



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"SINTESIS DE BENZOXAZOLES SUSTITUIDOS EN POSICION  
2 CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

Q U I M I C O

P R E S E N T A :

**VICTOR MANUEL ARROYO SANCHEZ**



MEXICO D.F.

EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

2003

1

00523  
7



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.

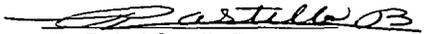
# **PAGINACION DISCONTINUA**

**JURADO ASIGNADO:**

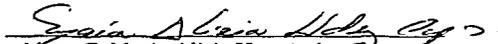
<b>Presidente</b>	<b>Martha Albores Velasco</b>
<b>Vocal</b>	<b>Rafael Castillo Bocanegra</b>
<b>Secretario</b>	<b>Alejandrina Acosta Huerta</b>
<b>Primer suplente</b>	<b>Bernardo Antonio Frontana Uribe</b>
<b>Segundo suplente</b>	<b>Daniel Méndez Iturbide</b>

**El presente trabajo se realizó en:  
El laboratorio 122 del edificio E.  
Facultad de Química, UNAM.**

**ASESOR DE TESIS**

  
Dr. Rafael Castillo Bocanegra

**SUPERVISOR TÉCNICO**

  
M. en C. María Alicia Hernández Campos

**SUSTENTANTE**

  
Víctor Manuel Arroyo Sánchez

## DEDICATORIAS

**A MI MAMÁ POR SU CARÍÑO, APOYO Y PACIENCIA EN TODOS LOS  
MOMENTOS IMPORTANTES DE MI VIDA**

**A MI PAPÁ POR SU APOYO Y COMPRENSION**

**A MI HERMANA POR LAS VIVENCIAS COMPARTIDAS**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Victor Manuel Arayo  
Sanchez

FECHA: 23/07/2003

FIRMA: [Firma manuscrita]

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México, por permitir mi desarrollo como Profesional y como Ser Humano

Al Dr. Rafael Castillo Bocanegra por sus consejos, su confianza y por compartir sus conocimientos.

A la M. en C. Alicia Hernández Campos por su atención, su ayuda y paciencia durante mi estancia en el laboratorio.

Al Dr. Francisco Hernández Luis por sus sabios consejos.

Al M. en C. Juan Gabriel Navarrete Vásquez por su colaboración en la revisión de este trabajo.

Al personal de la USAI, en especial a Rosa Isela Del Villar, Oscar Yáñez, Margarita Guzmán, Marisela Gutiérrez y Georgina Duarte, por la determinación de los espectros.

A mis amigos: Luzselene, Efraín, Karla, Adriana, Valeria, Karen y Armando por su amistad y apoyo en todo momento.

A mis compañeros del Laboratorio 122: Paty, Maricela, Sergio, Luis, Nayeli, Yeni, Eduardo, Montserrat, Miguel, Israel, por su ayuda desinteresada y por hacer agradable mi estancia en este laboratorio

A la DGAPA por financiar el proyecto IN202101.

## ÍNDICE GENERAL

	Página
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>1. ANTECEDENTES</b> .....	4
1.1. Isosterismo.....	4
1.2. Benzoxazoles.....	6
1.2.1. Generalidades.....	6
1.2.2. Síntesis de benzoxazoles 2-alquil o 2-aril-sustituídos.....	7
1.2.2.1. A partir de ácidos carboxílicos o de sus derivados.....	7
1.2.2.2. A partir de <i>orto</i> -ésteres.....	8
1.2.2.3. A partir de isonitrilos.....	8
1.2.2.4. A partir de precursores mono y diacilados.....	9
1.2.2.5. A partir de oximas.....	10
1.2.2.6. A partir de <i>orto</i> - o <i>meta</i> -halobenzamidas.....	11
1.2.3. Síntesis de 2-aminobenzoxazoles.....	12
1.2.4. Síntesis de (benzoxazoles-2-il) carbamato de alquilo.....	13
1.2.5. Síntesis de 2-mercaptobenzoxazoles.....	14
1.2.6. Síntesis de 2-(metiltio)benzoxazoles.....	15
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	16
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	17
<b>CONSIDERACIONES PARA EL DISEÑO</b> .....	18
<b>4. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES</b> .....	20
4.1. Instrumentación y materiales.....	20
4.2. Cromatografía.....	21
4.3. Síntesis de las materias primas.....	23
4.3.1. 2-Nitrofenol (1).....	23
4.3.2. 2-Aminofenol (2).....	23
4.4. Síntesis de intermediarios N-(2-hidroxifenil)amidas.....	24
4.4.1. N-(2-hidroxifenil)formamida (3).....	24
4.4.2. N-(2-hidroxifenil)acetamida (4).....	25
4.4.3. N-(2-hidroxifenil)trifluoroacetanilida (5).....	25
4.5. Síntesis de benzoxazoles-2-sustituídos.....	26
4.5.1. Benzoxazol (6).....	26
4.5.2. 2-Metilbenzoxazol (7).....	26
4.5.3. 2-(Trifluorometil)benzoxazol (8).....	27
4.5.4. 2-Mercaptobenzoxazol (9).....	27
4.5.5. 2-(Metiltio)benzoxazol (10).....	28
4.5.6. 2-Aminobenzoxazol (11).....	28
4.5.7. (Benzoxazol-2-il)carbamato de metilo (12).....	29
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	30
5.1. Constantes físicas.....	30
5.1.1. Materias primas.....	30
5.1.2. Intermediarios (2-hidroxifenil)amidas.....	31
5.1.3. Benzoxazoles 2-sustituídos.....	31
5.2. Elucidación estructural.....	39
5.2.1. Materias primas.....	39

5

## ÍNDICE GENERAL

	Página
5.2.1.1. 2-Nitrofenol.....	40
5.2.1.2. 2-Aminofenol.....	40
5.2.2. Intermediarios (2-hidroxifenil)amidas.....	43
5.2.3. Benzoxazoles 2-sustituídos.....	50
5.2.3.1. Benzoxazol, 2-Metilbenzoxazol, 2-(Trifluorometil) benzoxazol.....	51
5.2.3.2. 2-Mercaptobenzoxazol.....	54
5.2.3.3. 2-(Metilto)benzoxazol.....	55
5.2.3.4. 2-Aminobenzoxazol.....	57
5.2.3.5. (Benzoxazol-2-il)carbarnato de metilo.....	58
5.2.3.6. (Benzoxazol-2-il)carbonato de metilo.....	59
6. CONCLUSIONES.....	62
7. BIBLIOGRAFÍA.....	63
APÉNDICE (Espectros).....	66

5

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

		Página
Esquema 1.	Los benzoxazoles no presentan tautomería e isomería como en el caso de los bencimidazoles.....	6
Esquema 2.	Síntesis del primer benzoxazol (2-metilbenzoxazol).....	7
Esquema 3.	Obtención de benzoxazoles a partir de 2-aminofenol, ácidos carboxílicos y un catalizador.....	7
Esquema 4.	Obtención de benzoxazoles a partir de <i>ortho</i> -ésteres.....	8
Esquema 5.	Obtención del benzoxazol a partir de isonitrilo.....	9
Esquema 6.	Obtención de benzoxazoles a partir de <i>N</i> -(2-hidroxifenil)amidas..	9
Esquema 7.	Obtención de benzoxazoles a partir de 2-aminofenol <i>N, O</i> -diacilado.....	10
Esquema 8.	Obtención de 2-metilbenzoxazoles a partir de oximas.....	10
Esquema 9.	Obtención de 2-metilbenzoxazoles a partir de oximas y PPSE.....	11
Esquema 10.	Obtención de benzoxazoles a partir de (2-hidroxifenil)-benzamidinas.....	11
Esquema 11.	Obtención de 2-aminobenzoxazol con bromuro de cianógeno.....	12
Esquema 12.	Obtención de 2-aminobenzoxazol con hidroxilamina.....	12
Esquema 13.	Obtención de los 2-carbamato benzoxazoles.....	13
Esquema 14.	Obtención de los 2-carbamato benzoxazoles usando cloroformiato de alquilo.....	13
Esquema 15.	Obtención de los 2-mercaptobenzoxazoles.....	14
Esquema 16.	Obtención del 2-(metiltio)benzoxazol.....	15
Esquema 17.	Ruta sintética de los benzoxazoles-2-sustituídos.....	22
Esquema 18.	Mecanismo de ciclodeshidratación de <i>N</i> -(2-hidroxifenil)amidas para dar benzoxazoles.....	33
Esquema 19.	Mecanismo de reacción del 2-mercaptobenzoxazol.....	35

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

		Página
Esquema 20.	Mecanismo de reacción del 2-aminobenzoxazol.....	36
Esquema 21.	Mecanismo de reacción del (benzoxazol-2-il)carbamato de metilo.....	37
Esquema 22.	Asociación intermolecular y asociación <i>trans</i> de las (2-hidroxifenil) amidas.....	44
Esquema 23.	Espectrometría de masas de las (2-hidroxifenil) amidas (3 y 4).....	45
Esquema 24.	Espectrometría de masas de la (2-hidroxifenil)trifluoroacetanilida (5).....	46
Esquema 25.	Espectrometría de masas del benzoxazol (6).....	52
Esquema 26.	Espectrometría de masas del 2-aminobenzoxazol (12).....	57
Esquema 27.	Espectrometría de masas del (benzoxazol-2-il) carbamato de metilo (12).....	58
Esquema 28.	Patrón de fragmentación del (benzoxazol-2-il)carbonato de metilo.....	60

## ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Estructura de los benzoxazoles 2-sustituídos diseñados.....	18
Tabla 2. Sistemas de elución empleados en la cromatografía en capa fina.....	21
Tabla 3. Constantes físicas y rendimientos para las materias primas utilizadas.....	30
Tabla 4. Constantes físicas y rendimientos para los intermediarios obtenidos.....	31
Tabla 5a. Constantes físicas y rendimientos para los benzoxazoles 2-sustituídos obtenidos.....	31
Tabla 5b. Constantes físicas y rendimientos para los benzoxazoles 2-sustituídos obtenidos.....	32
Tabla 6. Datos espectroscópicos y espectrométricos asignados para las materias primas.....	39
Tabla 7. Datos espectroscópicos y espectrométricos asignados para los intermediarios (2-hidroxifenil)amidas.....	43
Tabla 8. Datos espectroscópicos y espectrométricos asignados para los benzoxazoles 2-alquil sustituídos.....	50
Tabla 9. Datos espectroscópicos y espectrométricos asignados para los benzoxazoles-2-S-sustituídos.....	54
Tabla 10. Datos espectroscópicos y espectrométricos asignados para los benzoxazoles 2-NH- sustituídos.....	56

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

	Página
Figura 1. Algunos agentes terapéuticos bencimidazólicos empleados como antihelmínticos.....	2
Figura 2. Comparación del sistema heterocíclico benzoxazólico como un isómero del anillo bencimidazólico.....	3
Figura 3. Algunos ejemplos de átomos y grupos de átomos que son especies isóteras.....	4
Figura 4. Algunos ejemplos de "equivalencias anulares" isóteras entre sí.....	5
Figura 5. Posibles estructuras de los atropoisómeros de la <i>N</i> -(2-hidroxifenil)formamida.....	47

### INTRODUCCIÓN

Las parasitosis gastrointestinales provocadas por helmintos y protozoarios son de las infecciones más comunes en el ámbito mundial; aunque estas atacan a la población en general, se ve más afectada la de niños y ancianos, pues son las más susceptibles y de mayor riesgo.<sup>1</sup>

Por otra parte, las industrias ganadera y avícola también han sido perjudicadas por las helmintiasis, ya que provocan importantes pérdidas económicas, al disminuir el peso corporal, leche, grasa, huevos, lana y cuero en los animales.<sup>2-4</sup>

En la República Mexicana se ha observado que las infecciones por parásitos generan severos problemas de morbilidad en la población infantil, pues cerca del 45% de los infantes padecen de parasitosis, situación que representa un serio problema de salud pública.<sup>5</sup>

En el país, entre los casos reportados de parasitosis gastrointestinales se encuentran los causados por helmintos como *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Taenia solium* y los provocados por protozoarios como *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*.<sup>5</sup>

En la actualidad las parasitosis gastrointestinales, causadas por helmintos, son tratadas con fármacos que tienen el núcleo bencimidazólico<sup>6</sup> en su estructura, ya que estos compuestos presentan principalmente una potente actividad antihelmíntica.<sup>7</sup> Sin embargo, su baja solubilidad en agua reduce en gran medida la capacidad de absorción, por lo que su eficacia en infecciones de tipo sistémicas se ve disminuida.<sup>8</sup>

Los bencimidazoles son compuestos que poseen un amplio espectro de actividad biológica como antihelmínticos, antimicrobianos, pesticidas, anticancerígenos, antiprotozoarios y otras actividades farmacológicas.<sup>5</sup>

Los compuestos bencimidazólicos más usados en el tratamiento de las helmintiasis son el tiabendazol, mebendazol, albendazol y triclabendazol (**Figura 1**).<sup>9</sup>

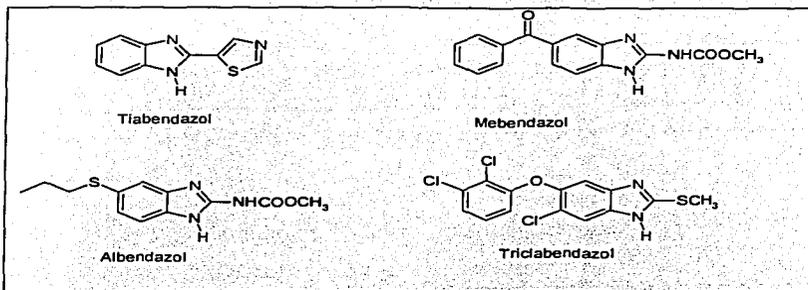


Figura 1. Algunos agentes terapéuticos benzimidazólicos empleados como antihelmínticos.

Estos agentes terapéuticos no son del todo eficaces para el tratamiento de las helmintiasis, pues algunos de ellos presentan insolubilidad acuosa ocasionada por la formación de puentes de hidrógeno intermoleculares (benzimidazol-benzimidazol). Lo anterior lleva a una baja biodisponibilidad y en consecuencia a una respuesta terapéutica desfavorable en el caso de infecciones sistémicas.<sup>8</sup> Por lo anterior, consideramos necesario mejorar algunas de las propiedades de estos fármacos como son: mayor actividad antiparasitaria, mayor biodisponibilidad y menor toxicidad, entre otras.

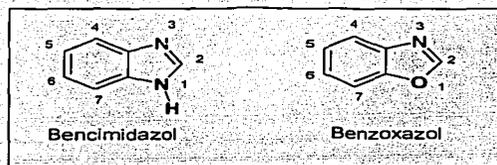
En algunos estudios se ha descubierto que la potencia de la actividad antihelmíntica depende de la estructura del benzimidazol. Esto ha dado la pauta para cambiar algunos sustituyentes en la molécula de dicho fármaco, obteniendo con esto mayor información acerca de los mecanismos de acción de benzimidazoles sobre los parásitos.<sup>7-9</sup>

En nuestro grupo de trabajo, se han realizado algunos cambios estructurales en los benzimidazoles en las posiciones 1, 2, 5 y 6 por diversos sustituyentes. Por ejemplo, el hidrógeno de la posición 1 se ha sustituido por un grupo metilo, encontrándose que los 1-metilbenzimidazoles son tan activos contra protozoarios y helmintos como los 1-*H*-

## INTRODUCCIÓN

bencimidazoles, aunque su mecanismo de acción parece ser diferente.<sup>7</sup> Otros cambios han sido efectuados en la posición 2 del bencimidazol, sustituyéndola por grupos tales como: carbamatos de alquilo, metilo, trifluorometilo, mercapto, metiltio entre otros. Estos bencimidazoles 2-sustituidos han mostrado una gran actividad antiparasitaria, principalmente antiprotozoaria.<sup>9</sup>

Las consideraciones anteriores son fundamentales para proponer la estructura de ciertos compuestos, en los que se reemplace isostéricamente el -NH de la posición 1 de los bencimidazoles por un oxígeno, con el propósito de obtener información básica sobre los requerimientos estructurales de tal posición para la actividad antiparasitaria (**Figura 2**).



**Figura 2.** Comparación del sistema heterocíclico benzoxazólico como un isómero del anillo bencimidazólico.

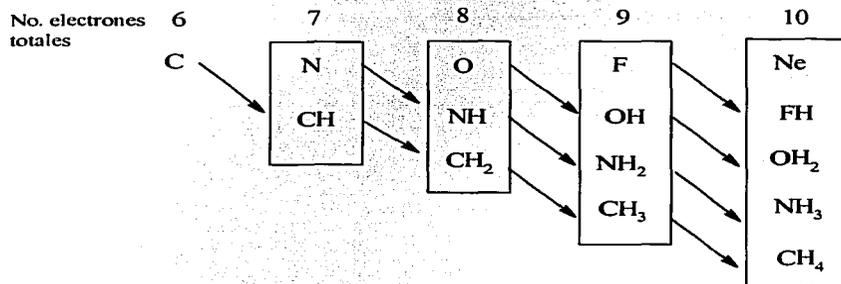
En este trabajo de tesis se aborda únicamente la síntesis de algunos derivados benzoxazólicos con diferentes sustituyentes en la posición 2.

## 1. ANTECEDENTES

En este capítulo se encontrarán algunos aspectos importantes que apoyan el presente trabajo de tesis como son el isosterismo y los métodos de síntesis de benzoxazoles más relevantes hallados en la literatura.

### 1.1 Isosterismo<sup>10,11</sup>

El isosterismo es un concepto químico que se ha aplicado al desarrollo de nuevas moléculas con actividad farmacológica. En la definición original de Langmuir este término se utilizó para describir similitudes en propiedades físicas y químicas de moléculas e iones con el mismo número de átomos y electrones de valencia. El concepto de isosterismo se extendió a especies con diferente número de átomos pero que mantuvieron el mismo número de electrones en la capa de valencia (**Figura 3**).



**Figura 3.** Algunos ejemplos de átomos y grupos de átomos que son especies isósteras.

La aplicación de este concepto a heterociclos llevó a una serie de equivalencias anulares como lo muestra la **Figura 4**.

ANTECEDENTES

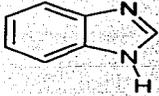
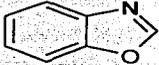
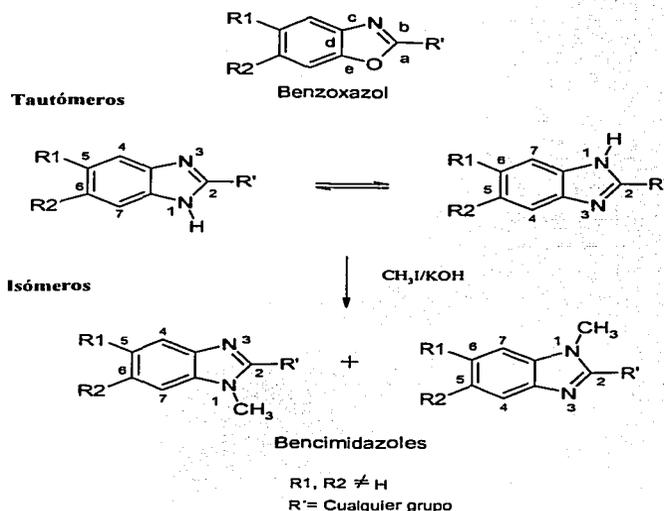
Tipo de isoterismo	Ejemplo	
O y S		y 
NH y O		y 
S y -CH=CH-		y 
NH y O		y 

Figura 4. Algunos ejemplos de "equivalencias anulares" isóteras entre sí.

## 1.2 Benzoxazoles

### 1.2.1 Generalidades

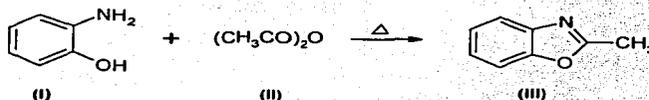
La estructura de las moléculas de los benzoxazoles, al igual que la de los bencimidazoles, es un sistema anular bicíclico que tiene un anillo bencénico fusionado a un heterocíclico en la cara "d".<sup>12</sup> En los benzoxazoles este heterociclo es un anillo de oxazol<sup>13</sup> y tiene las ventajas de eliminar el tautomerismo y la formación de isómeros que se presentan en los 1-*H*-bencimidazoles y los 1-metilbencimidazoles respectivamente (Esquema 1).<sup>7,14</sup>



Esquema 1. Los benzoxazoles no presentan tautomería e isomería como en el caso de los bencimidazoles.

**1.2.2 Síntesis de benzoxazoles 2-alkil o 2-aril sustituidos.**

En 1876, Ladenburg fue el primero en realizar la síntesis de un benzoxazol, el 2-metilbenzoxazol (III), a partir de 2-aminofenol (I) por calentamiento con anhídrido acético (II) <sup>15</sup> (Esquema 2).

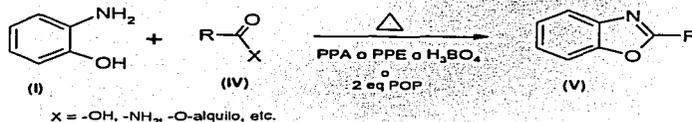


Esquema 2. Síntesis del primer benzoxazol (2-metilbenzoxazol).

Actualmente existe una gran variedad de métodos para la síntesis de benzoxazoles 2-alkil o 2-aril sustituidos, no obstante, se continúa empleando el mismo método de Ladenburg antes mencionado, con la modalidad de que ahora, además de los anhídridos se utilizan ácidos carboxílicos, cloruros de ácido, ésteres, amidas, nitrilos, entre otros, sobre la misma materia prima del 2-aminofenol. A continuación se describen los métodos más relevantes de síntesis de 2-alkil o 2-arilbenzoxazoles:

**1.2.2.1 A partir de ácidos carboxílicos o de sus derivados.**<sup>15</sup>

Los benzoxazoles 2-alkil o aril o F-alkil sustituidos (V) se sintetizan generalmente por la condensación de 2-aminofenol (I) con ácidos carboxílicos o con algún derivado de ácido carboxílico (IV), por calentamiento prolongado.<sup>16, 17</sup> En algunas ocasiones se utilizan catalizadores tales como anhídrido fosfórico ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ),<sup>18</sup> ácido polifosfórico (PPA),<sup>19, 20, 21</sup> ésteres del ácido polifosfórico (PPE),<sup>22</sup> ácido bórico ( $\text{H}_3\text{BO}_3$ )<sup>23</sup> y trifluorometansulfonato del anhídrido de trifenilfosfonio (POP),<sup>24</sup> como lo muestra el Esquema 3.

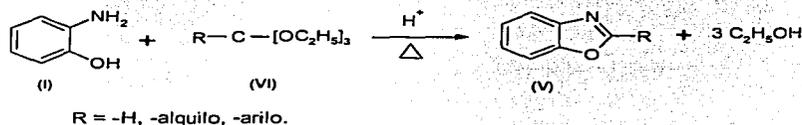


Esquema 3. Obtención de benzoxazoles a partir de 2-aminofenol, ácidos carboxílicos o sus derivados y un catalizador.

La reacción anterior se efectúa a temperaturas entre 110-140 °C, para los cuatro primeros catalizadores, mientras que para el POP se efectúa a temperatura ambiente. Además, los tiempos de reacción varían según el catalizador, siendo menores de 1h para el POP, de 1-5h para el PPA, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> o PPE y de 24-48 h para el ácido bórico; sin embargo este último ha resultado ser el mejor de los cinco catalizadores en cuanto a rendimientos y facilidad de aislamiento de los productos.

### 1.2.2.2 A partir de *ortho*-ésteres.<sup>25</sup>

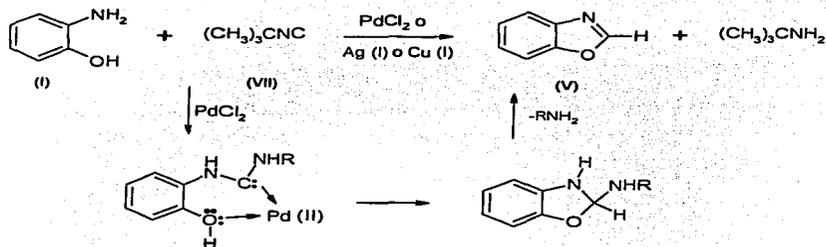
En este procedimiento el 2-aminofenol se hace reaccionar con *ortho*-ésteres (VI) en presencia de ácido sulfúrico concentrado, dando lugar a la formación de benzoxazoles 2-sustituídos con rendimientos del 75-85 %. Las temperaturas de reacción oscilan entre 115-130 °C, dependiendo del alcohol que se destile (Esquema 4).



Esquema 4. Obtención de benzoxazoles a partir de *ortho*-ésteres.

### 1.2.2.3 A partir de isonitrilos.

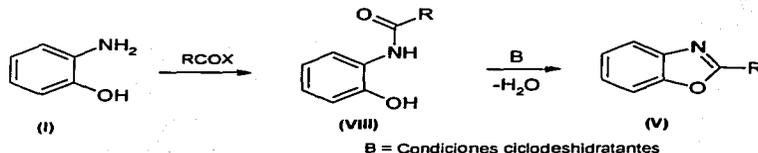
Este método consiste en tratar compuestos que tengan la estructura Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> (Q = OH, NH o S) con isonitrilo (VII) en presencia de sales de Cu(I), Ag(I) o Pd(II) como catalizador<sup>26,27,28</sup>. Esta reacción da lugar a la formación de heterociclos y es aplicable a compuestos como el 2-aminofenol para formar el benzoxazol. El cloruro de paladio (PdCl<sub>2</sub>) resulta ser el mejor de los tres catalizadores porque tiene una mayor actividad catalítica y genera mejores rendimientos de los productos (Esquema 5).



Esquema 5. Obtención del benzoxazol a partir de isonitrilo.

#### 1.2.2.4 A partir de precursores mono y diacilados.<sup>15</sup>

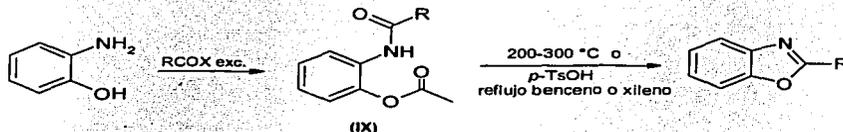
Otra ruta sintética comúnmente usada para obtener benzoxazoles 2-sustituídos es por medio de la monoacilación de 2-aminofenoles.<sup>18, 29</sup> Estos compuestos se mezclan con un equivalente del cloruro de ácido apropiado para generar las (2-hidroxifenil)amidas (VIII) y éstas posteriormente son tratadas en diferentes condiciones de ciclodeshidratación para producir los benzoxazoles deseados (Esquema 6).



Esquema 6. Obtención de benzoxazoles a partir de *N*-(2-hidroxifenil)amidas.

Alternativamente, existen otros métodos sintéticos que utilizan 2-aminofenoles *N, O*-diacilados (IX)<sup>30</sup> para producir benzoxazoles 2-sustituídos. Estos compuestos diacilados son tratados en condiciones pirolíticas a temperaturas entre 200-300 °C o bien, se usan catalizadores como el

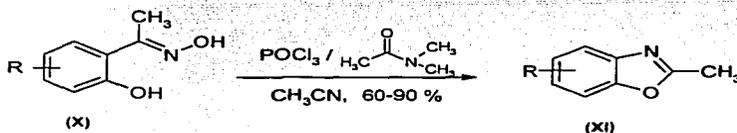
ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) en disolventes apróticos como xileno o benceno. Este último método es el de mejores rendimientos (Esquema 7).



Esquema 7. Obtención de benzoxazoles a partir de 2-aminofenol *N, O*-diacilado.

### 1.2.2.5 A partir de oximas.<sup>15</sup>

Otro de los métodos para obtener 2-metilbenzoxazoles (XI) utiliza la transposición de Beckmann de las oximas de las 2-hidroxibenzofenonas sustituidas (X)<sup>31</sup> usando oxiclورو de fósforo (POCl<sub>3</sub>) y *N, N*-dimetilacetamida (DMA) en acetonitrilo (CH<sub>3</sub>CN) a 30 °C. La reacción procede suavemente a temperatura ambiente y la conversión al producto deseado es casi completa después de que se adiciona el oxiclورو de fósforo (Esquema 8).



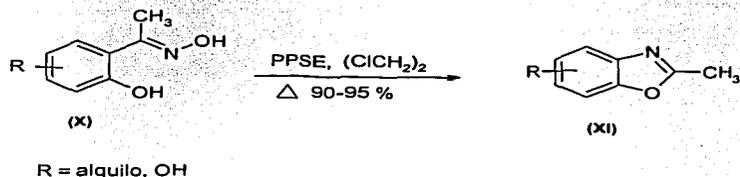
R = alquilo, OH

Esquema 8. Obtención de 2-metilbenzoxazoles a partir de oximas.

Alternativamente al método anterior, existe otra ruta sintética que emplea el mismo tipo de oximas pero se hacen reaccionar con el éster trimetilsilílico del ácido polifosfórico (PPSE)<sup>32</sup> en

## ANTECEDENTES

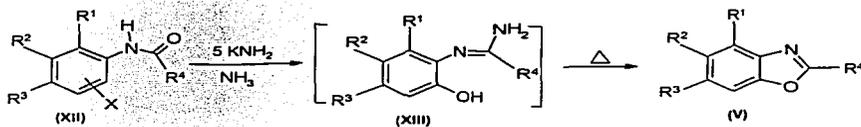
dicloroetano a 85 °C y realizándose en menos de una hora. Este método también tiene como principio la transposición de Beckmann. Siguiendo esta síntesis se obtienen buenos rendimientos del producto deseado (Esquema 9).



Esquema 9. Obtención de 2-metilbenzoxazoles a partir de oximas y PPSE.

### 1.2.2.6 A partir de *orto*- o *meta*-halobenzamidas.<sup>33,34</sup>

Los benzoxazoles 2-sustituídos también pueden formarse a partir de amidas haloaromáticas *orto* o *meta*-sustituídas (XII) por tratamiento con una base fuerte, generalmente amido de potasio en amoniaco líquido, o bien, con fenilitio en éter. Esta reacción no procede por medio de un intermediario arino, como antes se pensaba, sino que se forma un intermediario (2-hidroxifenil)benzamidino (XIII) que ha sido caracterizado. Este intermediario se transforma en el benzoxazol 2-sustituído por medio de sublimación o por la hidrólisis en una disolución de ácido clorhídrico, generando buenos rendimientos (Esquema 10).

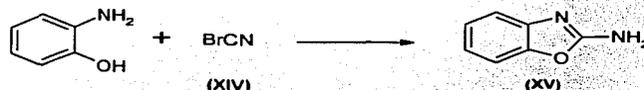


R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = H, alquilo, arilo.

Esquema 10. Obtención de benzoxazoles a partir de (2-hidroxifenil)benzamidinas.

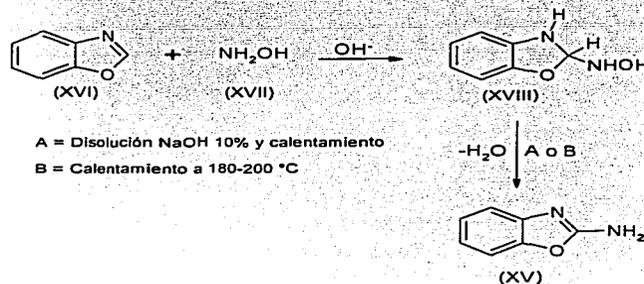
**1.2.3 Síntesis de 2-aminobenzoxazoles.**

Uno de los métodos para obtener 2-aminobenzoxazoles (XV) es tratando el 2-aminofenol con bromuro de cianógeno (XIV).<sup>9</sup> Este método fue reportado por Leonard *et al* para la síntesis de bencimidazoles. No obstante, también es aplicable para la obtención de benzoxazoles (Esquema 11).



Esquema 11. Obtención de 2-aminobenzoxazol con bromuro de cianógeno.

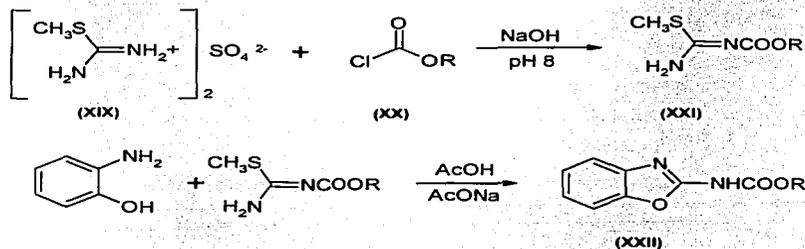
Otro método de obtención de 2-aminobenzoxazoles<sup>35</sup> es a partir de la reacción del benzoxazol (XVI) con hidroxilamina (XVII) en medio alcalino formando un intermediario 2-hidroxilamino-2,3-dihidrobencoxazol (XVIII), el cual se transforma a 2-aminobenzoxazol al hervir en una disolución al 10 % de hidróxido de sodio o de calentarse a una temperatura de 180-200 °C (Esquema 12).



Esquema 12. Obtención de 2-aminobenzoxazol con hidroxilamina.

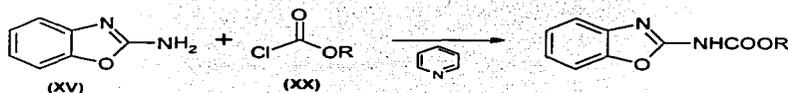
**1.2.4 Síntesis de (benzoxazoles-2-il) carbamato de alquilo.**<sup>9</sup>

Una de las rutas de síntesis para los 2-carbamatobenzoxazoles (XXII) involucra el tratamiento de sulfato de *S*-metilisotiourea (XIX) con un cloroformiato de alquilo (XX) adecuado y una base como por ejemplo, una disolución acuosa de álcali hasta pH 8. Con esto se logra la formación del carboxilato de alquil *S*-metilisotiourea (XXI). Este producto, sin ser aislado, se hace reaccionar con 2-aminofenol generando el benzoxazol deseado (Esquema 13).



**Esquema 13.** Obtención de los 2-carbamato benzoxazoles.

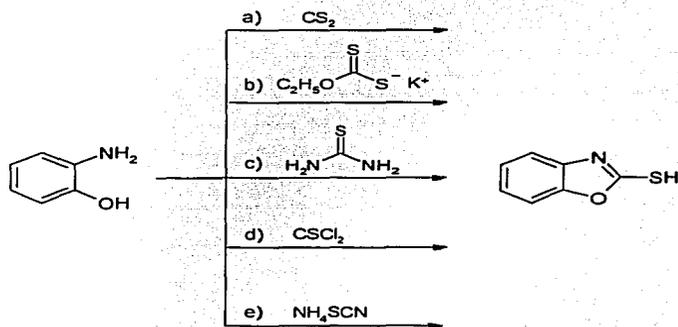
Una ruta de síntesis alternativa al método anterior es emplear 2-aminobenzoxazoles (XV) y acilarlos con un cloroformiato de alquilo (XX)<sup>36</sup> apropiado usando como disolvente piridina (Esquema 14).



**Esquema 14.** Obtención de los 2-carbamato benzoxazoles usando cloroformiato de alquilo.

**1.2.5 Síntesis de 2-mercaptobenzoxazoles.** <sup>37,38,39</sup>

Existen varios procedimientos para la síntesis de los 2-mercaptobenzimidazoles que pueden ser aplicables para obtener los 2-mercaptobenzoxazoles. En este caso la materia prima que se emplea es el 2-aminofenol en un mezcla con etil xantato de potasio, etanol y agua sometidos a calentamiento a reflujo, adicionando posteriormente una disolución de ácido acético para precipitar el producto. Algunos procedimientos alternativos incluyen tiourea y ácido clorhídrico en calentamiento a 170-180 °C, tiocianato o tiobsgeno en cloroformo o bien el etil xantato de potasio puede reemplazarse por hidróxido de potasio y disulfuro de carbono. Estos procedimientos generan buenos rendimientos de 80-90%.

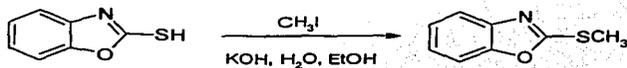


Esquema 15. Obtención de los 2-mercaptobenzoxazoles.

## ANTECEDENTES

### 1.2.6 Síntesis de 2-(metiltio)benzoxazoles.<sup>7,9,37</sup>

La manera más sencilla de obtener derivados del 2-metiltio benzoxazol es por medio de la metilación de los 2-mercaptobenzoxazoles con yoduro de metilo en medio básico.



Esquema 16. Obtención del 2-(metiltio)benzoxazol.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la última década se ha incrementado dramáticamente la resistencia de parásitos helmintos a fármacos del tipo bencimidazólico. Esto se ha observado principalmente en el ganado bovino y caprino amenazando el control de las parasitosis tanto en la ganadería como en el hombre, pues los helmintos que infectan a los humanos, en ocasiones provienen de los animales de granja.

Por lo perjudiciales que son las enfermedades parasitarias causadas por helmintos y protozoarios surge la necesidad de encontrar correlaciones estructura-actividad en este tipo de fármacos. Este trabajo de tesis pretende aportar información básica realizando la síntesis de benzoxazoles 2-sustituídos, lo que permitirá conocer en posteriores investigaciones la importancia del grupo -NH de la posición 1 del bencimidazol al reemplazarla por un oxígeno de manera isótera. Esto aportará mayor información sobre los requerimientos estructurales para la actividad biológica y los mecanismos de acción de los bencimidazoles y benzoxazoles sobre los helmintos y protozoarios.

### 3. OBJETIVOS

#### Objetivo general.

- ❖ Sintetizar una serie de benzoxazoles 2-sustituídos con grupos de diferente polaridad, con la finalidad de evaluar su actividad antiparasitaria y aportar información básica sobre los requerimientos estructurales de la acción biológica en estudios posteriores a esta tesis.

#### Objetivos particulares.

- ❖ Sintetizar los benzoxazoles sustituidos en la posición 2 que se enlistan en la Tabla 1 por métodos sencillos, a partir de materias primas accesibles.
- ❖ Aislar, purificar y determinar las constantes físicas más importantes de los compuestos sintetizados (pf, pe, Rf).
- ❖ Identificar y caracterizar los compuestos finales y a sus precursores por medio de técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

## CONSIDERACIONES PARA EL DISEÑO.

Dado que el hidrógeno de la posición 1 de los bencimidazoles se ha reemplazado por el grupo metilo, conservándose la actividad antiprozoaria y que los 1-metilbencimidazoles no se unen a la tubulina de cerebro de rata como el albendazol; es necesario seguir explorando la importancia de esta región en el núcleo del bencimidazol para la actividad antiparasitaria; por lo que en este trabajo se reemplazó isósteramente el NH de tal posición por un oxígeno.

Además para observar la influencia, en la actividad antiparasitaria, de grupos electroattractores y electrodonadores se colocan en la posición 2 del anillo grupos como el  $-CH_3$  (electrodonador) y  $CF_3$  (electroattractor).

Asimismo se colocaron también en la posición 2 isósteros clásicos como  $-CH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-SH$ , en los que el grupo metilo además del efecto electrodonador puede tener interacciones hidrofóbicas, por su parte el  $-NH_2$  tiene la posibilidad de formar puentes de hidrógeno fuertes y el  $-SH$  además de formar puentes de hidrógeno (débiles).

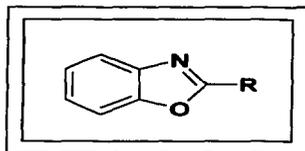
También se propusieron los grupos  $-SCH_3$  y  $-NHCO_2CH_3$  como sustituyentes en la posición 2 tomando como modelos al triclabendazol (fasciolicida de elección) y el albendazol (antihelmíntico de amplio espectro), respectivamente. Igualmente el grupo metiltilio aumenta la liposolubilidad de la molécula mientras que el carbamato de metilo forma puentes de hidrógeno intermoleculares.

Cuando estos compuestos sean evaluados contra protozoarios y helmintos la información obtenida contribuirá al enriquecimiento de una base de datos necesaria para el estudio cuantitativo de relaciones estructura-actividad antiparasitaria.

Con base en las observaciones anteriores a continuación se muestran los compuestos a sintetizar en la **Tabla 1**.

CONSIDERACIONES PARA EL DISEÑO

Tabla 1. Estructura de los benzoxazoles 2-sustituídos diseñados.



COMPUESTO	-R	NOMBRE
6	H	Benzoxazol
7	CH <sub>3</sub>	2-Metilbenzoxazol
8	CF <sub>3</sub>	2-(Trifluoro)metilbenzoxazol
9	SH	2-Mercaptobenzoxazol
10	SCH <sub>3</sub>	2-(Metiltio)benzoxazol
11	NH <sub>2</sub>	2-Aminobenzoxazol
12	NHCOOCH <sub>3</sub>	(Benzoxazol-2-il)carbamato de metilo

## 4. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

La sección experimental de este trabajo inicia con la descripción de los instrumentos y materiales utilizados para la síntesis de los compuestos planteados. Posteriormente, se describen las técnicas experimentales de las materias primas, intermediarios y los productos de interés.

### 4.1 Instrumentación.

- ❖ Los puntos de fusión (pf) y ebullición (pe) se determinaron en un aparato marca Büchi Modelo B-540, mediante capilar y no se encuentran corregidos.
- ❖ La concentración de las disoluciones se realizó a presión reducida empleando un evaporador rotorio marca Büchi RE 114 con vacío generado por una bomba y un condensador marca VWR Scientific Modelo 1107.
- ❖ La hidrogenación catalítica se realizó en un hidrogenador marca Parr modelo 3916G con 70 lb/plg<sup>2</sup> y 80 °C como capacidad máxima, utilizando hidrógeno (Infra) y como catalizador paladio sobre carbono activado (Pd/C) al 5 % en peso de la casa Aldrich.
- ❖ Las destilaciones de bulbo a bulbo se realizaron en un horno Kugelrohr marca Büchi modelo CH-9230 y la bomba de vacío usada fue de la marca Welch Chemstar modelo 1376N Skoke 1L 60077.
- ❖ Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer de Transformada de Fourier modelo FT-IR-1600 en pastilla de KBr o película, las señales se reportaron en cm<sup>-1</sup>.
- ❖ Los espectros de resonancia magnética protónica (<sup>1</sup>H RMN) de 300 MHz fueron determinados en un espectrómetro Varian modelo Unity Inova. Como referencia interna se empleó tetrametilsilano (TMS). Los disolventes fueron dimetilsulfoxido-*d*<sub>6</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) y deuterocloroformo (CDCl<sub>3</sub>). Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm).
- ❖ Los espectros de masas se determinaron por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) o por introducción directa de la muestra utilizando impacto electrónico a 70 ev como método de ionización en un aparato JEOL-JMS-SX-102 A acoplado a un cromatógrafo marca Hewlett Packard Modelo 5890 Serie II.

## PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

### 4.2 Cromatografía

- ❖ El avance de las reacciones se observó por cromatografía en capa fina (ccf) utilizando placas de vidrio cubiertas con gel de sílice 60 GF<sub>254</sub> (Merck 1.05715). Los compuestos orgánicos fueron visualizados mediante una lámpara de luz ultravioleta Marca UVP, Inc. San Gabriel C.A, 01778. U.S.A. modelo UVGL-25 Mineralight y por exposición a vapores de yodo.
- ❖ Los sistemas de elución empleados para la cromatografía en capa fina (ccf) se enlistan en la siguiente tabla.

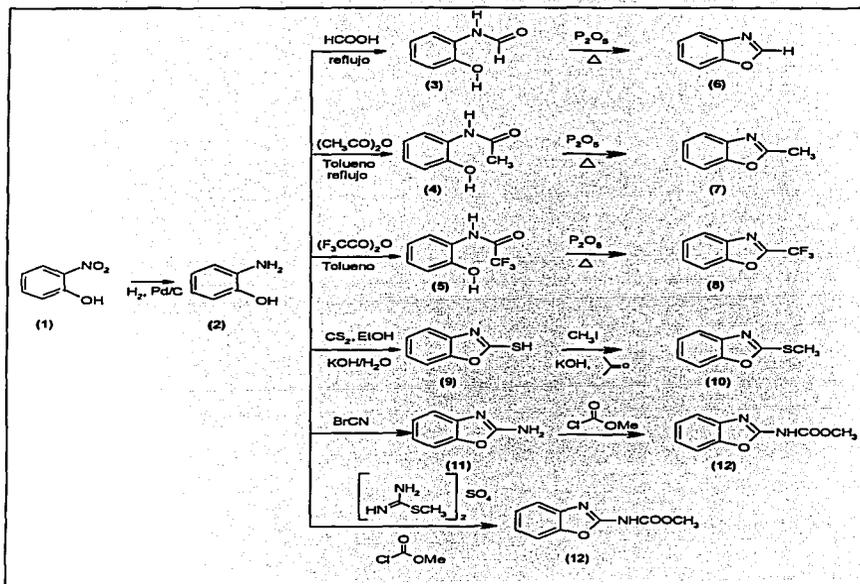
Tabla 2. Sistemas de elución empleados en la cromatografía en capa fina.

SISTEMA	COMPOSICIÓN	PROPORCIÓN
I	Cloroformo:Metanol	99:1
II	Cloroformo:Metanol	90:10
III	Heptano:Cloroformo:AcOEt	50:35:15

A continuación se describen las técnicas experimentales utilizadas para sintetizar los benzoxazoles 2-sustituídos y sus precursores. La secuencia sintética se muestra en el Esquema 17.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Esquema 17. Ruta sintética de los benzoxazoles-2-sustituidos.



## PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

### 4.3 Síntesis de las materias primas.

#### 4.3.1 2-Nitrofenol (1) <sup>40</sup>

En un vaso de precipitados de 500 mL, provisto de agitación magnética y termómetro, se disolvieron 9.50 g (94 mmol) de nitrato de potasio en 20 mL de agua. A la disolución formada se le adicionaron lentamente 5.5 mL (103 mmol) de ácido sulfúrico concentrado, manteniendo la temperatura a 20° C. Mientras tanto, se disolvieron 5.0 g (53 mmol) de fenol (0) en 2.0 mL de etanol. A la mezcla anterior se le adicionó gota a gota la mezcla nitrante manteniendo la temperatura entre 20°-25 °C con un baño de agua fría. Se agitó durante 2 h y luego se adicionaron 60 mL de agua, se dejó en reposo y se decantó la fase acuosa. Se repitió el lavado dos veces más y el aceite resultante se transfirió a un matraz de bola de 250 mL con dos bocas, más 50 mL de agua; el 2-nitrofenol se destiló por arrastre con vapor. El producto obtenido se separó del agua por filtración al vacío, se lavó repetidas veces con agua fría y se dejó secar al aire. Este producto se recrystalizó de hexano obteniéndose 1.50 g (20.3 %) de cristales con forma de agujas de color amarillo, el producto en ccf mostró una sola mancha (*R<sub>f</sub>* de 0.67, Sistema I) y un *pf* de 44.2-45.4 °C [Lit. <sup>41</sup> 45 °C]. IR 3238 (-OH), 1531 (-NO<sub>2</sub>), 1311 (-NO<sub>2</sub>), 748 (C=C<sub>H</sub>). EM *m/z*: 139 (M<sup>+</sup>, 100 %), 109 (M<sup>+</sup>-30), 93 (M<sup>+</sup>-46), 65 (M<sup>+</sup>-46-28). <sup>1</sup>H RMN δ: 7.00 (ddd, 1H, *J*= 8.1, *J*= 7.2, *J*= 1.5, H-4), 7.17 (dd, 1H *J*= 8.4, *J*= 1.2, H-6), 7.60 (ddd, 1H, *J*= 8.1, *J*= 7.2, *J*= 1.5, H-5), 8.11 (dd, 1H, *J*= 8.4, *J*= 1.5, H-3), 10.60 (sa, OH).

Con el fin de tener mayor cantidad de este producto para reacciones posteriores, se consiguió 1.0 kg de 2-nitrofenol crudo obtenido en las prácticas química orgánica de la Universidad Autónoma Metropolitana. Este compuesto igualmente se recrystalizó de hexano con un 95 % de rendimiento y presentó las mismas propiedades físicas que el obtenido anteriormente.

#### 4.3.2 2-Aminofenol (2)

En una botella de hidrogenación de 500 mL se mezclaron, bajo atmósfera de nitrógeno, 8.0 g (57 mmol) de 2-nitrofenol con 400 mg de Pd/C al 5 %, luego se adicionaron 200 mL de etanol y el

## PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

frasco se colocó en el hidrogenador. El aire de la botella se purgó por inyección-expulsión (al vacío) de 30 lb/plg<sup>2</sup> de hidrógeno por tres ocasiones y luego se cargó con hidrógeno hasta 60 lb/plg<sup>2</sup>. Se inició la agitación y la reacción se llevó a cabo en 1.5 h, comprobando el término de ésta mediante ccf. Una vez terminada la reacción, la mezcla se filtró sobre celita para eliminar el catalizador y el disolvente se eliminó con un rotaevaporador. El 2-aminofenol se sintetizó de esta manera para cada benzoxazol sin ser aislado, no obstante se tomó una muestra para obtener los datos espectroscópicos y espectrométricos. IR 3375 (Ar-NH<sub>2</sub>), 3303 (Ar-NH<sub>2</sub>), 3051 (C=C-H), 1600-1400 (Fenilo), 1531 (-NO<sub>2</sub>), 1311 (-NO<sub>2</sub>), 748 (-C=CH). EM m/z: 109 (M<sup>+</sup>, 100 %), 108 (M<sup>+</sup>-1), 80 (M<sup>+</sup>-1-29). <sup>1</sup>H RMN δ: 4.51 (sa, NH<sub>2</sub>), 6.36-6.42 (m, 1H, H-3), 6.50-6.60 (m, 2H, H-4, H-5), 6.63 (dd, 1H, J= 7.5, J= 1.2, H-6), 8.95 (sa, OH).

### 4.4 Síntesis de intermediarios *N*-(2-hidroxifenil)amidas.

#### 4.4.1 *N*-(2-hidroxifenil)formamida (3)

En un matraz de bola de 250 mL con una boca, provisto con refrigerante de agua en posición de reflujo, agitación magnética y canastilla de calentamiento con reóstato, se colocaron 6.27 g (57 mmol) de 2-aminofenol (obtenido por reducción catalítica H<sub>2</sub>, Pd/C de 2-nitrofenol) y 10 mL (26 mmol) de ácido fórmico. La mezcla de reacción se llevó a reflujo y se mantuvo así durante 2 h. El término de la reacción se comprobó mediante ccf. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió sobre 200 g de hielo formándose un sólido café, el cual se separó por filtración al vacío y se lavó repetidas veces con agua fría. El producto crudo se decoloró con carbón activado en tolueno y se recristalizó con este mismo disolvente. Se obtuvieron 3.51 g (55.6%) de cristales en forma de agujas de color rosa pálido. Este compuesto mostró una sola mancha en ccf (*R<sub>f</sub>* de 0.32, Sistema II) y un pf de 128.5-128.8 °C. [Lit.<sup>42</sup> 129-129.5 °C]. IR 3378 (-CO-NHR-), 3300-3000 (OH), 1660 (CO-NH-R), 1538 (δ -NH), 746 (-C=CH). EM m/z: 137 (M<sup>+</sup>, 75 %), 109 (M<sup>+</sup>-28, 100 %). <sup>1</sup>H RMN δ: 6.71-6.78 (m, 1H, H-5), 6.81-6.99 (m, 2H, H-4, H-3), 8.01 (dd, 1H, J= 7.8, J=1.5, H-6), 8.26 (d, 1H, J= 2.1, CHO), 9.56 (sa, NHR), 8.93 (sa, OH). <sup>13</sup>C RMN δ: 115.06 (C-3), 118.99 (C-5), 120.78 (C-6), 124.17 (C-4), 126.00 (C-1), 146.70 (C-2), 160.02 (CO).

## PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

### 4.4.2 *N*-(2-hidroxifenil)acetamida (4)

En un matraz de bola de 250 mL con una boca, provisto con refrigerante de agua en posición de reflujo, agitación magnética y canastilla de calentamiento con reóstato, se colocaron 6.49 g (59 mmol) de 2-aminofenol (obtenido por reducción catalítica) disueltos en 40 mL de tolueno y se adicionaron 8.5 mL (90 mmol) de anhídrido acético. La mezcla de reacción permaneció en calentamiento a reflujo durante 3 h. En el transcurso de este tiempo se formó un sólido de color gris. El término de la reacción se comprobó mediante ccf. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente, el sólido obtenido se separó por filtración al vacío, se lavó repetidas veces con tolueno frío y se dejó secar al aire. El producto crudo se recrystalizó de tolueno obteniéndose 6.66 g (74.7 %) de agujas cristalinas de color gris. Este compuesto mostró una sola mancha en ccf (*R<sub>f</sub>* de 0.39, Sistema II) y un pf 207-208 °C [Lit.<sup>42</sup> 209 °C]. IR 3402 (-CO-NHR-), 3300-3000 (OH), 2978 ( $\nu_{as}$ -CH<sub>3</sub>), 2882 ( $\nu_s$ -CH<sub>3</sub>), 1657 (-CO-NH-R), 1543 ( $\delta$ -NH), 1390 ( $\delta_s$ -CH<sub>3</sub>), 767 (-C=CH). EM m/z: 151 (M<sup>+</sup>, 24.3 %), 109 (M<sup>+</sup>-42, 100%). <sup>1</sup>H RMN  $\delta$ : 2.08 (s, CH<sub>3</sub>), 6.74 (td, 1H, *J*= 8.1, *J*'= 7.2, *J*''= 1.5, H-5), 6.84 (dd, 1H, *J*= 8.1, *J*'= 1.5, H-3), 6.92 (td, 1H, *J*= 8.1, *J*'= 7.2, *J*''= 1.5, H-4), 7.66 (dd, 1H, *J*= 8.1, *J*'= 1.5, H-6), 9.30 (sa, NHR), 9.74 (sa, OH). <sup>13</sup>C RMN  $\delta$ : 23.62 (CH<sub>3</sub>), 115.92 (C-3), 118.98 (C-6), 122.40 (C-5), 124.66 (C-4), 126.42 (C-1), 147.90 (C-2), 169.03 (CO).

### 4.4.3 *N*-(2-hidroxifenil)trifluoroacetanilida (5)

En un matraz de bola de 250 mL con una boca, provisto con refrigerante de agua en posición de reflujo, agitación magnética y canastilla de calentamiento con reóstato, se colocaron 6.27 g (57 mmol) de 2-aminofenol (obtenido por reducción catalítica) disueltos en 40 mL de tolueno y se adicionaron 9.0 mL (63.7 mmol) de anhídrido trifluoroacético. La mezcla de reacción permaneció en calentamiento a reflujo durante 2 h. El término de la reacción se comprobó mediante ccf. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, el sólido formado se separó por filtración al vacío y se lavó repetidas veces con tolueno frío. El producto crudo se recrystalizó de tolueno-etanol dando 8.87 g (75.23%) de cristales con forma de hojuelas de color blanco brillante. Este compuesto mostró una sola mancha en ccf (*R<sub>f</sub>* de 0.48, Sistema II) y un pf de 154.1-155.3 °C (con descomposición) [Lit.<sup>18</sup> 166-166.5 °C]. IR 3386 (-CO-NHR-), 3260 (-OH), 1691 (-CO-NH-R), 1561 ( $\delta$ -NH), 1354 ( $\nu_s$ CF<sub>3</sub>), 1199 ( $\nu_{as}$ CF<sub>3</sub>), 1159 ( $\nu_{ss}$ CF<sub>3</sub>), 750 (-

## PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

**C=CH**). EM  $m/z$ : 205 ( $M^+$ , 100 %), 136 ( $M^+$ -69, 97.2%), 108 ( $M^+$ -69 -28, 41%).  $^1H$  RMN  $\delta$ : 6.82 (t, 1H,  $J=7.5$ , H-5), 6.93 (d, 1H,  $J=8.1$ , H-3), 7.13 (t, 1H,  $J=7.5$ , H-4), 7.31 (d, 1H,  $J=7.8$ , H-6), 9.93 (sa, NHR), 10.51 (sa, OH).  $^{13}C$  RMN  $\delta$ : 116.07 (c,  $J=288.4$  Hz,  $CF_3$ ), 116.14 (C-3), 118.96 (C-5), 122.21 (C-6), 126.51 (C-4), 128.09 (C-1), 151.35 (C-2), 155.02 (c,  $J=36.7$  Hz, CO).

### 4.5 Síntesis de benzoxazoles-2-sustituídos.

#### 4.5.1 Benzoxazol (6)

En un matraz de bola 25 mL se mezclaron 1.0 g (7.29 mmol) de *N*-(2-hidroxifenil)formamida con 0.5 g (3.52 mmol) de  $P_2O_5$ . El matraz se colocó dentro de un horno Kugelrohr y se procedió a destilar de bulbo a bulbo, a una temperatura de 100 °C y una presión de 0.8 mm de Hg. Una vez obtenido el compuesto se purificó por la misma técnica de destilación de bulbo a bulbo a temperatura ambiente y 0.8 mm de Hg. Mediante este procedimiento se obtuvieron 0.686 g (78.9 %) de un líquido incoloro de olor característico. Este compuesto mostró una sola mancha en ccf ( $R_f$  de 0.39, Sistema III) y un pe de 178 °C [Lit.<sup>43</sup> 182.5 °C]. IR 3094 (C=CH), 1775 (NC=O), 1235 ( $\nu$  =C-O) 743 (C=CH). EM  $m/z$ : 119 ( $M^+$ , 100 %), 91 ( $M^+$ -28), 64 ( $M^+$ -28-27).  $^1H$  RMN  $\delta$ : 7.36-7.45 (m, 2H, H-5, H-6), 7.74-7.81 (m, 2H, H-7, H-4), 8.73 (s, 1H, H-2).

#### 4.5.2 2-Metilbenzoxazol (7)

En un matraz de bola de 250 mL se mezclaron 1.0 g (6.61 mmol) de *N*-(2-hidroxifenil)acetanilida con 0.50 g (3.52 mmol) de  $P_2O_5$ . El matraz se colocó dentro de un horno Kugelrohr y se procedió a destilar de bulbo a bulbo a una temperatura de 100 °C con una presión de 0.8 mm de Hg. Una vez obtenido el compuesto se purificó por la misma técnica a temperatura ambiente y 0.8 mm de Hg. Mediante este procedimiento se obtuvieron 0.600 g (68.18 %) de un compuesto líquido, incoloro de olor característico. Este compuesto mostró una sola mancha en ccf ( $R_f$  de 0.37, Sistema III) y un pe. de 195 °C [Lit.<sup>44</sup> 200.5 °C]. IR 3059 (C=CH), 2927 ( $\nu_{as}$  -CH<sub>3</sub>), 1721 (NC=O), 1456 (-CH<sub>3</sub>), 1382 ( $\delta_s$  -CH<sub>3</sub>), 1242 ( $\nu$ C-O), 745 (C=CH). EM  $m/z$  133 ( $M^+$ , 100 %).  $^1H$  RMN  $\delta$ : 2.62 (s, CH<sub>3</sub>), 7.25-7.31 (m, 2H, H-5, H-6), 7.42-7.48 (m, 1H, H-7), 7.62-7.68 (m, 1H, H-4)

## PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

### 4.5.3 2-(Trifluorometil)benzoxazol (8)

En un matraz de bola de 250 mL se mezclaron 1.0 g (4.87 mmol) de *N*-(2-hidroxifenil)trifluoroacetanilida con 1.0 g (7.04 mmol) de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. El matraz se colocó dentro de un horno Kugelrohr y se destiló de bulbo a bulbo a una temperatura de 90 °C y una presión de 0.8 mm de Hg. Una vez obtenido el compuesto se purificó por la misma técnica a temperatura ambiente y 0.8 mm de Hg. Mediante este procedimiento se obtuvieron 0.300 g (33.0 %) de un compuesto líquido incoloro de olor característico. Este compuesto mostró una sola mancha en ccf (*R<sub>f</sub>* de 0.61, Sistema III) y un *pe.* de 95 °C [Lit.<sup>18</sup> 100 °C/ 730 mmHg]. IR 1690 (N-CO), 1375 (ν, -CF<sub>3</sub>) 1211 (ν<sub>as</sub>-CF<sub>3</sub>), 1161 (ν<sub>s</sub>-CF<sub>3</sub>), 750 (C-CH). EM *m/z* 187 (M<sup>+</sup>, 100 %), 168 (M<sup>+</sup>-19), 159 (M<sup>+</sup>-28), 137 (M<sup>+</sup>-50). <sup>1</sup>H RMN δ: 7.48 (td, 1H, *J*= 7.5, *J*=1.5, H-5), 7.54 (td, 1H, *J*= 7.9, *J*= 1.5, H-6), 7.67 (ddd, 1H, *J*= 7.8, *J*= 1.5, *J*= 0.6, H-7), 7.88 (ddd, 1H, *J*= 8.4, *J*= 1.5, *J*= 0.9, H-4). <sup>13</sup>C RMN δ: 111.56 (C-7), 116.73 (c, *J*= 271.8 Hz, CF<sub>3</sub>), 121.75 (C-4), 125.86 (C-6), 127.80 (C-5), 139.29 (C-3a), 150.49 (C-7a), 151.57 (c, *J*= 43.3 Hz, CO).

### 4.5.4 2-Mercaptobenzoxazol (9)

En un matraz de bola de 250 mL con una boca, provisto con refrigerante de agua en posición de reflujo, agitación magnética y canastilla de calentamiento con reóstato, se colocaron 7.86 g (72 mmol) de 2-aminofenol. Posteriormente se adicionaron 72 mL de EtOH, 7.5 mL de una disolución de hidróxido de potasio (77 % p/p) y 5.2 mL (86 mmol) de CS<sub>2</sub> bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó en un baño de agua a 50 °C durante 7 h. El término de la reacción se comprobó mediante ccf. Después se vertió en 150 mL de agua y se llevo a pH 5 con una disolución de ácido acético al 10 % v/v. A este valor de pH se formó un precipitado gris plateado, el cual se separó por filtración al vacío. El producto crudo se decoloró con carbón activado en metanol y se recrystalizó de metanol-agua, se obtuvieron 8.20g (75.3%) de cristales en forma de agujas de color blanco nacarado. Este compuesto mostró una sola mancha en ccf (*R<sub>f</sub>* de 0.50, Sistema II) y un *pf* de 194.2-195.6 °C [Lit.<sup>44</sup> 196]. IR 3323 (-SH), 1474, 1445, 1412 (=C-S), 746 (C-CH). 600-800 (-SH). EM *m/z* 151 (M<sup>+</sup>, 100 %), 122 (M<sup>+</sup>-29), 106 (M<sup>+</sup>-45), 91 (M<sup>+</sup>-60). <sup>1</sup>H RMN δ: 7.21-7.31 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 7.49 (m, 1H, H-7), 13.87 (sa, SH).

**4.5.5 2-(Metiltio)benzoxazol (10)**

En un matraz de bola de 250 mL con una boca, provisto de agitación magnética, se disolvieron 4.0 g (26 mmol) de 2-mercaptobenzoxazol en 20 mL de acetona. Posteriormente, se adicionaron 2.5 mL de disolución de hidróxido de potasio (46 % p/p). Por último, se gotearon 1.7 mL (27 mmol) de  $\text{CH}_3\text{I}$ . La reacción permaneció en agitación durante 1 h. El término de la reacción se comprobó mediante ccf. Una vez terminada la reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) adicionando disolución salina para romper la emulsión. Los extractos orgánicos se juntaron, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron en un evaporador rotatorio. El producto crudo se purificó por destilación de bulbo a bulbo a 100 °C y una P = 0.8 mm de Hg. Se obtuvieron 3.49 g (79.7 %) de un compuesto líquido con un color ligeramente amarillo y de olor característico. Este compuesto mostró una sola mancha en ccf ( $R_f$  de 0.46, Sistema III) y un p.e. de 210 °C. IR 3054 ( $\nu_{\text{as}}-\text{C}-\text{H}$ ), 2931 ( $\nu_{\text{as}}-\text{CH}_3$ ), 1453, 1319 ( $\delta$ , S- $\text{CH}_3$ ), 806 ( $\nu$  C-S), 742 ( $-\text{C}=\text{CH}$ ). EM  $m/z$  165 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 150 ( $\text{M}^+-15$ ), 132 ( $\text{M}^+-33$ ), 122 ( $\text{M}^+-15-28$ ).  $^1\text{H RMN}$   $\delta$ : 2.72 (s, 3 $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  7.16-7.27 (m, 2H, H-6, H-5), 7.39 (ddd, 1H,  $J=7.9$ ,  $J=1.5$ ,  $J=0.6$ , H-4), 7.59 (ddd, 1H,  $J=7.7$ ,  $J=1.5$ ,  $J=0.6$ , H-7).

**4.5.6 2-Aminobenzoxazol (11)**

En un matraz de bola de 250 mL con una boca, provisto con refrigerante de agua en posición de reflujo, agitación magnética y canastilla de calentamiento con reóstato, se colocaron 7.60 g (69.6 mmol) de 2-aminofenol disueltos en 80 mL de una disolución acuosa de etanol al 63 % (v/v). Posteriormente se agregaron 8.0 g (75.5 mmol) de bromuro de cianógeno lentamente a la mezcla de reacción. La reacción permaneció bajo atmósfera de nitrógeno, agitación magnética y calentamiento a 66 °C durante 3 h. El término de la reacción se comprobó mediante ccf. Una vez terminada la reacción, ésta se vertió sobre 200 g de hielo-agua. Posteriormente, se alcalinizó con  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3$  industrial hasta alcanzar un pH de 9. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 30 minutos más y finalmente se separó el sólido formado mediante filtración al vacío. El producto se recrystalizó de agua obteniéndose 7.84 g (80 %). Este compuesto mostró una sola mancha en ccf ( $R_f$  de 0.45, Sistema II), un pf de 128.7-130.3 °C [Lit.<sup>45</sup> 128-129 °C]. IR 3424 ( $\nu_{\text{as}}-\text{NH}_2$ ), 3336 ( $\nu_{\text{s}}-\text{NH}_2$ ), 3055 ( $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$ ), 1694 (C=NH), 1659 ( $\delta$ - $\text{NH}_2$ ), 728 ( $-\text{C}=\text{CH}$ ). EM  $m/z$  134 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 105 ( $\text{M}^+-29$ ), 91 ( $\text{M}^+-43$ ).  $^1\text{H RMN}$   $\delta$ : 6.22 (su,  $\text{NH}_2$ ), 7.05 (td, 1H,  $J=7.8$ ,  $J=1.2$ , H-6),

## PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

7.16 (td, 1H,  $J=7.8$ ,  $J=1.2$ , H-5), 7.25 (ddd, 1H,  $J=7.8$ ,  $J=1.2$ ,  $J=0.6$ , H-4), 7.32 (ddd, 1H,  $J=7.8$ ,  $J=1.2$ ,  $J=0.6$ , H-7).

### 4.5.7 (Benzoxazol-2-il)carbamato de metilo (12)

En un matraz Kontes "Taper" de 250 mL con cuatro bocas, acondicionado con termómetro, embudo de adición, tapón septum, agitación magnética y un electrodo de vidrio conectado a un potenciómetro previamente calibrado con una solución reguladora de fosfatos a pH 7, se suspendieron 15.1 g (53 mmol) de sulfato de *S*-metilisotiurea en 50 mL de agua; a la suspensión fría a 5 °C y agitada vigorosamente se adicionaron 10.0 g (8.2 mL, 103 mmol, 2 eq.) de cloroformiato de metilo con ayuda de una jeringa y se agregó poco a poco mediante el embudo de adición, una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25 % a una velocidad tal que el pH oscilara entre 7-7.5 y la temperatura entre 10 y 15 °C. Después de haber adicionado 69 mL de la solución de sosa en un lapso de dos horas, el pH permaneció constante en 7 y se formó un precipitado blanco esponjoso. Este intermediario se empleó sin aislar inmediatamente después de haberse formado.

Por otro lado se acondicionó un matraz de bola de 1L con una boca con agitación magnética y un condensador en posición de reflujo; el extremo del condensador se conectó a cuatro frascos lavadores conteniendo disolución de hipoclorito de sodio al 6%. En este matraz se disolvió en frío 5.0 g (46 mmol) de 2-aminofenol en 44 mL de solución amortiguadora de acetatos (12.4 mL de ácido acético, 4.4 g de acetato de sodio y 44 mL de agua) y se adicionó el contenido de la reacción arriba mencionada. La mezcla se calentó poco a poco con una canastilla con reóstato. La mezcla de reacción se mantuvo en reflujo durante dos horas observándose el desprendimiento de gas. Después de este tiempo la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido café formado en el transcurso de la reacción se separó por filtración al vacío, se lavó con hexano frío, etanol frío y agua. El producto crudo se recristalizó de metanol. Se obtuvieron 6.34 g (71.72%) de cristales con forma de agujas de color blanco. Este compuesto mostró una sola mancha en ccf (*R<sub>f</sub>* de 0.55, Sistema II), un pf de 197-198 °C. IR 3035 (-C=C-H), 2795 (ν, -CH<sub>3</sub>), 1761 (-N-CO-O), 1657 (ν-N=C-NH), 1389, 1457 (δ, -CH<sub>3</sub>), 1218, 1170 (-COO-R), 744 (-C=C-H). EM *m/z* 192 (M<sup>+</sup>, 68 %), 160 (M<sup>+</sup>-32), 133 (M<sup>+</sup>-59), 105 (M<sup>+</sup>-59-28, 100%). <sup>1</sup>H RMN δ: 3.73 (s, CH<sub>3</sub>), 7.20-7.30 (m, 2H, H-5, H-6), 7.52 (m, 1H, H-4), 7.56 (dd, 1H,  $J=6.9$ ,  $J=1.5$ , H-7), 11.64 (sa, NHCOOR).

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En esta sección se enlistan los resultados obtenidos de los compuestos sintetizados. En las **Tablas 3, 4 y 5** se muestran las constantes físicas y los rendimientos de: las materias primas, los intermediarios *N*-(2-hidroxifenil)amidas y los benzoxazoles 2-sustituídos, respectivamente.

### 5.1 Constantes Físicas.

#### 5.1.1 Materias primas.

**Tabla 3.** Constantes físicas y rendimientos para las materias primas utilizadas.

No.	F.M.	P.M.	Rend. (%)	Crist.	Edo. Fis.	Rf (sist.)	pf (°C)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>3</sub>	139.11	20.3	Hexano	Agujas amarillas	0.67 (1)	44,2-45,4
2 <sup>a</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> NO	109.13	----	----	----	----	----

<sup>a</sup> El compuesto (2) no fue aislado y no se determinaron sus constantes físicas.

#### 2-Nitrofenol.

De acuerdo con la tabla anterior se observó que el rendimiento del compuesto **1** fue bajo (20%), debido a que la síntesis de nitrofenoles generó una mezcla de isómeros *orto* y *para*. Esta mezcla de isómeros se separó mediante destilación por arrastre de vapor, con base en que el isómero *orto* (**1**) es mucho más volátil que el *para* ya que **1** puede formar un puente de hidrógeno intramolecular, con lo que disminuyen las interacciones intermoleculares y el punto de ebullición disminuye.

#### 2-Aminofenol.

La reducción catalítica del 2-nitrofenol con Pd/C, inicialmente se realizó en presencia del ácido adecuado y usando etanol como disolvente. Esto para formar la sal de la amina correspondiente y evitar la oxidación temprana de **2**. Sin embargo, la reacción se tornó muy violenta y el tiempo de reacción se extendió mucho; así que se decidió reducir **1** sólo en presencia de etanol, logrando temperaturas y tiempos de reacción mucho menores.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El compuesto **2** no fue purificado pero se determinaron sus constantes espectroscópicas y espectrométricas como se muestra en la elucidación estructural (sección 5.2).

### 5.1.2 Intermediarios *N*-(2-hidroxifenil)amidas.

Tabla 4. Constantes físicas y rendimientos para los intermediarios obtenidos.

No.	F.M.	P.M.	Rend. (%)	Crist.	Edo. Fis.	Rf (sist.)	pf (°C)
3	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub>	137.14	55.6	Tolueno	Agujas rosas	0.32 (II)	128.5-128.8
4	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	151.17	74.7	Tolueno	Cristales grises	0.39 (II)	207-208
5	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	205.14	75.2	Tolueno-EtOH	Hojuelas blancas	0.48 (II)	154.1-155.3 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Funde con descomposición.

### 5.1.3 Benzoxazoles 2-sustituídos.

Tabla 5a. Constantes físicas y rendimientos para los benzoxazoles 2-sustituídos obtenidos.

No.	F.M.	P.M.	Rend. (%)	Edo. Fis.	Rf (sist.)	pe (°C) <sup>a</sup>
6	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> NO	119.12	78.9	Líquido incoloro	0.39 (III)	178
7	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> NO	133.15	68.2	Líquido incoloro	0.37 (III)	195
8	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> F <sub>3</sub> NO	187.12	33.0	Líquido incoloro	0.61 (III)	95

Los compuestos en la tabla fueron destilados de bulbo a bulbo a 0.8 mm Hg.

<sup>a</sup> Determinados a 585 mm Hg.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**Tabla 5b.** Constantes físicas y rendimientos para los benzoxazoles 2-sustituídos obtenidos.

No.	F.M.	P.M.	Rend. (%)	Crist.	Edo. Fis.	Rf (sist.)	pf (°C) <sup>b</sup>	pe (°C) <sup>c</sup>
9	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> NOS	151.19	75.3	MeOH-H <sub>2</sub> O	Agujas blancas	0.50 (II)	194.2-195.6	----
10	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> NOS	165.21	79.7	----	Líquido amarillo	0.46 (III)	210	
11	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O	134.14	80.0	H <sub>2</sub> O	Agujas blancas	0.45 (II)	128.7-130.3	----
12	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	192.17	71.7	MeOH	Agujas blancas	0.68 (II)	197-198	----
13	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub> <sup>d</sup>	193.14	----	MeOH	Agujas blancas	0.68 (II)	136-137	----

<sup>a</sup> Destilado de bulbo a bulbo a 0.8 mmHg.

<sup>b, c</sup> Determinados a 585 mm Hg.

<sup>d</sup> Subproducto de la reacción.

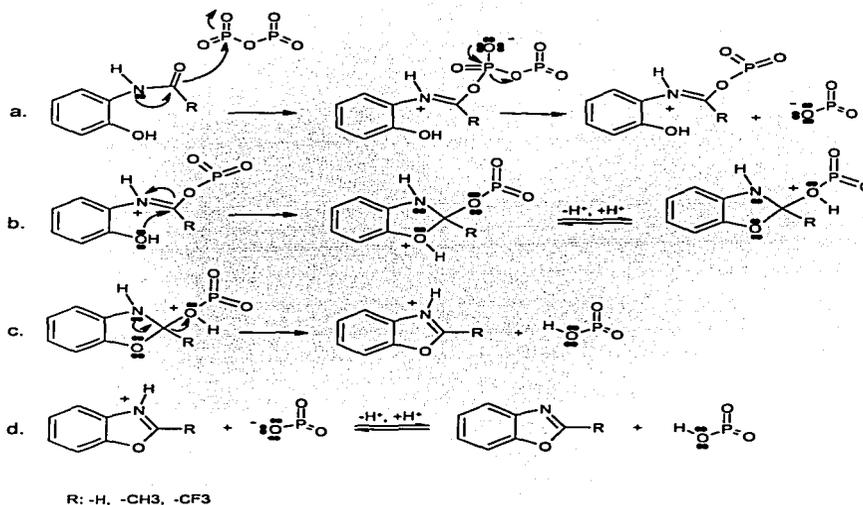
La preparación de los compuestos **6**, **7** y **8** se intentó por reacción directa de **2** con los ácidos carboxílicos adecuados a reflujo prolongado. Con esta ruta sintética de un solo paso no se logró ningún resultado, puesto que se generaron en baja cantidad los intermediarios *N*-(2-hidroxifenil)amidas correspondientes, junto con materia prima y material resinoso.

Un método alternativo de síntesis consistió en preparar las *N*-(2-hidroxifenil)amidas (**3**, **4** y **5**) a partir de **2** con los ácidos o anhídridos de ácido adecuados. Una vez formadas, éstas se aislaron y caracterizaron con algunas constantes físicas, espectroscópicas y espectrométricas como se muestra en las Tablas 4 y 7 respectivamente.

Las *N*-(2-hidroxifenil)amidas se trataron con un agente deshidratante (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) en una destilación de bulbo a bulbo y se obtuvieron los 2-alkilbenzoxazoles **6**, **7** y **8**. La reacción consistió en una ciclodeshidratación, en la cual el oxígeno del carbonilo de la *N*-(2-hidroxifenil)amida actuó como

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

nucleófilo y atacó a uno de los átomos de fósforo del  $P_2O_5$  rompiendo el anhídrido fosfórico. Después el grupo hidroxilo atacó nucleofílicamente al carbono del carbonilo que se comporta más electrofílico, por la presencia de una carga positiva alejaña a él, formándose un ciclo de cinco miembros que por equilibrios ácido-base generó los benzoxazoles correspondientes (Esquema 18).



Esquema 18. Mecanismo de ciclodeshidratación de *N*-(2-hidroxifenil)amidas para dar benzoxazoles.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

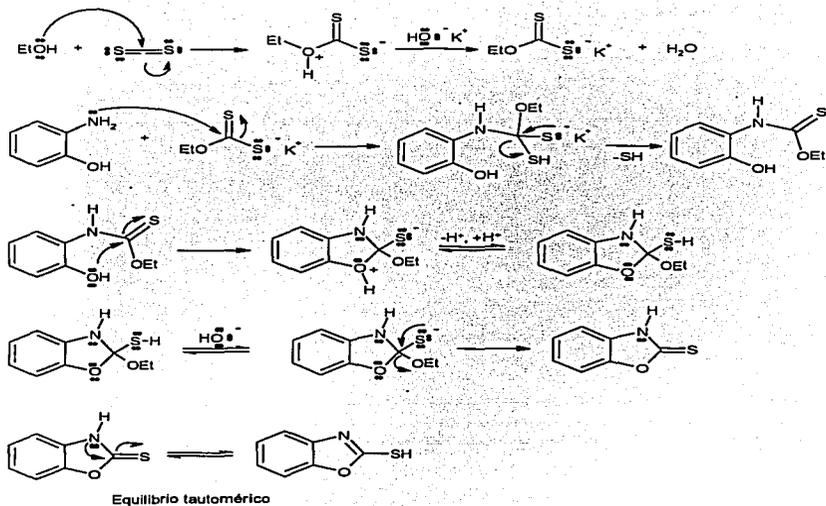
Esta ruta de síntesis tuvo la ventaja de ser fácil de trabajar y además se emplearon materias primas conocidas y reportadas en la literatura que fueron sencillas de sintetizar.

La técnica usada para la síntesis de los 2-alquilbenzoxazoles fue la destilación de bulbo a bulbo,<sup>46</sup> la cual se llevó a cabo en fase sólida con un exceso del agente deshidratante. La ventaja de haber efectuado la destilación en fase sólida fue que el agente deshidratante no reaccionó con las amidas (3, 4 y 5) y se evitó la hidrólisis de éstas a pesar del medio ácido y la temperatura elevada (100 °C).

Esta técnica fue fácil de trabajar y los productos obtenidos se encontraron casi puros lo que facilitó su posterior purificación empleando la misma técnica de destilación; sin embargo presentó la desventaja de que los rendimientos obtenidos fueron de bajos a moderados.

La síntesis de los 2-alquilbenzoxazoles presentó más dificultades que las observadas para los 2-alquilbenzimidazoles realizados por nuestro grupo de trabajo. Esto se debe probablemente a que las *o*-fenilendiaminas presentan dos grupos funcionales con la misma nucleofilia (grupo amino), a diferencia de los 2-aminofenoles en los cuales, el grupo hidroxilo es menos nucleofílico que el grupo amino. Esta diferencia de nucleofilia hace que los intermediarios *N*-(2-hidroxifenil)amidas se ciclodeshidraten más lentamente que las *N*-(2-aminofenil)amidas.

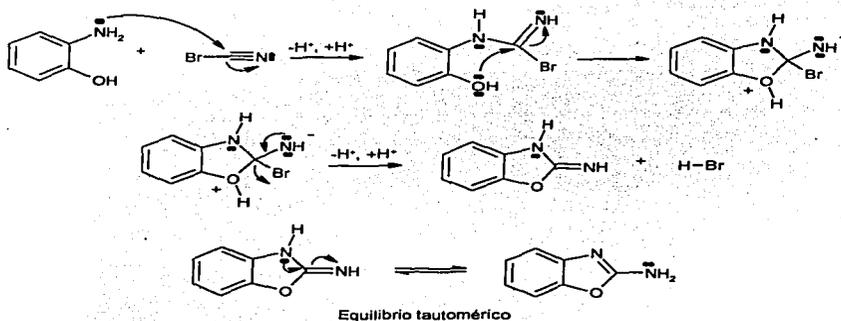
La reacción para obtener el compuesto **9** procedió sin dificultad y llevó a un sólido cristalino con un rendimiento del 75 %. Esta reacción consistió inicialmente en la formación *in situ* de un intermediario xantato de etilo<sup>47</sup> que fue atacado nucleofílicamente por el 2-aminofenol, el cual cicló y generó el 2-mercaptobenzoxazol. La reacción produjo un olor característico debido al sulfuro de hidrógeno liberado de la reacción (**Esquema 19**).



Esquema 19. Mecanismo de reacción del 2-mercaptobenzoxazol.

El compuesto **11** se obtuvo con un rendimiento del 80 % dando un sólido cristalino. Esta reacción consistió en una sustitución nucleofílica hacia el bromuro de cianógeno, por parte del 2-aminofenol; esto generó un intermediario imino que fue atacado intramolecularmente por el grupo hidroxilo formando un ciclo de cinco miembros que por equilibrio tautomérico generó el 2-aminobenzoxazol <sup>14</sup> (Esquema 20).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Esquema 20. Mecanismo de reacción del 2-aminobenzoxazol.

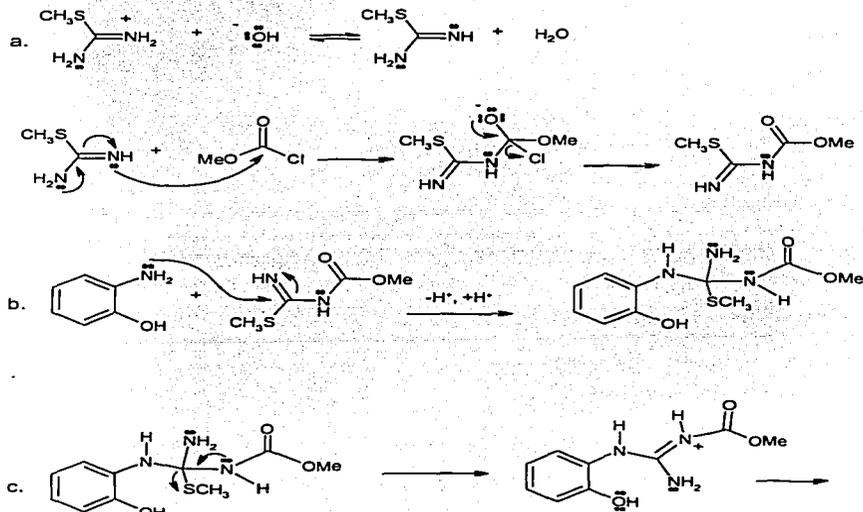
Los productos **9** y **11** fueron sólidos cristalinos a diferencia de los 2-alkilbenzoxazoles que fueron líquidos. Esto se debió a que presentaron interacciones intermoleculares más fuertes debido a que los grupos tiol y amino pueden formar puentes de hidrógeno.

El 2-(metiltio)benzoxazol (**10**) se obtuvo fácilmente y con buen rendimiento (80%) a partir de 2-mercaptobenzoxazol (**9**) y el yoduro de metilo. Este compuesto fue líquido, a diferencia de su análogo tiol, puesto que pierde la posibilidad de formar puentes de hidrógeno al sustituirse el hidrógeno del tiol por un grupo metilo.

El estudio de la síntesis del 2-carbamato benzoxazol (**12**) se realizó por dos rutas sintéticas diferentes y sólo una de ellas mostró el resultado esperado. La primera ruta consistió en tratar el compuesto 2-aminobenzoxazol (**11**) con cloroformiato de metilo en acetona; se obtuvo un compuesto (**13**) blanco, poco soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos pero que se logró recrystalizar de metanol. En la caracterización de este compuesto los datos espectroscópicos y espectrométricos no coincidieron con lo esperado para **12** (sección 5.2); no obstante **13** se identificó como el (benzoxazol-2-il)carbonato de metilo.

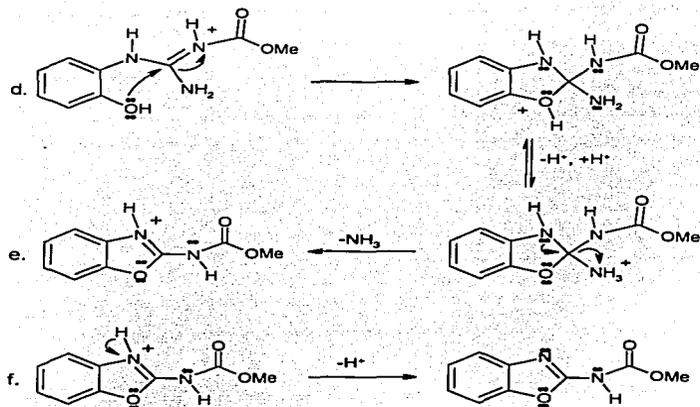
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La segunda ruta de síntesis de **12** estudiada consistió en formar un carboxilato de alquil *S*-metilisotiurea<sup>48</sup> que junto con **2** dieron el producto **12** con un rendimiento aceptable del 72%. En esta técnica fue necesario cuidar la temperatura y el pH de reacción; otro factor importante fue el uso de trampas de hipoclorito de sodio, conectadas en serie, para evitar la fuga del metanotioal que se liberó de la reacción (Esquema 21).



Esquema 21. Mecanismo de reacción del (benzoxazol-2-il)carbamato de metilo.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Esquema 21. Mecanismo de reacción del (benzoxazol-2-il)carbamato de metilo

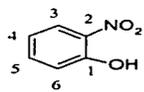
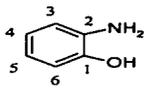
Con respecto a la cromatografía en capa fina, el compuesto **13** presentó un  $R_f$  mayor que el observado para **12**, puesto que las interacciones intermoleculares entre **13** y la sílica gel fueron más débiles. El punto de fusión de **13** fue menor que el de **12** por la ausencia de grupos que formaran puentes de hidrógeno. En el caso de **12** se tuvo un grupo  $-NH$  en el carbamato de metilo capaz de formar estas interacciones.

5.2 Elucidación estructural.

A continuación se enlistan los datos espectroscópicos y espectrométricos obtenidos de los compuestos sintetizados, así como la elucidación estructural de cada uno de ellos. En las Tablas 6, 7 y 8-10 se muestran los datos de infrarrojo, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas asignados a materias primas, intermediarios [*N*-(2-hidroxifenil)amidas] y benzoxazoles 2-sustituídos respectivamente.

5.2.1 Materias primas.

Tabla 6. Datos espectroscópicos y espectrométricos asignados para las materias primas.

COMPUESTO	SEÑALES
<p>2-Nitrofenol (1)</p> 	<p><b>Espectro 1: IR (KBr) <math>\nu</math> (<math>\text{cm}^{-1}</math>):</b> 3238 (-OH), 1531 (-NO<sub>2</sub>), 1311 (-NO<sub>2</sub>), 748 (C=C-H).</p> <p><b>Espectro 2. EM (IE):</b> m/z: 139 (M<sup>+</sup>, 100%), 109 (M<sup>+</sup>-30), 93 (M<sup>+</sup>-46), 65 (M<sup>+</sup>-46-28)</p> <p><b>Espectro 3: <sup>1</sup>H RMN (TMS, CDCl<sub>3</sub>)</b> <math>\delta</math>: 7.00 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.1, <i>J</i> = 7.2, <i>J</i> = 1.5, H-4), 7.17 (dd, 1H <i>J</i> = 8.4, <i>J</i> = 1.2, H-6), 7.60 (ddd, 1H, <i>J</i> = 8.1, <i>J</i> = 7.2, <i>J</i> = 1.5, H-5), 8.11 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, <i>J</i> = 1.5, H-3), 10.60 (sa, OH)</p>
<p>2-Aminofenol (2)</p> 	<p><b>Espectro 4: IR (KBr) <math>\nu</math> (<math>\text{cm}^{-1}</math>)</b> 3375 (Ar-NH<sub>2</sub>), 3303 (Ar-NH<sub>2</sub>), 3051 (C=C-H), 1600-1400 (Fenilo), 1531 (-NO<sub>2</sub>), 1311 (-NO<sub>2</sub>), 748 (C=C-H).</p> <p><b>Espectro 5. EM (IE)</b> m/z: 109 (M<sup>+</sup>, 100%), 108 (M<sup>+</sup>-1), 80 (M<sup>+</sup>-1-29)</p> <p><b>Espectro 6: <sup>1</sup>H RMN (TMS, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>)</b> <math>\delta</math>: 4.51 (sa, NH<sub>2</sub>), 6.36-6.42 (m, 1H, H-3), 6.50-6.60 (m, 2H, H-4, H-5), 6.63 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.5, <i>J</i> = 1.2, H-6), 8.95 (sa, OH).</p>

IE: Impacto electrónico. m/z: relación de masa carga. M<sup>+</sup>: ion molecular. 100%: indica el pico base. TMS: Tetrametilsilano. CDCl<sub>3</sub>: Cloroformo deuterado. sa: singulete que desaparece con agua deuterada. dd: doble de dobles. ddd: doble de doble de dobles. m: multiplete. *J*: constante de acoplamiento (Hz).

### 5.2.1.1. 2-Nitrofenol.

En el espectro de infrarrojo en KBr (No. 1) se observó una banda característica de -OH de quelato que se encontró en  $3238\text{ cm}^{-1}$ . Esta fue una banda ancha y de baja intensidad debido a la formación de un puente intramolecular entre los oxígenos del grupo nitro y el hidrógeno del grupo hidroxilo. Las bandas características del grupo nitro fueron dos, la primera apareció en  $\nu_{as}$   $1531\text{ cm}^{-1}$  generada por un alargamiento asimétrico N-O y la segunda se encontró en  $\nu_s$   $1311\text{ cm}^{-1}$  originada por el alargamiento simétrico N-O. La banda de  $748\text{ cm}^{-1}$  producida por la flexión fuera del plano -C-H indicó una *orto*-sustitución del anillo aromático.

Referente al espectro de masas realizado por impacto electrónico (No. 2) se observó que el pico base del espectro tuvo una relación de  $m/z$  de 139 que perteneció al ion molecular. El patrón de fragmentación característico del 2-nitrofenol<sup>49</sup> mostró las pérdidas de los radicales -NO ( $M^+ - 30$ ), -NO<sub>2</sub> ( $M^+ - 46$ ) generando los cationes con de  $m/z$  109 y 93 respectivamente. El catión de  $m/z$  93 se fragmentó perdiendo 28 unidades (-CO) y formó el catión de  $m/z$  65.

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica (No. 3) aparecieron 5 señales que correspondieron a 5 tipos de protones en ambientes electrónicos diferentes. La primer señal apareció en 7.00 ppm, integró para 1 protón y tuvo la forma de un doble de doble de dobles (ddd). Esta señal se asignó a H-4 porque estaba en posición *para* al grupo hidroxilo que lo "protege" desplazándolo a campo alto. Este protón presentó tres acoplamientos con los protones H-3, H-5 y H-6 con constantes de acoplamiento de  $J_{orto}$  8.1 Hz,  $J_{orto}$  7.2 Hz y  $J_{meta}$  1.5 Hz respectivamente. La segunda señal apareció en 7.17 ppm, integró para 1 protón y tuvo la forma de un doble de dobles (dd). Esta señal se asignó a H-6 por estar en *orto* al grupo hidroxilo que lo desplazó a mayor campo que al protón H-3, pero a menor campo que a H-4 por efecto inductivo negativo. Además H-6 presentó dos acoplamientos con los protones H-5 y H-4 con constantes de acoplamiento de  $J_{orto}$  8.4 Hz y  $J_{meta}$  1.2 Hz respectivamente. La tercer señal apareció en 7.60 ppm, integró para 1 protón y tuvo la forma de un doble de doble de dobles (ddd). Esta señal se asignó a H-5 porque estaba en posición *para* al grupo nitro que lo "desprotege" y lo desplaza a campo más bajo; este protón presentó tres acoplamientos con los protones H-6, H-4 y H-3 con constantes de acoplamiento de  $J_{orto}$  8.1 Hz,  $J_{orto}$  7.2 Hz y  $J_{meta}$  1.5 Hz respectivamente. La cuarta señal se encontró en 8.11 ppm, integró para 1 protón con la forma de un doble de dobles

(dd). Esta señal se asignó a H-3 porque estaba en posición *orto* al grupo nitró que lo "desprotege" desplazándolo a menor campo que al resto de los protones aromáticos. Este hidrógeno presentó dos acoplamientos con los protones H-4 y H-5 con constantes de acoplamiento de  $J_{ortho}$  8.4 y  $J_{meta}$  1.5 Hz respectivamente. Finalmente, la quinta señal apareció en 10.60 ppm, integró para un protón y presentó la forma de un singulete que desapareció por el intercambio con agua deuterada, este protón fue asignado al hidrógeno del grupo hidroxilo.

#### 5.2.1.2. 2-Aminofenol.

En el espectro de infrarrojo en KBr del (No. 4) se observaron dos bandas características de las aminas primarias en 3375 y 3303  $\text{cm}^{-1}$  que correspondieron a las vibraciones de alargamiento asimétrico ( $\nu_{as}$ ) y alargamiento simétrico ( $\nu_s$ ) de Ar-NH<sub>2</sub>. En 3051  $\text{cm}^{-1}$  se encontró la banda de la vibración C-H de anillo aromático. En la región de 2500 a 3200  $\text{cm}^{-1}$  aparecieron dos bandas de base ancha y de intensidad media que corresponden al grupo hidroxilo, que interacciona con los protones del grupo amino. De 1400 a 1600  $\text{cm}^{-1}$  se observaron varias bandas angostas y de intensidad media originadas por el núcleo fenilo. En 1511  $\text{cm}^{-1}$  se mostró la banda de flexión en el plano del N-H. En 897  $\text{cm}^{-1}$  se encontró una banda ancha de intensidad media correspondiente a la vibración fuera del plano del N-H. Finalmente, se observó la banda de 741  $\text{cm}^{-1}$  generada por la flexión fuera del plano de -CH que indicó la *orto*-sustitución del anillo aromático.

Con respecto al espectro de masas realizado por impacto electrónico (No. 5) se observó el pico base por la relación de  $m/z$  109, el cual correspondió al ion molecular. El patrón de fragmentación mostró un pico de  $m/z$  108 ( $M^+-1$ ) que correspondió a la pérdida del radical H. Este pico se fragmentó nuevamente perdiendo 28 unidades (CO) y generó la especie catiónica de  $m/z$  80.

En el caso del espectro de resonancia magnética nuclear protónica del (No. 6) apareció una señal en 4.51 ppm que integró para 2 protones (singulete) desapareció con agua deuterada y esta señal fue asignada a los protones del grupo amino. La segunda señal se encontró en 6.36-6.42 ppm (multiplete), que integró para un protón y fue asignada al protón H-3 porque tiene en posición *orto* al grupo amino, el cual "protege" a este hidrógeno y lo desplaza a mayor campo que a los demás. La tercer señal (multiplete) se presentó en 6.50-6.60 ppm, integró para dos protones, y se asignó a los protones H-4 y H-5. La cuarta señal apareció en 6.63 ppm correspondió a un doble

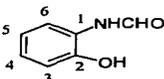
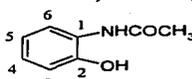
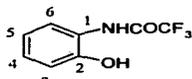
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

de dobles, integró para un protón y se asignó a H-6, puesto que tiene en posición *orto* al grupo hidroxilo (grupo electronegativo) que "desprotege" a este hidrógeno desplazándolo a menor campo que al resto de los protones del anillo aromático. Este se acopló con los hidrógenos H-5 y H-4 con constantes de acoplamiento de  $J_{orto} = 7.5$  Hz y  $J_{meta} = 1.2$  Hz, respectivamente. La quinta señal fue un singlete que apareció en 8.95 ppm, integró para un protón que desapareció por el intercambio con agua deuterada, esta señal fue asignada al protón del grupo hidroxilo.

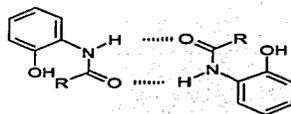
5.2.2 Intermediarios (2-hidroxifenil)amidas.

Tabla 7. Datos espectroscópicos y espectrométricos asignados para los intermediarios (2-hidroxifenil)amidas.

COMPUESTO	SEÑALES
<p><i>N</i>-(2-hidroxifenil)formamida (3)</p> 	<p><b>Espectro 7: IR (KBr) <math>\nu</math> (cm<sup>-1</sup>)</b> 3378 (-CO-NH-R-), 3300-3000 (OH), 1660 (CO-NH-R), 1538 (<math>\delta</math>-NH), 746 (-C=CH)</p> <p><b>Espectro 8: EM (IE)</b> m/z: 137 (M<sup>+</sup>, 75 %), 109 (M<sup>+</sup>-28, 100 %)</p> <p><b>Espectro 9: <sup>1</sup>H RMN (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>)</b> <math>\delta</math>: 6.71-6.78 (m, 1H, H-5), 6.81-6.99 (m, 2H, H-4, H-3), 8.01 (dd, 1H, J= 7.8, J= 1.5, H-6), 8.26 (d, 1H, J= 2.1, CHO), 9.56 (sa, NHR), 8.93 (sa, OH).</p> <p><b>Espectro 9b: <sup>13</sup>C RMN (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>)</b> <math>\delta</math>: 115.06 (C-3), 118.99 (C-5), 120.78 (C-6), 124.17 (C-4), 126.00 (C-1), 146.70 (C-2), 160.02 (CO).</p>
<p><i>N</i>-(2-hidroxifenil)acetamida (4)</p> 	<p><b>Espectro 10: IR (KBr) <math>\nu</math> (cm<sup>-1</sup>)</b> 3402 (-CO-NHR-), 3300-3000 (OH), 2978 (<math>\nu_{as}</math>-CH<sub>3</sub>), 2882 (<math>\nu_s</math>-CH<sub>3</sub>), 1657 (-CO-NH-R), 1543 (<math>\delta</math>-NH), 1390 (<math>\delta_s</math>-CH<sub>3</sub>), 767 (-C=CH)</p> <p><b>Espectro 11: EM (IE)</b> m/z: 151 (M<sup>+</sup>, 24.3 %), 109 (M<sup>+</sup>-42, 100%).</p> <p><b>Espectro 12: <sup>1</sup>H RMN (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>)</b> <math>\delta</math>: 2.08 (s, CH<sub>3</sub>), 6.74 (td, 1H, J= 8.1, J= 7.2, J= 1.5, H-5), 6.84 (dd, 1H, J= 8.1, J= 1.5, H-3), 6.92 (td, 1H, J= 8.1, J= 7.2, J= 1.5, H-4), 7.66 (dd, 1H, J= 8.1, J= 1.5, H-6), 9.30 (sa, NHR), 9.74 (sa, OH).</p> <p><b>Espectro 12b: <sup>13</sup>C RMN (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>)</b> <math>\delta</math>: 23.62 (CH<sub>3</sub>), 115.92 (C-3), 118.98 (C-6), 122.40 (C-5), 124.66 (C-4), 126.42 (C-1), 147.90 (C-2), 169.03 (CO).</p>
<p><i>N</i>-(2-hidroxifenil)trifluoroacetamida (5)</p> 	<p><b>Espectro 13: IR (KBr) <math>\nu</math> (cm<sup>-1</sup>)</b> 3386 (-CO-NHR-), 3260 (-OH), 1691 (-CO-NH-R), 1561 (<math>\delta</math>-NH), 1354 (<math>\nu_s</math>CF<sub>3</sub>), 1199 (<math>\nu_{as}</math>CF<sub>3</sub>), 1159 (<math>\nu_{as}</math>CF<sub>3</sub>), 750 (-C=CH)</p> <p><b>Espectro 14: EM (IE)</b> m/z: 205 (M<sup>+</sup>, 100 %), 136 (M<sup>+</sup>-69, 97.2%), 108 (M<sup>+</sup>-69-28, 41%)</p> <p><b>Espectro 15: <sup>1</sup>H RMN (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>)</b> <math>\delta</math>: 6.82 (t, 1H, J= 7.5, H-5), 6.93 (d, 1H, J= 8.1, H-3), 7.13 (t, 1H, J= 7.5, H-4), 7.31 (d, 1H, J= 7.8, H-6), 9.93 (sa, NHR), 10.51 (sa, OH).</p> <p><b>Espectro 15b: <sup>13</sup>C RMN (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>)</b> <math>\delta</math>: 116.07 (c, J= 288.4 Hz, CF<sub>3</sub>), 116.14 (C-3), 118.96 (C-5), 122.21 (C-6), 126.51 (C-4), 128.09 (C-1), 151.35 (C-2), 155.02 (c, J= 36.7 Hz, CO).</p>

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En los espectros de infrarrojo realizados en KBr de los compuestos **3**, **4** y **5** (Espectro 7, 10 y 13, respectivamente) se observaron bandas características comunes como: la banda de 3380 - 3400  $\text{cm}^{-1}$  generada por el alargamiento N-H ( $\nu_{\text{NH}}$ ) y la asociación *trans* intermolecular (Esquema 22A). También la banda característica del grupo carbonilo en 1660-1690  $\text{cm}^{-1}$ , provocada por el alargamiento C-O ( $\nu_{\text{C=O}}$ ). Esta banda alargada y de gran intensidad se generó por la diferencia en el momento dipolo de la molécula. Otra banda en común fue la formada por la flexión fuera del plano ( $\delta_{\text{NH}}$ ) que aparece en 1540-1560  $\text{cm}^{-1}$ . Esta banda se mezcló con el alargamiento N-H y sólo se presenta en amidas *trans* (Esquema 22B). En estos espectros también se observó la ausencia de la banda característica de -OH en 3600  $\text{cm}^{-1}$ . En cambio, apareció una banda ancha y de baja intensidad en la región de 3100-3300  $\text{cm}^{-1}$ , debido probablemente a la formación de un puente intramolecular entre el grupo hidroxilo y el nitrógeno de la amida. La banda de 750-760  $\text{cm}^{-1}$  correspondió a la flexión fuera del plano del -C-H que indicó la *ortho*-sustitución del anillo aromático. Para el caso del compuesto **4** (Espectro 10) se observaron las bandas en 2978, 2882 y 1390  $\text{cm}^{-1}$  asignadas al alargamiento C-H del grupo metilo ( $\nu_{\text{CH}}$ ). Por otro lado, el compuesto **5** presentó dos bandas de alargamiento asimétrico ( $\nu_{\text{as}} \text{CF}_3$ ) en 1354 y 1199  $\text{cm}^{-1}$  y una de alargamiento simétrico ( $\nu_s \text{CF}_3$ ) en 1159  $\text{cm}^{-1}$ .



Esquema A. Asociación *trans*



Esquema B.

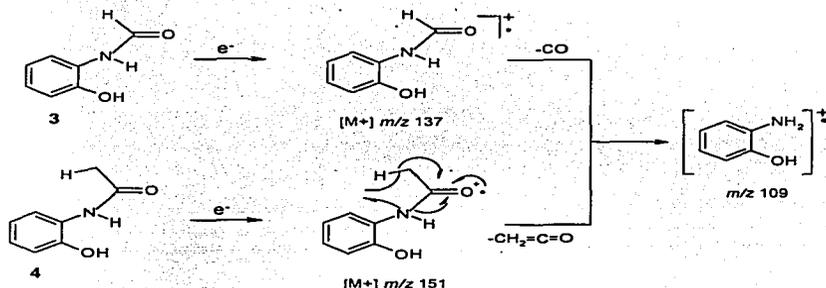
R: -H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>

**Esquema 22.** En **A** se observa la asociación intermolecular que produce la banda de 3400  $\text{cm}^{-1}$ . En **B** se observa que la amida se puede mostrar como una forma resonante y tiene una configuración *trans*.

Los espectros de masas de los compuestos **3**, **4** y **5** que fueron realizados por impacto electrónico (Espectros 8, 11 y 14, respectivamente) y presentaron patrones de fragmentación similares. En

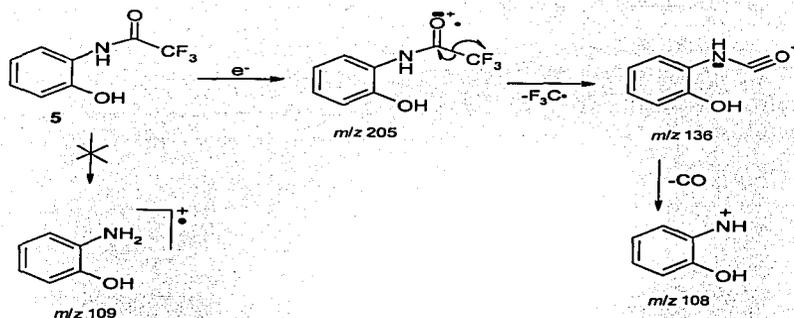
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En los tres casos el fragmento del ion molecular correspondió al peso de la molécula y las relaciones de  $m/z$  fueron: 137 (78.2%), 151 (24.2%) y 205 (100%), respectivamente. Los picos base de los espectros **8** y **11** tuvieron una relación  $m/z$  109. Esta correspondió a la misma especie catiónica radical estable  $[\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}]^{+\bullet}$  formada a partir de la fragmentación del ion molecular y el desprendimiento de una molécula neutra (Esquema 23).



**Esquema 23.** Los compuestos **3** y **4** se ionizan dando los correspondientes iones moleculares con  $m/z$  137 y  $m/z$  151, para luego fragmentarse en especies más estables de  $m/z$  109 y moléculas neutras (monóxido de carbono y cetena).

En el espectro de masas del compuesto **5** (No. 14) el pico base del espectro coincidió con el ion molecular. Además se presentó un pico con una abundancia relativa de 97.2 % y una relación  $m/z$  de 136. Este pico se generó por la ruptura del grupo trifluorometilo  $\alpha$  al grupo carbonilo. El catión radical de  $m/z$  109 en este caso no se formó por la ausencia de hidrógenos  $\alpha$  al grupo carbonilo, pero se produjo un catión con una relación  $m/z$  108 y una abundancia relativa del 41%. Este se formó a partir de la pérdida de  $\text{CO}$  del ion de  $m/z$  136 (Esquema 24).



Esquema 24. El compuesto 5 se ioniza generando el ion molecular con  $m/z$  205 que además es el pico base del espectro para luego fragmentarse en una especie más estable de  $m/z$  136. El catión radical de  $m/z$  109 no se forma por la ausencia de protones  $\alpha$  al grupo carbonilo.

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica del compuesto 3 (No. 9) se observó que los tres primeros multipletes correspondieron a los protones del anillo aromático en los desplazamientos de 6.71-6.78, 6.81-6.99 y 8.01 ppm, los cuales integraron para cuatro protones en total. Las constantes de acoplamiento de los dos primeros multipletes no pudieron ser determinadas debido al traslape de señales y la duplicidad que presentaron. El tercer multiplete mostró dos constantes de acoplamiento ( $J = 7.8$  Hz y  $J = 1.5$  Hz) que correspondieron a acoplamientos con hidrógenos en *orto* y *meta*. La cuarta señal apareció en 8.26 ppm, integró para un hidrógeno y fue asignado al protón del grupo aldehído. Esta señal apareció como un doblete por el acoplamiento con el protón de la amida; lo anterior se confirmó con el intercambio con  $D_2O$  observándose la simplificación de la señal (singulete). La quinta señal apareció en 9.56 ppm fue un singulete que integró para un protón y desapareció por el intercambio con agua deuterada. Este protón fue asignado al hidrógeno de la amida. Finalmente, la última señal en 9.93 ppm (singulete) integró para un protón y desapareció por el intercambio con agua deuterada, esta correspondió al hidrógeno del grupo hidroxilo. Es importante resaltar que todas las señales presentaron duplicidad, es decir apareció el doble de las señales esperadas, esto se debió

probablemente a la presencia de atropoisómeros (isómeros de rotación restringida); esta clase de isomería se genera cuando un par de rotámeros tiene una barrera energética de rotación lo suficientemente alta para impedir la interconversión entre ellos. En algunas ocasiones estos atropoisómeros pueden ser separados y/o son detectados por rayos X o RMN (Figura 5).

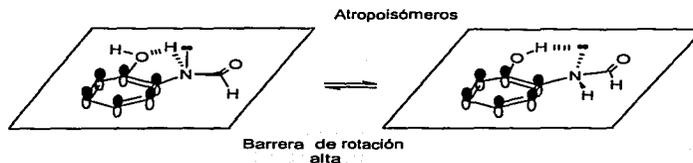


Figura 5. Posibles estructuras de los atropoisómeros de la *N*-(2-hidroxifenil)formamida.

Este fenómeno se confirmó en el espectro de  $^{13}\text{C}$  (No. 9B), en el cual se observaron casi el doble de las señales esperadas. En este compuesto se descartó la posibilidad de impurezas porque el intervalo de fusión fue muy bajo (Tabla 4).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  del compuesto 3 (No. 9b) se observaron 13 señales. La primera señal apareció en 115.06 ppm con su réplica en 116.07 ppm, correspondió al C-3; la segunda señal se encontró en 118.99 ppm y su réplica en 119.43 ppm, se asignó al C-5; la tercer tercera señal se observó en 120.78 ppm y su réplica en 121.81 ppm fue asignada al C-6; la cuarta señal no presentó réplica, se encontró en 124.17 ppm y se asignó al C-4; la quinta señal se observó en 126.00 ppm y su réplica en 125.50 ppm fue asignada al C-1. La sexta señal apareció en 146.70 ppm y correspondió al C-2 y su réplica en 148.99 ppm; por último la séptima señal se encontró en 160.02 ppm y su réplica en 163.50 ppm asignada al carbono del carbonilo.

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica del compuesto **4** (No. 12) aparecieron 7 señales que se asignaron de la manera siguiente: la primera señal, un singulete en 2.08 ppm integró para tres protones y se asignó al grupo metilo  $\alpha$  al grupo carbonilo de la amida. Las dos señales siguientes en 6.74 y 6.84 ppm aparecieron como un triplete dobleteado y un doble de dobles, respectivamente; con constantes de acoplamiento congruentes con las de un anillo aromático *orto*-sustituido como se muestra en la Tabla 7. Estas dos señales se asignaron a H-5 (6.74 ppm) y H-3 (6.84 ppm) y se encontraron a mayor campo que H-4 y H-6 por la protección del grupo hidroxilo. Por otro lado, las señales en 6.92 y 7.66 ppm correspondieron a H-4 (triplete dobleteado) y H-6 (doble de dobles), respectivamente; con constantes de acoplamiento congruentes con las de un anillo aromático *orto*-sustituido como se muestra en la Tabla 7. Estas señales aparecieron a menor campo que H-5 y H-3 por la desprotección que generó el grupo acetamida. Las sexta y séptima señales fueron singuletes que aparecieron en 9.30 y 9.74 ppm, se asignaron al protón de la amida y al del grupo hidroxilo, respectivamente. Las dos señales integraron para un protón y desaparecieron por el intercambio con agua deuterada. Las señales en este espectro no mostraron duplicidad lo que se corroboró con el espectro de  $^{13}\text{C}$ .

En el espectro de resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **4** (No. 12b) se observaron 8 señales. La primera señal apareció en 23.62 ppm correspondió al carbono del metilo; la segunda señal se encontró en 115.92 ppm y se asignó al C-3; la tercera señal se observó en 118.98 ppm fue asignada al C-6; la cuarta señal se encontró en 122.40 ppm y se asignó al C-5; la quinta señal se observó en 124.66 ppm fue asignada al C-4. La sexta señal se encontró en 126.42 ppm y se asignó al C-1; la séptima señal apareció en 147.90 ppm y correspondió al C-2; por último la octava señal se encontró en 169.03 ppm y fue asignada al carbono del carbonilo.

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica del compuesto **5** (No. 15) aparecieron 6 señales que se asignaron de la manera siguiente: las cuatro primeras señales se asignaron a los protones del anillo aromático que integraron para un protón cada una y aparecieron en 6.82, 6.93, 7.13 y 7.31 ppm con constantes de acoplamiento congruentes con las de un anillo aromático *orto*-sustituido, este caso es similar al descrito en el compuesto **4**. La quinta y sexta señal fueron singuletes que aparecieron en 9.93 y 10.51 ppm, se asignaron al protón de la amida y al del grupo hidroxilo, respectivamente. Las dos señales integraron para un protón y desaparecieron por el

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

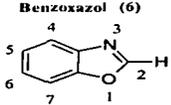
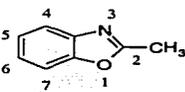
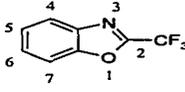
---

intercambio con agua deuterada. . Las señales en este espectro no mostraron duplicidad lo que se corroboró con el espectro de  $^{13}\text{C}$ .

En el espectro de resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **5** (No. 15b) se observaron 8 señales. La primera señal apareció en 116.07 ppm correspondió al carbono del trifluorometilo, se observó como un cuádruplete por el acoplamiento con los tres átomos de flúor a un enlace de distancia, con una constante de  $J = 288.4$  Hz; la segunda señal se encontró en 116.14 ppm y se asignó al C-3; la tercer tercera señal se observó en 118.96 ppm fue asignada al C-5; la cuarta señal se encontró en 122.21 ppm y se asignó al C-6; la quinta señal se observó en 126.51 ppm fue asignada al C-4. La sexta señal apareció en 128.09 ppm y correspondió al C-1; la séptima señal en 151.35 ppm correspondió al C-2 y por último la octava señal se encontró en 155.02 ppm, fue un cuádruplete por el acoplamiento con los átomos de flúor a dos enlaces de distancia, con una constante de  $J = 36.7$  Hz, y fue asignada al carbono del carbonilo.

5.2.3 Benzoxazoles-2-sustituídos.

Tabla 8. Datos espectroscópicos y espectrométricos asignados para los benzoxazoles 2-alquil sustituidos.

COMPUESTO	SEÑALES
<p><b>Benzoxazol (6)</b></p> 	<p><b>Espectro 16: IR (película) <math>\nu</math> (<math>\text{cm}^{-1}</math>)</b>            3094 (<math>-\text{C}=\text{CH}</math>), 1775 (<math>-\text{N}-\text{C}=\text{O}</math>), 1235 (<math>\nu =\text{C}-\text{O}</math>) 743 (<math>-\text{C}=\text{CH}</math>).</p> <p><b>Espectro 17: EM (IE)</b>  <math>m/z</math>: 119 (<math>\text{M}^+</math>, 100 %), 91 (<math>\text{M}^+-28</math>), 64 (<math>\text{M}^+-28-27</math>)</p> <p><b>Espectro 18: <math>^1\text{H}</math> RMN (TMS, <math>\text{DMSO}-d_6</math>)</b>  <math>\delta</math>: 7.36-7.45 (m, 2H, H-5, H-6), 7.74-7.81 (m, 2H, H-7, H-4), 8.73 (s, 1H, H-2)</p>
<p><b>2-Metilbenzoxazol (7)</b></p> 	<p><b>Espectro 19: IR (película) <math>\nu</math> (<math>\text{cm}^{-1}</math>)</b>            3059 (<math>-\text{C}=\text{CH}</math>), 2927 (<math>\nu_{\text{as}} -\text{CH}_3</math>), 1721 (<math>-\text{N}-\text{C}=\text{O}</math>), 1456 (<math>-\text{CH}_3</math>), 1382 (<math>\delta_s -\text{CH}_3</math>), 1242 (<math>\nu\text{C}-\text{O}</math>), 745 (<math>-\text{C}=\text{CH}</math>).</p> <p><b>Espectro 20: EM (IE)</b>  <math>m/z</math> 133 (<math>\text{M}^+</math>, 100 %).</p> <p><b>Espectro 21: <math>^1\text{H}</math> RMN (TMS, <math>\text{CDCl}_3</math>)</b>  <math>\delta</math>: 2.62 (s, <math>\text{CH}_3</math>), 7.25-7.31 (m, 2H, H-5, H-6), 7.42-7.48 (m, 1H, H-7), 7.62-7.68 (m, 1H, H-4)</p>
<p><b>2-(Trifluorometil)benzoxazol (8)</b></p> 	<p><b>Espectro 22: IR (película) <math>\nu</math> (<math>\text{cm}^{-1}</math>)</b>            1690 (<math>\text{N}-\text{CO}</math>), 1375 (<math>\nu_s -\text{CF}_3</math>) 1211 (<math>\nu_{\text{as}} -\text{CF}_3</math>), 1161 (<math>\nu_{\text{as}} -\text{CF}_3</math>), 750 (<math>\text{C}=\text{CH}</math>).</p> <p><b>Espectro 23: EM (IE)</b>  <math>m/z</math> 187 (<math>\text{M}^+</math>, 100 %), 168 (<math>\text{M}^+-19</math>), 159 (<math>\text{M}^+-28</math>), 137 (<math>\text{M}^+-50</math>).</p> <p><b>Espectro 24: <math>^1\text{H}</math> RMN (TMS, <math>\text{CDCl}_3</math>)</b>  <math>\delta</math>: 7.48 (td, 1H, <math>J = 7.5</math>, <math>J = 1.5</math>, H-5), 7.54 (td, 1H, <math>J = 7.9</math>, <math>J = 1.5</math>, H-6), 7.67 (ddd, 1H, <math>J = 7.8</math>, <math>J = 1.5</math>, <math>J = 0.6</math>, H-7), 7.88 (ddd, 1H, <math>J = 8.4</math>, <math>J = 1.5</math>, <math>J = 0.9</math>, H-4).</p> <p><b>Espectro 24b: <math>^{13}\text{C}</math> RMN (TMS, <math>\text{DMSO}-d_6</math>)</b>  <math>\delta</math>: 111.56 (C-7), 116.73 (c, <math>J = 271.8</math> Hz, <math>\text{CF}_3</math>), 121.75 (C-4), 125.86 (C-6), 127.80 (C-5), 139.29 (C-3a), 150.49 (C-7a), 151.57 (c, <math>J = 43.3</math> Hz, CO).</p>

IE: Impacto electrónico.  $m/z$ : relación de masa carga.  $\text{M}^+$ : ion molecular. 100%: indica el pico base. TMS: Tetrametilsilano.  $\text{CDCl}_3$ : Cloroformo deuterado.  $\text{DMSO}-d_6$ : dimetilsulfóxido hexadeuterado. s: singulete. c: cuadruplete.  $\nu_{\text{as}}$ : singulete que desaparece con agua deuterada. ddd: doble de dobles de dobles. td: triplete dobleteado. m: multiplete.  $J$ : constante de acoplamiento (Hz).

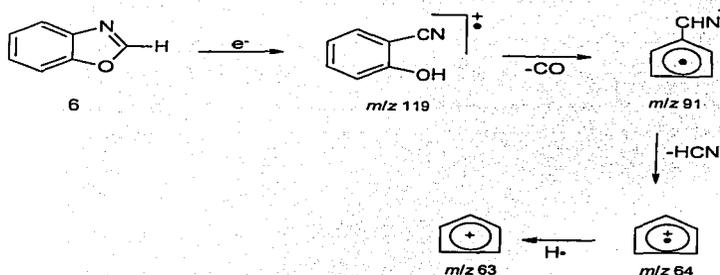
### 5.2.3.1. Benzoxazol, 2-Metilbenzoxazol, 2-(Trifluorometil)benzoxazol.

Las bandas características comunes en los espectros de infrarrojo realizados en película de los compuestos 6, 7 y 8 (Espectros 16, 19 y 22 respectivamente) que permitieron identificar algunos grupos funcionales fueron las siguientes: primero se observó la banda de 3054-3094  $\text{cm}^{-1}$  característica de  $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$ ; ésta indicó la presencia de una olefina o un anillo aromático. La presencia de varias bandas alargadas y de intensidad media en la región de 1400-1600  $\text{cm}^{-1}$  corroboraron la presencia del grupo fenilo. En la región de 743-750  $\text{cm}^{-1}$  se observó una banda alargada de gran intensidad producida por la flexión fuera del plano  $-\text{C}-\text{H}$  que fue indicio de la *orto*-sustitución del anillo aromático. En la zona de 1720-1775  $\text{cm}^{-1}$  apareció una banda de baja intensidad generada probablemente por la deformación en el plano del enlace  $\text{C}-\text{O}$  ( $\text{N}=\text{CO}$ ). Finalmente, en 1210-1240  $\text{cm}^{-1}$  se observó una banda de base ancha y de gran intensidad producida por el alargamiento  $\text{C}-\text{O}$  ( $=\text{C}-\text{O}$ ).

En el caso del compuesto 7 (No. 19), adicionalmente se observó en 2927  $\text{cm}^{-1}$  una banda angosta de baja intensidad formada por el alargamiento  $\nu \text{C}-\text{H}$  del grupo metilo. Esta banda se confirmó con las bandas de deformación  $-\text{C}-\text{H}$  de 1382 y 1456  $\text{cm}^{-1}$ .

Para el compuesto 8 (Espectro 22) se encontró que la banda de 1720 se desplazó a 1690  $\text{cm}^{-1}$  probablemente por la presencia del grupo trifluorometilo. En la región de 1100 a 1330  $\text{cm}^{-1}$  se observaron tres bandas alargadas y de gran intensidad originadas por el alargamiento simétrico y asimétrico  $\text{C}-\text{F}$ .

Referente al espectro de masas realizado por impacto electrónico del compuesto 6 (No. 17) se observó que el pico base del espectro tuvo una relación de  $m/z$  de 119 asignada al ion molecular, el cual se isomerizó a una especie catiónica radical (2-hidroxi)benzonitrilo y perdió un fragmento de  $\text{CO}$ .<sup>50</sup> En el patrón de fragmentación, este pico apareció con una abundancia relativa de 83 % y una relación de  $m/z$  de 91. Esta especie estable se fragmentó con pérdida de  $\text{HCN}$  que dio lugar a otro catión radical con una relación de  $m/z$  de 64 y una abundancia relativa de 63 %. Finalmente se fragmentó un radical hidrógeno y se formó el catión de  $m/z$  63 (Esquema 25).



**Esquema 25.** El compuesto **6** se ioniza generando el ion molecular con  $m/z$  119 que además es el pico base del espectro. Este se transpone a un (2-hidroxil)benzonitrilo que pierde un fragmento neutro (CO) formando una especie estable de  $m/z$  91. El catión radical formado se vuelve a fragmentar perdiendo HCN y generando otra especie catiónica radical de  $m/z$  64.

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica del compuesto **6** (No. 18) aparecieron 3 señales asignadas de la manera siguiente: Se observaron 2 multipletes en 7.36-7.45 y 7.74-7.81 ppm, que integraron para cuatro protones en total. Estos fueron asignados a los cuatro protones del anillo aromático. Por otra parte, se observó una señal en 8.73 ppm, que integró para un protón y se designó al hidrógeno de la posición 2 del benzoxazol.

Referente al espectro de masas realizado por impacto electrónico del compuesto **7** (No. 20) se observó que el pico base del espectro tuvo una relación  $m/z$  de 133, asignada al ion molecular. El patrón de fragmentación de este compuesto es similar al de **6** con pérdidas consecutivas de CO y HCN, sin embargo los picos del espectro son de baja abundancia relativa (< 25%)

En el caso del espectro de resonancia magnética nuclear protónica del compuesto **7** (No. 21) apareció una señal en 2.62 ppm (singulete), que integró para 3 protones y fue asignada a los hidrógenos del grupo metilo de la posición 2 del benzoxazol. Las siguientes señales fueron asignadas a los protones del anillo aromático. En 7.25-7.31 ppm se encontró un multiplete que integró para dos protones designados a H-5 y H-6. En 7.42-7.48 y 7.62-7.68 ppm aparecieron dos

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

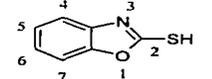
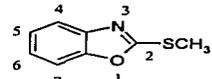
multipletes que integraron para un protón cada uno y correspondieron a H-7 y H-4, respectivamente.

Para el espectro de masas realizado por impacto electrónico del compuesto **8** (No. 23) se observó que el pico base del espectro tuvo una relación de  $m/z$  187 asignada al ion molecular. En el patrón de fragmentación se observó la pérdida de un radical fluoruro ( $M^+-19$ ) generando un catión de  $m/z$  168. También se observó la fragmentación de CO ( $M^+-28$ ) y la pérdida característica de  $CF_2$  ( $M^+-50$ )<sup>51</sup> con transposición de F. La abundancia relativa de estos picos fue menor al 25 %.

En el caso del espectro de resonancia magnética nuclear protónica del compuesto **8** (No. 24) aparecieron dos tripletes dobleteados en 7.48 y 7.54 ppm que integraron para 1 protón cada uno y fueron asignados a los hidrógenos H-5 y H-6, respectivamente. Las siguientes señales fueron 2 dobles de dobles de dobles en 7.67 y 7.88 ppm que integraron para 1 protón cada uno y fueron asignados a los hidrógenos H-7 y H-4, respectivamente.

Para corroborar el espectro de  $^1H$  se realizó el espectro de  $^{13}C$  del compuesto **8** (No. 24b), en el cual se observaron 8 señales. La primer señal apareció en 111.56 ppm correspondió al C-7; la segunda señal se encontró en 116.73 ppm correspondió al carbono del trifluorometilo, se observó como un cuadruplete por el acoplamiento con los tres átomos de flúor a un enlace de distancia, con una constante de  $J$  271.8 Hz. La tercera señal se observó en 121.75 ppm fue asignada al C-4; la cuarta señal se encontró en 125.86 ppm y se asignó al C-6; la quinta señal se observó en 127.80 ppm fue asignada al C-5. La sexta señal apareció en 139.29 ppm y correspondió al C-3a; la séptima señal en 150.49 ppm correspondió al C-7a y por último la octava señal se encontró en 151.57 ppm fue un cuadruplete por el acoplamiento con los átomos de flúor a dos enlaces de distancia, con una constante de  $J$  43.3 Hz y fue asignada al C-2.

**Tabla 9.** Datos espectroscópicos y espectrométricos asignados para los benzoxazoles-2-S-sustituídos.

<p>2-Mercaptobenzoxazol (9)</p> 	<p><b>Espectro 25: IR (KBr) <math>\nu</math> (<math>\text{cm}^{-1}</math>)</b>            3323 (-SH), 1474, 1445, 1412 (=C-S), 746 (C=CH). 600-800 (-SH).  <b>Espectro 26: EM (IE)</b>            m/z 151 (<math>\text{M}^+</math>, 100 %), 122 (<math>\text{M}^+-29</math>), 106 (<math>\text{M}^+-45</math>), 91 (<math>\text{M}^+-60</math>).  <b>Espectro 27: <math>^1\text{H}</math> RMN (TMS, DMSO-<math>d_6</math>)</b>  <math>\delta</math>: 7.21-7.31 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 7.49 (m, 1H, H-7), 13.87 (sa, SH).</p>
<p>2-(Metiltio)benzoxazol (10)</p> 	<p><b>Espectro 28: IR (película) <math>\nu</math> (<math>\text{cm}^{-1}</math>)</b>            3054 (-C=C-H), 2931 (<math>\nu_{\text{as}}</math> -CH<sub>3</sub>), 1453, 1319 (<math>\delta</math>, S-CH<sub>3</sub>), 806 (<math>\nu</math> C-S), 742 (-C=CH).  <b>Espectro 29: EM (IE)</b>            m/z 165 (<math>\text{M}^+</math>, 100 %), 150 (<math>\text{M}^+-15</math>), 132 (<math>\text{M}^+-33</math>), 122 (<math>\text{M}^+-15-28</math>,).  <b>Espectro 30: <math>^1\text{H}</math> RMN (TMS, CDCl<sub>3</sub>)</b>  <math>\delta</math>: 2.72 (s, 3CH<sub>3</sub>), <math>\delta</math> 7.16-7.27 (m, 2H, H-6, H-5), 7.39 (ddd, 1H, <math>J=7.9</math>, <math>J=1.5</math>, <math>J=0.6</math>, H-4), 7.59 (ddd, 1H, <math>J=7.7</math>, <math>J=1.5</math>, <math>J=0.6</math>, H-7)</p>

IE: Impacto electrónico. m/z: relación de masa carga.  $\text{M}^+$ : ion molecular. 100%: indica el pico base. TMS: Tetrametilsilano. CDCl<sub>3</sub>: Cloroformo deuterado. DMSO- $d_6$ : dimetilsulfóxido hexadeuterado. s: singulete. sa: singulete que desaparece con agua deuterada. d: doblete. ddd: doble de doble de dobles. m: multiplete. J: constante de acoplamiento (Hz).

### 5.2.3.2 2-Mercaptobenzoxazol.

El espectro de infrarrojo realizado en KBr del compuesto 9 (No. 25) presentó varias bandas características que permitieron identificar algunos grupos funcionales como fueron: la banda ancha y de baja intensidad en la región de  $3323 \text{ cm}^{-1}$  que correspondió al alargamiento -SH y a la asociación intermolecular de éste, similar a lo observado para los alcoholes. Se encontraron tres bandas de base ancha y de gran intensidad generadas por el alargamiento =C-S en 1474, 1445 y  $1412 \text{ cm}^{-1}$ .<sup>44</sup> También se observaron varias bandas alargadas y de baja intensidad en la región de 800-600  $\text{cm}^{-1}$  comunes en los mercaptanos. La región arriba de 3000  $\text{cm}^{-1}$  en donde se observa el alargamiento -C=C-H de olefina o anillo aromático no se observó por el traslape con la banda S-H. Sin embargo, la presencia de varias bandas alargadas y de intensidad media en la región de 1400-1600  $\text{cm}^{-1}$  y la banda de gran intensidad en la región de  $746 \text{ cm}^{-1}$  fueron indicativos de la presencia del anillo aromático con *orto*-sustitución.

El espectro de masas realizado por impacto electrónico del compuesto **9** (No. 26) presentó un pico base con una relación  $m/z$  de 133 y se identificó como el ion molecular. En el patrón de se observaron las pérdidas de COS ( $M^+ - 60$ ), CHO ( $M^+ - 29$ ) y HCS ( $M^+ - 45$ ), sin embargo los picos fueron de baja abundancia relativa (< 30%).

En el caso del espectro de resonancia magnética nuclear protónica del compuesto **9** (No. 27) se observó un multiplete en 7.21-7.31 ppm que integró para tres protones y se asignó a H-4, H-5, H-6. La segunda señal se encontró en 7.49 ppm, fue un multiplete que integró para un protón y se asignó a H-7. Por último, se encontró una señal en 13.87 ppm que integró para un protón y que desapareció por intercambio con agua deuterada., esta señal se asignó al protón del tiol.

### 5.2.3.3 2-(Metiltio)benzoxazol.

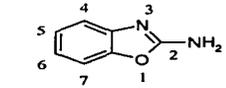
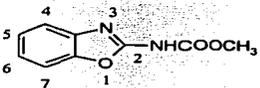
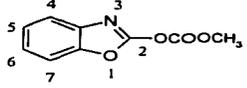
El espectro de infrarrojo realizado en película del compuesto **10** (No. 28) presentó varias bandas características como fueron: la banda en la región de  $3054\text{ cm}^{-1}$  característica de  $\text{-C=C-H}$  de olefina o anillo aromático. La presencia de varias bandas alargadas e intensas en la región de  $1400\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$  corroboraron la presencia del anillo aromático. En la región de  $742\text{ cm}^{-1}$  se observó una banda alargada de gran intensidad generada por la flexión fuera del plano  $\text{-CH}$  que fue indicio de la *ortho*-sustitución del anillo aromático. En  $2931\text{ cm}^{-1}$  se observó una banda angosta de baja intensidad formada por el alargamiento C-H del grupo metilo. Esta banda se confirmó con las bandas de deformación C-H de  $1319$  y  $1453\text{ cm}^{-1}$ . Esta banda fue alargada y de intensidad baja por la disminución del momento dipolar. Por último en  $806\text{ cm}^{-1}$  se observó la banda de vibración C-S.

El espectro de masas realizado por impacto electrónico del compuesto **10** (No. 29) presentó un pico base con una relación de  $m/z$  de 165 y se identificó como el ion molecular. En el patrón de fragmentación se observó un pico con una relación de  $m/z$  de 150 y una abundancia relativa del 22%, este fragmento se originó por la pérdida del radical metilo para formar el catión de  $m/z$  150. De este catión se fragmentó una molécula de CO que generó la especie de  $m/z$  122. También se observó un fragmento catiónico de  $m/z$  132 ( $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}^+$ ) con una abundancia relativa del 59%, el cual se formó a partir del ion molecular con la pérdida del radical  $\text{HS}^\cdot$ .

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para el caso del espectro de resonancia magnética nuclear protónica del compuesto **10** (No. 30) se observó una señal en 2.72 ppm que integró para tres protones, esta se asignó a los hidrógenos del grupo metilo. Las siguientes señales fueron asignadas a los protones del anillo aromático. En 7.16-7.27 ppm apareció una señal (multiplete) que integró para dos protones asignados a H-6 y H-5. En 7.39 ppm se encontró otra señal que integró para un protón y presentó  $J_{orto} = 7.9$  Hz,  $J_{meta} = 1.5$  Hz,  $J_{para} = 0.6$  Hz por lo que fue designada a H-4. Finalmente, la última señal que se observó estuvo en 7.59 ppm, integró para un protón y presentó  $J_{orto} = 7.7$  Hz,  $J_{meta} = 1.5$  Hz,  $J_{para} = 0.6$  Hz que correspondió a H-7.

Tabla 10. Datos espectroscópicos y espectrométricos asignados para los benzoxazoles 2-*N*-sustituídos.

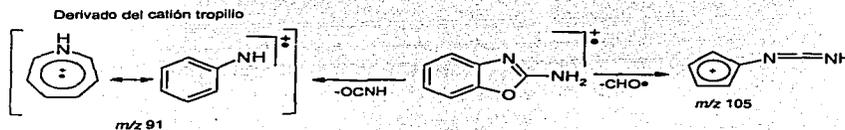
<p>2-Aminobenzoxazol (11)</p> 	<p><b>Espectro 31: IR (KBr) <math>\nu</math> (cm<sup>-1</sup>)</b> 3424 (<math>\nu_{NH_2}</math> -NH<sub>2</sub>), 3336 (<math>\nu_s</math> -NH<sub>2</sub>), 3055 (-C=C-H), 1694 (C=NH), 1659 (<math>\delta</math>-NH<sub>2</sub>), 728 (-C=CH).</p> <p><b>Espectro 32: EM (IE)</b> <i>m/z</i> 134 (M<sup>+</sup>, 100%), 105 (M<sup>+</sup>-29), 91 (M<sup>+</sup>-43).</p> <p><b>Espectro 33: <sup>1</sup>H RMN (TMS, CDCl<sub>3</sub>)</b> <math>\delta</math>: 6.22 (sa, NH<sub>2</sub>), 7.05 (td, 1H, <math>J = 7.8</math>, <math>J = 1.2</math>, H-6), 7.16 (td, 1H, <math>J = 7.8</math>, <math>J = 1.2</math>, H-5), 7.25 (ddd, 1H, <math>J = 7.8</math>, <math>J = 1.2</math>, <math>J = 0.6</math>, H-4), 7.32 (ddd, 1H, <math>J = 7.8</math>, <math>J = 1.2</math>, <math>J = 0.6</math>, H-7)</p>
<p>(Benzoxazol-2-<i>il</i>)carbamato de metilo (12)</p> 	<p><b>Espectro 34: IR (KBr) <math>\nu</math> (cm<sup>-1</sup>)</b> 3035 (-C=C-H), 2795 (<math>\nu_s</math> -CH<sub>3</sub>), 1761 (-N-CO-O), 1657 (-N=CNH), 1389, 1457 (<math>\delta_s</math> -CH<sub>3</sub>), 1218, 1170 (-COO-R), 744 (-C=CH).</p> <p><b>Espectro 35: EM (IE)</b> <i>m/z</i> 192 (M<sup>+</sup>, 68%), 160 (M<sup>+</sup>-32), 133 (M<sup>+</sup>-59), 105 (M<sup>+</sup>-59-28, 100%).</p> <p><b>Espectro 36: RMN<sup>1</sup>H (TMS, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>)</b> <math>\delta</math>: 3.73 (s, CH<sub>3</sub>), 7.20-7.30 (m, 2H, H-5, H-6), 7.52 (m, 1H, H-4), 7.56 (dd, 1H, <math>J = 6.9</math>, <math>J = 1.5</math>, H-7), 11.64 (sa, NHCOOR).</p>
<p>(Benzoxazol-2-<i>il</i>)carbonato de metilo (13)</p> 	<p><b>Espectro 37: IR (KBr) <math>\nu</math> (cm<sup>-1</sup>)</b> 3035 (-C=C-H), 2966 (<math>\nu_s</math> -CH<sub>3</sub>), 1845 (-O<sub>2</sub>C=O), 1749 (N=CO-O), 1442, 1357 (<math>\delta_s</math> -CH<sub>3</sub>), 1268, 1252 (-COO-R), 747 (-C=CH).</p> <p><b>Espectro 38: EM (IE)</b> <i>m/z</i> 193 (M<sup>+</sup>, 100%), 149 (M<sup>+</sup>-44), 134 (M<sup>+</sup>-59), 106 (M<sup>+</sup>-59-28).</p> <p><b>Espectro 39: RMN<sup>1</sup>H (TMS, CDCl<sub>3</sub>)</b> <math>\delta</math>: 4.1 (s, CH<sub>3</sub>), 7.20-7.29 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 7.76-7.83 (m, 1H, H-7).</p>

s: singulete. sa: singulete que desaparece con agua deuterada. dd: doble de dobles. ddd: doble de doble de dobles. td: triplete dobleteado. m: multiplete. *J*: constante de acoplamiento (Hz).

5.2.3.4. 2-Aminobenzoxazol.

Las bandas más características en el espectro de infrarrojo en KBr del compuesto **11** (No. 31) fueron las siguientes: primero, en 3424 y 3336  $\text{cm}^{-1}$  aparecieron dos bandas de intensidad media generadas por los alargamientos asimétrico y simétrico  $\text{-NH}_2$  del grupo amino. En 1694 y 1659  $\text{cm}^{-1}$  aparecieron dos bandas de base ancha y de gran intensidad originadas por el alargamiento  $\text{C=NH}$  y por la deformación en el plano  $\text{-NH}_2$ , respectivamente.

Para el espectro de masas realizado por impacto electrónico del compuesto **11** (No. 32) se observó que el pico base del espectro tuvo una relación  $m/z$  de 134 que correspondió al ion molecular. El patrón de fragmentación presentó la pérdida del radical CHO ( $M^+ - 29$ ), generando una especie catiónica de  $m/z$  105<sup>50, 51</sup>; se observó la pérdida de CONH ( $M^+ - 43$ ), no obstante los picos fueron de baja abundancia relativa (< 25%). (Esquema 26)



Esquema 26. Patrón de fragmentación característico del 2-aminobenzoxazol.

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica del compuesto **11** (No. 33) se observó una señal en 6.22 ppm que desapareció por el intercambio con agua deuterada e integró para dos protones. Ésta se asignó a los hidrógenos del grupo amino. Las siguientes cuatro señales correspondieron a los protones del anillo aromático. En 7.05 ppm apareció una señal (tripleto dobleteado) que integró para un protón y presentó  $J_{orto} = 7.8$  Hz,  $J_{meta} = 1.2$  Hz fue asignado H-6. En 7.16 ppm se encontró otra señal (tripleto dobleteado) que integró para un protón y presentó  $J_{orto} = 7.8$  Hz,  $J_{meta} = 1.2$  Hz fue designada a H-5. La siguiente señal se observó en 7.25 ppm (doble doble de dobles), integró para un protón y mostró  $J_{orto} = 7.8$  Hz,  $J_{meta} = 1.2$  Hz,  $J_{para} = 0.6$  Hz por lo que correspondió a H-4. Finalmente, la última señal se observó en 7.32 ppm (doble de

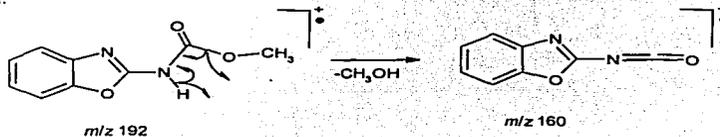
dobles de dobles), integró para un protón, mostró  $J_{orto} = 7.8$  Hz,  $J_{meta} = 1.2$  Hz,  $J_{para} = 0.6$  Hz y se asignó a H-7.

### 5.2.3.5. (Benzoxazol-2-il)carbamato de metilo.

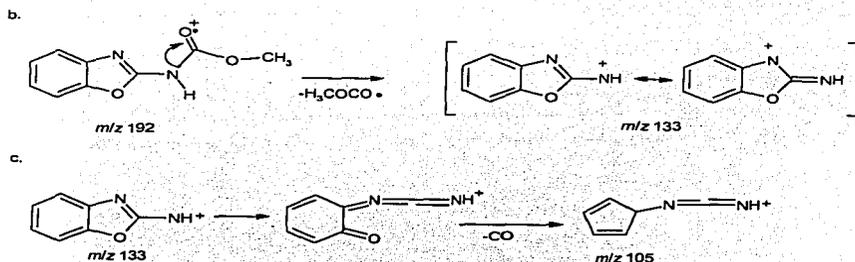
Las bandas características en el espectro de infrarrojo en KBr del compuesto **12** (No. 34) fueron las siguientes: primero En  $2795\text{ cm}^{-1}$  se presentó una banda de baja intensidad que correspondió a la flexión fuera del plano C-H y comprobó con las bandas de  $1457$  y  $1389\text{ cm}^{-1}$ . En  $1657\text{ cm}^{-1}$  se observó una banda de alargada y muy intensa que fue asignada a la tensión N=C-NH. En  $1761\text{ cm}^{-1}$  apareció una banda de base ancha y de gran intensidad originada por el grupo carbonilo del carbamato. En  $1218$  y  $1170\text{ cm}^{-1}$  se encontraron dos bandas anchas de gran intensidad generadas por alargamiento simétrico y asimétrico -O-C-O-.

Para el espectro de masas realizado por impacto electrónico del compuesto **12** (No. 35) se observó que el pico base del espectro apareció en una relación de  $m/z$  105 mientras que el ion molecular tuvo una relación de  $m/z$  192 y una abundancia relativa del 68%. El patrón de fragmentación de este compuesto (**12**) presentó un pico de  $m/z$  de 160 que correspondió a la formación de un catión radical a partir del ion molecular con pérdida de una molécula de metanol (Esquema 27a). Esto confirmó la presencia del -NH del carbamato, ya que este hidrógeno formó parte de la molécula de metanol que se generó. También se observó la pérdida de  $M^+ - 59$  debida a la escisión del grupo acetato lo que generó una especie catiónica de  $m/z$  133 (Esquema 27b). Finalmente, de esta última especie catiónica se fragmenta una molécula de CO, generando el ion de  $m/z$  105 (Esquema 27c).

a.



Esquema 27. a: El ion molecular se fragmenta perdiendo una especie catiónica radical de  $m/z$  160 y una molécula de metanol.



Esquema 23. b: El ion molecular se fragmenta perdiendo el radical acetato -forma la especie de *m/z* 133. c: Fragmentación que genera el pico base de *m/z* 105.

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica del compuesto **12** (No. 36) se observó una señal en 3.73 ppm (singulete) que integró para tres protones y fue asignada a los hidrógenos del grupo metilo. Las siguientes cuatro señales correspondieron a los protones del anillo aromático; de 7.20-7.30 ppm apareció una señal (multiplete) que integró para dos protones y fue asignado al H-5 y H-6. En 7.52 ppm se encontró otra señal (multiplete) que integró para un protón y fue designada a H-4. La siguiente señal (doblete dobleteado) se observó en 7.56 ppm, integró para un protón, mostró las mismas constantes de acoplamiento que el doblete anterior y correspondió a H-7. Finalmente la última señal fue observada en 11.64 ppm (singulete), integró para un protón y desapareció por el intercambio con agua deuterada. Esta señal se asignó al protón del nitrógeno del carbamato.

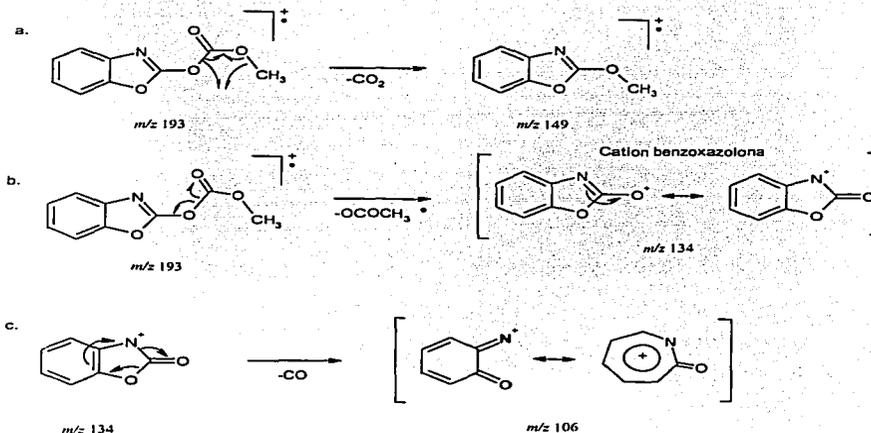
#### 5.2.3.6. Benzoxazol-2-il)carbonato de metilo.

Las bandas características en el espectro de infrarrojo en KBr del compuesto **13** (No. 37) fueron las siguientes: en 2966  $\text{cm}^{-1}$  se presentó una banda de baja intensidad que correspondió a la flexión fuera del plano C-H del grupo metilo, la cual se corroboró con las bandas de deformación C-H en 1442 y 1357  $\text{cm}^{-1}$ . En 1749  $\text{cm}^{-1}$  se observó una banda de alargada y muy intensa que fue asignada a la tensión N=C=O. En 1845  $\text{cm}^{-1}$  apareció una banda de base ancha y de gran intensidad originada por el grupo carbonilo del carbonato. En 1268 y 1252  $\text{cm}^{-1}$  se encontraron

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

dos bandas alargadas, la primera de mayor intensidad que la segunda, generadas por los alargamientos simétrico y asimétrico -O-C-O-.

Para el espectro de masas del compuesto **13** (No. 38) realizado por impacto electrónico se observó un pico base con una relación de  $m/z$  193 que correspondió al ion molecular. En el patrón de fragmentación se observaron tres picos importantes con una relación de  $m/z$  149, 134 y 106 con una abundancia relativa de 67, 76 y 50 %, respectivamente. El fragmento de  $m/z$  149 correspondió a la formación de un catión radical, por la pérdida de una molécula de  $\text{CO}_2$  a partir del ion molecular (Esquema 28a). El fragmento de  $m/z$  134 se generó a partir del ion molecular que perdió un radical de 59 unidades dando el catión benzoxazolona<sup>52</sup> (Esquema 28b). El último fragmento de  $m/z$  106 se originó a partir del fragmento anterior por pérdida de  $\text{CO}$  (Esquema 28c).



Esquema 28. Patrón de fragmentación del (benzoxazol-2-il)carbonato de metilo.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica del compuesto **13** (No. 39) se observó una señal en 4.1 ppm (singulete) que integró para tres protones y fue asignada a los hidrógenos del grupo metilo. Las siguientes cuatro señales correspondieron a los protones del anillo aromático. En 7.20-7.29 ppm apareció una señal (multiplete) que integró para tres protones y fue asignado H-4, H-5 y H-6. En 7.76-7.83 ppm se encontró otra señal (multiplete) que integró para un protón fue designada a H-7.

## 6. CONCLUSIONES

- ❖ Se logró la síntesis de benzoxazoles sustituidos en posición 2 por grupos de diferente polaridad resaltando la técnica de destilación de bulbo a bulbo que se empleó principalmente para la síntesis de los 2-alkilbenzoxazoles.
- ❖ Los mejores resultados se obtuvieron cuando se aisló la amida correspondiente de los 2-alkilbenzoxazoles y ésta se deshidrató en presencia de  $P_2O_5$  durante el proceso de destilación de bulbo a bulbo.
- ❖ Se aislaron y purificaron siete benzoxazoles 2-sustituidos, tres intermediarios (2-hidroxifenil)amidas y dos materias primas (2-nitrofenol y 2-aminofenol). Además se aisló y purificó y caracterizó el subproducto (benzoxazol-2-il)carbonato de metilo por tratamiento del 2-aminobenzoxazol con cloroformiato de metilo.
- ❖ Los compuestos sintetizados se identificaron y caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas y espectrométricas y fueron determinadas sus constantes físicas más importantes (p.f, p.e y  $R_f$ ).

**7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Thompson, R. C. A., Reynoldson, J. A., Giardia and Giardiasis. *Advances in Parasitology*. 1993, 32, 70-131.
2. Soulsby, E. J. L., *Parasitología y enfermedades parasitarias de los animales domésticos*, 7<sup>a</sup> ed., México, Nueva Editorial Interamericana, 1987.
3. Urquhart, G. M., Armour, J., Duncan, J. L., Dunn, A. M., Jennings, F. W., *Veterinary Parasitology*, 5<sup>th</sup> ed., London, Longmans Scientific & Technical, 1992.
4. Encinas-García, R., Quiroz-Romero, H., Guerrero-Molina, C., Ochoa-Galván, P., Frecuencia de fasciolosis hepática e impacto económico en bovinos sacrificados en Ferrería, México, *Vet. Mex.* 1989, 20, 423-426.
5. Lopez, A. M., Síntesis de un derivado biorreversible del (R), (S)-5(6)-(1-Fenil-1-hidroxi) metil-2-metoxicarbonilamino-1H-bencimidazol. Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM, 2002, 1-11.
6. Townsend, L.B., Wise, D. S., The Synthesis and Chemistry of Certain Anthelmintic Benzimidazoles. *Parasitology Today*. 1990, 6 (4), 107.
7. Sánchez, D. M. R., Síntesis de derivados del 1-Metilbencimidazol con actividad antihelmíntica potencial, Tesis de maestría, Facultad de Química, UNAM, 1999.
8. Navarrete, V. J. G., Síntesis y actividad biológica de 2-(Trifluorometil)bencimidazoles, Tesis de maestría, Facultad de Química, UNAM, 2000.
9. Valdez, G. J., Diseño, síntesis y actividad biológica de 1H-bencimidazoles, Tesis de maestría, Facultad de Química, UNAM, 2000.
10. Avendaño, C., Introducción a la Química Farmacéutica, McGraw-Hill interamericana, España, 1993, pp 54-58.
11. Korolkovas, A., *Essentials of Molecular Pharmacology, Background for Drug Design*. Wiley-Interscience, New York, 1970. pp.54-58.
12. Horton, R. J., Bencimidazoles in a Wormy World. *Parasitology Today*, 1990, 6 (4), 106.
13. Barton, D., Ollis, D., *Comprehensive Organic Chemistry, The synthesis and reactions of organic compounds*, Vol. 4, Pergamon Press, London, 1994. 962-963.
14. Elguero, J., Marzin, C., Katritzky, A. R., Linda, P., The tautomerism of heterocycles, Academic Press, New York, 1978. pp. 395-396, 425-426
15. Katritzky, A. R., Rees, C. W., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 6, Pergamon Press, Great Britain, 1984. pp 177-179, 216-218.
16. Barton, D., Ollis, D., *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4, pp. 975.
17. Hendrickson, J. B., Hussoin, S., Reactions of Carboxylic Acids with "Phosphonium Anhydrides". *The Journal of Organic Chemistry*. 1989, (54), 1144.
18. Greiner, O., Pastor, R., Cambon, A., Synthèse de F-Alkyl-2-Benzoxazoles, *Journal of Fluorine Chemistry*, 1984, (25), 513.
19. Uhlig, F., Snyder, R., *Advances in Organic Chemistry, Methods and Results*, Vol. 1, Interscience Publishers, Inc., New York, 1960. p. 48.
20. Hein, D. W., Alheim, R. J., Leavitt, J. J., The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkyl-substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles, *Journal of the American Chemical Society*, 1957, (79), 427.
21. Ören, I., Temiz, Ö., Yalcin, I., Sener, E., Altanlar, N., Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2,5- and/ or 6-substituted benzoxazole and bencimidazole derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1998, (7) 153.

22. Paquette, Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 6, John Wiley & Sons, England, 1995, pp. 4168-4169.
23. Terashima, M., Ishi, M., A Facile Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles, *Synthesis*, 1982, 484.
24. Paquette, Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 8, pp. 5405-5407.
25. Jenkins, G., Knevel, A. M., Davis, C. S., A New Synthesis of the Benzothiazole and Benzoxazole Rings, *The Journal of Organic Chemistry*, 1960 (26), 274.
26. Fieser, M., Fieser, L. F., Reagents for Organic Synthesis, Vol 5, John Wiley & Sons, USA, 1975, p. 581.
27. Ito, Y., Inubushi, Y., Zenbayashi, M., Tomita, S., Saegusa, T., Synthetic Reactions by Complex Catalysts XXXI. A Novel and Versatile Method of Heterocycles Synthesis, *Journal of the American Chemical Society*, 1973, (95), 4447.
28. Ito, Y., Ito, I., Hirao, T., Saegusa, T., Synthetic Reactions by Complex Catalysts XXXV. A Facile Synthetic Method of Cyclic Imino Ethers and Imino Thioethers. *Synthetic Communications*, 1974, 4(2), 97.
29. Acheson, R. M., An Introduction to the Chemistry of Heterocycles Compounds, 3<sup>rd</sup> ed., John Wiley and Sons, New York, 1982, pp. 375-376.
30. DeLuca, M. R., Kerwin, S. M., The para-Toluensulfonic Acid-Promoted Synthesis of Benzoxazoles and Bencimidazoles from Diacylated Precursors, *Tetrahedron*, 1997, 53(2), 457.
31. Fujita, S., Koyama, K., Inagaki, Y., The Beckmann Rearrangement by Means of Phosphoryl Chloride/ *N,N*-Dimethylacetamide; A Novel and Convenient Method for Preparing Benzoxazoles. *Synthesis*, 1982, 68.
32. Paquette, Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Vol. 7, John Wiley & Sons, England, 1995, pp. 5304-5305.
33. Bunnett, J. F., Hrutford, B. F., Ring Closure via Aryne Intermediates: A General Principle of Synthesis, *Journal of the American Chemical Society*, 1961, (83), 1691.
34. El-Sheikh, M. I., Marks, A., Biehl E. R., Investigation of the Synthesis of Benzoxazole via Aryne Reaction, *The Journal of Organic Chemistry*, 1981, (46), 3256.
35. Osman, A. M., Badr, M. Z. A., Mahmoud, A. M., Hezien, Z. A., Cyclocondensation and Cycloaddition Reactions on the Unsaturated Centre of Arylidene-2-aminobenzoxazole. *Journal of the Indian Chemical Society*, 1982, (LIX), 763.
36. Hernández, C. M. A., Síntesis de bencimidazoles con actividad antihelmíntica potencial, Tesis de maestría, Facultad de Química, UNAM, 1990, pp. 23-24.
37. Lopez, G. R., Síntesis del 5-cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-trifluorometil-1*H*-bencimidazol, análogo del triclabendazol, con potencial actividad antihelmíntica, Tesis de licenciatura, Facultad de Química, UNAM, 2001.
38. Van Allan, J. A., Deacon, B. D., 2-Mercaptobencimidazol. *Organic Synthesis Collective*. Vol. IV, 1963, 569-570.
39. Beilstein Organische Chemie, Band XXVII, 181.
40. Vogel A. I., A text-book of PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY, 3<sup>a</sup> ed., Longmans, 1967, pp. 978-979.
41. Kirk, E. R., Othmer, F. D., Enciclopedia de Tecnología Química, Tomo XI, Hispano-Americana, México, 1962, pp. 338-340.
42. Buckingham J., Dictionary of Organic Compounds, Vol. 1, 5<sup>a</sup> ed., Chapman and Hall, EEUU, 1985, pp. 304-305.

## BIBLIOGRAFIA

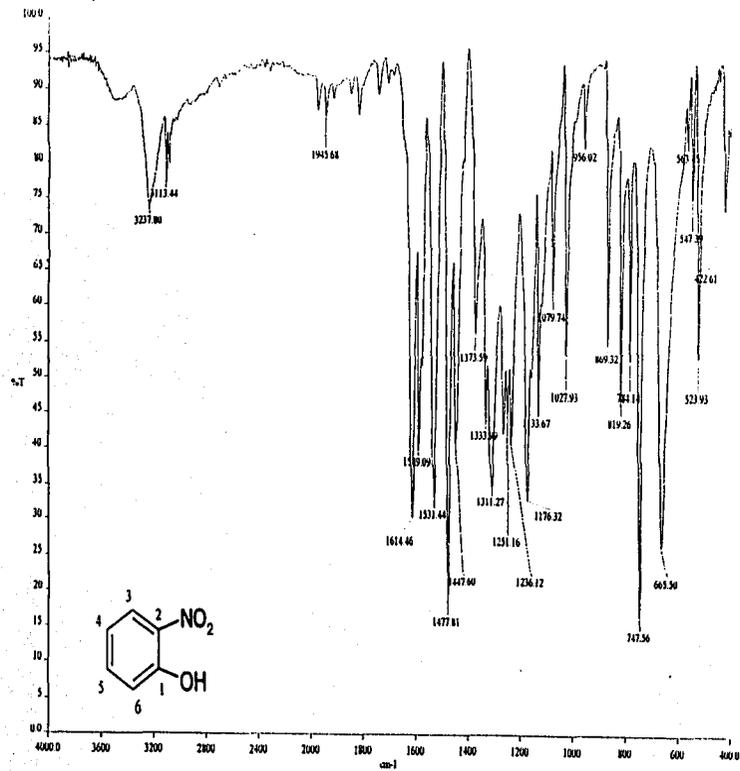
---

43. Grasselli, J. G., Ritchey, W. M., Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds, Vol. II, 2<sup>nd</sup> ed., CRC Press, USA, 1982. pp. 522.
44. Lide R. David, Handbook of Chemistry and Physics, Vol II, 3<sup>rd</sup> ed., CRC PRESS, EUA, 1993-1994. pp. 1619.
45. Frachey, G., Crestini, C., Bernini, R., Saladino, R., Mincione, E., Oxidation of 2-Mercaptobenzoxaheterazoles by Dimethyldioxirane. A new method for a synthesis of C-2 substituted benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole derivatives. *Heterocycles*, 1994, 38(15), 2621.
46. Vogel, A. L.; Elementary Practical Organic Chemistry, 2<sup>a</sup> ed., Longmans, London, 1965, pp. 150-153.
47. Smith, M. B., March, J., Advanced Organic Chemistry, *Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> ed., Wiley-Interscience, 2001, pp. 1184.
48. Hubertis, J. L., Corneel, R. A., Rijkkevorse, Margaretha, H. A., Pat. U.S. 3657267 (1972). *Chemical Abstrac.* 31431-34-7.
49. Beynon, J. H., Saunders, R. A., Williams, A. E., The mass spectra of organic molecules, Elsevier Publishing Company, Great Britain, 1968. pp. 332-334.
50. Katritzky, A. R., Rees, C. W., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 6, p. 183.
51. Calderon, J., Stud, M., *Espectrometría de masas*, Alhambra, España, 1986, pp.100-101.
52. Katritzky, A. R., Rees, C. W., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 6, p. 223-224.

## APÉNDICE

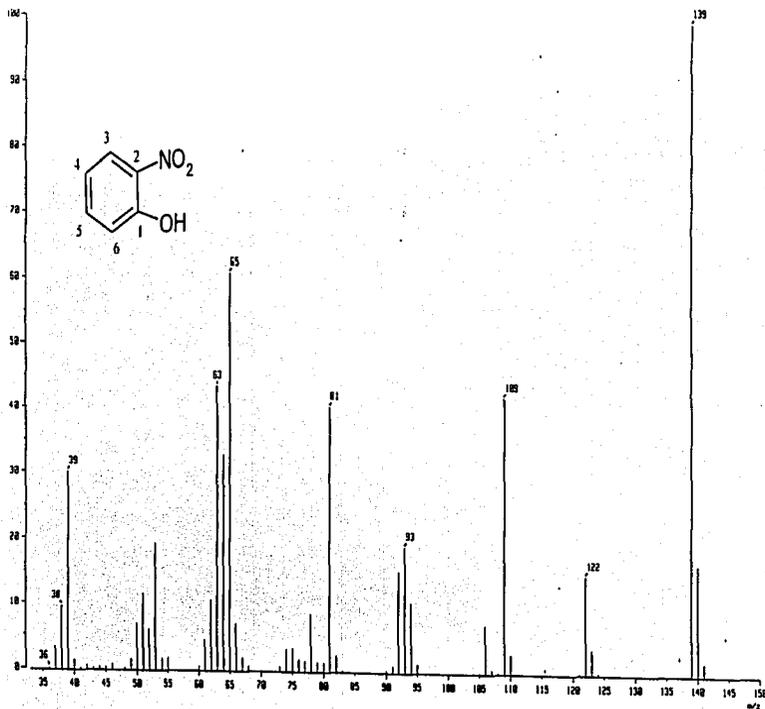
65.1

---



Espectro 1: IR (KBr) de 2-nitrofenol (I)

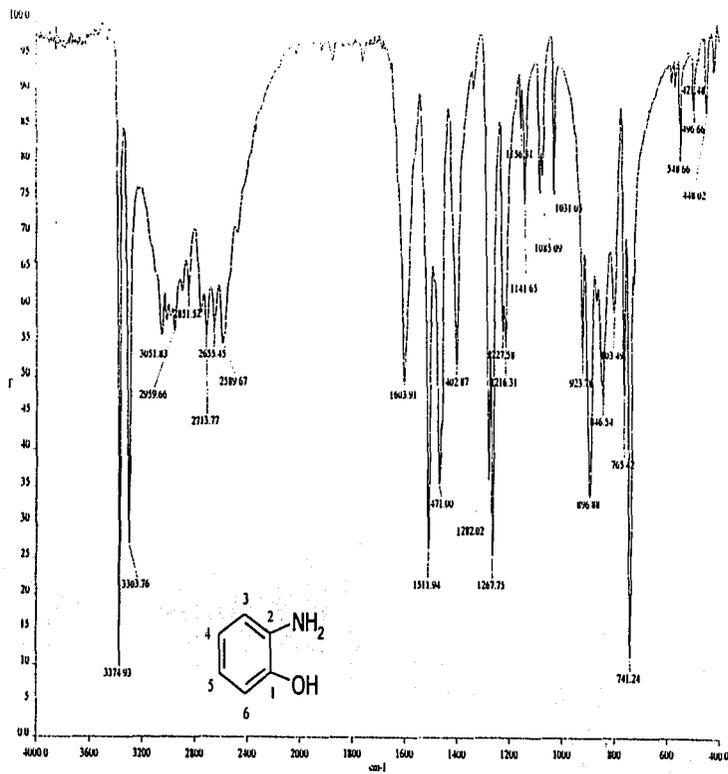
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Espectro 2: EM (IE) de 2-nitrofenol (1)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



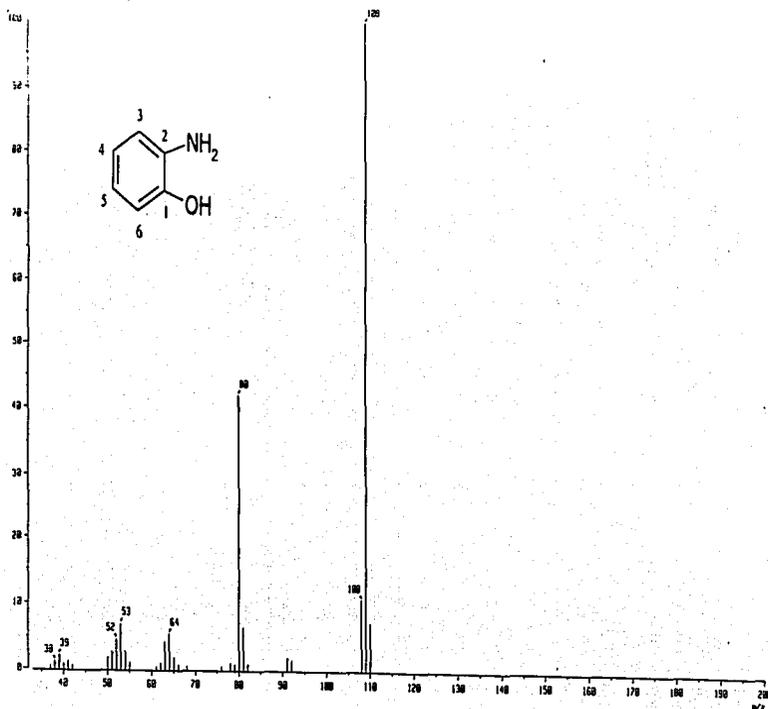


Espectro 4: IR (KBr) de 2-aminofenol (2)

APÉNDICE

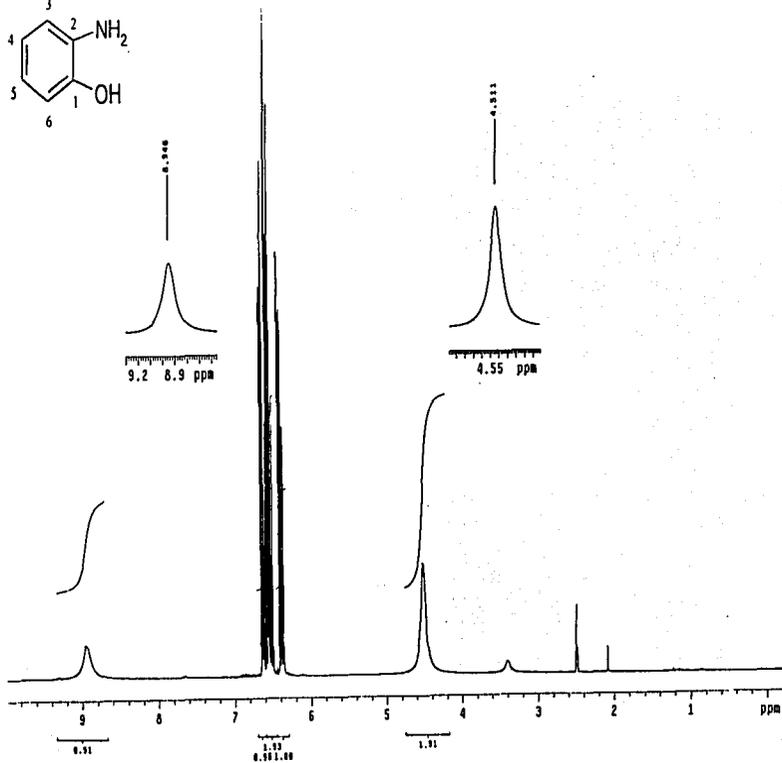
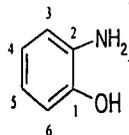
COPIA CON  
FECHA DE ORIGEN

69



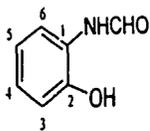
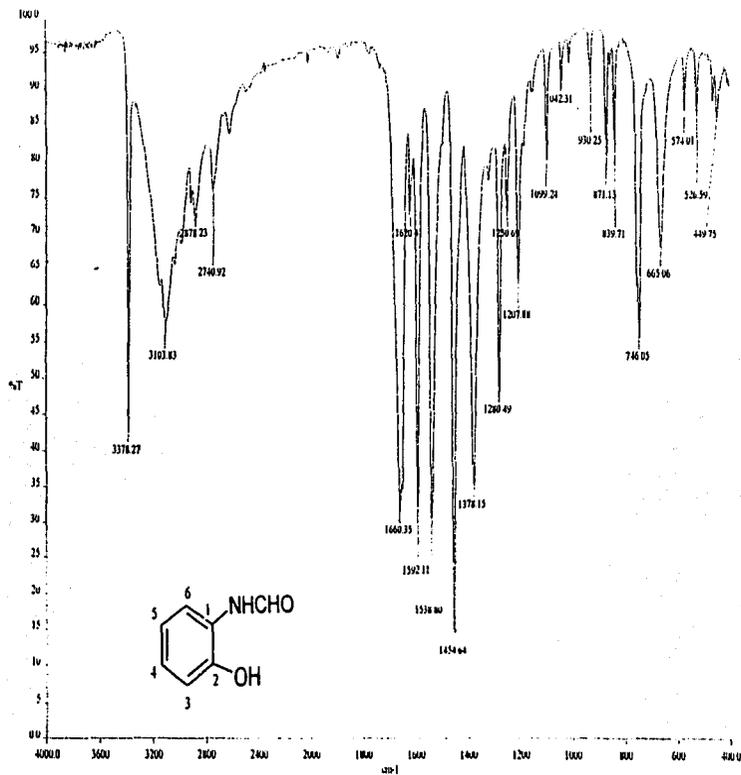
Espectro S. EM (IE) de 2-aminofenol (2):

ANÁLISIS CON  
DE ORIGEN



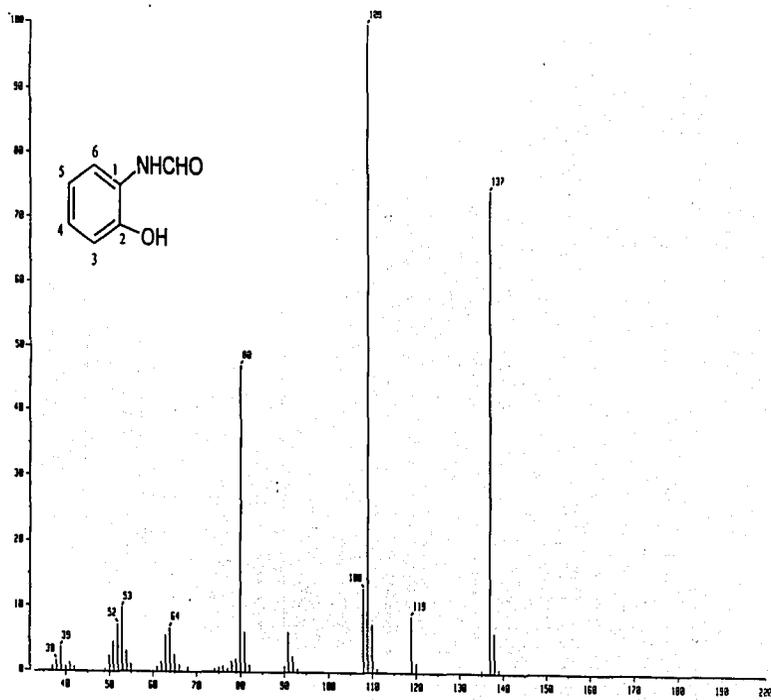
Espectro 6: <sup>1</sup>H RMN (TMS, CDCl<sub>3</sub>) de 2-aminofenol (2)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



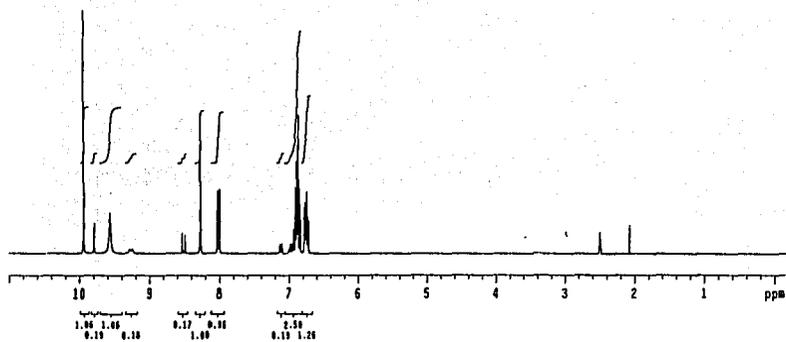
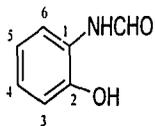
Espectro 7: IR (KBr) de N-(2-hidroxifenil)formamida (3)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Espectro 8: EM (IE) de *N*-(2-hidroxifenil)formamida (3)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



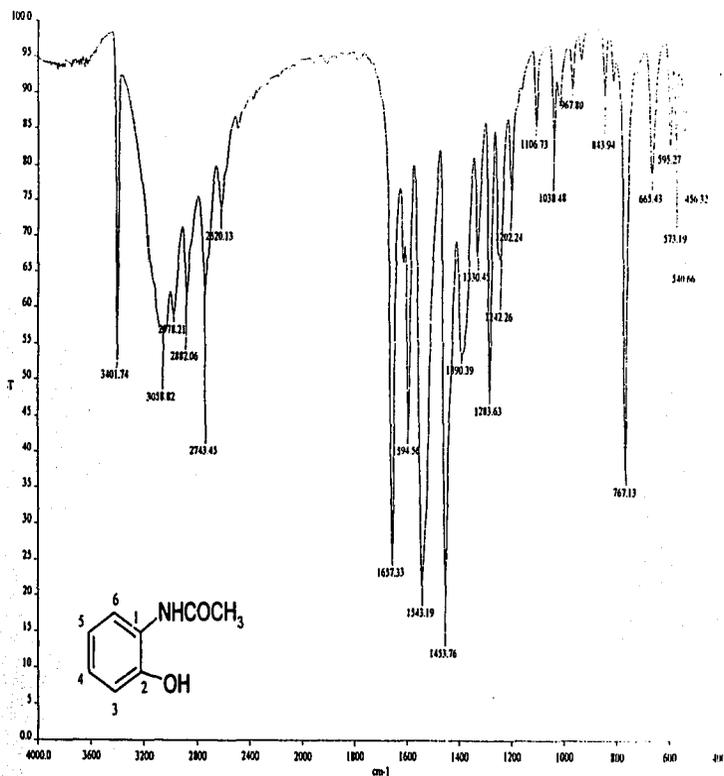
Espectro 9:  $^1\text{H}$  RMN (TMS,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de *N*-(2-hidroxifenil)formamida (3)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

APENDICE

79

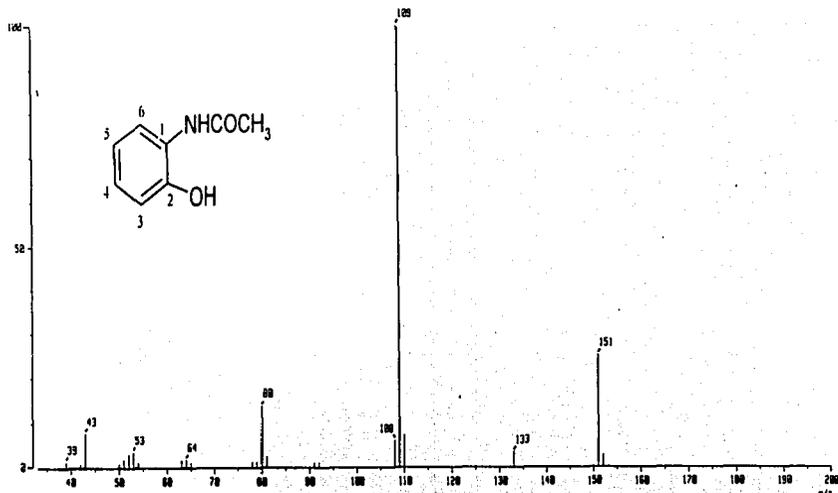




Espectro 10: IR (KBr) de *N*-(2-hidroxifenil)acetanilida (4)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

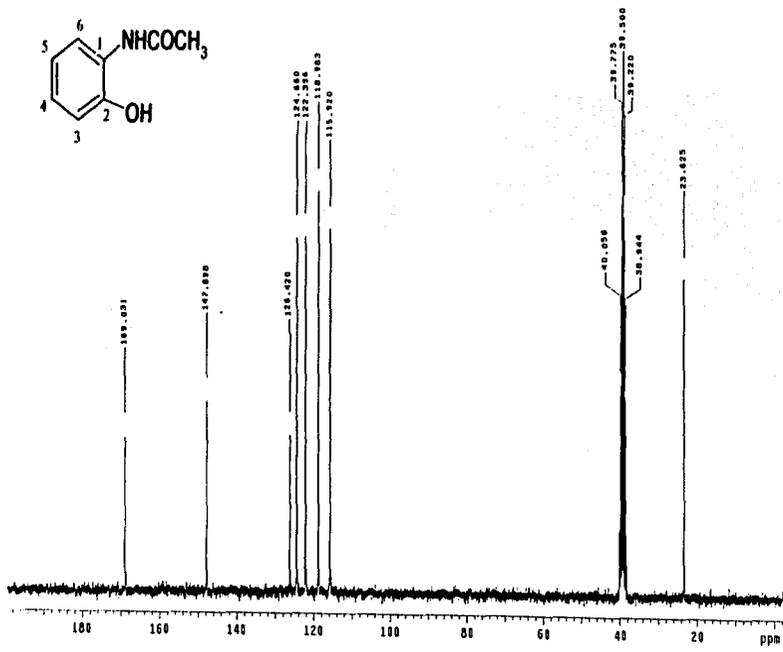
ANEXOS



Espectro 11: EM (IE) de N-(2-hidroxifenil) acetanilida (4)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



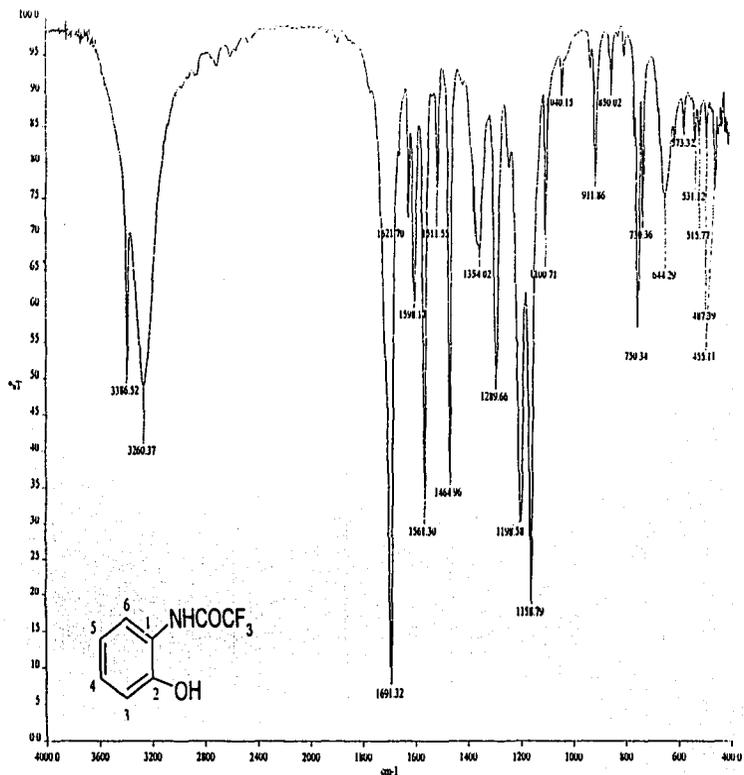


Espectro 12b:  $^{13}\text{C}$  RMN (TMS, DMSO- $d_6$ ) de N-(2-hidroxifenil) acetanilida

APÉNDICE

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

79

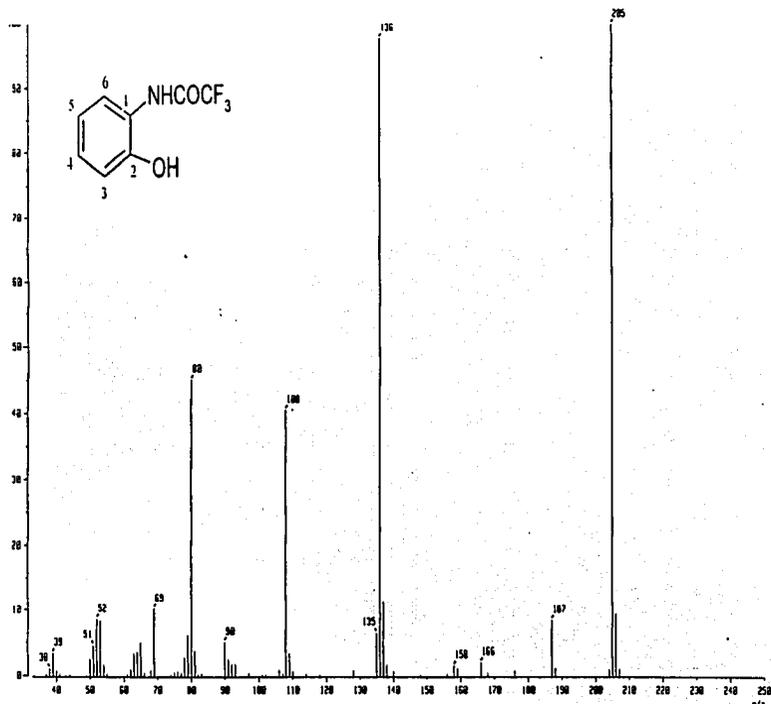


Espectro 13: IR (KBr) de N-(2-hidroxifenil) trifluoroacetanilida (5)

APENDICE

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

80

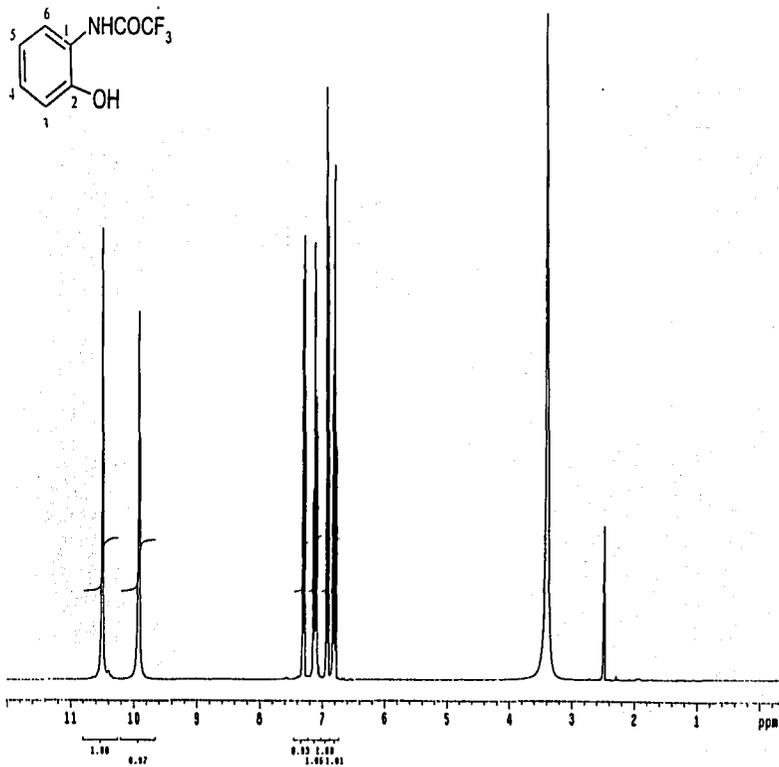


Espectro 14: EM (IE) de N-(2-hidroxifenil) trifluoroacetanilida (5)

APENDICE

TESIS CON  
FALJA DE ORIGEN

81

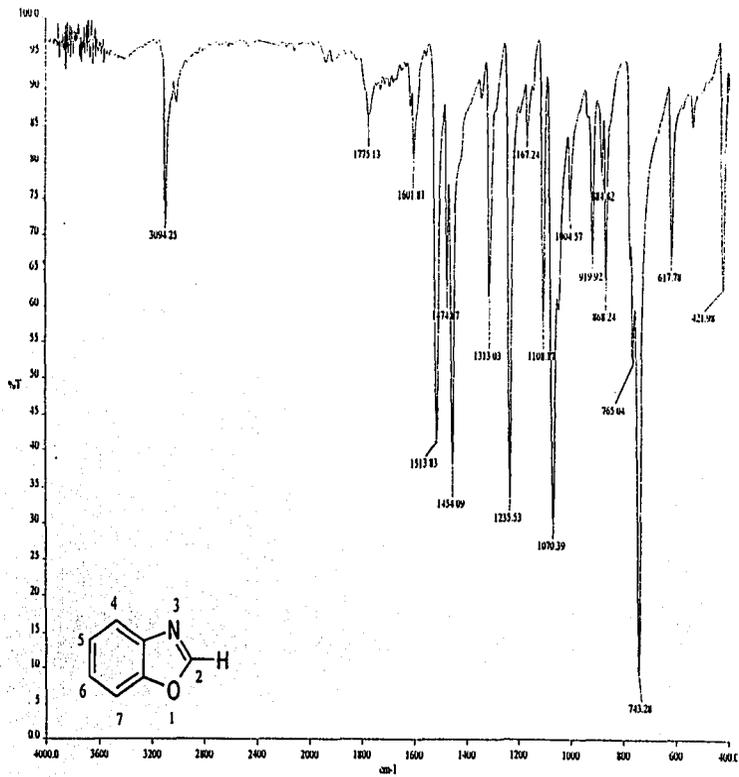


Espectro 15: <sup>1</sup>H RMN (TMS, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de *N*-(2-hidroxifenil) trifluoroacetanilida (5)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

82



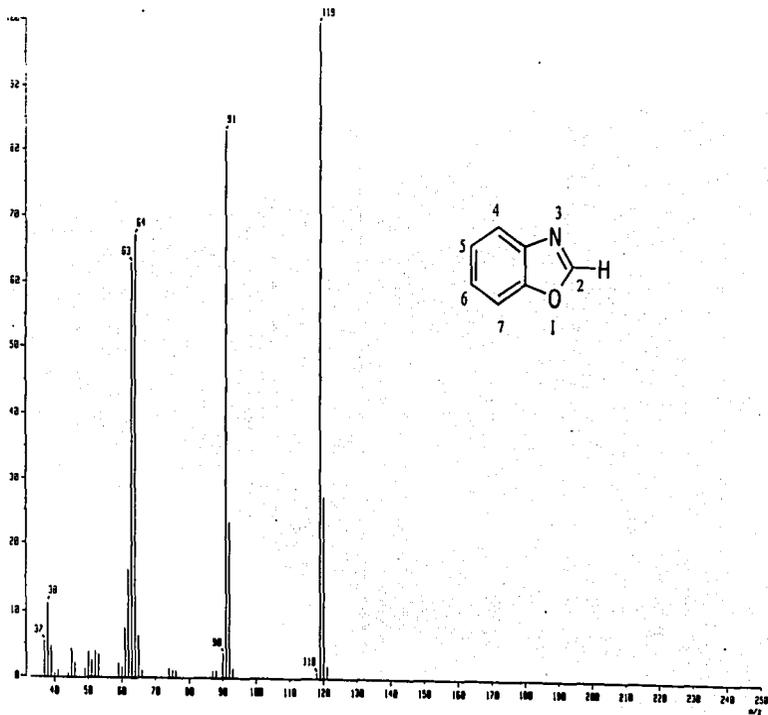


Espectro 16: IR (KBr) de benzoxazol (6)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

APÉNDICE

84

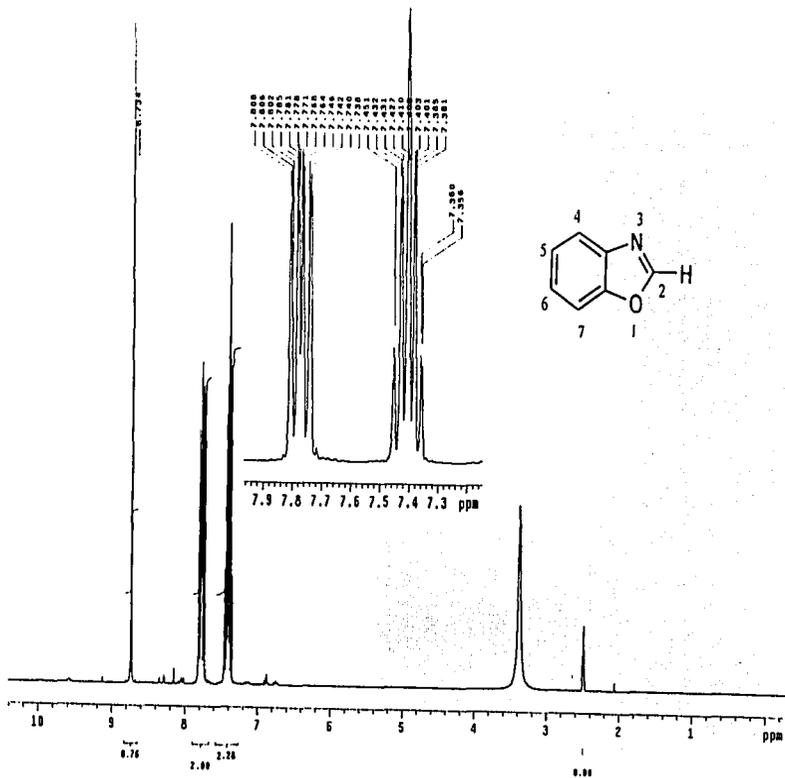


Espectro 17: EM (IE) de benzoxazol (6)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

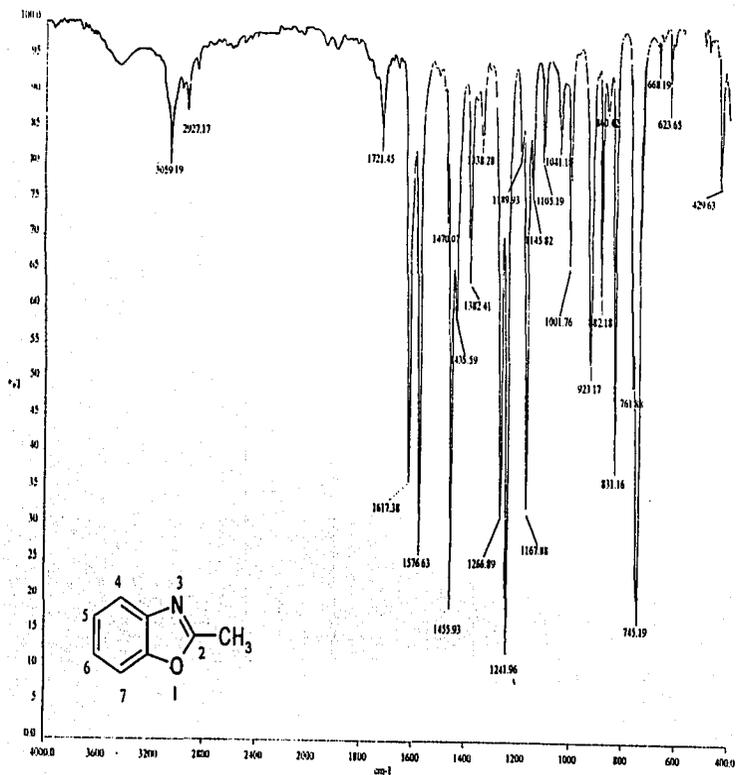
APENDICE

85



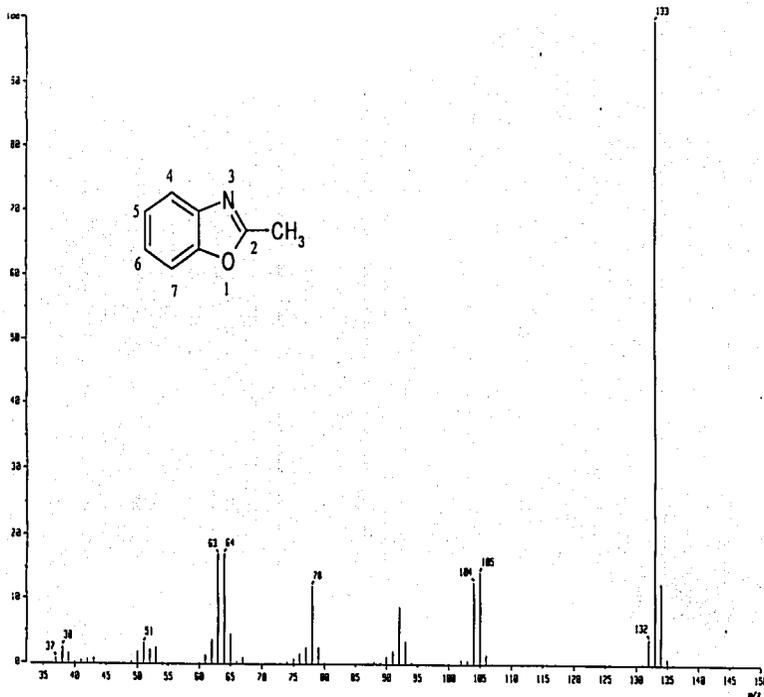
Espectro 18:  $^1\text{H}$  RMN (TMS,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de benzoxazol (6)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



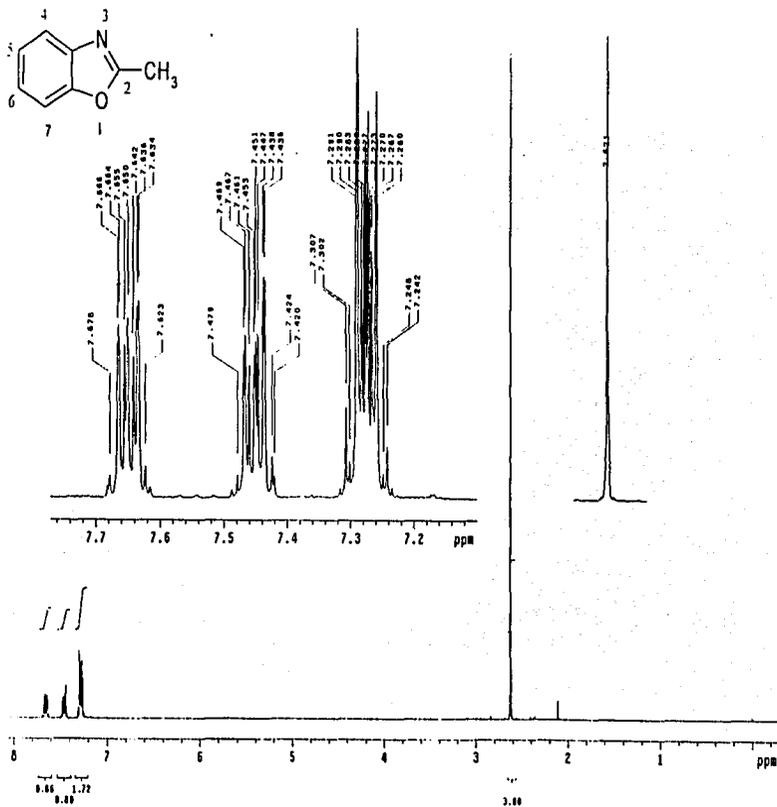
Espectro 19: IR (película) de 2-metilbenzoxazol (7)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



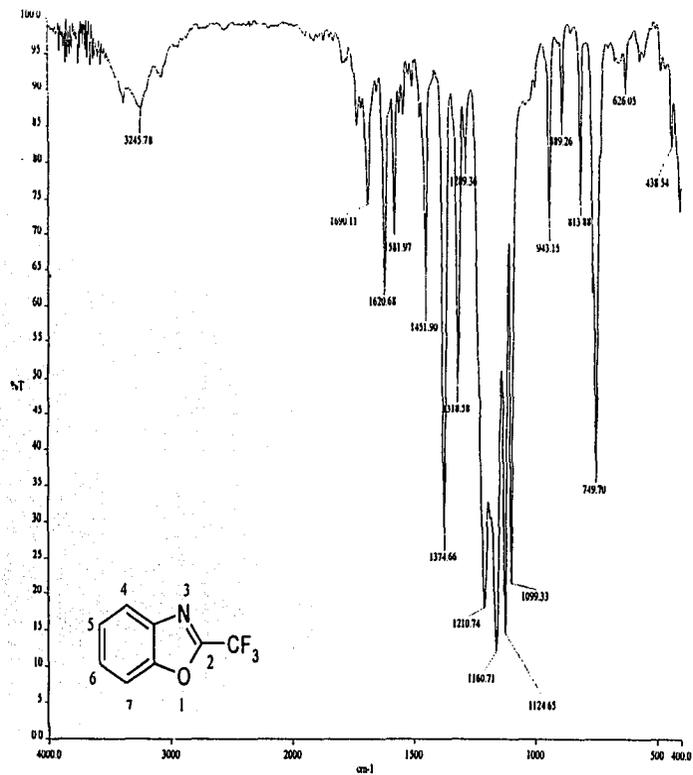
Espectro 20: EM (IE) de 2-metilbenzoxazol (7)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



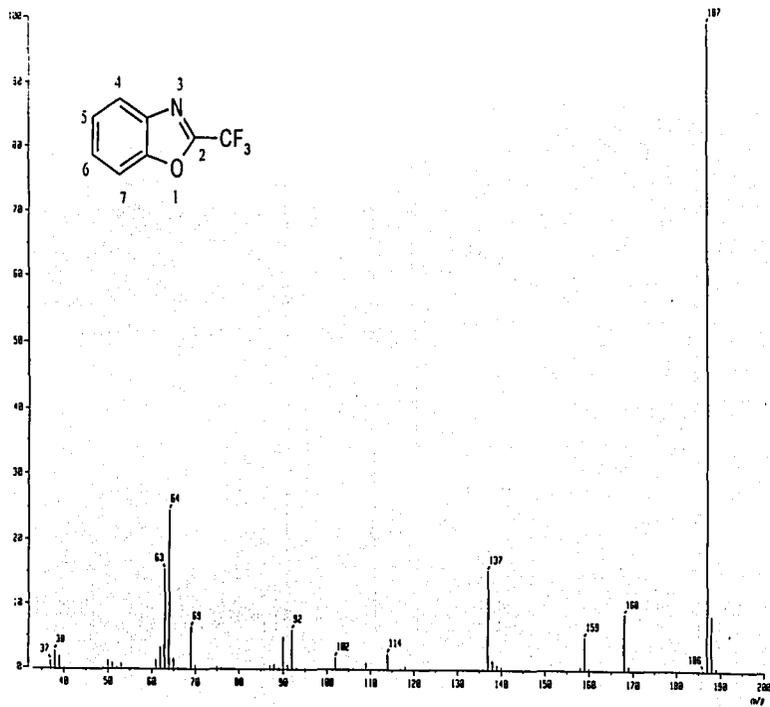
Espetro 21: <sup>1</sup>H RMN (TMS, CDCl<sub>3</sub>) de 2-metilbenzoxazolo (7)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Espectro 22: IR (película) de 2-trifluorometilbenzoxazol (8)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

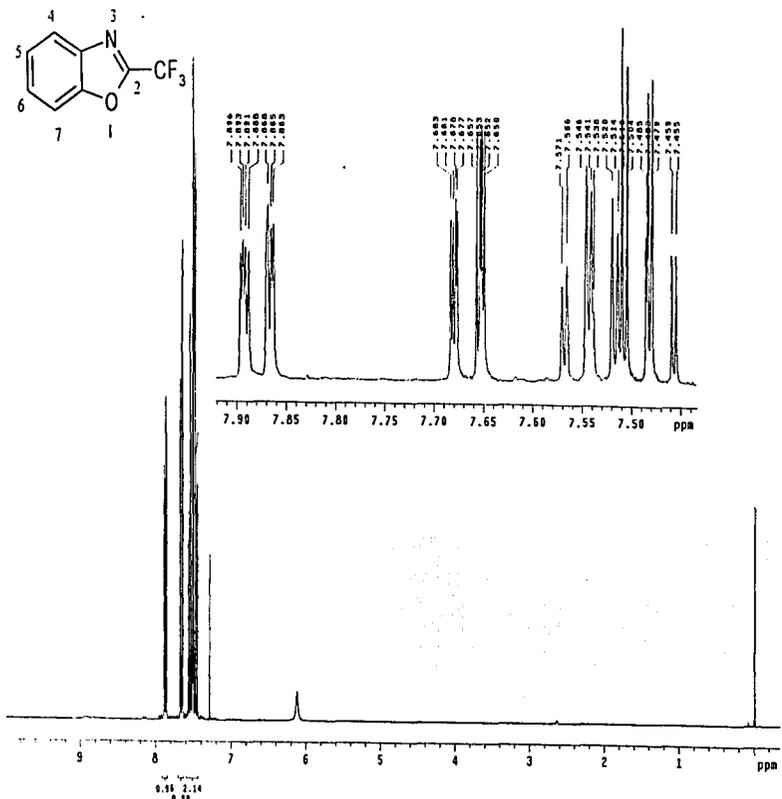


Espectro 23: EM (IE) de 2-trifluorometilbenzoxazol (8)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

APENDICE

91

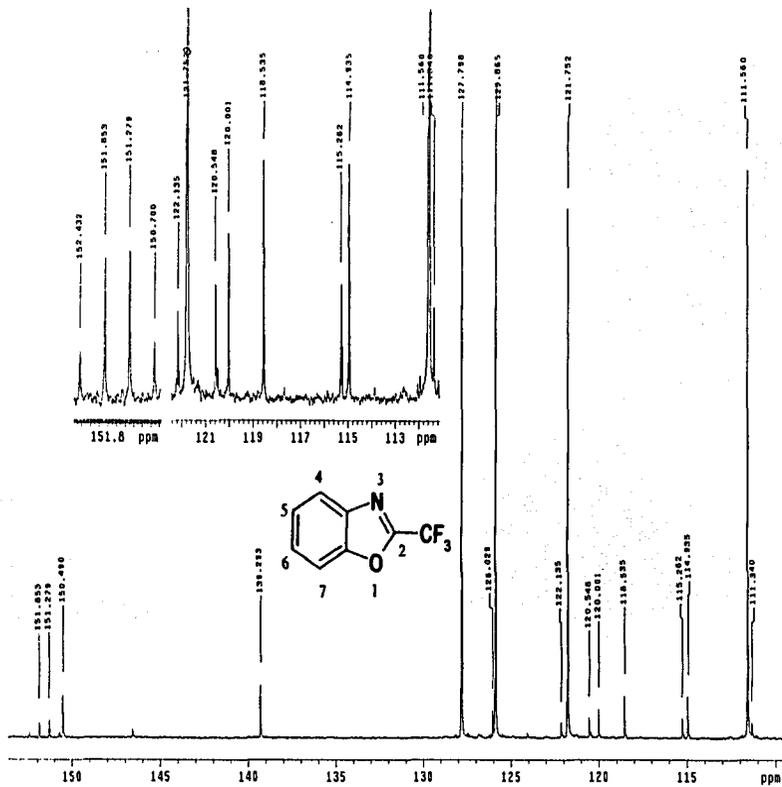


Espectro 24: <sup>1</sup>H RMN (TMS, CDCl<sub>3</sub>) de 2-(trifluorometil)benzoxazol (8)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

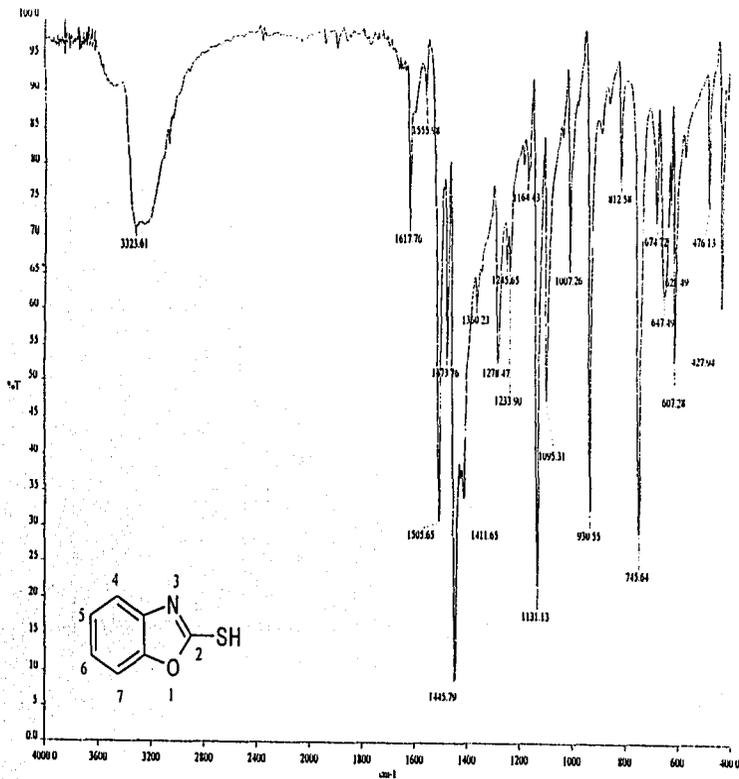
APENDICE

92



Espectro 24b: <sup>13</sup>C RMN (TMS, CDCl<sub>3</sub>) de 2-(trifluorometil)benzoxazol (8)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

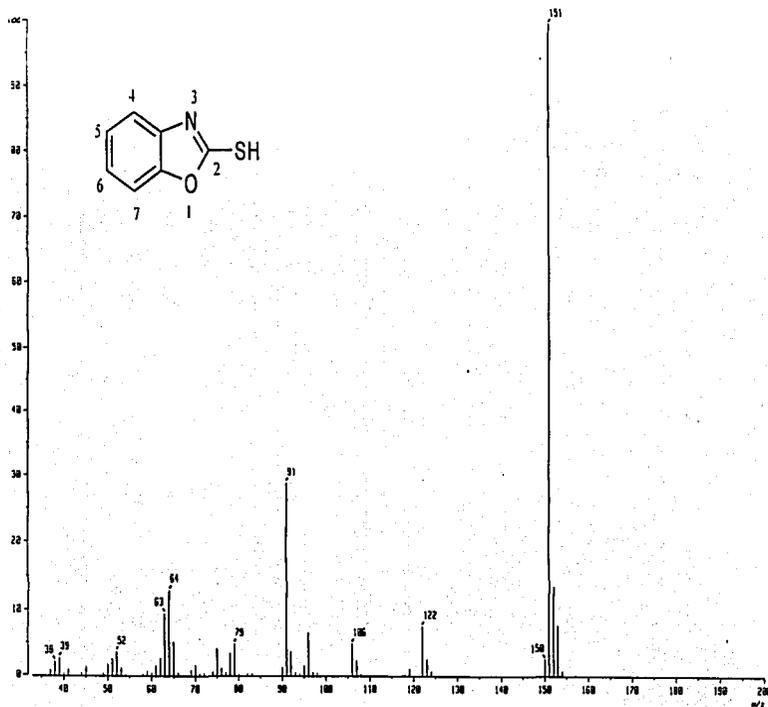


Espectro 25: IR (KBr) de 2-mercaptobenzoxazol (I)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

APENDICE

94

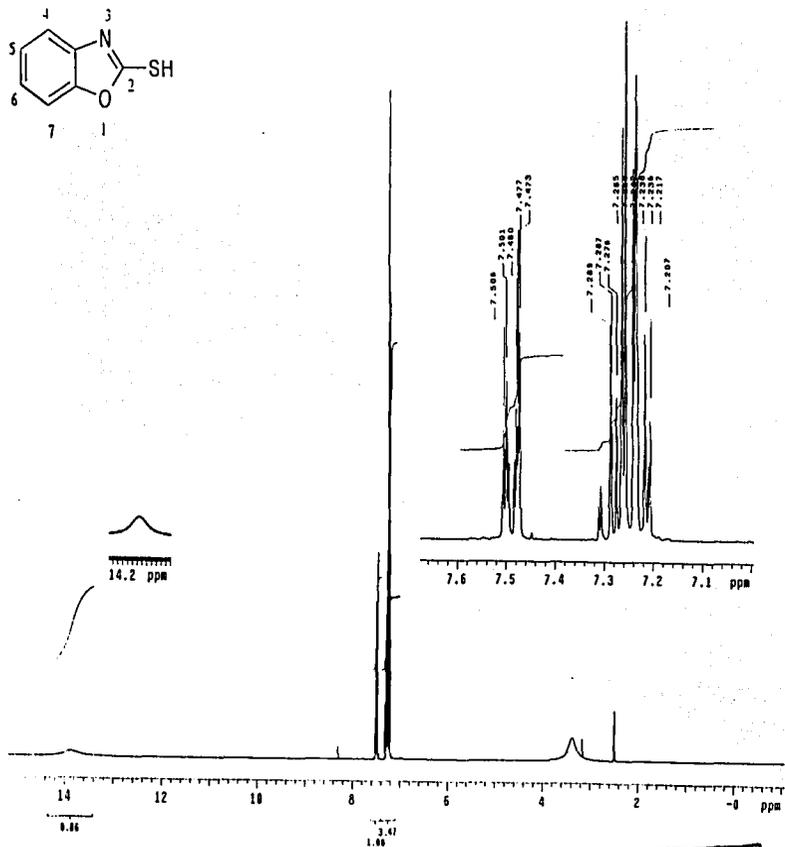
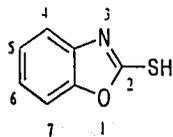


Espectro 26: EM (IE) de 2-mercaptobenzoxazol (I)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

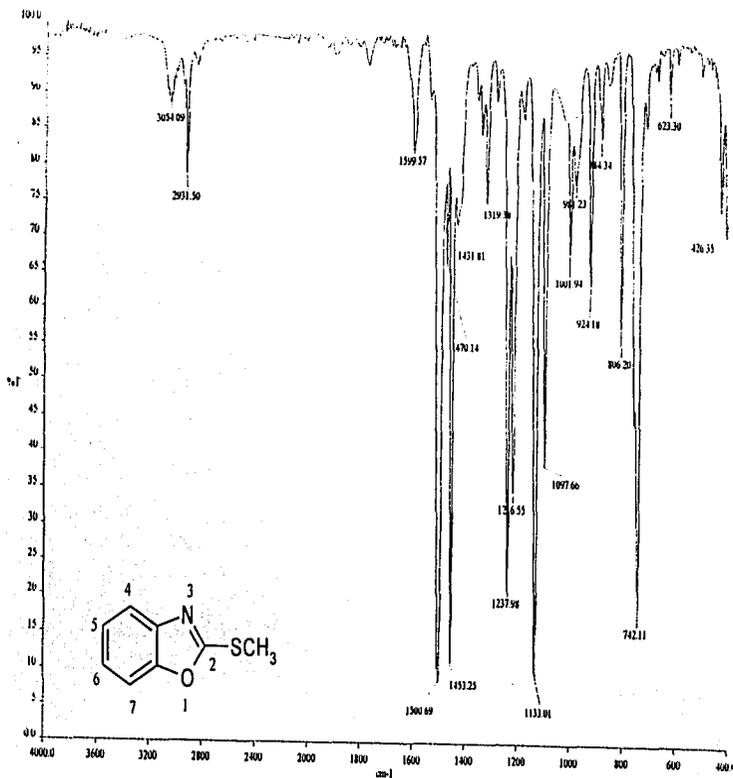
APENDICE

95



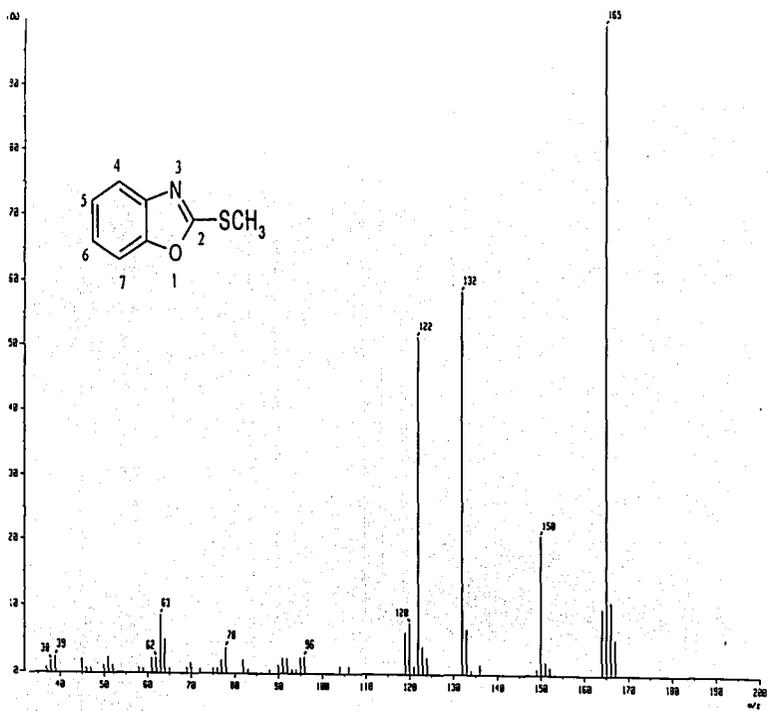
Espectro 27:  $^1\text{H}$  RMN (TMS,  $\text{DMSO}-d_6$ ) de 2-mercaptobenzoxazol

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Espectro 28: IR (película) de 2-metilbenzoxazol (40)

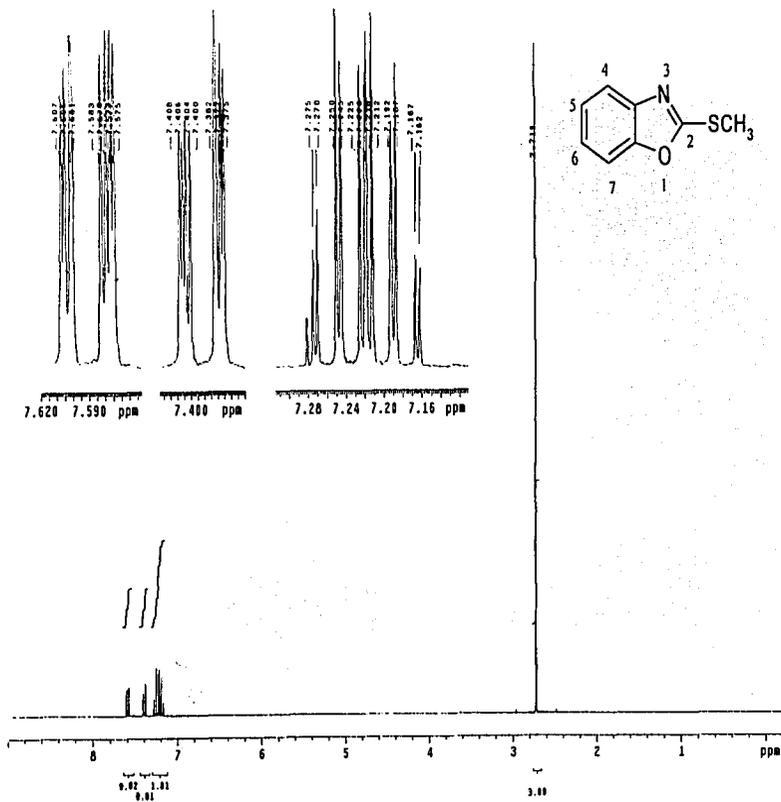
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Espectro 29: EM (IE) de 2-metiltiobenzoxazol (10)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

APENDICE

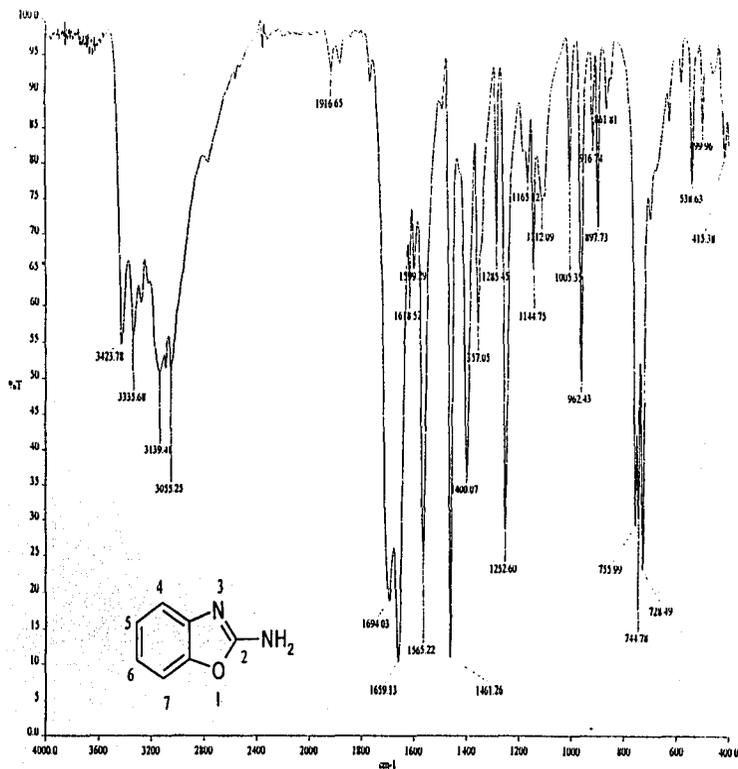


Espectro 30: <sup>1</sup>H RMN (TMS, CDCl<sub>3</sub>) de 2-metilbenzoxazol (10)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

APENDICE

99

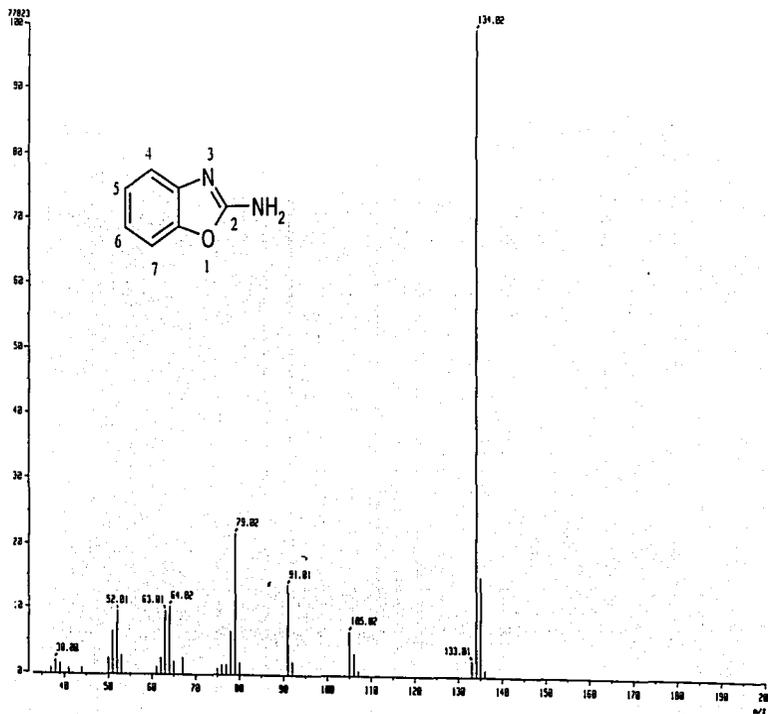


Espectro 31: IR (KBr) de 2-aminobenzoxazol (11)

TESIS CON  
FOLIA DE ORIGEN

APÉNDICE

100

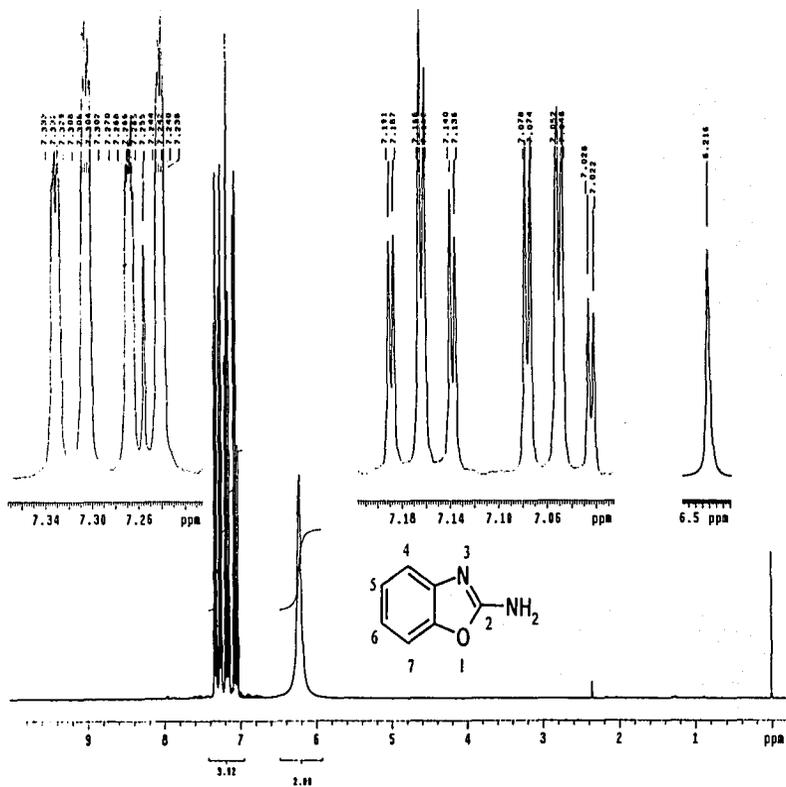


Espectro 32: EM (IE) de 2-aminobenzoxazol (11)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

APENDICE

101

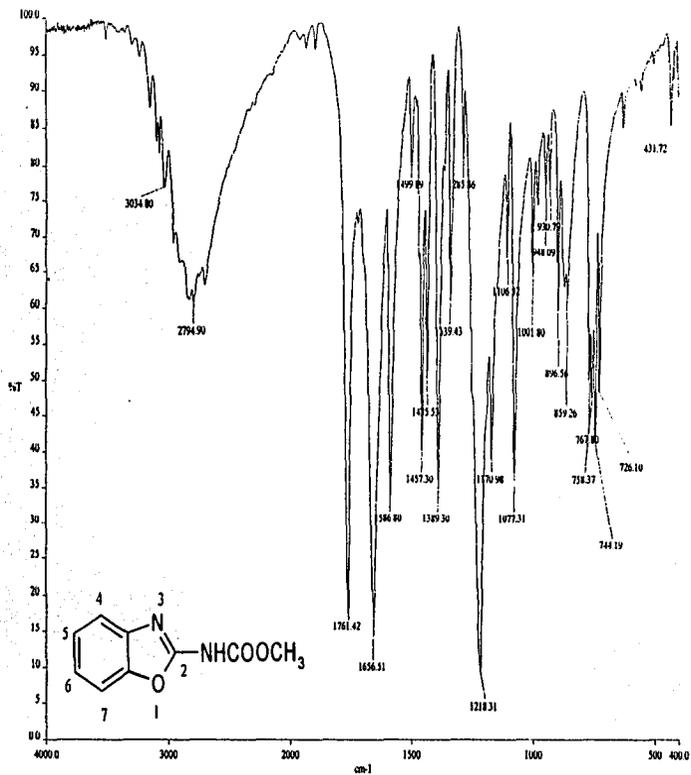


Espectro 33: <sup>1</sup>H RMN (TMS, CDCl<sub>3</sub>) de 2-aminobenzoxazol (11)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

APÉNDICE

102

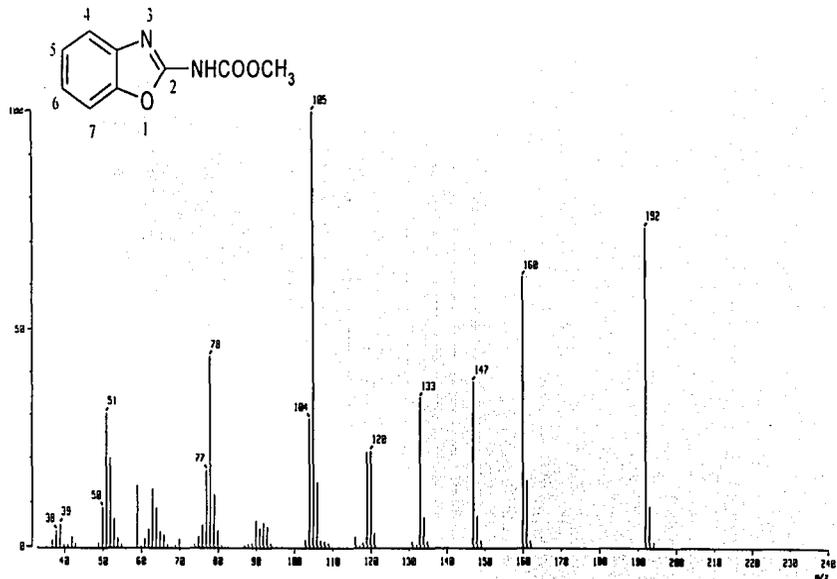


Espectro 34: IR (KBr) de (benzoxazol-2-il)carbamato de metilo (12)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

APÉNDICE

103

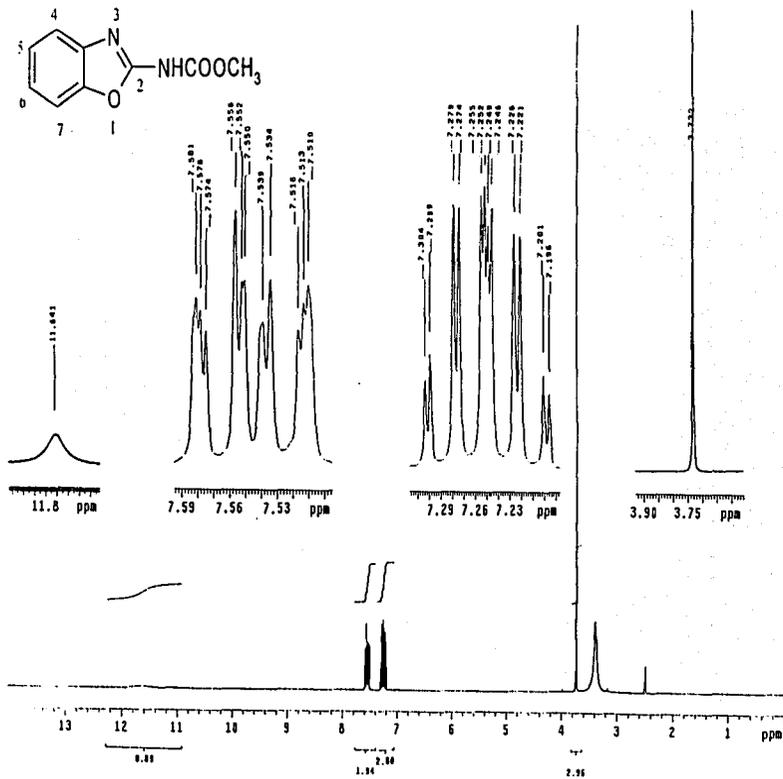


Spectro 35: EM (IE) de (benzotriazol-2-il)carbamato de metilo (12)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

APÉNDICE

109

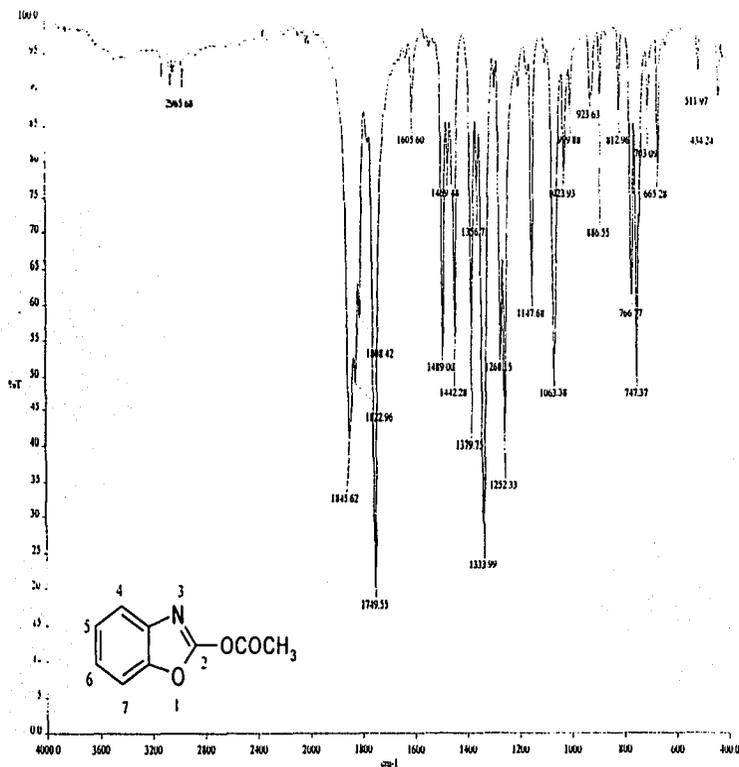


Espectro 36: <sup>1</sup>H RMN (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>) de (benzoxazol-2-il)carbamato de metilo (12)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

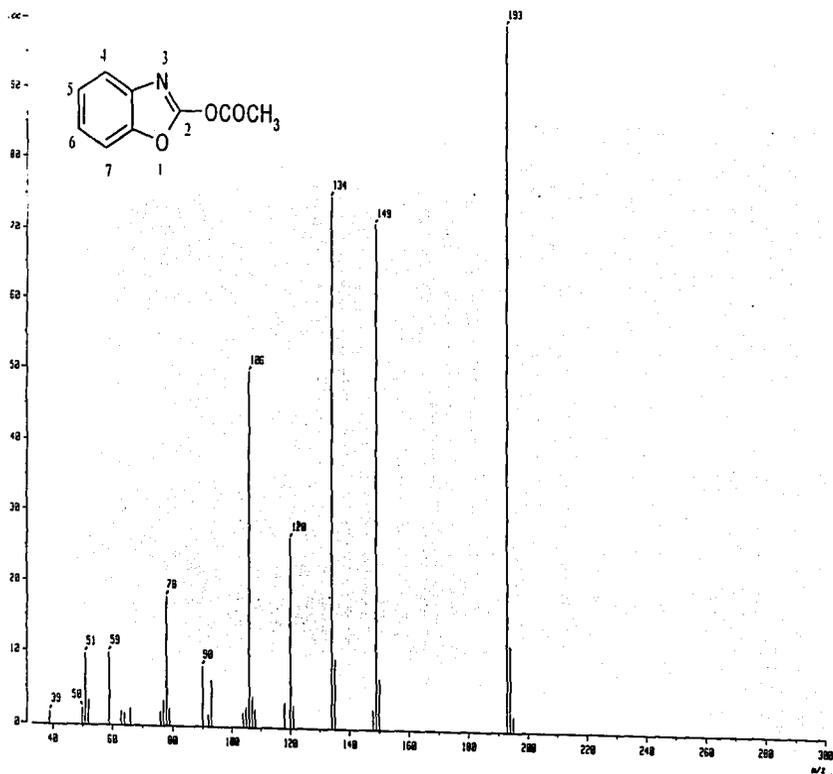
APÉNDICE

165



Espectro 37: IR (KBr) de (benzoxazol-2-il)carbonato de metilo (13)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

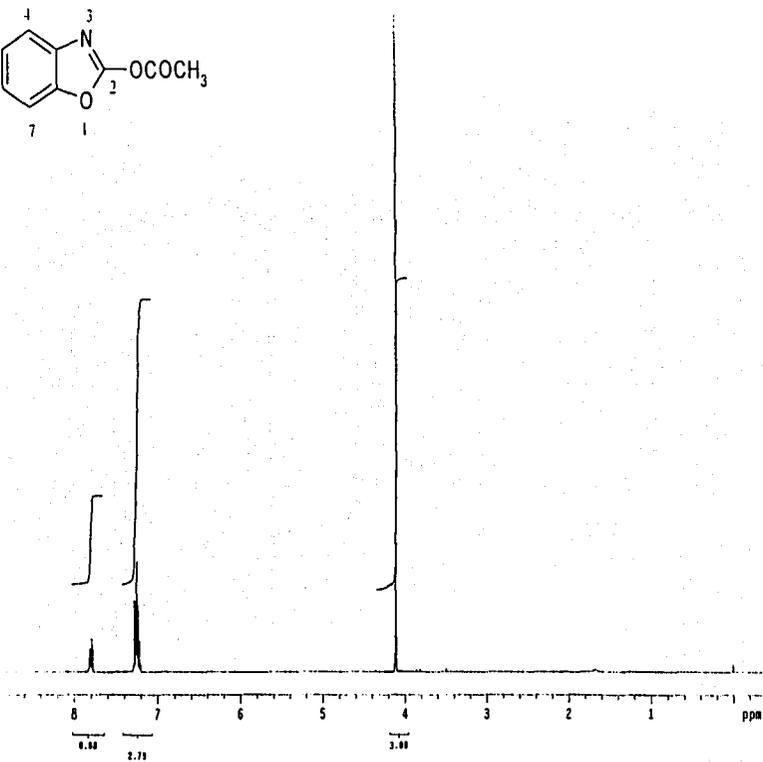
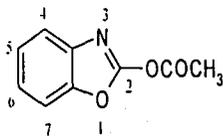


Espectro 38: EM (IE) de (benzoxazol-2-il)carbonato de metilo (13)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

APÉNDICE

107



Espectro 39: <sup>1</sup>H RMN (TMS, CDCl<sub>3</sub>) de (benzoxazol-2-il)carbonato de metilo (13)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN