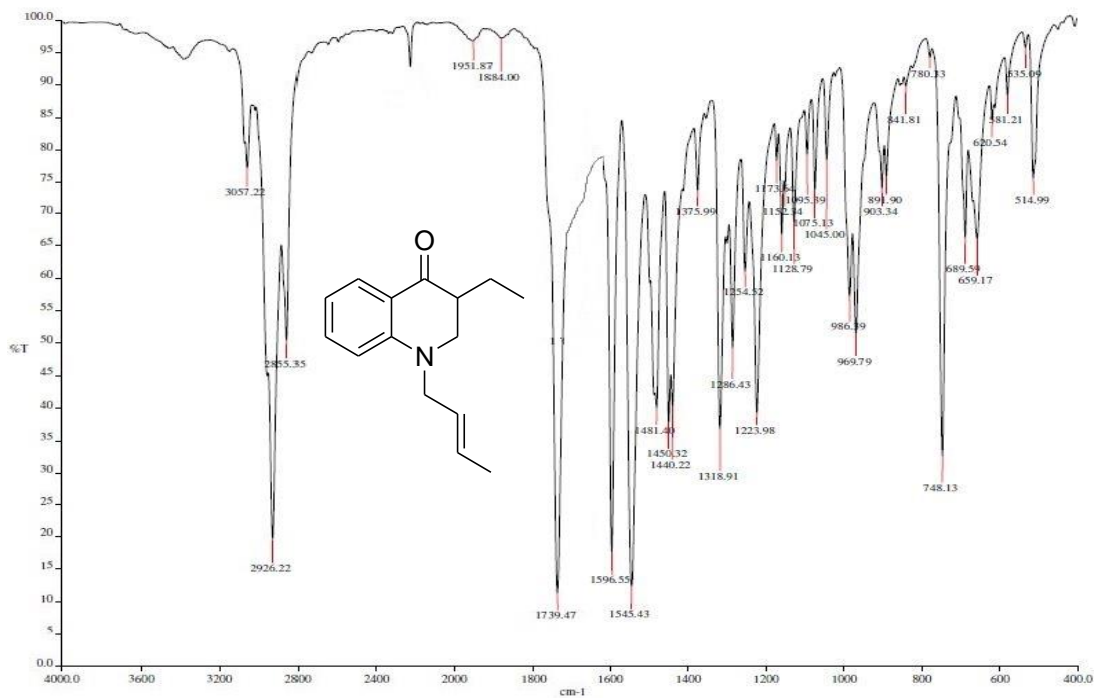
Espectro 43: Espectro de IR de la 2,3-dihidro-3-metil-N-(prop-2-enil)-4-quinolona



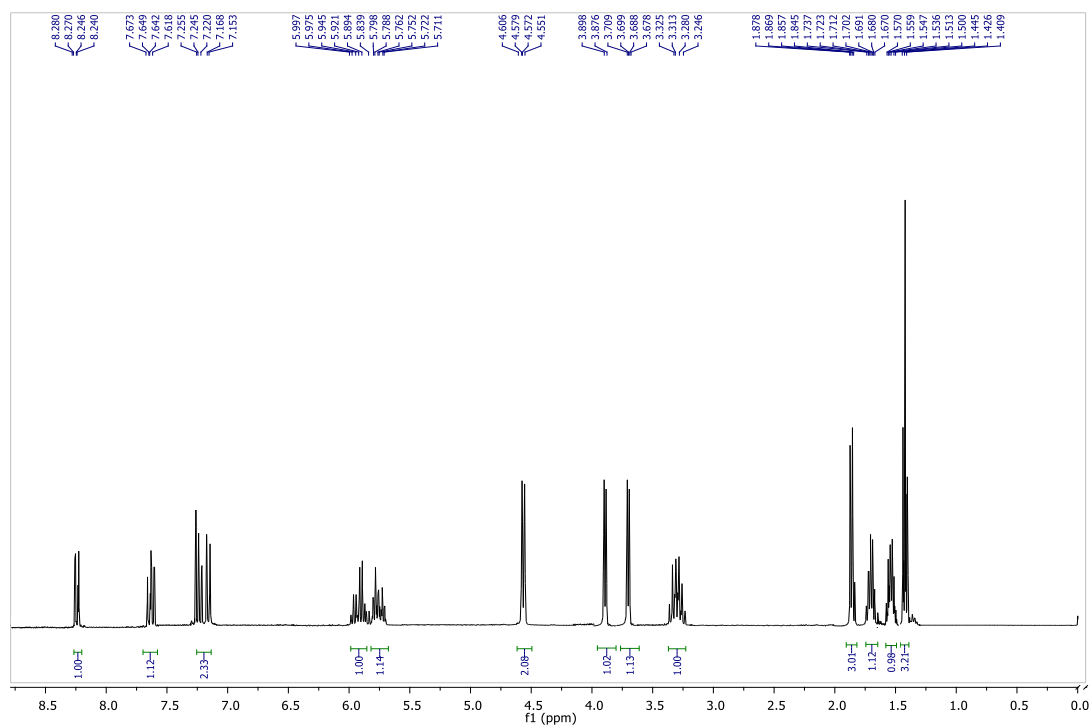
Espectro 44: Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la 2,3-dihidro-3-metil-N-(prop-2-enil)-4-quinolona



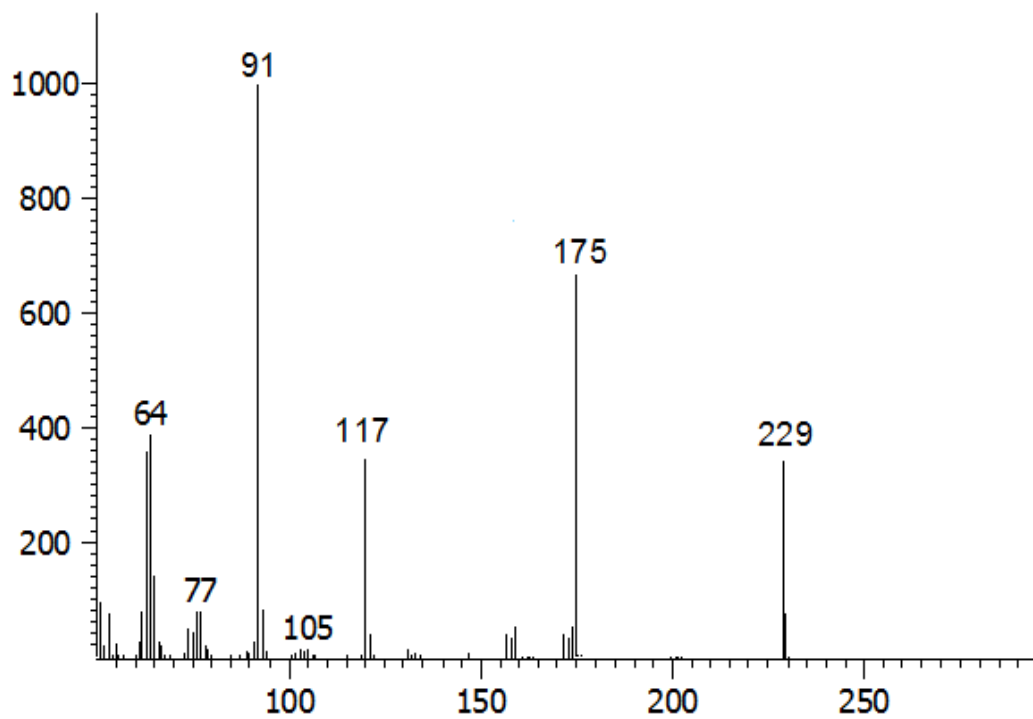
Espectro 45: Espectro de masas de la 2,3-dihidro-3-metil-N-(prop-2-enil)-4-quinolona



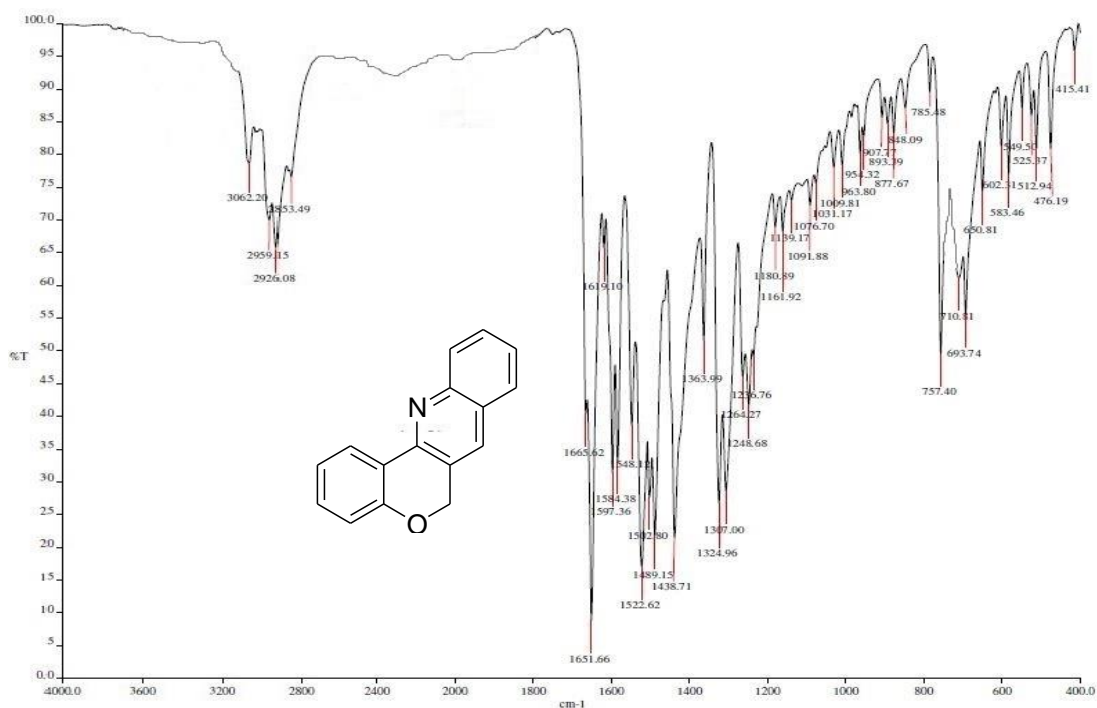
Espectro 46: Espectro de IR de la 2,3-dihidro-3-etil-N-(but-2-enil)-4-quinolona



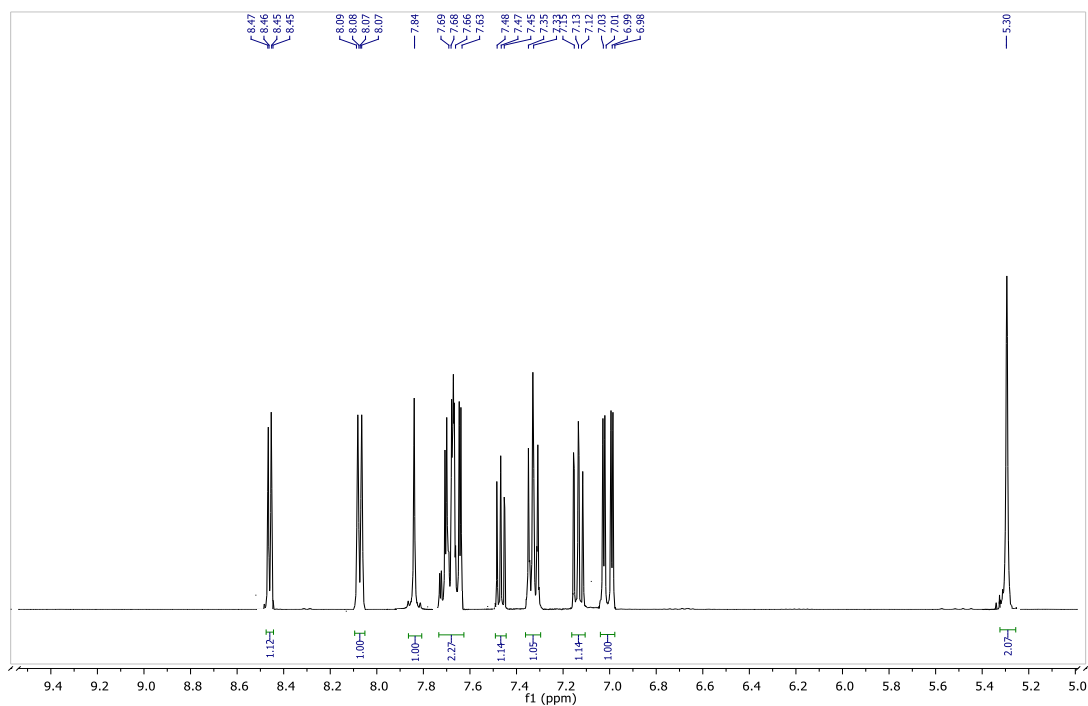
Espectro 47: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 2,3-dihidro-3-etil-N-(but-2-enil)-4-quinolona



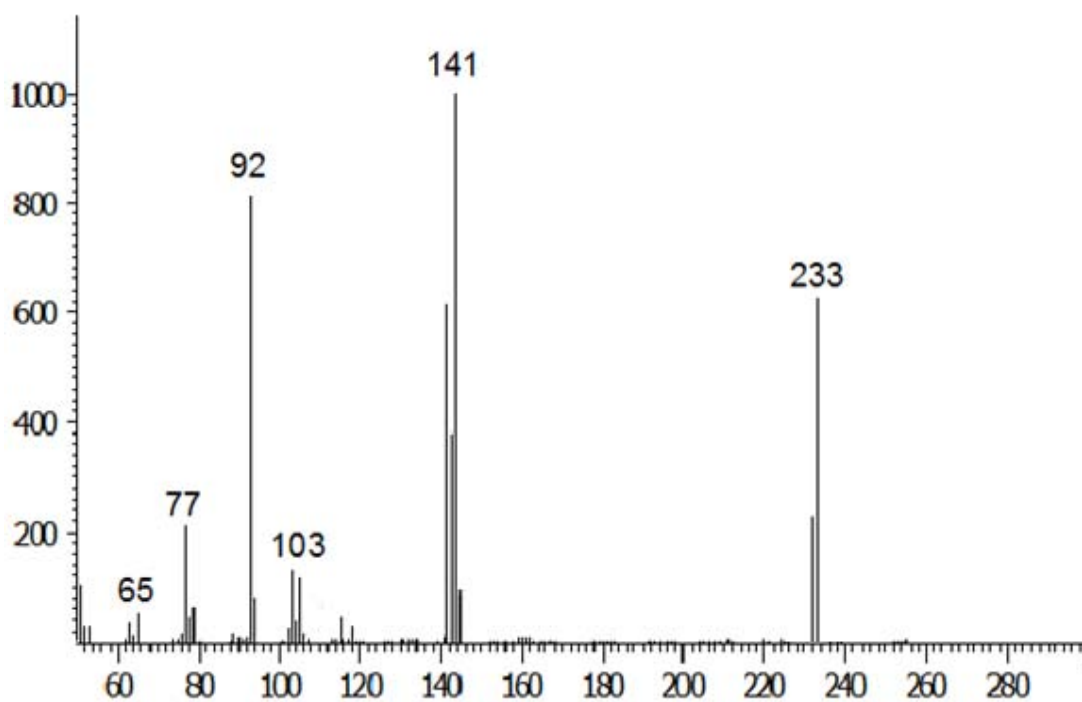
Espectro 48: Espectro de masas de la 2,3-dihidro-3-etil-N-(but-2-enil)-4-quinolona



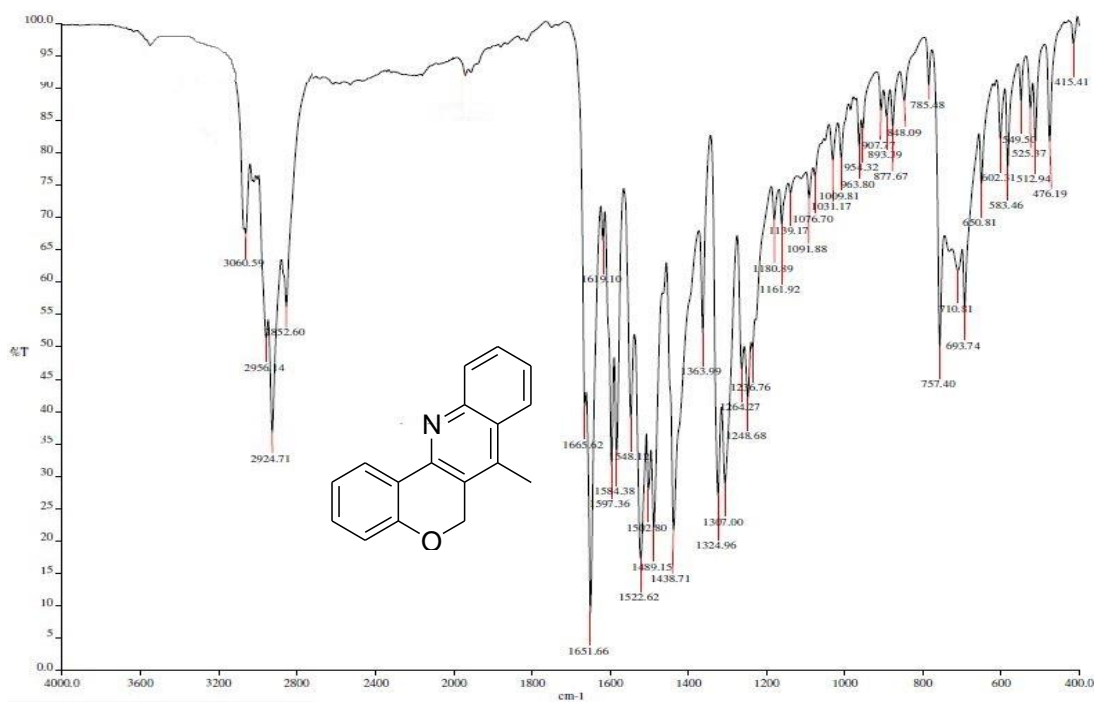
Espectro 49: Espectro de IR de la 6H-cromeno[4,3-b]quinolina



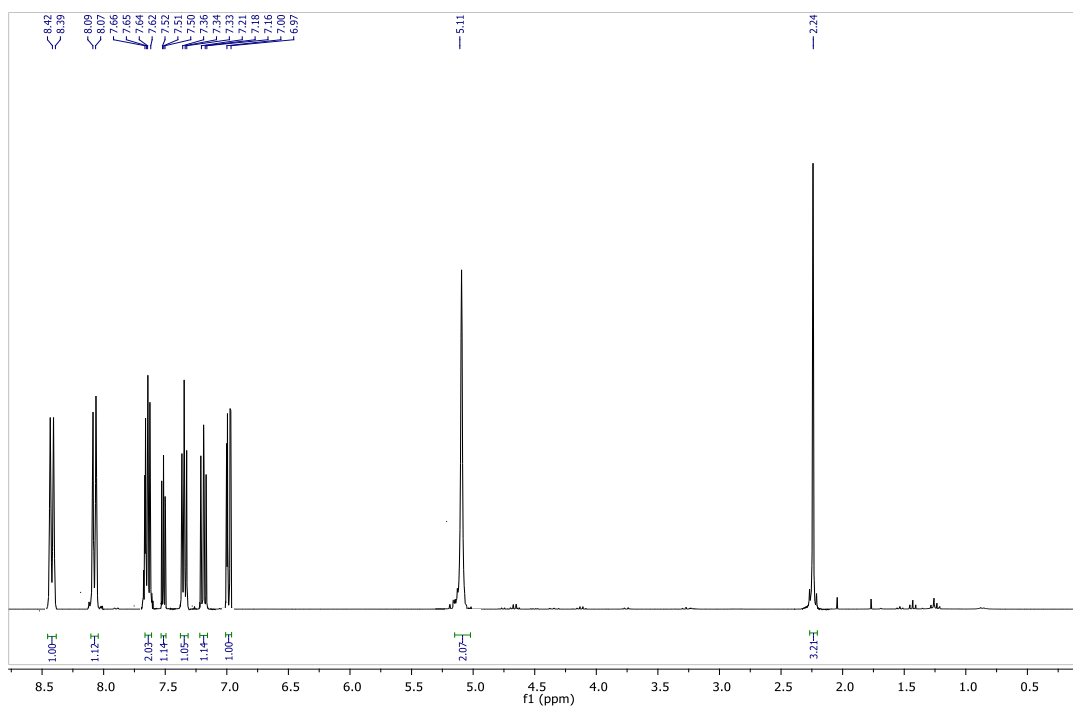
Espectro 50: Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la 6H-cromeno[4,3-b]quinolina



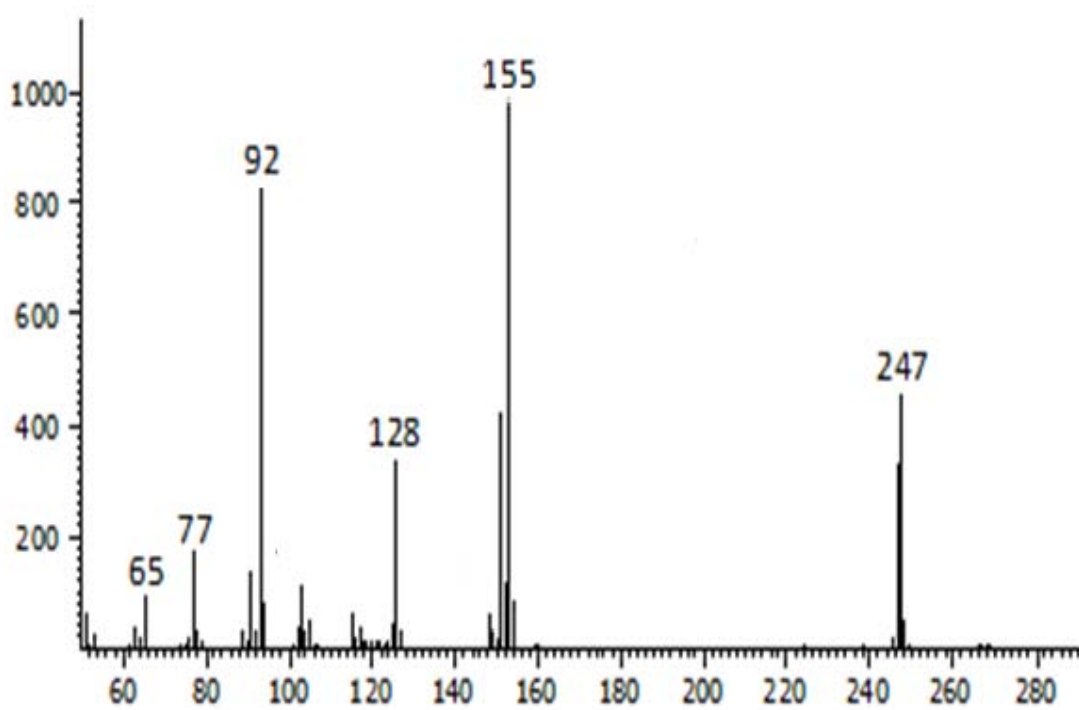
Espectro 51: Espectro de masas de la 6H-cromeno[4,3-b]quinolina



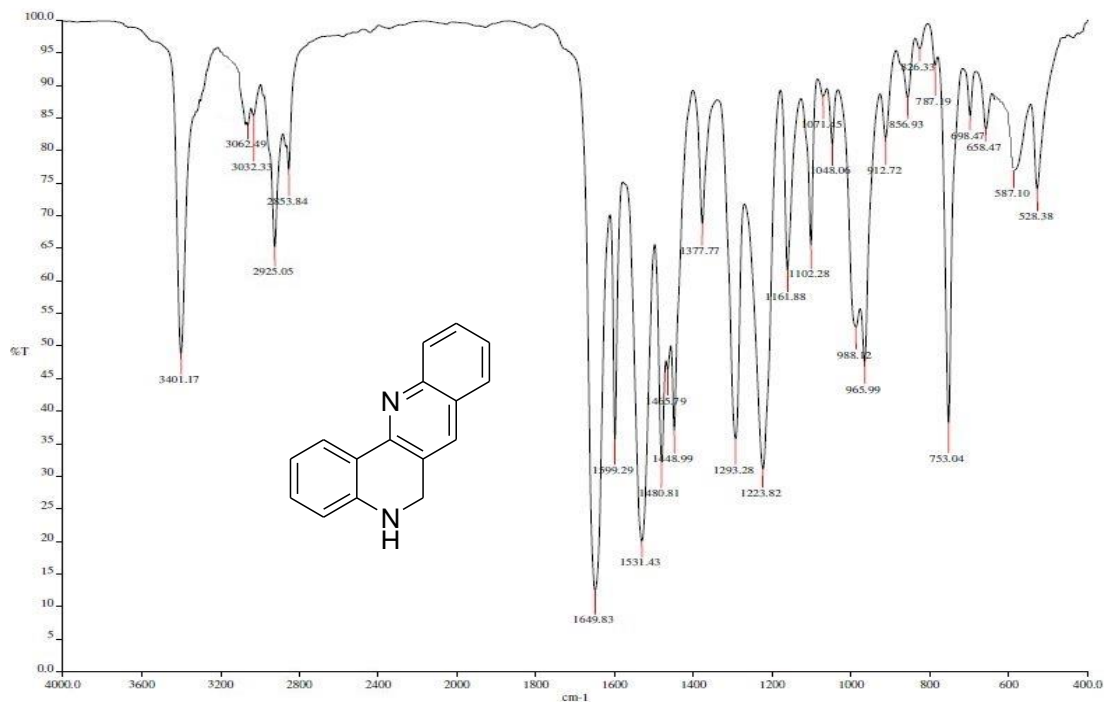
Espectro 52: Espectro de IR de la 7-metil-6H-cromeno[4,3-b]quinolina



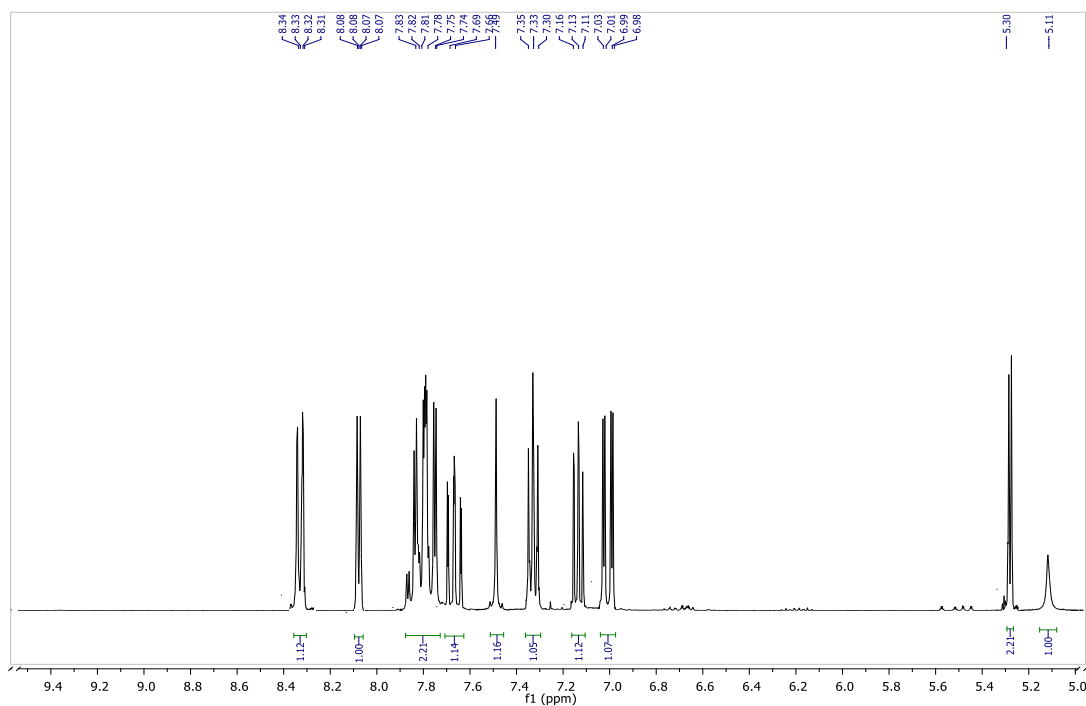
Espectro 53: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 7-metil-6H-cromeno[4,3-b]quinolina



Espectro 54: Espectro de masas de la 7-metil-6H-cromeno[4,3-b]quinolina

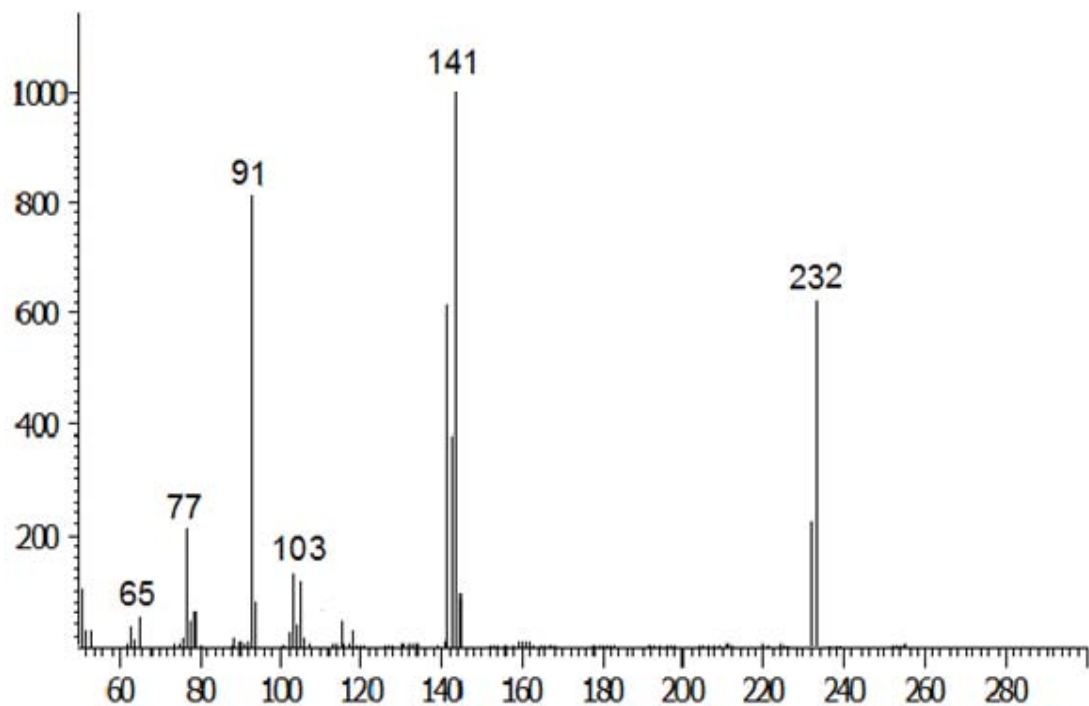


Espectro 55: Espectro de IR de la 5,6-dihidro-dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridina

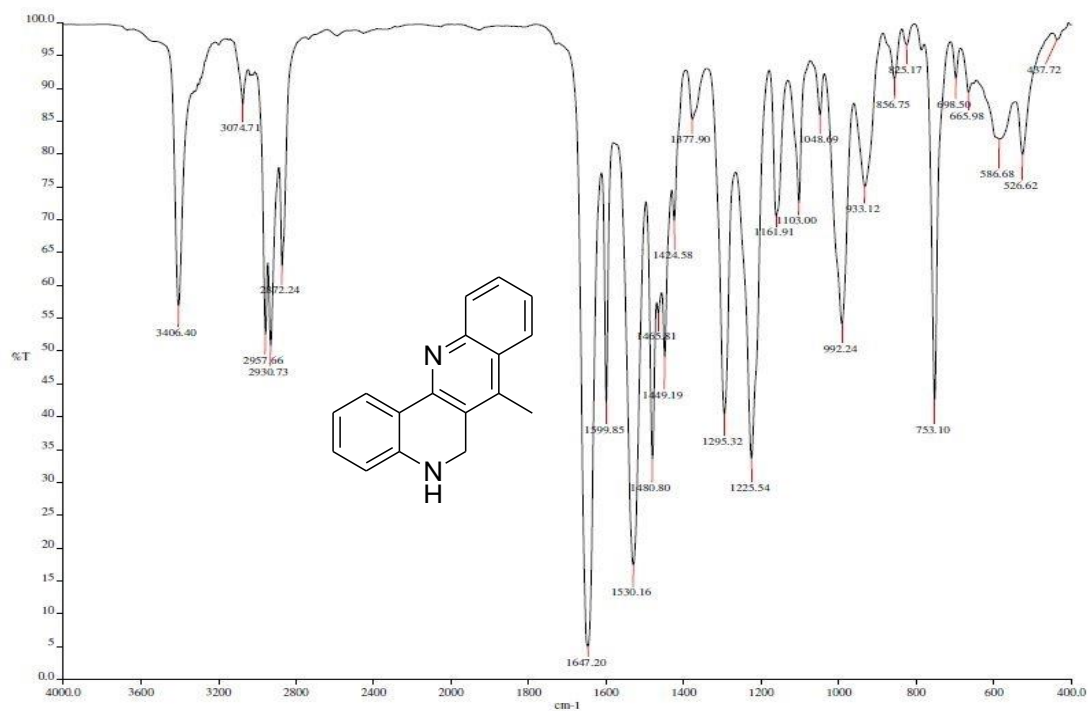


Espectro 56: Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la 5,6-dihidro-dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridina

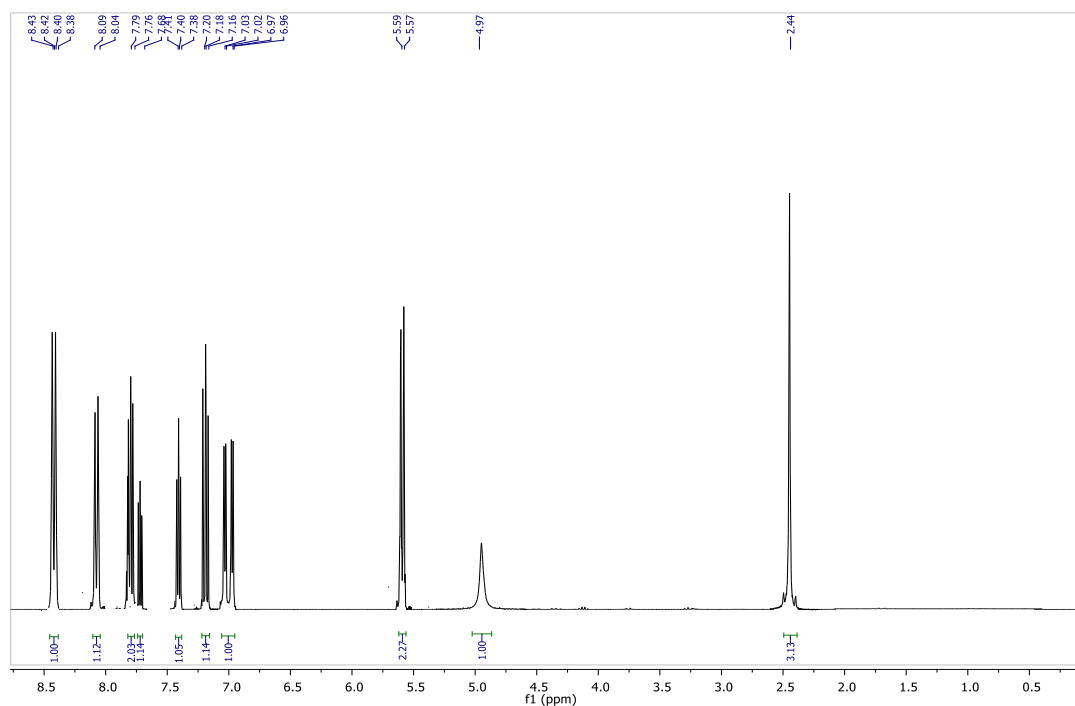




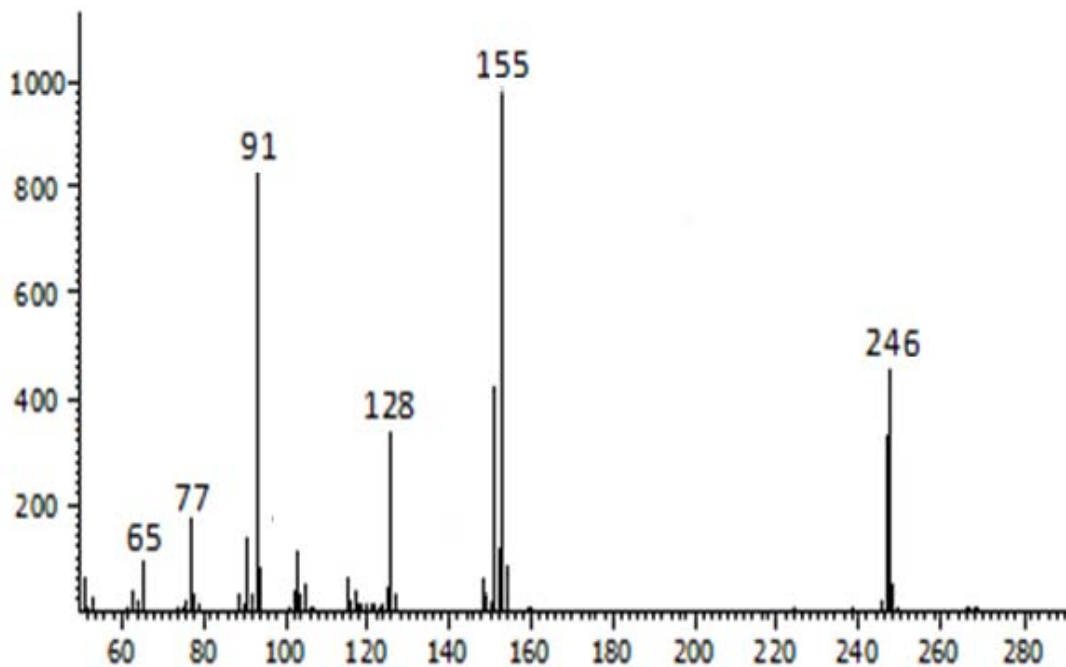
Espectro 57: Espectro de masas de la 5,6-dihidro-dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridina



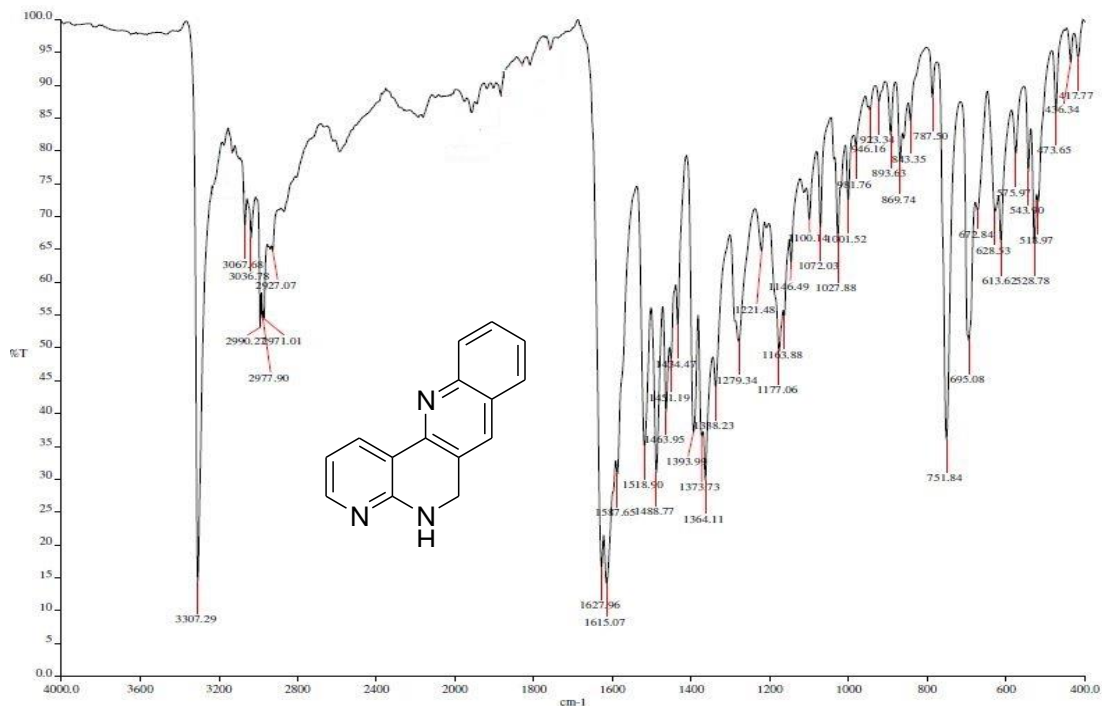
Espectro 58: Espectro de IR de la 5,6-dihidro-7-metil-dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridina



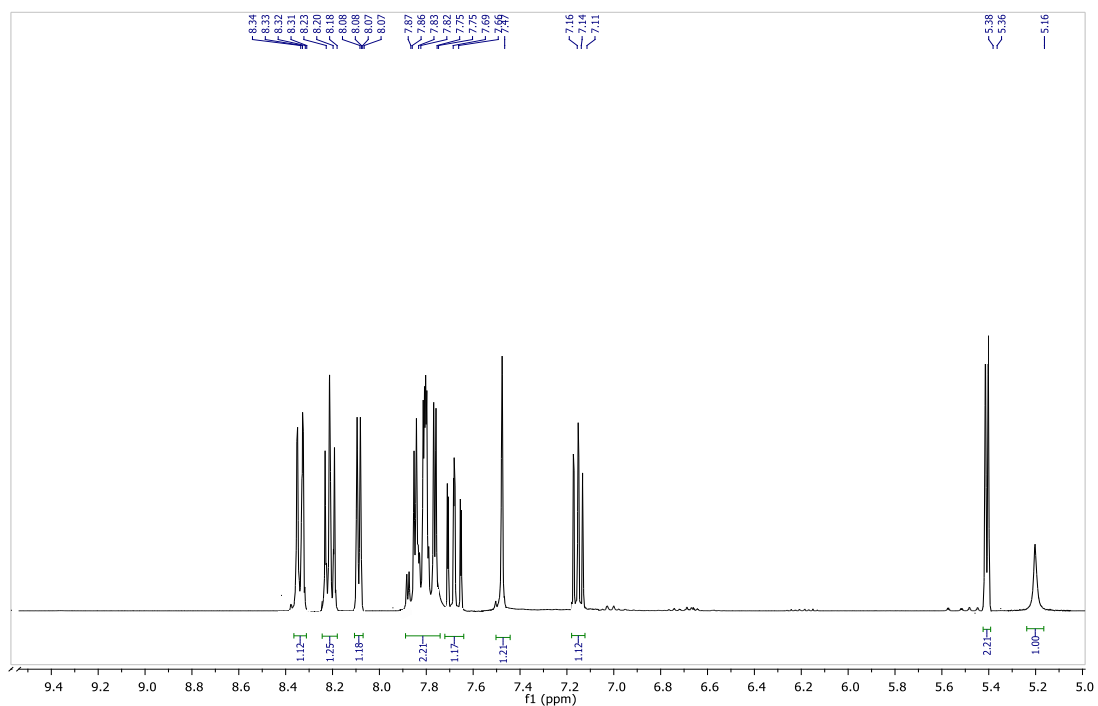
Espectro 59: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 5,6-dihidro-7-metil-dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridina



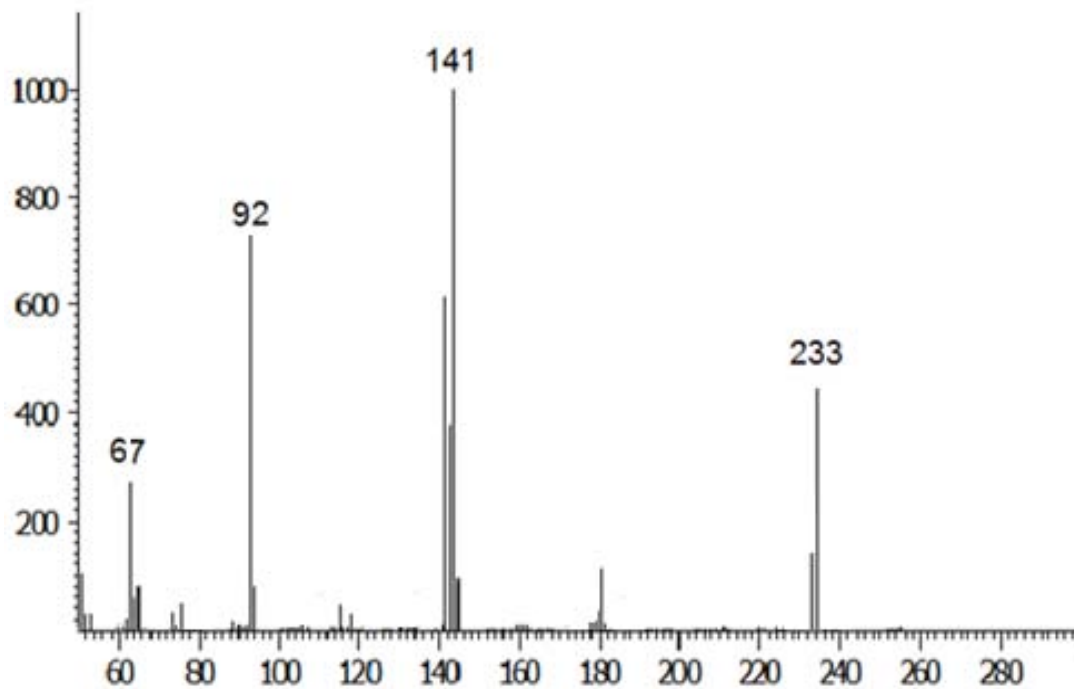
Espectro 60: Espectro de masas de la 5,6-dihidro-7-metil-dibenzo[*b,h*][1,6]naftiridina



Espectro 61: Espectro de IR de la 5,6-dihidro-benzo[*b*]pyrido[2,3-*h*][1,6]naftiridina



Espectro 62: Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la 5,6-dihidro-benzo[*b*]pyrido[2,3-*h*][1,6]naftiridina



Espectro 63: Espectro de masas de la 5,6-dihidro-benzo[*b*]pirido[2,3-*h*][1,6]naftiridina