

Síntesis regioselectiva de derivados de 1,2,3-triazol a partir de 2'-azidofenil-2-benzoxazoles mediante el uso de un catalizador de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ y estudio de sus propiedades fluorescentes

Tesis

Que para obtener el título de:

LICENCIADO EN QUÍMICA

Presenta:

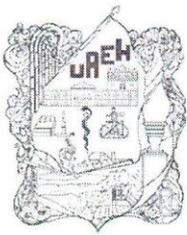
López Sarmiento Eduardo Jovany

Director:

Dr. Heraclio López Ruiz

Codirectora:

Dra. Susana Rojas Lima



Mineral de la Reforma, Hgo., a 24 de abril de 2023

Número de control: ICBI-D/413/2023

Asunto: Autorización de impresión.

**MTRA. OJUKY DEL ROCÍO ISLAS MALDONADO
DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH**

Con fundamento en lo dispuesto en el Título Tercero, Capítulo I, Artículo 18 Fracción IV; Título Quinto, Capítulo II, Capítulo V Fracción IX del Estatuto General de nuestra Institución, por este medio le comunico que el Jurado asignado al Pasante de la Licenciatura en Química **Eduardo Jovany López Sarmiento**, quien presenta el trabajo de titulación "**Síntesis regioselectiva de derivados de 1,2,3-triazol a partir de 2'-azidofenil-2-benzoxazoles mediante el uso de un catalizador de $[Cu(PPh_3)_2NO_3]$ y estudio de sus propiedades fluorescentes**", después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación, firman de conformidad los integrantes del Jurado:

Presidente Dr. José Guadalupe Alvarado Rodríguez

Secretario: Dr. Salvador Pérez Estrada

Vocal: Dr. Heraclio López Ruiz

Suplente: Dra. Susana Rojas Lima

Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"

Dr. Otilio Arturo Acevedo Sandoval
Director del ICBI



OAAS/YCC

Ciudad del Conocimiento
Carretera Pachuca-Tulancingo km 4.5 Colonia
Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo,
México. C.P. 42184
Teléfono: 771 71 720 00 ext. 2231 Fax 2109
direccion_icbi@uaeh.edu.mx



*“Con una visión amplia, grandes principios, elevadas aspiraciones y profunda fe,
no nos será difícil encontrar mapas y brújulas para nuestro viaje”*

Winston Churchill

Agradecimientos

Agradezco a mis padres y hermana todo el apoyo que me brindaron durante mis estudios y mi vida. A mi madre Maximina por siempre estar cerca de mí y dedicarse en gran medida a mi crianza, a mi padre Santos por el apoyo y consejos dados durante mis estudios y su dedicación a nuestra familia, a mi hermana Jenifer por estar junto a mi todo el tiempo, permitiéndome tener presentes metas y ayudándome a ver mi potencial.

Agradezco a la Doctora Susana Rojas Lima y al Doctor Heraclio López Ruiz por brindarme la oportunidad de desarrollar mis habilidades en el laboratorio, a la Doctora le agradezco profundamente la oportunidad que se me dio para desarrollar mi optativa experimental, al doctor por estar pendiente durante la realización del proyecto y a ambos por su amabilidad, y darme ánimos para continuar con mi desarrollo académico.

A mis compañeros del laboratorio 7 del AAQ, a Isaí y Alexis por apoyarme y enseñarme en gran medida, así como agradezco profundamente el apoyo que me brindaron al realizar los análisis de los compuestos sintetizados, a Wendy, Alejandro, Vero, Vanesa, Jessie, Gustavo y Xóchilt por todos los buenos momentos compartidos con ellos.

Al Doctor José Guadalupe Alvarado y al Doctor Salvador Pérez Estrada por formar parte de mi comité y permitirme aprender de sus conocimientos.

A la Doctora Claudia Romo Gómez mi asesora durante mi estadía en la universidad al brindarme apoyo y consejos.

A mis compañeros Raúl, Brandon, Javier, Daniela, Cesar, Rubí, Alexis, Ángel, Andrea que me acompañaron durante mi estadía en la universidad con los que compartí muchos gratos momentos, por todo el tiempo que estudiamos juntos y el apoyo que me dieron.

La investigación se realizó gracias al financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) como parte del proyecto: **CIENCIA DE FRONTERA** 1715644.

Los resultados de esta tesis han sido presentados en el siguiente congreso.

La **XVII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica A. C.**, trabajo titulado: Búsqueda de una nueva metodología para la reacción tipo “click”, **López Sarmiento, E. J.** ; Rodríguez Reséndiz, A.; López Márquez, I.; Pérez Estrada, S.; Rojas Lima, S.; López Ruiz, H. Puebla, Puebla, del 25 y 26 de agosto del 2022.

Lista de símbolos, abreviaturas y acrónimos

RMN	Resonancia magnética nuclear
δ	Desplazamiento químico
^1H	Espectro de resonancia magnética de protón
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	Espectro de carbono trece desacoplado de protón
COSY	Espectro de correlación homonuclear (del inglés Correlation Spectroscopy)
HSQC	Coherencia heteronuclear cuántica simple (del inglés Heteronuclear Single Quantum Coherence)
HMBC	Correlación heteronuclear a múltiples enlaces (del inglés Heteronuclear Multiple-Bond Correlation)
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
ppm	Partes por millón
R	Grupo Alquilo
p.f.	Punto de fusión
cm	Centímetros
DCM	Diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
THF	Tetrahidrofurano
DMSO-<i>d</i>₆	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
Et₃N	Trietilamina
Hz	Hertz
mL	Mililitro
mmol	Milimol
t.a.	Temperatura ambiente
MO	Microondas
Ph	Grupo fenilo
<i>t</i>-BuOH	<i>Ter</i> -butanol
<i>i</i>-PrOH	Isopropanol

Compuestos sintetizados

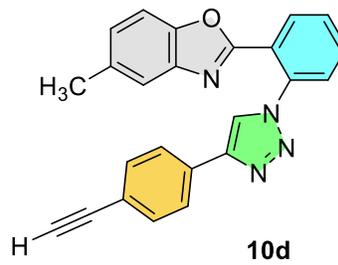
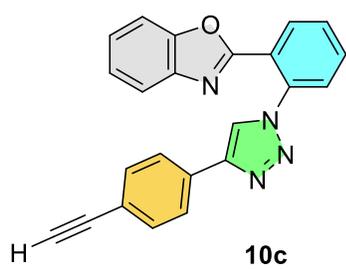
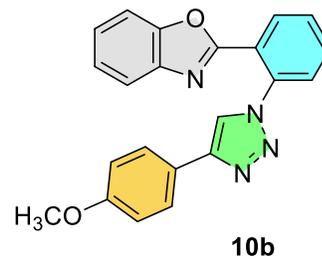
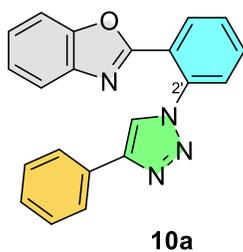
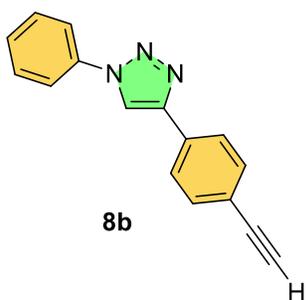
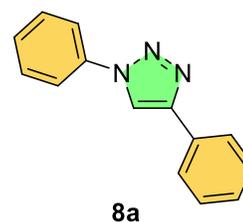
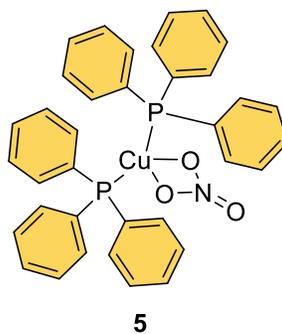
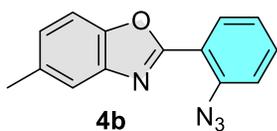
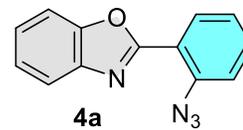
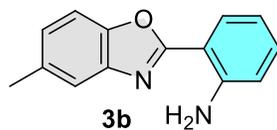
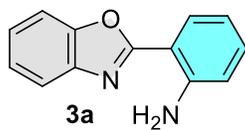


Tabla de contenido

1. Introducción	1
1.1 Química “Click”	1
1.2 Cicloadiciones 1,3-dipolares de Huisgen catalizadas por Cu(I)	2
1.2.1 Reducción <i>in-situ</i> de Cu(II) a Cu(I) en presencia de un agente reductor.	2
2 Antecedentes	5
2.1. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de alquinos y azidas utilizando un agente para reducir <i>in-situ</i> el Cu (II) a Cu(I)	5
2.2 Reactivos organometálicos de Cu(I) estabilizados con ligantes de fósforo	6
3 Objetivos	8
3.1 Objetivo general	8
3.2 Objetivos específicos	8
4 Resultados y discusión	10
4.1 Síntesis y funcionalización de 2-arilbenzoxazoles	10
4.1.1 Obtención de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles (3a-b)	10
4.1.2 Obtención de los 2-(2'-azidofenil)benzoxazoles (4a-b)	11
4.1.3 Obtención de Cloruro de bis(trifenilfosfina)cobre(I) (5)	12
4.1.4 Obtención de 1,4-difeniltriazol (8a)	14
4.1.5 Reacción de fenilazida (6) con el 1,4-dietinilbenceno (7c)	15
4.1.6 Obtención de los 2(2'-(4''-aril-1,2,3-triazol)-1-fenil)benzoxazoles (10a-d) ...16	
4.2 Mecanismo de reacción propuesto	18
4.3 Análisis de los espectros de RMN de los compuestos sintetizados	20
4.3.1 2-(2'-aminofenil)benzoxazol (3a)	20
4.3.2 2-(2'-aminofenil)-5-metilbenzoxazol (3b)	23
4.3.3 2-(2'-azidofenil)benzoxazol (4a)	26
4.3.4 2-(2'-azidofenil)-5-metilbenzoxazol (4b)	33
4.3.5 1,4-difenil-1,2,3-triazol (8a-b)	39
4.3.6 2(2'-(4''-aril-1,2,3-triazol)fenil)benzoxazol (10a-d)	51
4.4 Difracción de rayos-X de los compuestos sintetizados	74
4.5 Caracterización óptica de los compuestos sintetizados	86
5. Conclusiones	90
6. Parte Experimental	92
6.1 Procedimiento general para la síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol	93

6.1.1 Síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol (3a).....	94
6.1.2 Síntesis de 2-(2'-aminofenil)-5-metilbenzoxazol (3b).....	95
6.2 Procedimiento general para la síntesis de 2-(2'-azidofenil)benzoxazol	96
6.2.1 Síntesis de 2-(2'-azidofenil)benzoxazol (4a).....	97
6.2.2 Síntesis de 2-(2'-azidofenil)-5-metilbenzoxazol (4b)	98
6.3 Procedimiento general para la síntesis de [Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃].....	99
6.4 Procedimiento general para la síntesis de 1,2,3-triazol-1,4-disustituido.	100
6.4.1 Síntesis de 1,4-difenil-1,2,3-triazol (8a)	101
6.4.2 Síntesis de 4-(9-etinilfenil)-1-fenil-1,2,3-triazol (8b).....	102
6.4.3 2(2'-(4''-fenil-1,2,3-triazol)-1-fenil)benzoxazol (10a).....	103
6.4.4 2(2'-(4''-(<i>p</i> -metoxifenil)-1,2,3-triazol)fenil)benzoxazol (10b)	104
6.4.5 2(2'-(4''-(<i>p</i> -etinilfenil)-1,2,3-triazol)fenil)benzoxazol (10c).....	105
6.4.6 2(2'-(4''-(<i>p</i> -etinilfenil)-1,2,3-triazol)fenil)-5-metilbenzoxazol (10d)	106
7. Referencias	107
8. Anexos.....	109
8.1 Datos cristalográficos del compuesto 4a	109
8.2 Datos cristalográficos del compuesto 4b.....	112
8.3 Datos cristalográficos del compuesto 10a.....	115
8.4 Datos cristalográficos del compuesto 10b.....	118
8.5 Datos cristalográficos del compuesto 10c.....	122
Índice de Tablas.....	126
Índice de Figuras.....	127
Índice de Esquemas	129

1. Introducción

1.1 Química “Click”

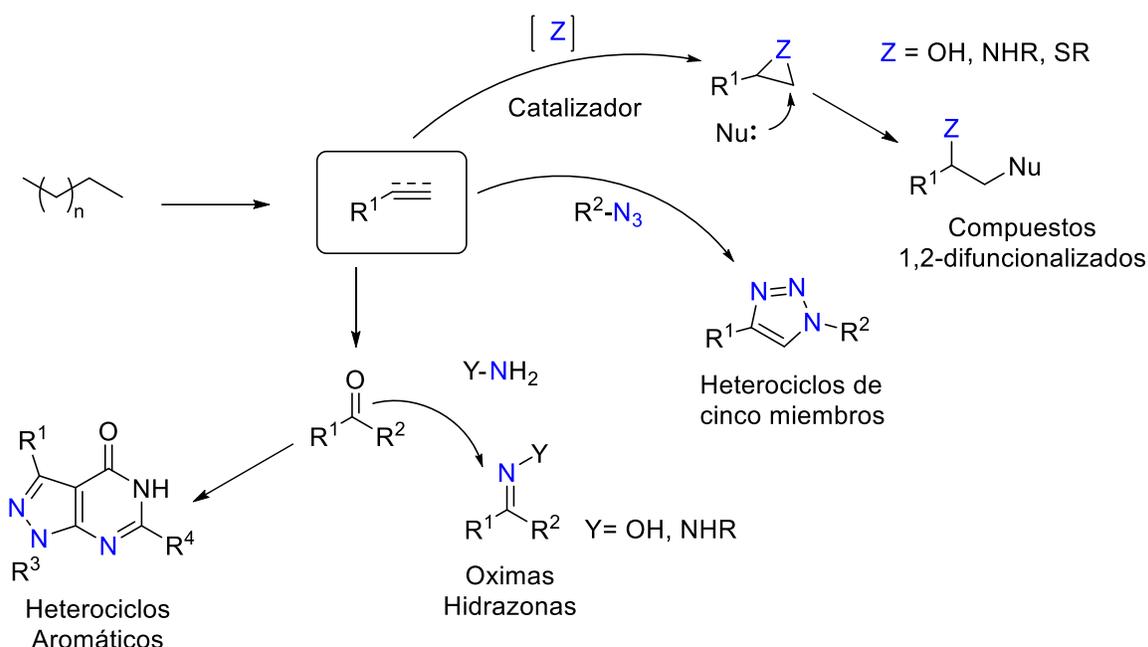
El término Química click fue acuñado por Sharples en 2001 para describir reacciones que son modulares, eficientes, de amplio alcance, proporcionan buenos rendimientos y generan subproductos inofensivos. Es una filosofía que desarrolla procesos de reacciones en las que se generan enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo de manera rápida y eficiente tal como lo hace la naturaleza. [1] Como resultado de estas contribuciones a Sharples, Meldal y Bertozzi les fue otorgado el premio nobel de Química 2022. Esta metodología es una herramienta importante para la construcción de estructuras moleculares complejas. Los diversos ejemplos donde se ha utilizado la química click muestran que en los últimos años se ha desarrollado como una subdisciplina propia dentro de la química orgánica. [2] La química click se ha convertido en un campo de vital importancia en el área de síntesis orgánica, también resulta atractiva desde el punto de vista ambiental debido al uso de disolventes amigables con el medio ambiente, baja toxicidad, estabilidad, entre otros. Las reacciones que pueden considerarse dentro de este grupo deben cumplir con los siguientes requisitos [3]:

- Generar altos rendimientos químicos
- Producir sólo subproductos inofensivos que puedan ser removidos por métodos no cromatográficos.
- Ser estereoespecíficas, aunque no necesariamente enantioselectivas.
- Que los materiales de partida o reactivos sean fácilmente accesibles.
- No utilizar disolventes, o bien emplear disolventes que no contaminen como el agua, o que sean fáciles de remover.
- Que la purificación del producto sea sencilla de llevar a cabo.

Algunas de las reacciones que cumplen con estos criterios se muestran en el Esquema 1:

- Reacciones de cicloadición de especies insaturadas, especialmente cicloadiciones 1,3-dipolares y algunas reacciones Diels-Alder.
- Reacciones de sustitución nucleofílica, particularmente apertura de heterociclos electrofílicos rígidos, condensación aldólica, formación de ureas, tioureas, heterociclos aromáticos, oximas, éteres, hidroxonas y amidas.

- Adiciones a enlaces múltiples carbono-carbono, especialmente epoxidaciones, dihidroxilaciones, aziridinaciones y adición de haluros sulfenilo. [2]

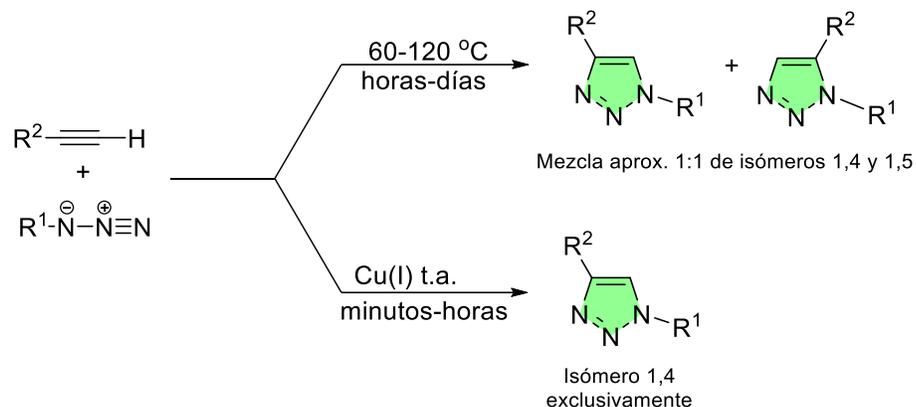


Esquema 1. Reacciones que son consideradas como “click”.

1.2 Cicloadiciones 1,3-dipolares de Huisgen catalizadas por Cu(I)

1.2.1 Reducción *in-situ* de Cu(II) a Cu(I) en presencia de un agente reductor.

La cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos se ha establecido como la reacción prototipo dentro de la química click, debido a que es termodinámicamente favorable. En 1960 fue descrita por Huisgen y constituye la ruta más eficiente para sintetizar 1,2,3-triazoles. Como se puede observar en el Esquema 2, el proceso necesita temperaturas elevadas en disolventes como tolueno o tetracloruro de carbono. También requiere de periodos de tiempos prolongados de reacción, generalmente entre 12 y 60 h. Bajo condiciones térmicas se pueden formar los regioisómeros 1,4 y 1,5. [3]



Esquema 2. Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos bajo condiciones térmicas y catalizadas por Cu(I)

El ejemplo más conocido de una reacción “click” es la cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino catalizada con cobre(I) del inglés “Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition” (CuAAC), que produce el anillo de 1,2,3-triazol de cinco miembros 1,4-disustituido. (Ver Esquema 2) [4]

Esta reacción entre azidas y alquinos generalmente se lleva a cabo con buen rendimiento; además, permite funcionalizar con relativa facilidad una gran variedad de moléculas, tales como polímeros sintéticos, fluoróforos o moléculas pequeñas, y/o en posiciones específicas en biomoléculas. Una ventaja de esta reacción para fines biológicos es que los grupos funcionales azida y alquino son en gran medida inertes o bio-ortogonales hacia moléculas biológicas y entornos acuosos. Cabe hacer mención que la química Click sigue ganando popularidad y se utiliza en una variedad de campos experimentales con contribuciones significativas tales como la bioquímica, la química de polímeros, la bioconjugación y el desarrollo de fármacos. Actualmente, se utilizan como fármacos compuestos que contienen el esqueleto 1,2,3-triazol tales como el Tazobactam (antimicrobial), Mubritinib (anticancerígeno) y Rufinamida (anticonvulsivo) ver Figura 1. [5]

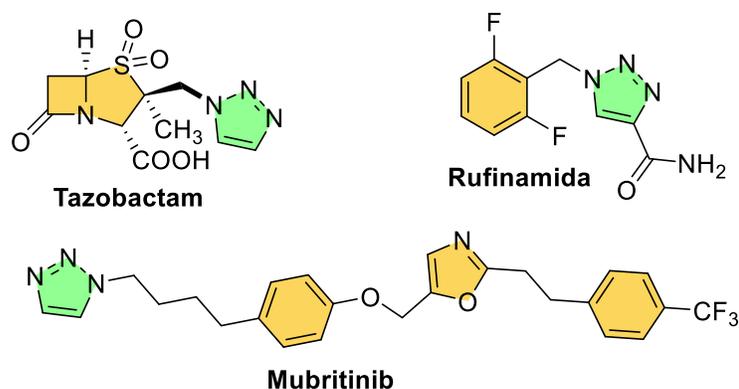


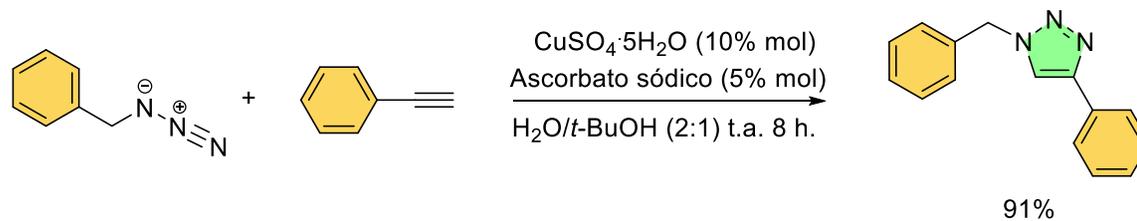
Figura 1. Fármacos disponibles comercial y clínicamente que contienen unidades de 1,2,3-triazol.

Desde los primeros estudios sobre la síntesis catalítica de 1,2,3-triazoles 1,4-funcionalizados ha resultado evidente que el catalizador es una especie de cobre en estado de oxidación 1+. En este sentido, se han descrito distintos métodos para generar Cu(I) a partir de la reacción de reducción de Cu(II). [6] En este trabajo se describe un método versátil y práctico para la preparación de un catalizador de Cu(I). Además, se describe su aplicación en la síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-funcionalizados.

2 Antecedentes

2.1. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de alquinos y azidas utilizando un agente para reducir *in-situ* el Cu (II) a Cu(I)

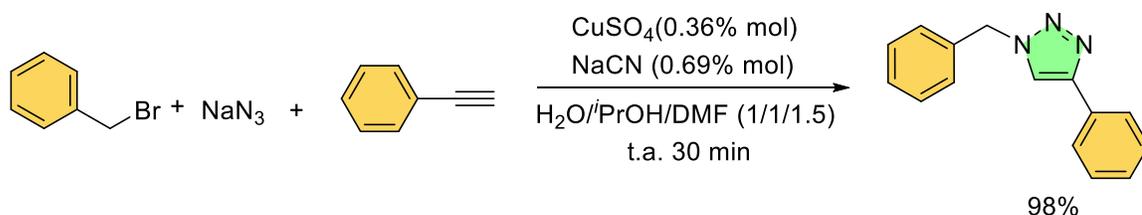
Una de las primeras reacciones click que Sharples llevó a cabo fue la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre alquinos y azidas catalizada con Cu(I), a través de la reducción *in-situ* de sales de Cu(II). La reacción la llevó a cabo a temperatura ambiente en una mezcla 2:1 de H₂O y *t*-BuOH utilizando 10% mol de sulfato de cobre(II) pentahidratado como fuente de cobre y 5% mol de ascorbato sódico como agente reductor (ver Esquema 3). [1]



Esquema 3. Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos en condiciones reductoras con ascorbato sódico.

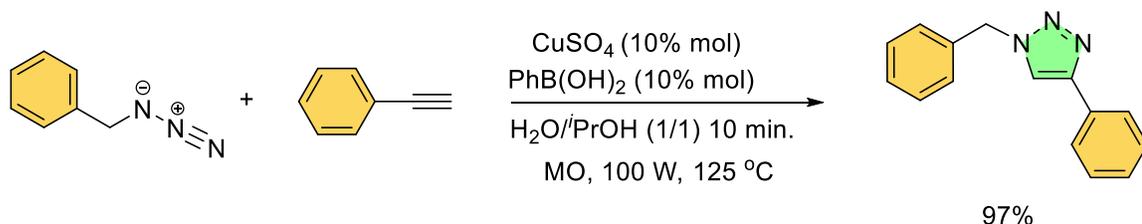
La reducción *in-situ* del Cu(II) con ascorbato de sódico para la obtención de la especie de Cu(I) muestra una absoluta regioselectividad en la síntesis de 1,2,3-triazoles, ya que se forma exclusivamente el isómero 1,4 en un tiempo de 12 a 24 h, con rendimientos químicos de buenos a excelentes. [7]

En nuestro grupo de investigación en 2014 se desarrolló un método efectivo para la síntesis de 1,2,3-triazoles por medio de una reacción *one-pot* mediante el uso de halogenuros de alquilo, azida de sodio y alquinos terminales en presencia de CuSO₄·5H₂O y cianuro de sodio; esta reacción además de tener buenos rendimientos químicos tolera una gran variedad de grupos funcionales. [8]



Esquema 4. Cicloadición 1,3-dipolar de tipo one-pot en condiciones reductivas con cianuro de sodio.

Posteriormente, en 2015, nuestro grupo de investigación describió la síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos a partir de alquilazidas y alquinos terminales a temperatura ambiente y calentamiento por microondas. El Cu(I) se generó *in-situ* a partir de sulfato de cobre(II) y ácido fenilborónico como agente reductor. Bajo estas condiciones se prepararon un gran número de triazoles con rendimientos de moderados a bueno. Los productos obtenidos se lograron purificar por cristalización. (Ver Esquema 5) [9]



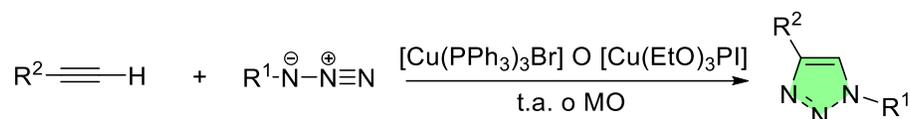
Esquema 5. Cicloadición 1,3-dipolar de tipo one-pot en condiciones reductivas con ácido fenilborónico.

2.2 Reactivos organometálicos de Cu(I) estabilizados con ligandos de fósforo

Uno de los retos en la preparación de catalizadores organometálicos para llevar a cabo reacciones click es la obtención de catalizadores solubles en disolventes orgánicos. En este sentido, los ligandos que contienen fósforo incrementan la solubilidad de los catalizadores en disolventes orgánicos, es por eso que en 2003 el grupo de Santoyo-González desarrolló una metodología centrada en el uso de

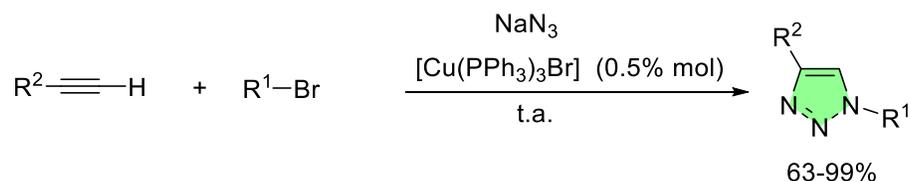
complejos de Cu(I) como catalizadores solubles en disolventes orgánicos permitiendo reacciones homogéneas. [10]

Los complejos que prepararon y que cumplieron sus expectativas fueron $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}]$ y $[\text{Cu}(\text{EtO})_3\text{PI}]$, obteniendo excelentes resultados a temperatura ambiente y utilizando irradiación de microondas. Es importante mencionar que esta reacción es el primer ejemplo en que se utilizó un catalizador de Cu(I) con derivados de fósforo en las reacciones de cicloadición.



Esquema 6. Cicloadición 1,3-dipolar utilizando ligandos de fósforo.

Posteriormente, en 2011 el grupo de Díez-González utilizó el catalizador $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}]$ en una reacción *one-pot* con diferentes halogenuros de alquilo y alquinos terminales en presencia de azida de sodio. Es importante mencionar que la reacción también se llevó a cabo en diferentes disolventes orgánicos y en agua a temperatura ambiente. [11]



Esquema 7. Cicloadición 1,3-dipolar de tipo *one-pot* utilizando el catalizador $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}]$.

Es importante notar que el uso de la trifenilfosfina como ligante en compuestos organometálicos de Cu(I) le confiere estabilidad al metal e incrementa la solubilidad del catalizador en disolventes orgánicos. Por lo anterior, en el presente trabajo se describe la preparación y utilización del complejo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ como catalizador en las reacciones de cicloadición en fase homogénea utilizando azidas derivadas de benzoxazoles y diferentes alquinos terminales. Las reacciones que se reportan en este trabajo se llevaron a cabo a temperatura ambiente y utilizando irradiación por microondas. Además, se llevó a cabo la evaluación de las propiedades fluorescentes de los compuestos sintetizados.

3 Objetivos

3.1 Objetivo general

Desarrollar un método práctico y eficiente para la síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos, utilizando azidas derivadas de benzoxazoles con alquinos terminales y $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ como catalizador para evaluar las propiedades fluorescentes de los compuestos sintetizados.

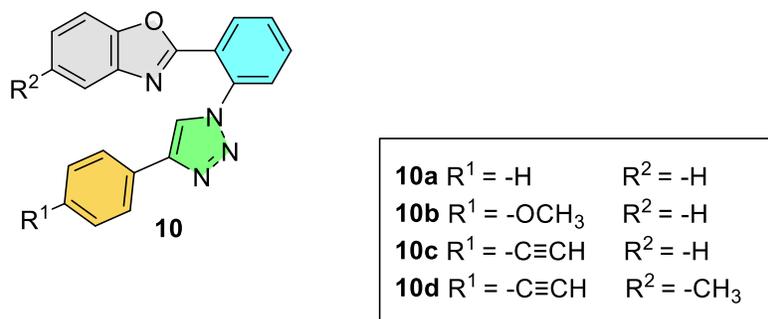


Figura 2. Estructura de los 2-(2'-(4-fenil-1,2,3-triazol)fenil)benzoxazoles **10a-d**.

3.2 Objetivos específicos

1.- Llevar a cabo la síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles (**3**) a partir de anhídrido isotóico y aminofenoles, utilizando la metodología descrita en nuestro grupo de trabajo. [12]

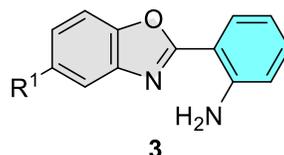


Figura 3. Estructura de los 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles **3a-b**.

2- Sintetizar los 2-(2'-azidofenil)benzoxazoles **4a-b** a partir del benzoxazoles **3a-b** con nitrito de sodio en HCl, seguido de la reacción con NaN₃.

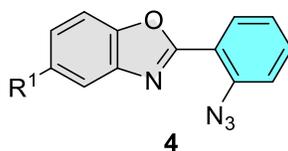


Figura 4. Estructura de las azida **4a-b**.

3- Llevar a cabo la reacción de cicloadición dipolar entre la azida **4** con diferentes alquinos terminales mediante una reacción click utilizando como fuente de Cu(I) el complejo [Cu(PPh₃)₂NO₃] para obtener la familia de compuestos 2(2'-(4-fenil-1,2,3-triazolil)fenil)benzoxazoles **10a-b**.

4- Caracterizar los nuevos compuestos obtenidos mediante RMN de ¹H, ¹³C y experimentos bidimensionales, fluorescencia y difracción de rayos-X de monocristal.

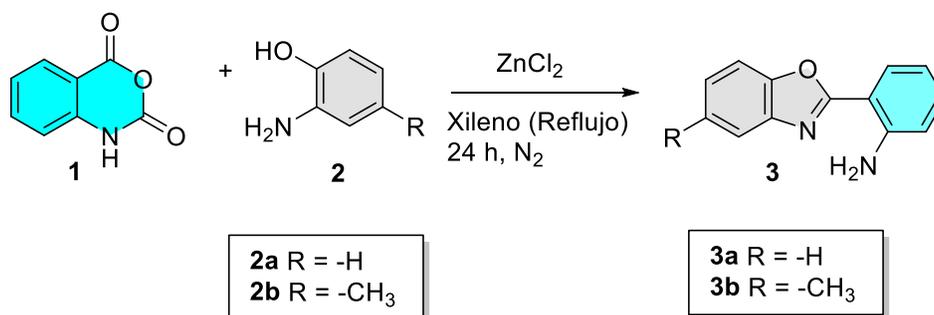
4 Resultados y discusión

El primer objetivo de la tesis fue la preparación de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles (**3a-b**) para la preparación de 2-(2'-azidofenil)benzoxazoles (**4a-b**) el cual se utilizó en la reacción de cicloadición. De esta manera, el proceso empleado aprovecha la versatilidad que presenta el anhídrido isatoico (**1**), el cual funciona perfectamente bien como materia prima para nuestros fines. La primera parte de este trabajo fue la obtención de las materias primas necesarias para la síntesis de 1,2,3-triazoles.

4.1 Síntesis y funcionalización de 2-arilbenzoxazoles

4.1.1 Obtención de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles (**3a-b**).

La síntesis de benzoxazoles ha sido atractiva debido a que estas moléculas heterocíclicas se encuentran en varios productos naturales y se pueden obtener de forma sintética por medio de rutas cada vez más eficientes. Estos forman parte de compuestos con potencial actividad biológica, por ello se llevó a cabo la síntesis de los 2-arilbenzoxazoles (**3a-b**) utilizando la metodología descrita por nuestro grupo de trabajo. [12] Esta metodología emplea como materia prima 1 equivalente de anhídrido isatoico (**1**), 1.2 equivalentes de 2-aminofenol (**2a-b**) y 0.2 equivalentes de $ZnCl_2$ en dietiléter, empleando xileno como disolvente, la reacción se llevó a cabo en reflujo por 24 horas. El sólido obtenido se purificó mediante cromatográfica en columna, el compuesto obtenido fue de color blanco con un rendimiento de 56% para el compuesto **3a** y un sólido blanco con un rendimiento de 48% para el compuesto **3b** (Esquema 8).

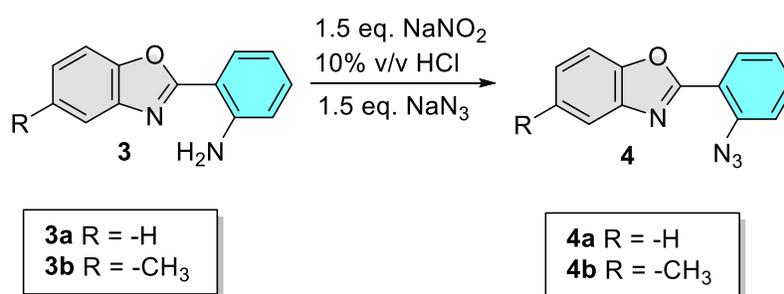


Esquema 8. Síntesis de los benzoxazoles **3a-b**

Los benzoxazoles **3a** y **3b** se caracterizaron mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. Los espectros se muestran en las Figuras 7 y 8 para el compuesto **3a** y en las Figuras 9 y 10 para el compuesto **3b** (Sección 4.3, pág. 21-22 y 24-25). Ambos compuestos ya han sido sintetizados y caracterizados por nuestro grupo de investigación; por ello, solo se realizó la comparación de los datos espectroscópicos obtenidos con los descritos previamente. [12]

4.1.2 Obtención de los 2-(2'-azidofenil)benzoxazoles (4a-b)

El siguiente paso fue la síntesis de las azidas **4a** y **4b** a partir de los compuestos **3a** y **3b** mediante una reacción tipo Sandmeyer. Para esto los 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles **3a-b**, se hicieron reaccionar con 1.5 equivalentes de nitrito de sodio para la formación de la sal de diazonio y posterior reacción con 1.5 equivalentes de azida de sodio, utilizando como disolvente una solución de HCl al 10% en un baño de hielo. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó a que alcanzara la temperatura ambiente (Esquema 9) obteniendo **4a** con un rendimiento del 53%. Bajo estas condiciones se observó la presencia de materia prima que no logró disolverse durante la reacción. Con la finalidad de aumentar la solubilidad del material de partida y mejorar el rendimiento químico, se decidió aumentar la temperatura de reacción; para ello la formación de la sal de diazonio se llevó a cabo a 55 °C seguido de la reacción con la azida de sodio. El compuesto **4a** se obtuvo como un sólido naranja, con un rendimiento de 97% y el compuesto **4b** se obtuvo en forma de un sólido marrón con un rendimiento de 96%.



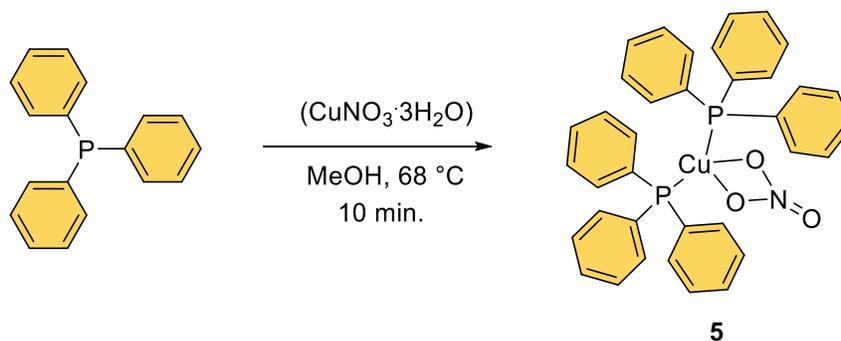
Esquema 9. Síntesis de las azidas **4a-b**

La caracterización de los compuestos **4a-b** se llevó a cabo mediante los espectros de RMN, ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, COSY, HSQC y HMBC mostrados en las Figuras 11-15 para el compuesto **4a** y Figuras 16-20 para el compuesto **4b** (Sección 4.3, pág. 28-32 y 34-38).

La caracterización de las azidas **4a-b** se complementó a través de difracción de rayos-X de monocristal lo que permitió corroborar la estructura de estos compuestos (Sección 4.4 pág. 74-75).

4.1.3 Obtención de Cloruro de bis(trifenilfosfina)cobre(I) (**5**).

Con base a los antecedentes, la reacción 1,3-dipolar entre azidas y alquinos se ha establecido como una reacción prototipo de química "Click", ya que es una reacción clásica que se ve favorecida al utilizar Cu(I), por lo que en este trabajo se propone desarrollar una metodología utilizando un catalizador de Cu(I) inspirados en la investigación descrita por Gujadhur y colaboradores. [13] La preparación del compuesto $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ se realizó utilizando como materia prima 22.4 mmol de trifenilfosfina disuelta en metanol seguida de la adición lenta de 5.27 mmol de nitrato cúprico a temperatura de ebullición del disolvente (Esquema 10) obteniendo un rendimiento del 56%.



Esquema 10. Síntesis de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$.

La caracterización del catalizador de Cu(I) se llevó a cabo mediante difracción de rayos-X de monocristal, cuya estructura preliminar se muestra en la Figura 5.

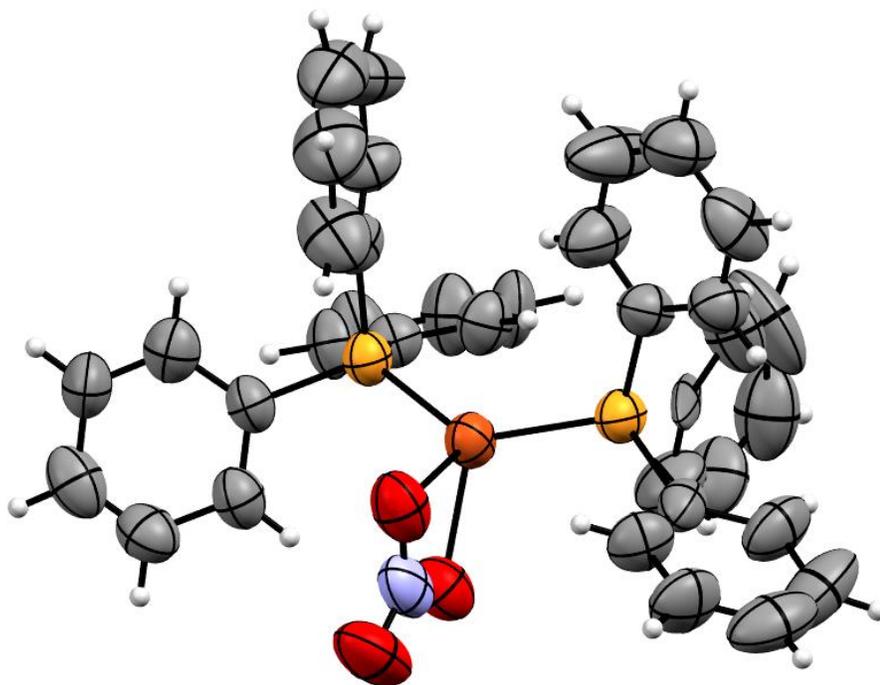
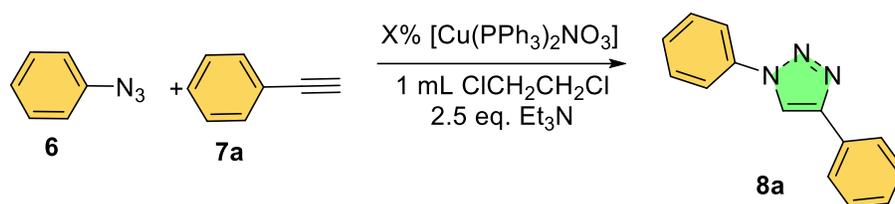


Figura 5 Estructura preliminar de $[Cu(PPh_3)_2NO_3]$ obtenida mediante difracción de rayos-X de monocristal

Con la finalidad de evaluar el alcance del catalizador sintetizado y con el objetivo de elegir el mejor disolvente a utilizar en las reacciones de cicloadición, se llevó a cabo el ensayo de solubilidad, encontrando que a temperatura ambiente el catalizador es soluble en diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, DMF, acetonitrilo y parcialmente soluble en THF corroborando que es posible utilizar el catalizador en fase homogénea en estos disolventes.

4.1.4 Obtención de 1,4-difeniltriazol (8a).

Para establecer las condiciones de reacción en la síntesis de 1,2,3-triazoles se llevó a cabo una reacción modelo utilizando el fenilacetileno (**7a**) y la fenilazida (**6**), en 1,2-dicloroetano como disolvente; haciendo modificaciones en el porcentaje de catalizador $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$. Las reacciones se llevaron a cabo mediante dos métodos: a) a temperatura ambiente y b) a 80 °C mediante irradiación de microondas (MO). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.



Esquema 11. Síntesis de 1,4-difeniltriazol.

Tabla 1 Condiciones para la síntesis de 1,4-difeniltriazol

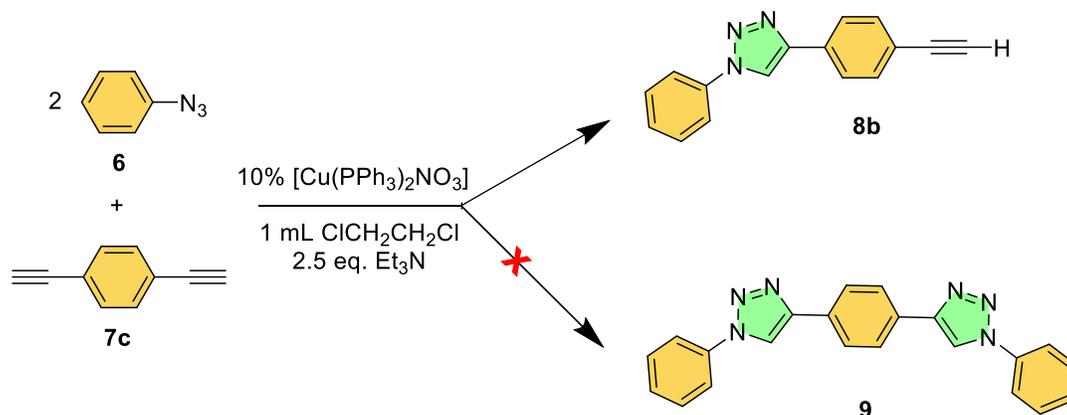
Experimento	Método	% de Cu(I)	Tiempo	Rendimiento (%) ^b
1	t.a.	5	3 días	85
2	MO ^a	5	10 min.	96
3	t.a.	10	3 días	92
4	MO ^a	10	10 min.	98

a) MO: 100 W a 80 °C b) después de la purificación

Como se puede observar en la tabla 1, al llevar a cabo la reacción bajo irradiación con microondas el efecto más marcado es la aceleración de la reacción ya que el producto se obtiene en 10 minutos, mientras que a temperatura ambiente requirió de 3 días. Al analizar el % de catalizador utilizado con respecto al rendimiento, se observó que las mejores condiciones se obtuvieron en el experimento 4 utilizando 10 % mol de catalizador bajo irradiación con MO y por lo tanto se tomó la decisión de emplear estas condiciones para la síntesis de los 1,2,3-triazoles.

4.1.5 Reacción de fenilazida (**6**) con el 1,4-dietinilbenceno (**7c**).

Con las condiciones de reacción optimizadas (experimento 4 sección 4.1.4), se llevó a cabo la reacción de 2 equivalentes de fenilazida (**6**) y 1 equivalente de 1,4-dietinilbenceno (**7c**) en 1,2-dicloroetano y trietilamina en presencia de 10% mol del catalizador de Cu(I) para la obtención del 1,2,3-bistriazol **9** (Esquema 12).



Esquema 12. Reacción de la fenilazida (**6**) con el 1,4-dietinilbenceno (**7c**)

Al llevar a cabo la reacción bajo las condiciones de reacción propuestas en el Esquema 12, se observó la formación del compuesto **8b** con un rendimiento del 61%, y no se observó la formación del compuesto **9** a pesar de utilizar 2 equivalentes de la fenilazida. El producto fue purificado mediante cromatografía en columna. El espectro de RMN de ¹H mostró una señal en 8.24 ppm correspondiente al protón H-5 del anillo de 1,2,3-triazol, las señales correspondientes a los protones de los aromáticos en 7.88 ppm y en 7.79 ppm dos señales dobles, correspondientes a H-11, H-7 y para H-2', H-6z' respectivamente. Así mismo, se observó una señal triple en 7.47 para H-4', una señal doble en 7.58 ppm correspondiente a H-8, H-10 y una señal triple en 7.56 ppm para H-3', H-5; además, una señal en 3.16 ppm correspondiente al H-13 del grupo -C≡CH.

La asignación completa de los espectros de RMN de ¹H y ¹³C{¹H} se realizó mediante el uso de espectros en 2D, tales como COSY, HSQC y HMBC (Figuras 26-30, sección 4.3, pág. 46-50).

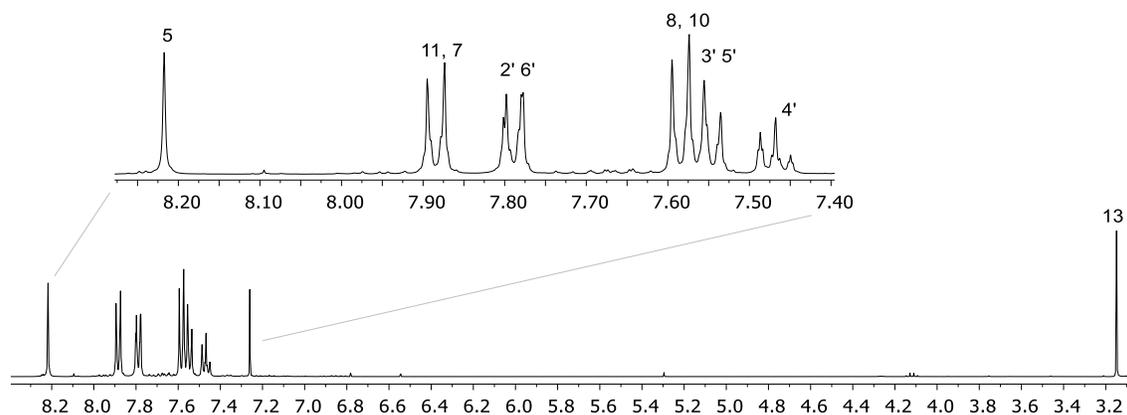
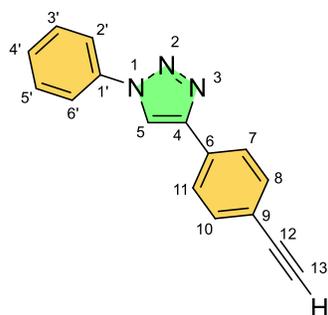
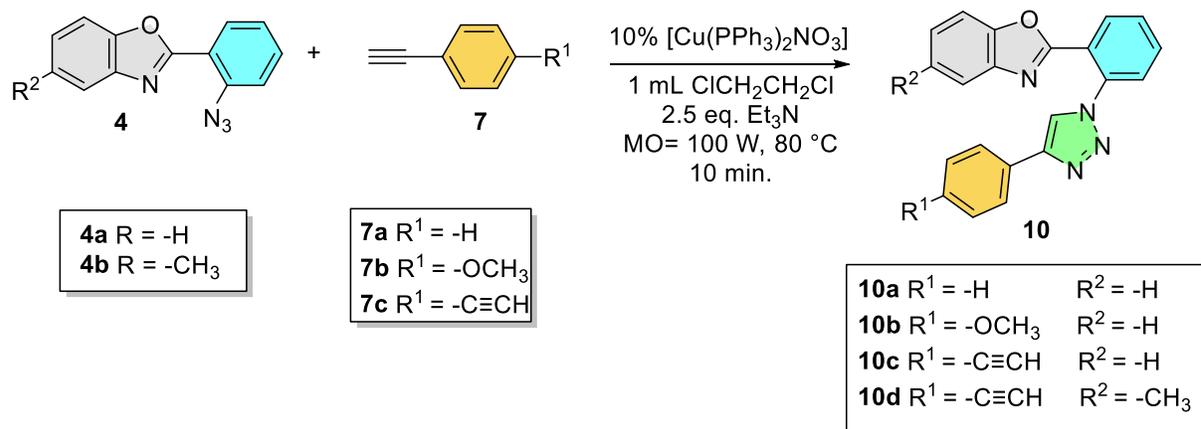


Figura 6. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del compuesto **8b**

4.1.6 Obtención de los 2(2'-(4''-aril-1,2,3-triazol)-1-fenil)benzoxazoles (10a-d).

Con la finalidad de obtener derivados de benzoxazol sustituido con el anillo de triazol, además de evaluar el alcance de la metodología desarrollada, se llevó a cabo la reacción de 1 equivalente de los respectivos alquinos terminales **7a-c** y 1 equivalente de las azidas **4a-b**, en presencia de 2.5 equivalentes de trietilamina y 10% mol de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$, utilizando como disolvente 1,2-dicloroetano, bajo irradiación de microondas. La reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina observando la formación de los compuestos **10a-d** como se muestra en el Esquema 13.



Esquema 13. Síntesis de los compuestos 10a-d

Los productos de reacción obtenidos se purificaron mediante cromatografía en columna observando buenos rendimientos para los compuestos **10a** y **10b**, y rendimientos moderados para los compuestos **10c** y **10d** (Tabla 2). Con los datos obtenidos se puede estudiar la relevancia de los sustituyentes en las estructuras sintetizadas, observando que la presencia de un grupo electrodonador como el OCH₃ disminuye la acidez del alquino terminal por lo que el rendimiento disminuye para la obtención de **10b** en comparación con el compuesto **10a**.

Tabla 2. 1,2,3-triazoles sintetizados

Compuesto	-R ¹	-R ²	Rendimiento	Aspecto/Color	p.f. (°C)
10a	-H	-H	83 %	Polvo/rojo	192-193
10b	-OCH ₃	-H	65 %	Polvo/amarillo	180-184
10c	-C≡CH	-H	37 %	Polvo/amarillo	197-202
10d	-C≡CH	-CH ₃	47 %	Polvo/amarillo	181-183

La caracterización de los compuestos **10a-d** se llevó a cabo mediante espectroscopia RMN ¹H, ¹³C utilizando experimentos en 2D, tales como COSY, HSQC y HMBC, (Figuras 31-50, sección 4.3, pág. 54-73). Para los compuestos **10a**, **10b** y **10c** fue posible obtener cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos-X de monocristal, las estructuras se muestran en la sección 4.4 pág. 76-78.

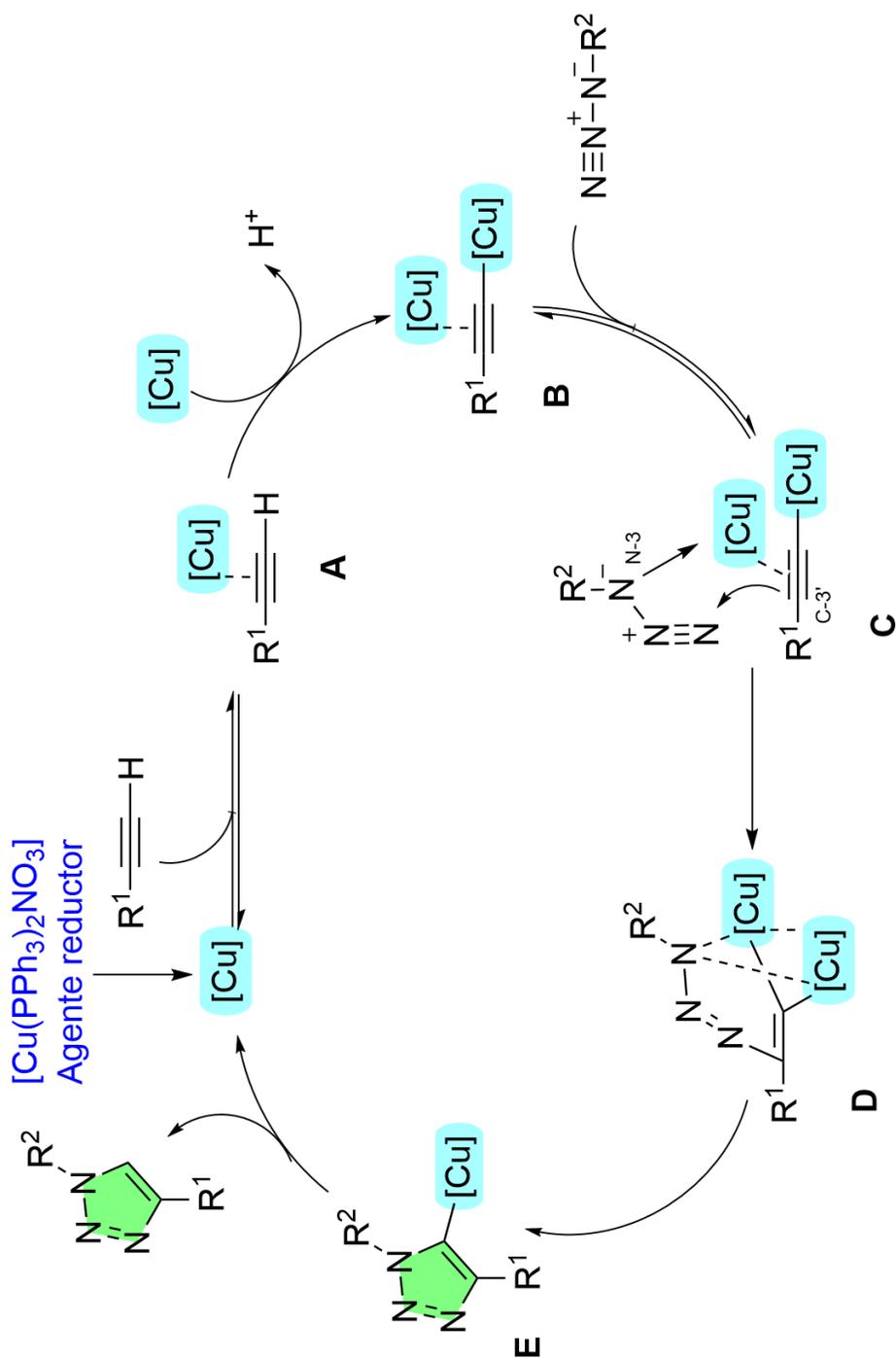
4.2 Mecanismo de reacción propuesto

El mecanismo de reacción de la reacción de tipo Click entre azidas y alquinos terminales catalizada por especies de Cu(I), ha sido objeto de muchas investigaciones durante los últimos diez años y se encuentran varias discusiones al respecto en la literatura. [14]

Una de ellas plantea que la presencia de cobre(I) transforma el mecanismo concertado en una secuencia de pasos rápidos que involucran intermediarios polares cuyas estructuras definen la regioespecificidad de la reacción y cuyas energías de formación determinan la velocidad de la reacción. [15]

La dificultad para establecer las estructuras exactas de los intermedios involucrados en la reacción click y el orden global de la reacción proviene de la tendencia de las especies de cobre a formar complejos polinucleares y la facilidad de intercambio de ligantes que presenta este metal. Aparentemente, múltiples especies de órgano-cobre están en rápido equilibrio entre sí en el medio de reacción. Aunque esto hace que sea difícil determinar el mecanismo exacto de la reacción de CuAAC, aparentemente esta dinámica única del cobre es responsable del hecho de que la reacción click se adapte a tantas condiciones diferentes de solventes y que el cobre sea el único metal que promueve esta reacción de manera tan eficiente. Otros metales conocidos como catalizadores de reacciones de alquinos (Ag(I), Pd(0/II), Pt(II), Au(I/III), Hg(II), entre otros, resultaron ineficaces para producir triazoles con rendimientos aceptables. [16]

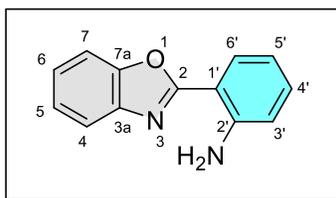
En el Esquema 14 se propone la formación de un alquiluro de Cu(I), a través del complejo **A**, esto mismo ocasiona que el protón del alquilo tenga una naturaleza más ácida que permite su abstracción por una base más fácilmente, formando el enlace carbono-Cu, generando la especie **B**, la cual reacciona con la azida para formar el complejo alquiluro-Cu-azida **C**. Posteriormente existe un ataque nucleofílico del N-3, al C-3' del acetiluro produciendo el metalociclo **D**, el cual sufre una contracción de anillo dando lugar a la formación del triazol-Cu **E** y se libera el producto de reacción en el medio, finalmente se regenera el catalizador.



Esquema 14. Mecanismo de reacción propuesto por el grupo de trabajo [9]

4.3 Análisis de los espectros de RMN de los compuestos sintetizados.

4.3.1 2-(2'-aminofenil)benzoxazol (3a)



El espectro de RMN de ^1H del compuesto **3a** (Figura 7) muestra una señal en 8.11 ppm correspondiente a H-6' con una multiplicidad doble de dobles con constante de acoplamiento $J_{\text{H-6}', \text{H-5}'} = 8.3$ Hz y $J_{\text{H-6}', \text{H-4}'} = 1.5$ Hz. En 7.76 ppm se observa una señal múltiple que correspondiente a H-4. Entre 7.62-7.58 ppm se observó una señal múltiple que se asignó a H-7. En 7.38-7.35 ppm se observó una señal para los protones H-5 y H-6. En 7.31 ppm se observó una señal múltiple que se asignó a H-4'. En 6.83 se observó una señal múltiple que se asignó a H-3' y H-5' y en 6.21 una señal ancha que se asignó al $-\text{NH}_2$.

En el espectro de RMN de ^{13}C se observó una señal en 163.1 ppm que se asignó a C-2, la señal en 149.2 ppm se asignó a C-7a, en 141.9 ppm la señal se asignó a C-3a, en 147.9 ppm la señal corresponde a C-2', en 132.4 ppm la señal se asignó a C-4', en 128.7 ppm la señal corresponde a C-6', en 124.7 ppm se asignó la señal a C-5, en 124.3 ppm se observó una señal correspondiente a C-6, en 119.4 ppm se asignó la señal C-4, en 116.8 ppm se observó una señal que se asignó a C-5', en 116.3 ppm la señal se asignó a C-3', en 110.3 ppm la señal correspondiente a C-7, en 108.7 ppm que corresponde a C-1' (Figura 8).

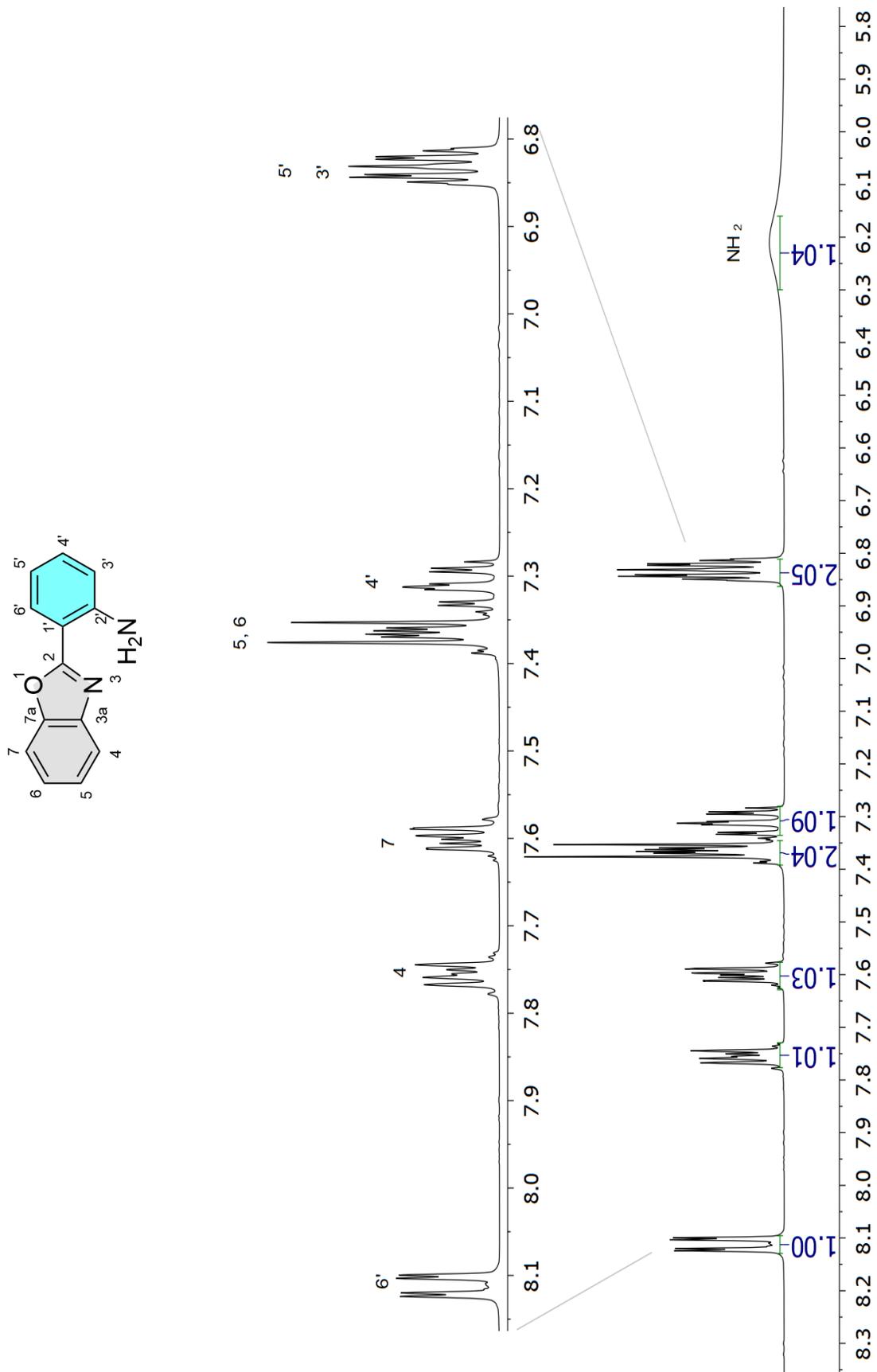


Figura 7. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) en CDCl₃ de **3a**.

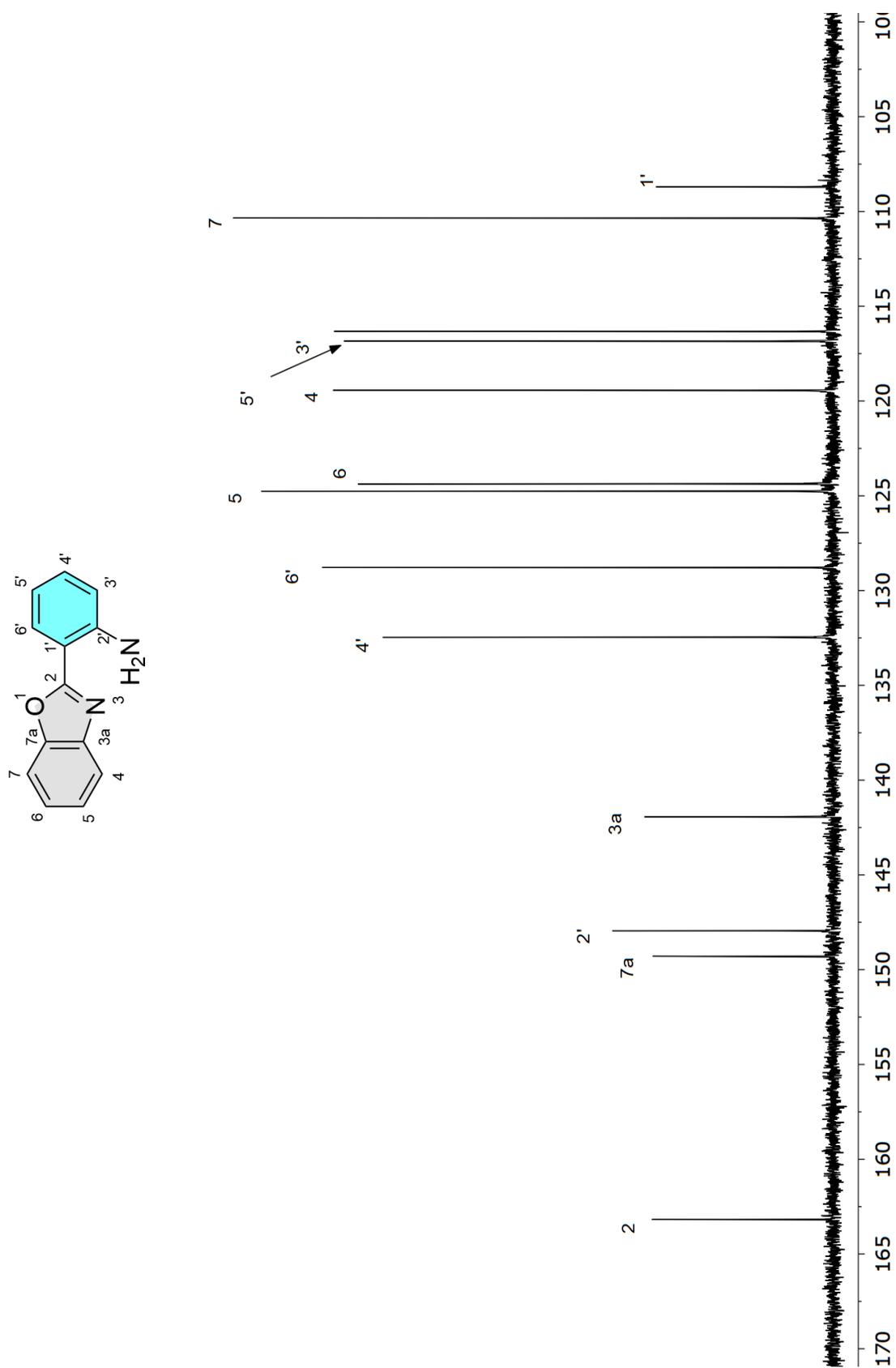
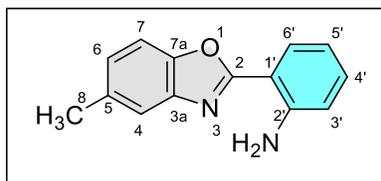


Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de **3a**.

4.3.2 2-(2'-aminofenil)-5-metilbenzoxazol (3b)



El espectro de RMN de ^1H del compuesto **3b** (Figura 9) en 8.08 ppm muestra una señal múltiple la cual corresponde a H-6'. En 7.53 ppm se observó una señal simple que integra para un protón que se asignó a H-4, en 7.46 ppm se observa una señal doble que corresponde a H-7 ($J_{\text{H-7, H-6}} = 8.2$ Hz), en 7.34 se observó una señal múltiple que integra para un protón que se asignó a H-4', en 7.16 ppm se observó una señal doble que correspondiente a H-6 ($J_{\text{H-6, H-7}} = 8.2$ Hz), en 6.86-6.77 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos portones y que se asignó a H-5' y H-3', en 6.21 ppm se observó una señal ancha que corresponde a $-\text{NH}_2$ y una señal simple en 2.51 ppm la cual se asignó a H-8.

En el espectro de RMN de ^{13}C en 163.2 ppm se observó una señal que se asignó a C-2, en 147.8 ppm la señal corresponde a C-7, en 147.4 ppm la señal se asignó a C-3a, en 142.0 ppm se observó una señal que corresponde a C-2, en 134.0 ppm la señal asignada a C-4', en 132.2 ppm la señal se asignó a C-6', en 128.6 ppm se observó una señal que corresponde a C-5, en 125.7 ppm se observó una señal que corresponde a C-6, en 119.3 ppm la señal se asignó a C-5', en 116.7 ppm se observó una señal que corresponde a C-4, en 116.2 ppm la señal asignada a C-3, en 109.6 ppm la señal corresponde a C-7, en 108.8 ppm se observó una señal que se asignó a C-1 y la señal que corresponde a C-8 en 21.5 ppm (Figura 10).

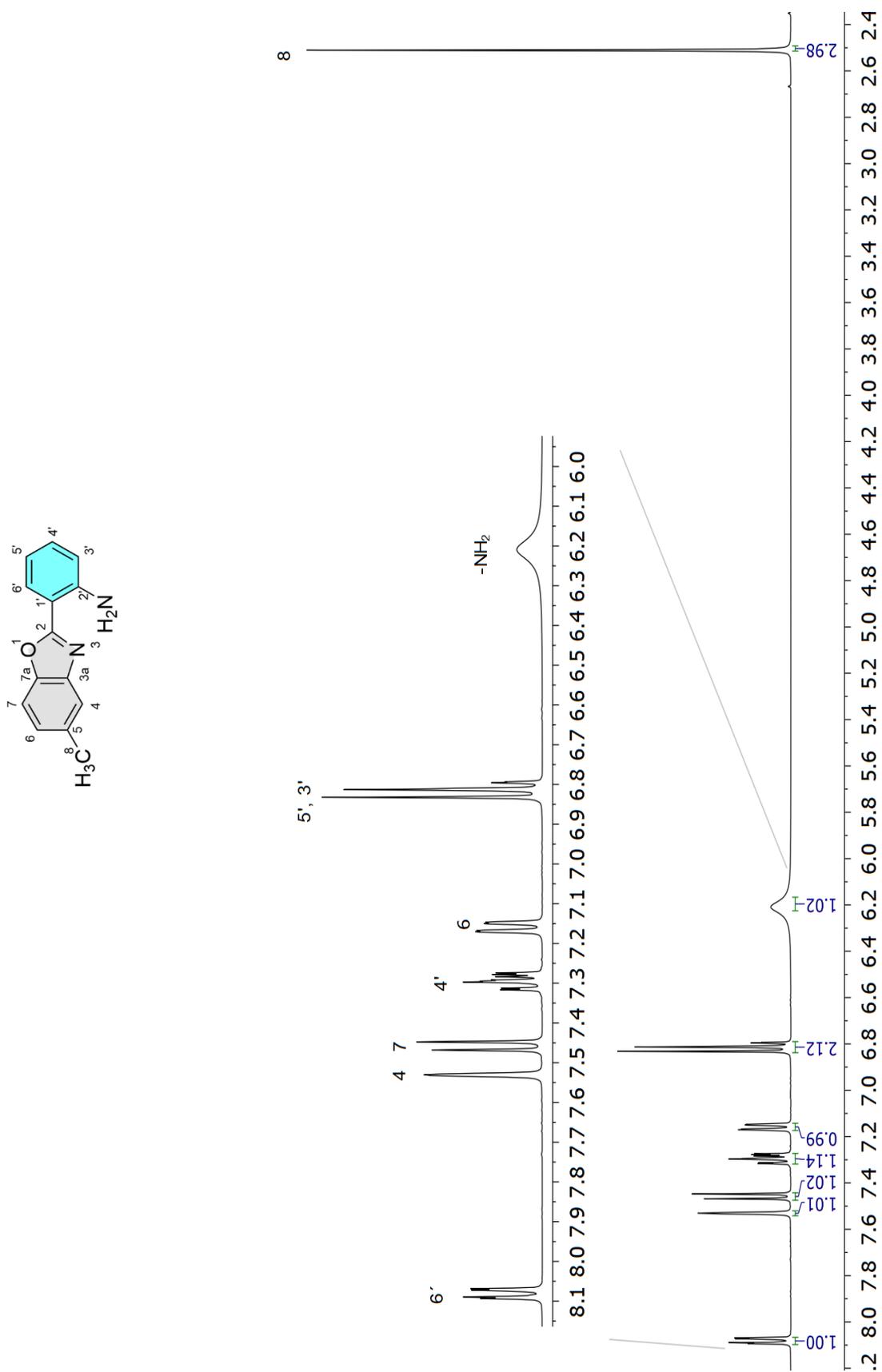


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de **3b**.

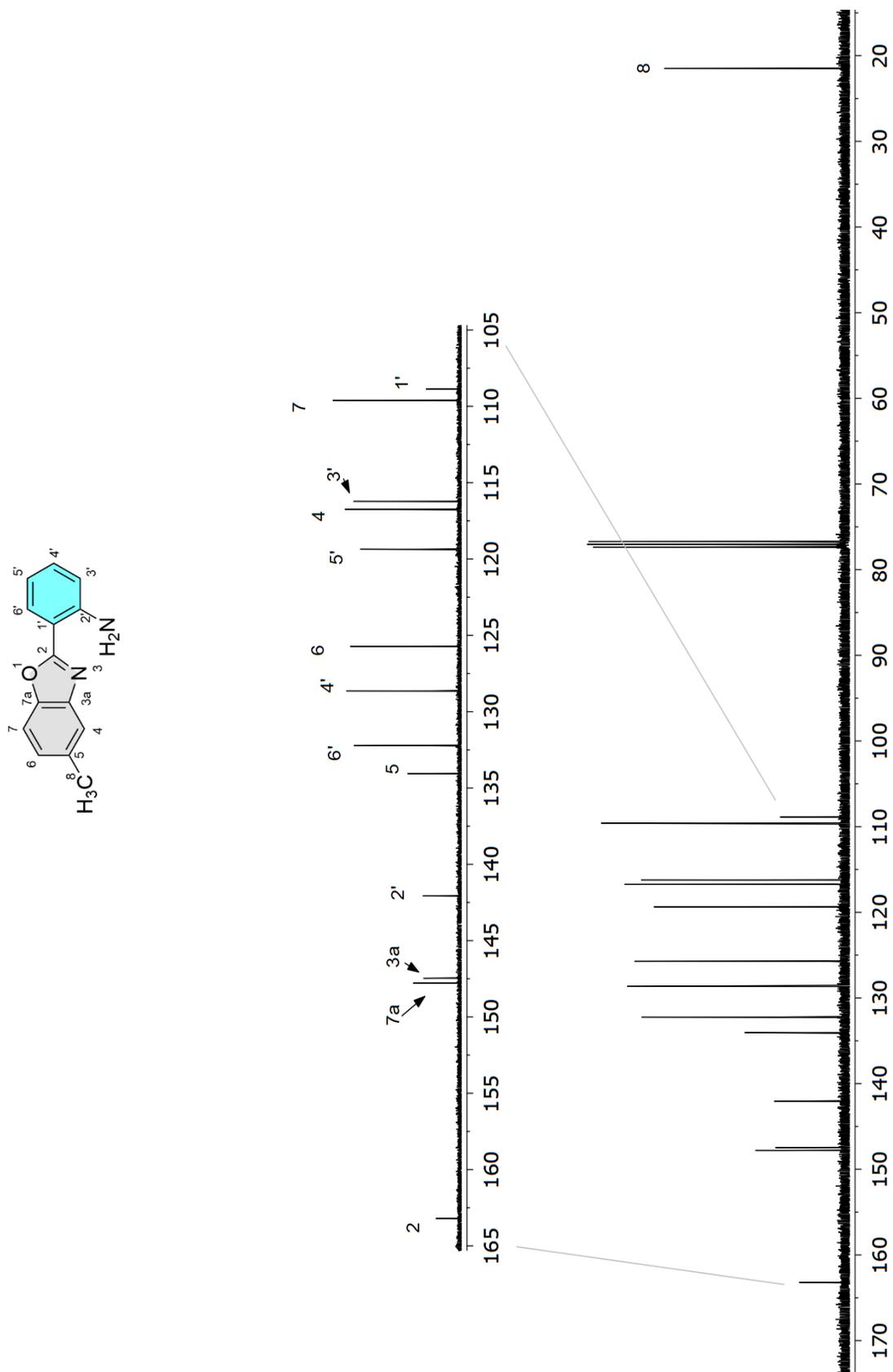
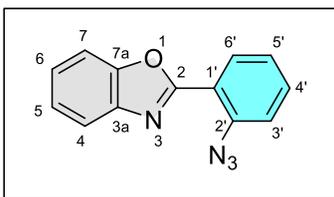


Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de **3b**.

4.3.3 2-(2'-azidofenil)benzoxazol (4a)



Para el compuesto **4a** el espectro de RMN ^1H (Figura 11) mostró una señal doble de dobles en 8.19 ppm que se asignó a H-6' con constante de acoplamiento $J_{\text{H-6}', \text{H-5}'} = 7.9 \text{ Hz}$ y $J_{\text{H-6}', \text{H-4}'} = 1.6 \text{ Hz}$. Entre 7.90-7.86 ppm se observó una señal múltiple que integró para un protón que corresponde a H-4, en 7.60-7.64 ppm se observó una señal múltiple que se asignó a H-7, en 7.59-7.54 ppm una señal que integró un protón a la cual se asignó H-4', en 7.42-7.37 ppm se observa una señal múltiple la cual se asignó a los protones H-5 y H-6, en 7.36 ppm se observa una señal que se asignó a H-3', en 7.32-7.28 ppm se observó una señal que corresponde a H-5'.

La asignación del espectro ^1H se llevó a cabo a través de la correlación de señales el experimento de dos dimensiones COSY (Figura 13) En donde se puede observar que la señal en 8.19 ppm presenta un acoplamiento con la señal en 7.27 ppm por lo que se asignó a H-5', la cual también presenta un acoplamiento con la señal en 7.56 ppm por lo que se asignó a H-4'. La asignación del espectro ^{13}C se llevó a cabo mediante los experimentos en dos dimensiones como el HSQC y HMBC.

El espectro RMN de ^{13}C mostró una señal en 160.3 ppm la cual correspondió a C-2, en 150.3 ppm se observó una señal asignada a C-3a, en 141.8 ppm la señal se asignó a C-7a, en 139.2 ppm se observó una señal que correspondió a C-2', en 132.4 ppm la señal corresponde a C-4', en 131.4 ppm se observó una señal asignada a C-6', en 125.5 ppm la señal corresponde C-5, en 124.8 ppm se observó una señal que corresponde a C-6, en 124.6 ppm se asignó la señal correspondiente a C-5', en 120.4 ppm se observó una señal que se asignó a C-4, en 119.7 ppm la señal correspondiente a C-3', en 118.6 ppm se observó una señal que correspondió a C-1' y en 110.6 ppm se asignó la señal que correspondió a C-7 (Figura 12).

De acuerdo a lo observado en los espectros RMN de **3a** se conoce que el H-6' es el protón de mayor desplazamiento químico. En el espectro HSQC (Figura 14) la señal de H-6' en 8.16 ppm correlacionó con la señal en 131.4 ppm asignado a C-6', la señal de H-7 en 7.63-7.57 ppm presentó una correlación con la señal en 118.6

ppm asignado a C-7, la señal en 7.90-7.83 ppm correlacionó con la señal en 120.4 ppm correspondiente a C-4.

El espectro HMBC (Figura 15) permitió asignar las señales para los carbonos cuaternarios C-2', C-1', C-2, C-7a, C-3a; de esta forma el espectro HMBC se observó que la señal en 8.16 ppm correspondiente a H-6' se correlacionó con las señales en 160.3 ppm y 139.2 ppm la cual se asignó a C-2 y C2' respectivamente, la señal en 7.34 correspondiente a H-3' se correlacionó con la señal a 118.6 ppm la cual se asignó a C-1, la señal en 7.37 ppm correspondientes a H-6 se correlacionan con la señal en 141.8 ppm la cual se asignó a C-7a, la señal a 7.90-7-83 ppm correspondiente a H-4 mostro correlación con la señal en 150.3 ppm la cual se asignó a C-3a.

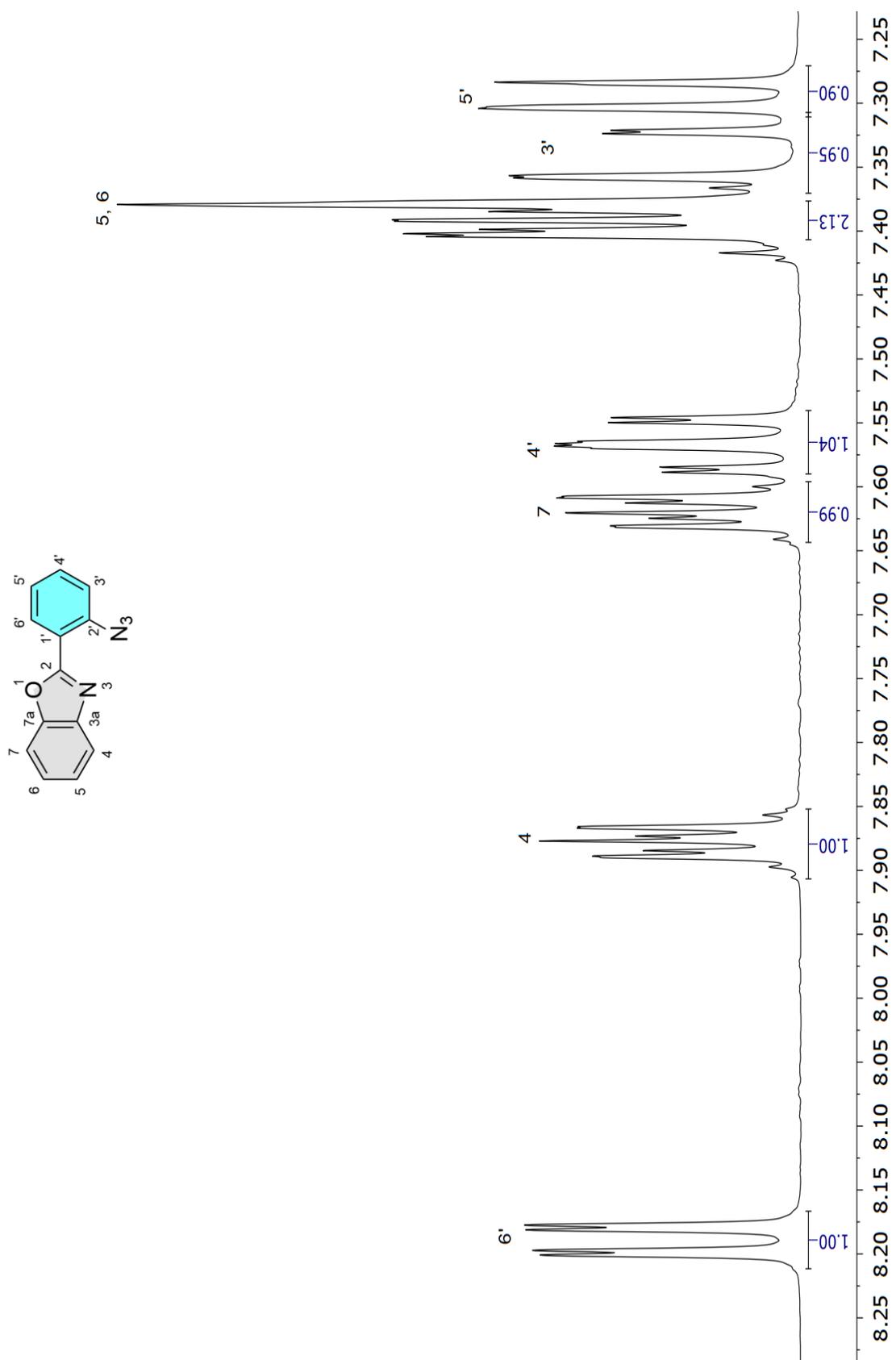


Figura 11. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) en CDCl₃ de **4a**.

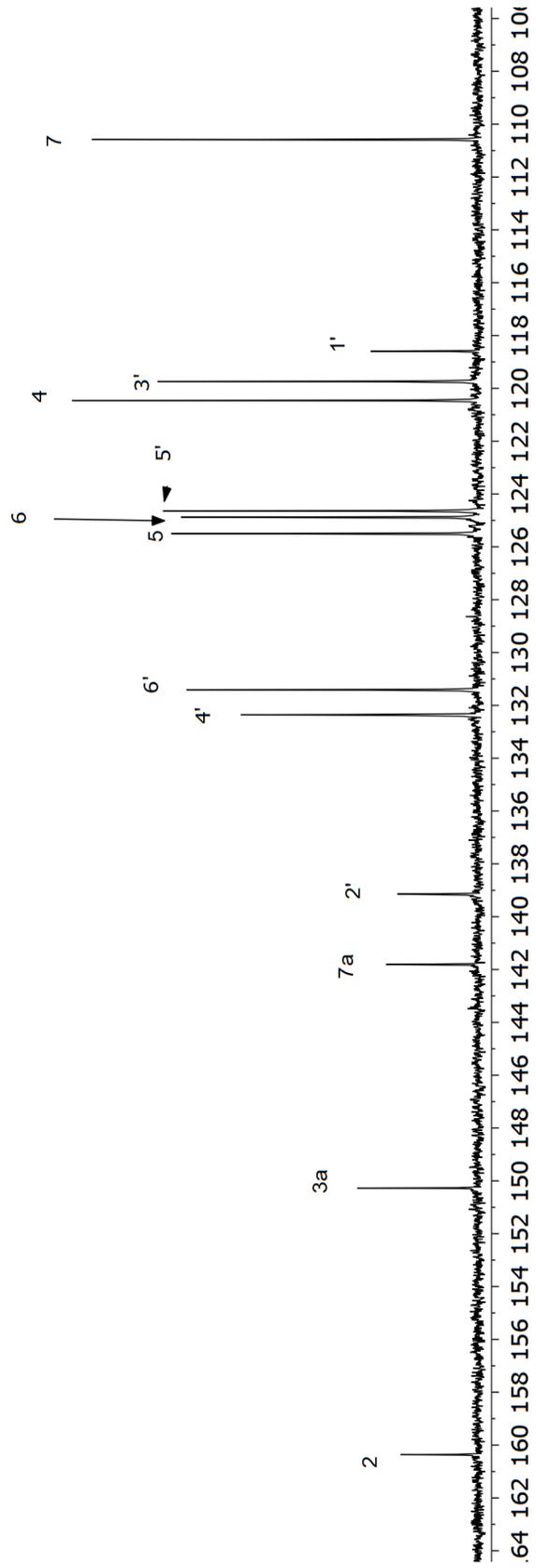
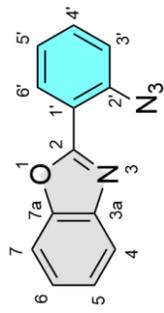


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de **4a**.

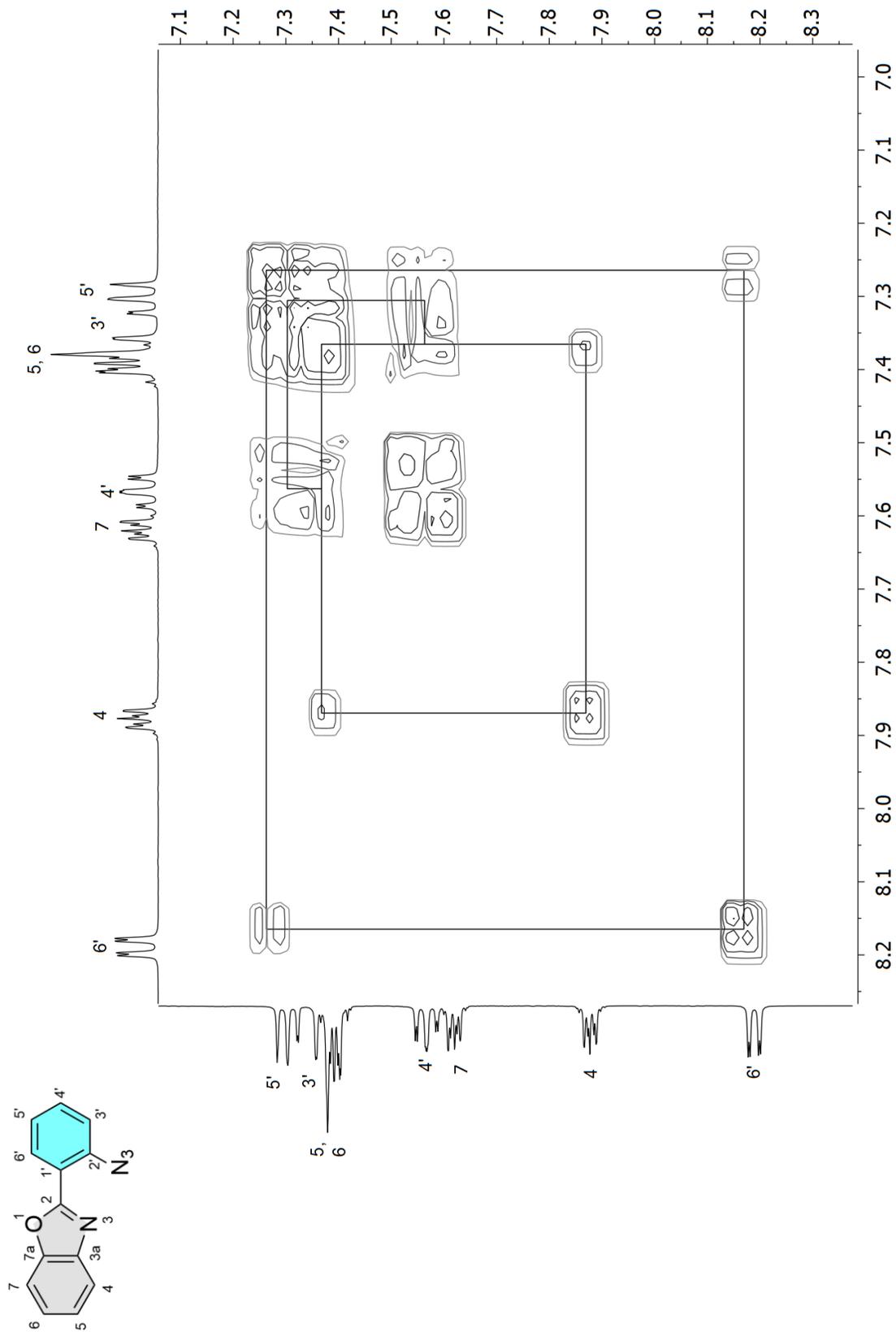


Figura 13. Espectro COSY en CDCl₃ de **4a**.

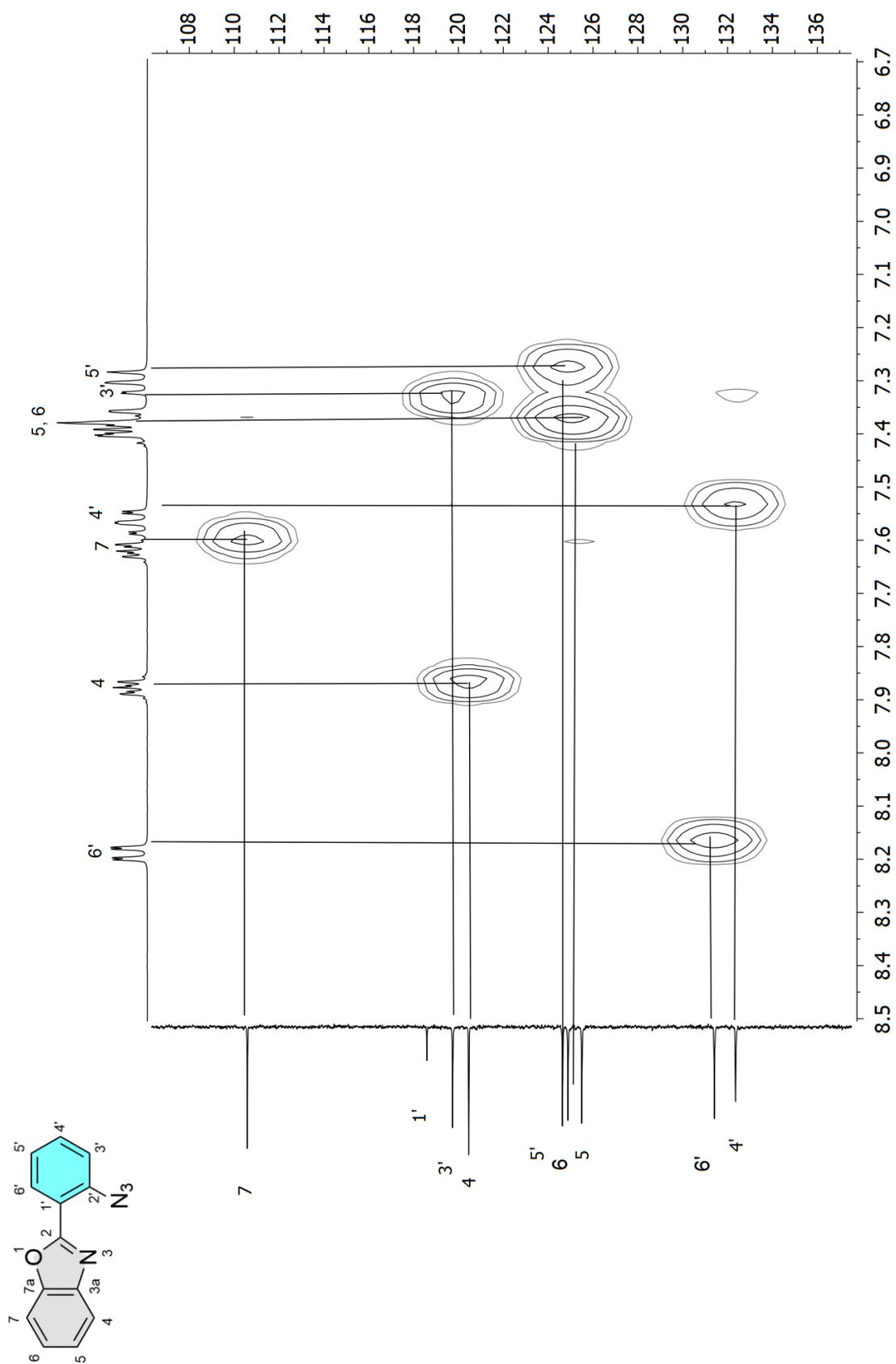
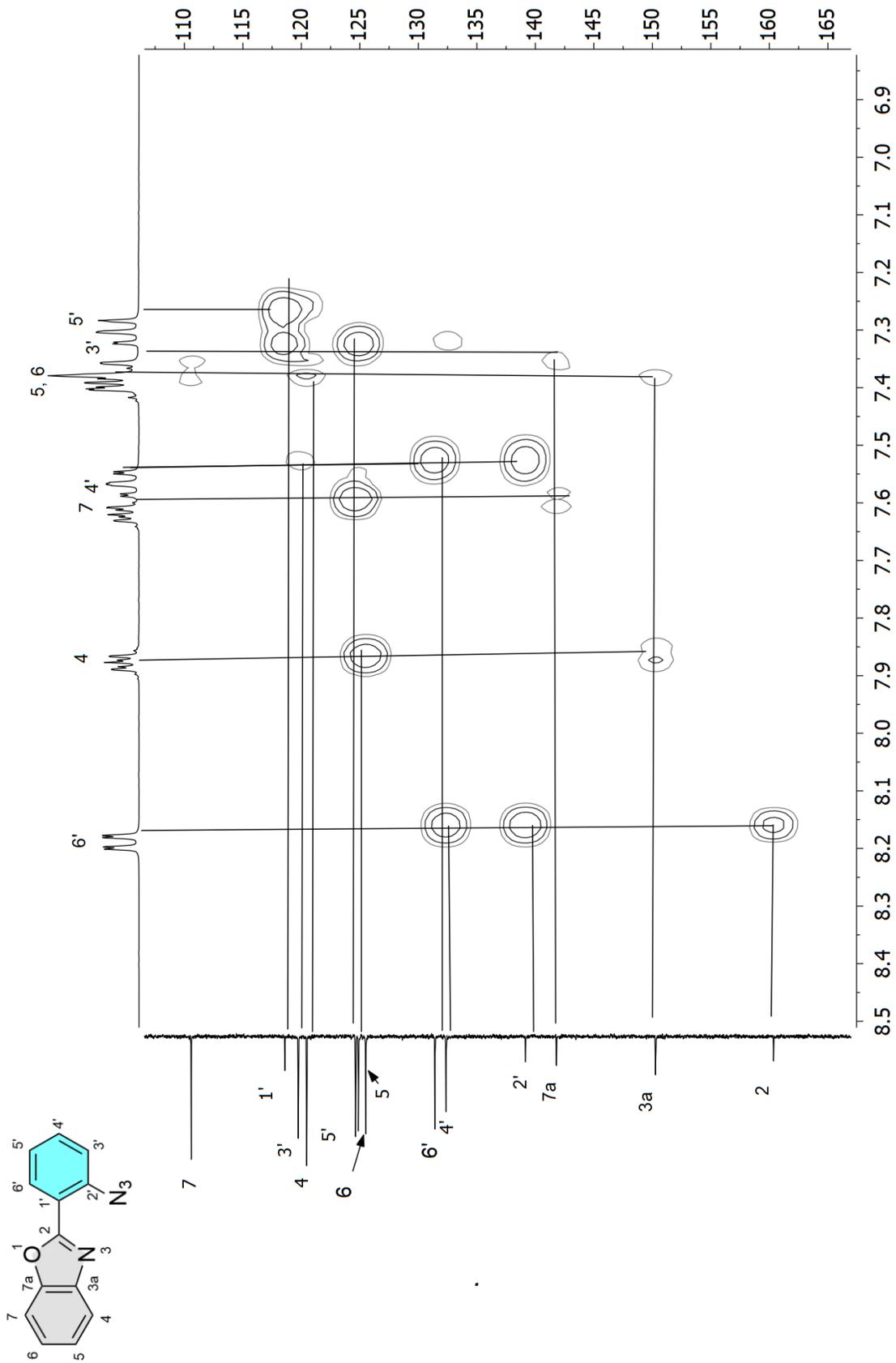
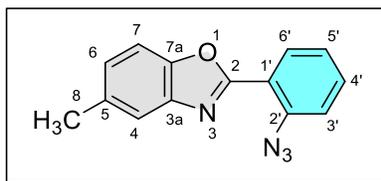


Figura 14. Espectro HSQC en CDCl₃ de **4a**.

Figura 15. Espectro HMBC en CDCl₃ de 4a

4.3.4 2-(2'-azidofenil)-5-metilbenzoxazol (4b).



El espectro de RMN de ^1H para el compuesto **4b** (Figura 16) mostró en 8.10 ppm una señal doble de dobles se asignó a H-6' con constante de acoplamiento $J_{\text{H-6}', \text{H-5}'} = 7.9$ Hz y $J_{\text{H-6}', \text{H-4}'} = 1.5$ Hz. En 7.71-7.66 ppm se observó una señal múltiple correspondiente a H-4', en 7.69-7.66 ppm se observó una señal doble que se asignó a H-6 con constante de acoplamiento $J_{\text{H-6}, \text{H-7}} = 8$ Hz, en 7.63 ppm se observa una señal simple que integró para un protón a la cual se le asignó H-4, en 7.55 ppm la señal doble que se asignó a H-3' con constante de acoplamiento $J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 8.1$ Hz, en 7.39 ppm se observó una señal triple que corresponde a H-5' con constante de acoplamiento $J_{\text{H-5}', \text{H-6}'} = 7.6$ Hz, en 7.27 ppm se observó una señal doble que se asignó a H-7 con constante de acoplamiento $J_{\text{H-7}, \text{H-6}} = 8.3$ Hz y en 2.46 ppm se observó una señal simple que se asignó a H-8.

En el espectro RMN de ^{13}C (Figura 17) se mostró en 160.7 ppm una señal que se asignó a C-2, en 148.3 ppm se encontró una señal correspondiente a C-7a, en 141.9 ppm una señal se asignó a C-3a, en 138.9 ppm se encontró una señal la cual se asignó a C-2', en 134.8 ppm se observó una señal asignada a C-5, en 133.3 ppm una señal que corresponde a C-4', en 131.6 ppm se observó la señal que se asignó a C-6', en 127.2 ppm se encontró la señal correspondiente a C-7, en 125.9 ppm la señal se asignó a C-5', en 121.3 ppm se observó la señal correspondiente a C-3, en 120.2 ppm una señal que corresponde a C-4, en 118.6 ppm una señal para C-1', en 110.9 ppm la señal se asignó a C-6 y en 21.4 ppm se observó una señal correspondiente a C-8.

La asignación de las señales en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para el compuesto **4b** se realizó por comparación con el compuesto **3b** y utilizando también diagramas COSY, HSQC y HMBC. (Figuras 18-20).

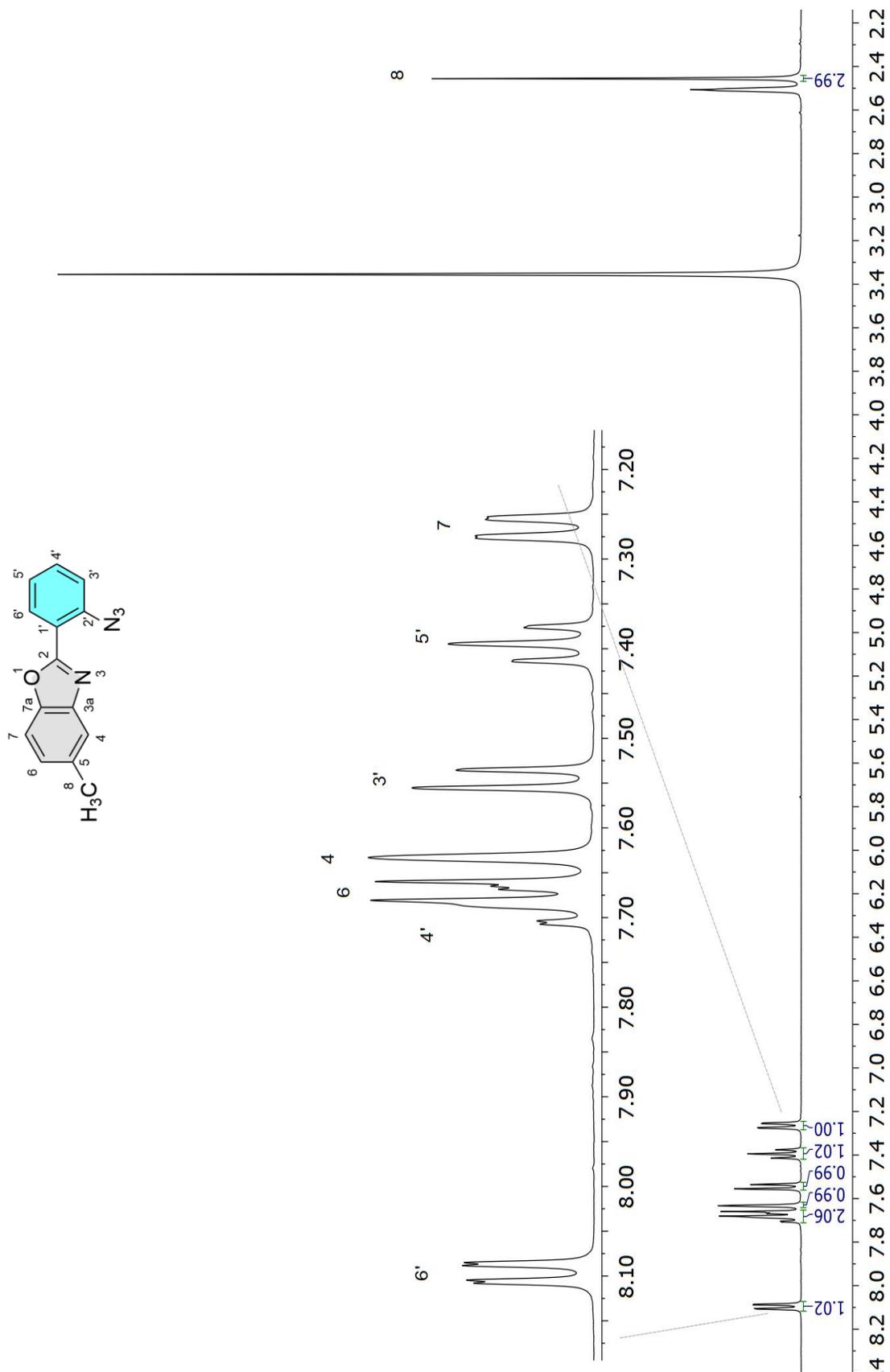


Figura 16. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) DMSO-d_6 de **4b**.

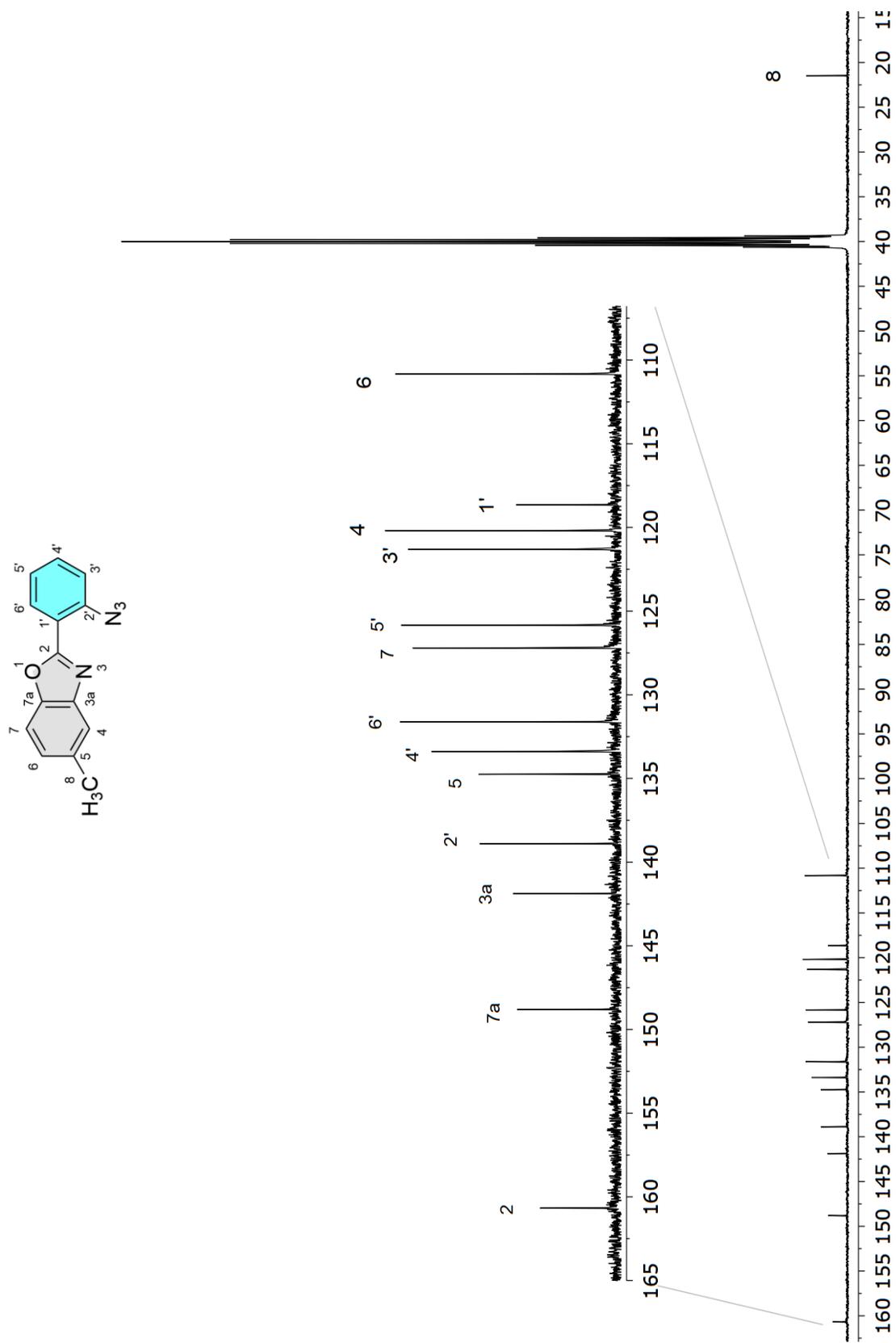


Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) en $\text{DMSO-}d_6$ de **4b**.

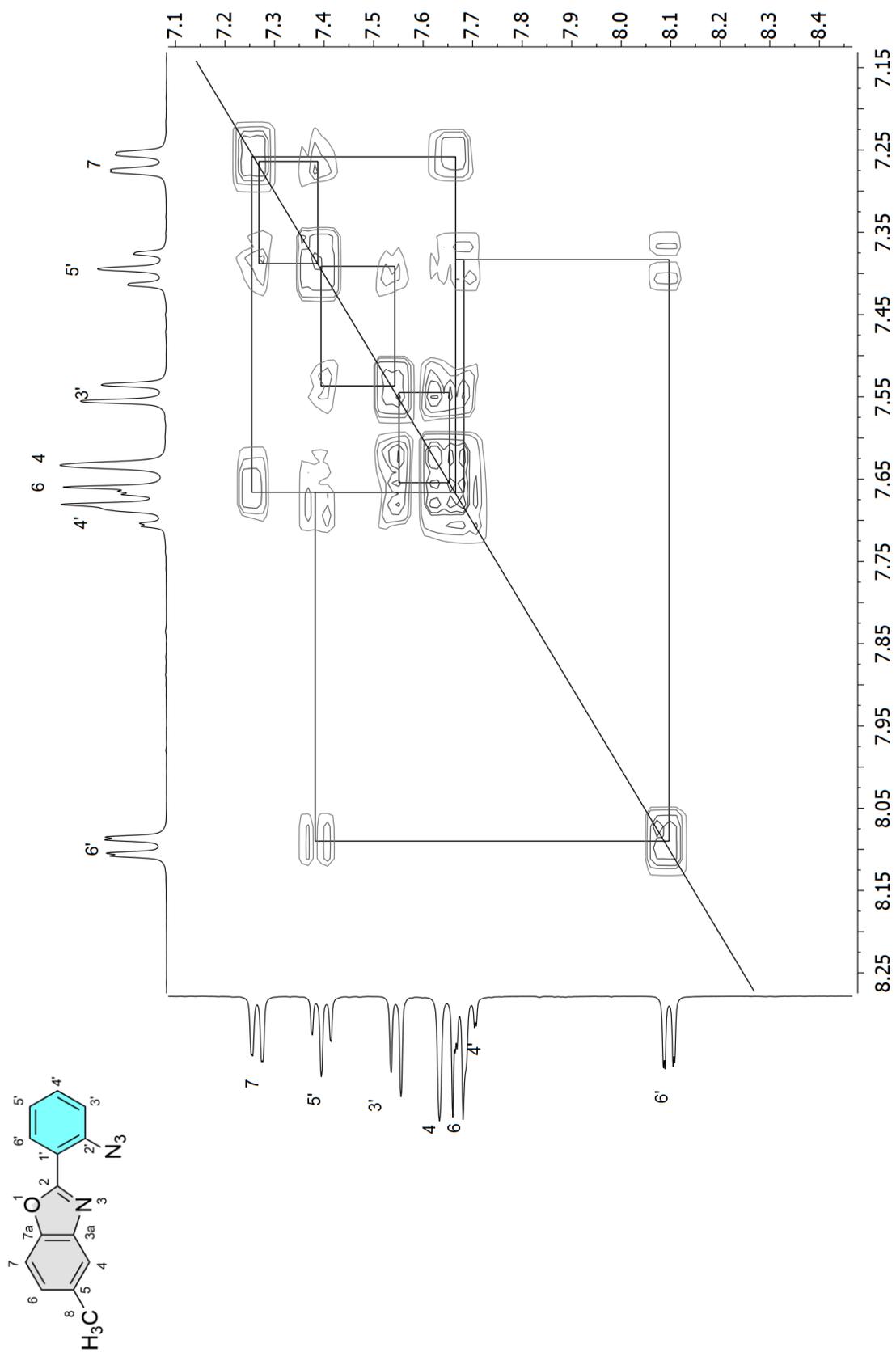


Figura 18. Espectro COSY en DMSO-d₆ de **4b**.

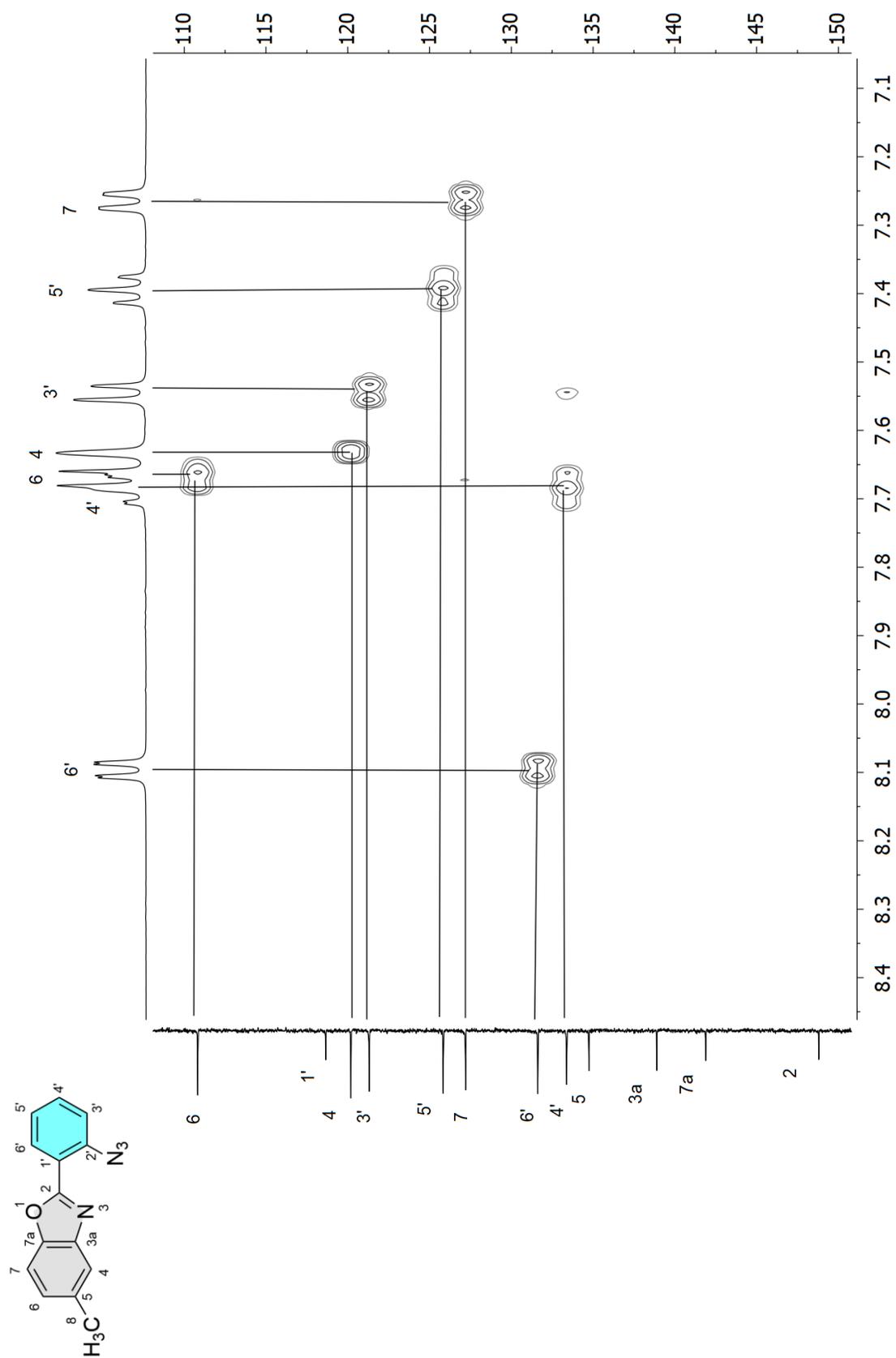
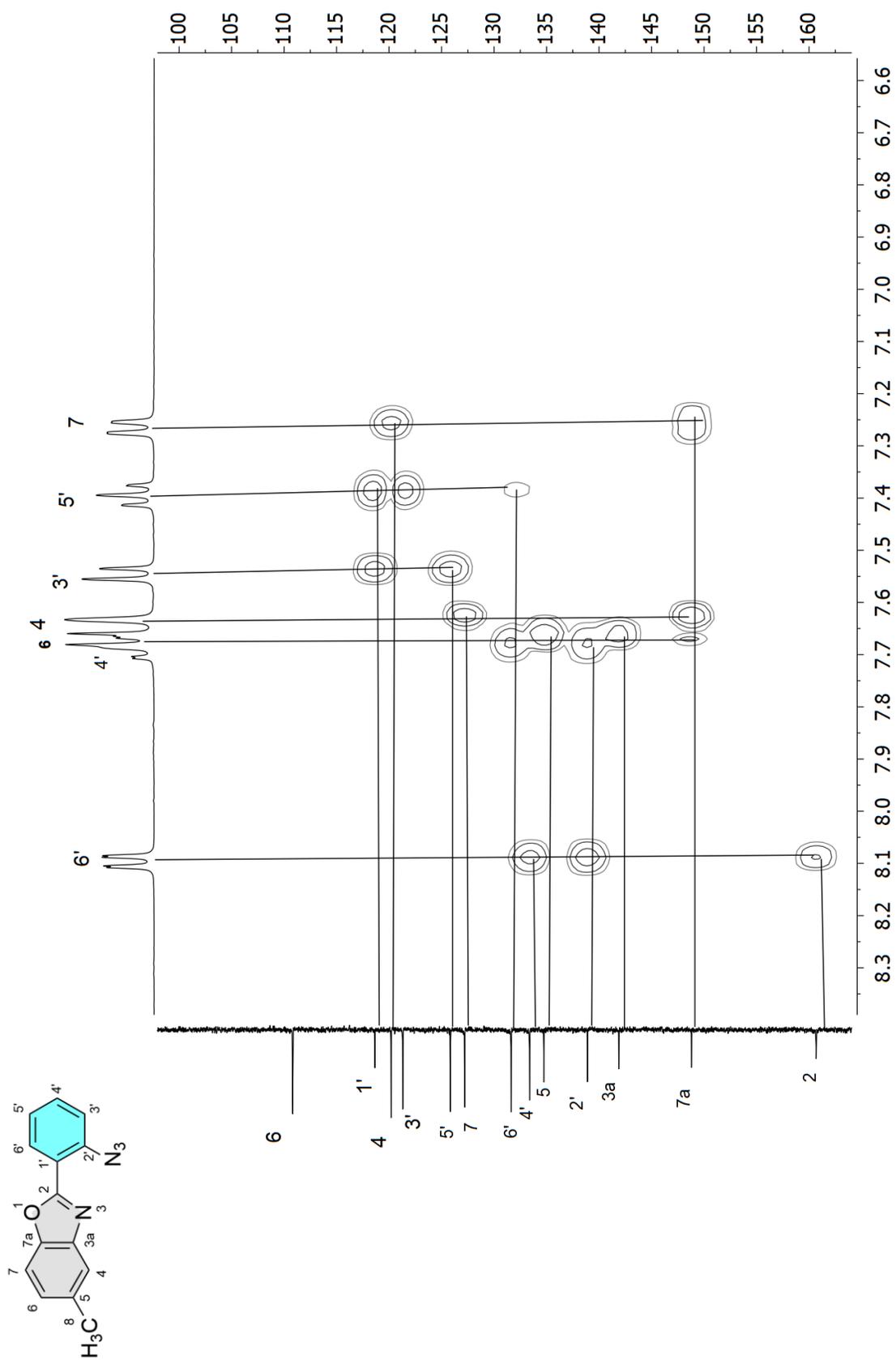
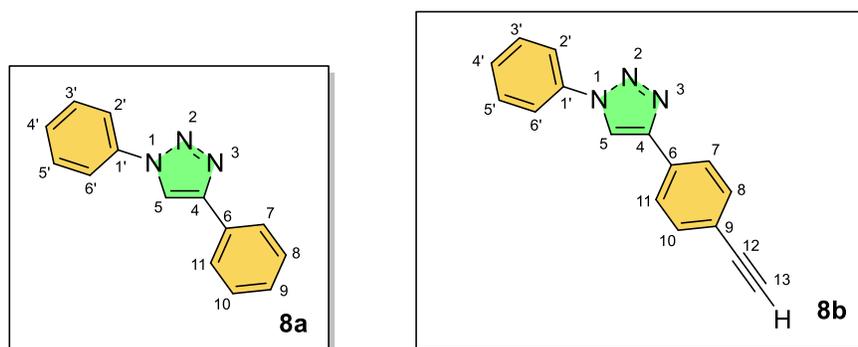


Figura 19. Espectro HSQC en DMSO-d_6 de **4b**.

Figura 20. Espectro HMBC en DMSO-d₆ de 4b.

4.3.5 1,4-difenil-1,2,3-triazol (8a-b).



El compuesto **8a**, ya ha sido sintetizado por otros grupos de trabajo, los espectros RMN se asignaron por comparación con los descritos previamente [17] (Figuras 21-25), la asignación de los espectros de RMN del compuesto **8b** se realizó por comparación con las señales del compuesto **8a**, espectros COSY, HSQC y HMBC (Figuras 26-30) los datos se presentan en la Tabla 3 y Tabla 4.

Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ) en ppm de espectro RMN ^1H (400 MHz) en CDCl_3 , constantes de acoplamiento (J) en Hz y multiplicidad de **8a** y **8b**.

Compuesto 8a			Compuesto 8b		
Protón	Tipo de señal	Desplazamiento Químico (ppm)	Protón	Tipo de señal	Desplazamiento Químico (ppm)
5	s	8.22	5	s	8.22
7	d	7.94 $J = 7.6$ Hz	7	d	7.88 $J = 8.6$ Hz
8	d	7.83 $J = 7.8$ Hz	8	d	7.58 $J = 8.4$ Hz
9	t	7.49 $J = 7.0$ Hz	9	-	-
10	d	7.83 $J = 7.8$ Hz	10	d	7.58 $J = 8.4$ Hz
11	d	7.94 $J = 7.6$ Hz	11	d	7.88 $J = 8.6$ Hz
-	-	-	13	S	3.15
2'	d	7.58 $J = 7.3$ Hz	2'	d	7.78 $J = 8.0$ Hz
3'	t	7.49 $J = 7.0$ Hz	3'	t	7.56 $J = 8.1$ Hz
4'	t	7.40 $J = 7.3$ Hz	4'	t	7,47 $J = 7.6$ Hz
5'	t	7.49 $J = 7.0$ Hz	5'	t	7.56 $J = 8.1$ Hz
6'	d	7.58 $J = 7.3$ Hz	6'	d	7.78 $J = 8.0$ Hz

Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ) en ppm y asignación de las señales del espectro RMN ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de **8a** y **8b**.

Compuesto 8a		Compuesto 8b	
Carbono	Desplazamiento químico (ppm)	Carbono	Desplazamiento químico (ppm)
4	148.5	4	147.7
5	117.6	5	118.2
6	128.8	6	130.5
7	125.9	7	125.7
8	120.6	8	132.7
9	128.9	9	122.1
10	120.6	10	132.7
11	125.9	11	125.7
-	-	12	83.4
-	-	13	78.1
1'	137	1'	136.9
2'	129.8	2'	120.6
3'	128.9	3'	129.9
4'	128.5	4'	128.9
5'	128.9	5'	129.9
6'	129.8	6'	120.6

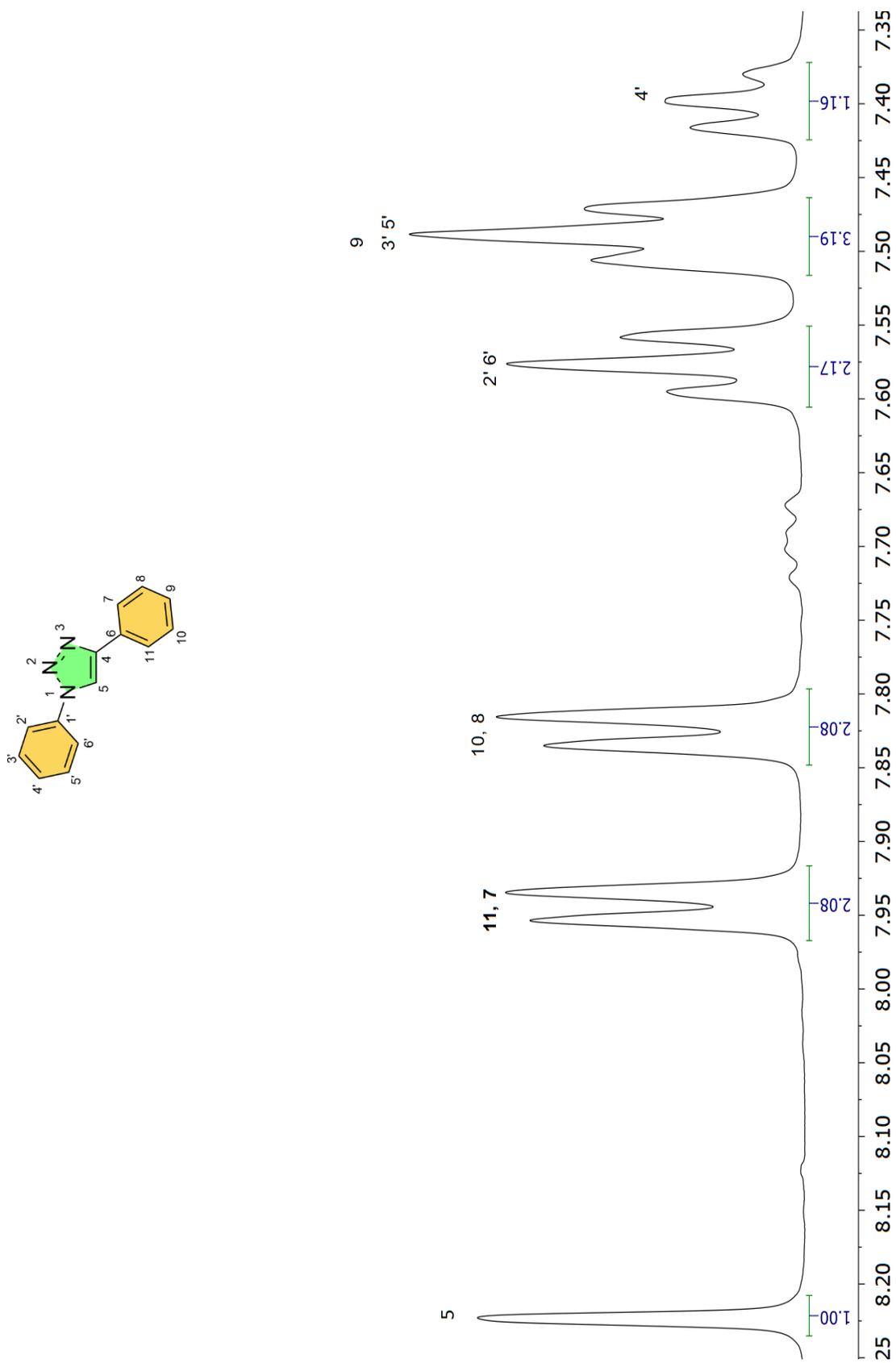


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de **8a**.

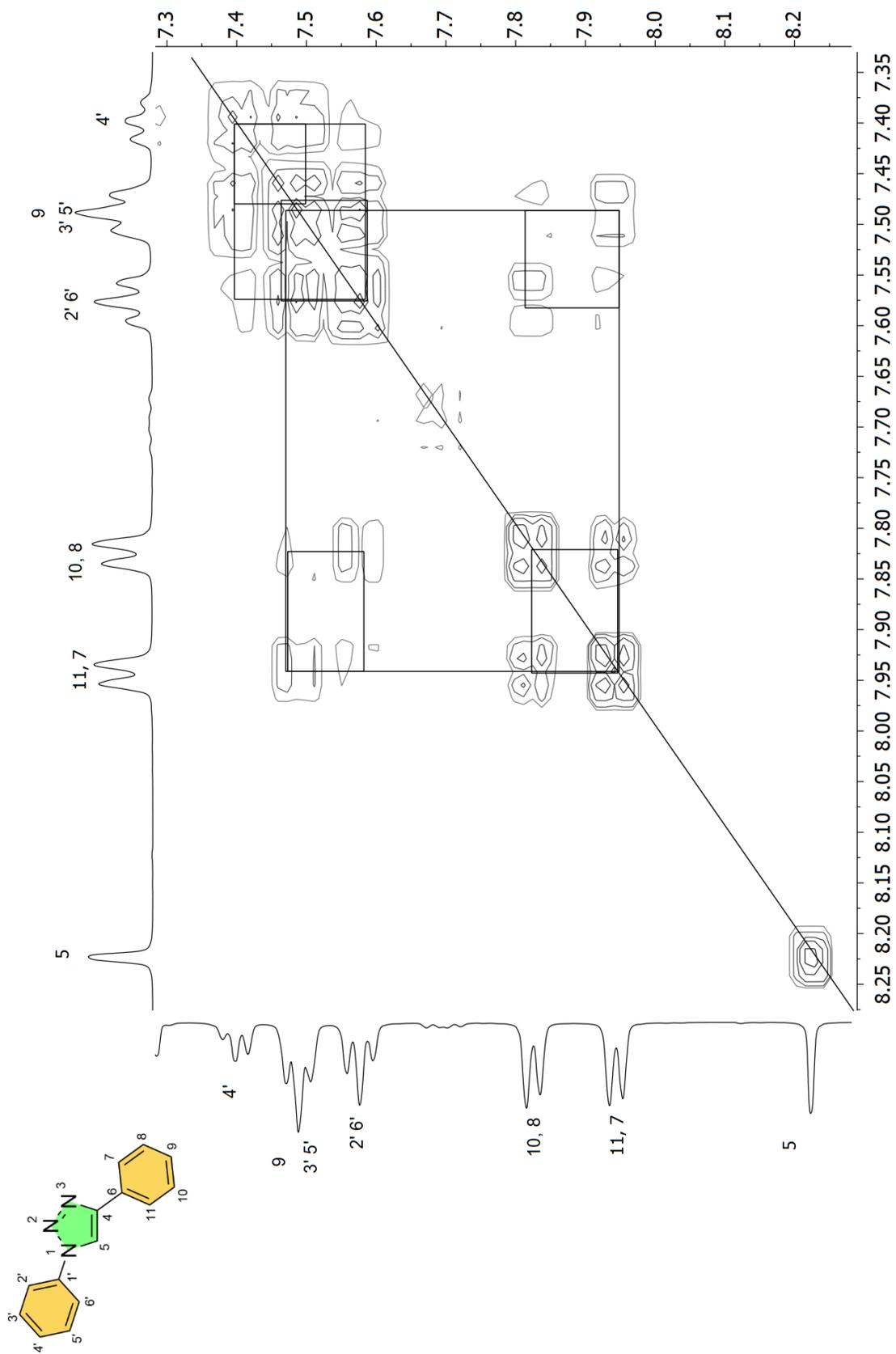


Figura 23. Espectro COSY en CDCl_3 de **8a**.

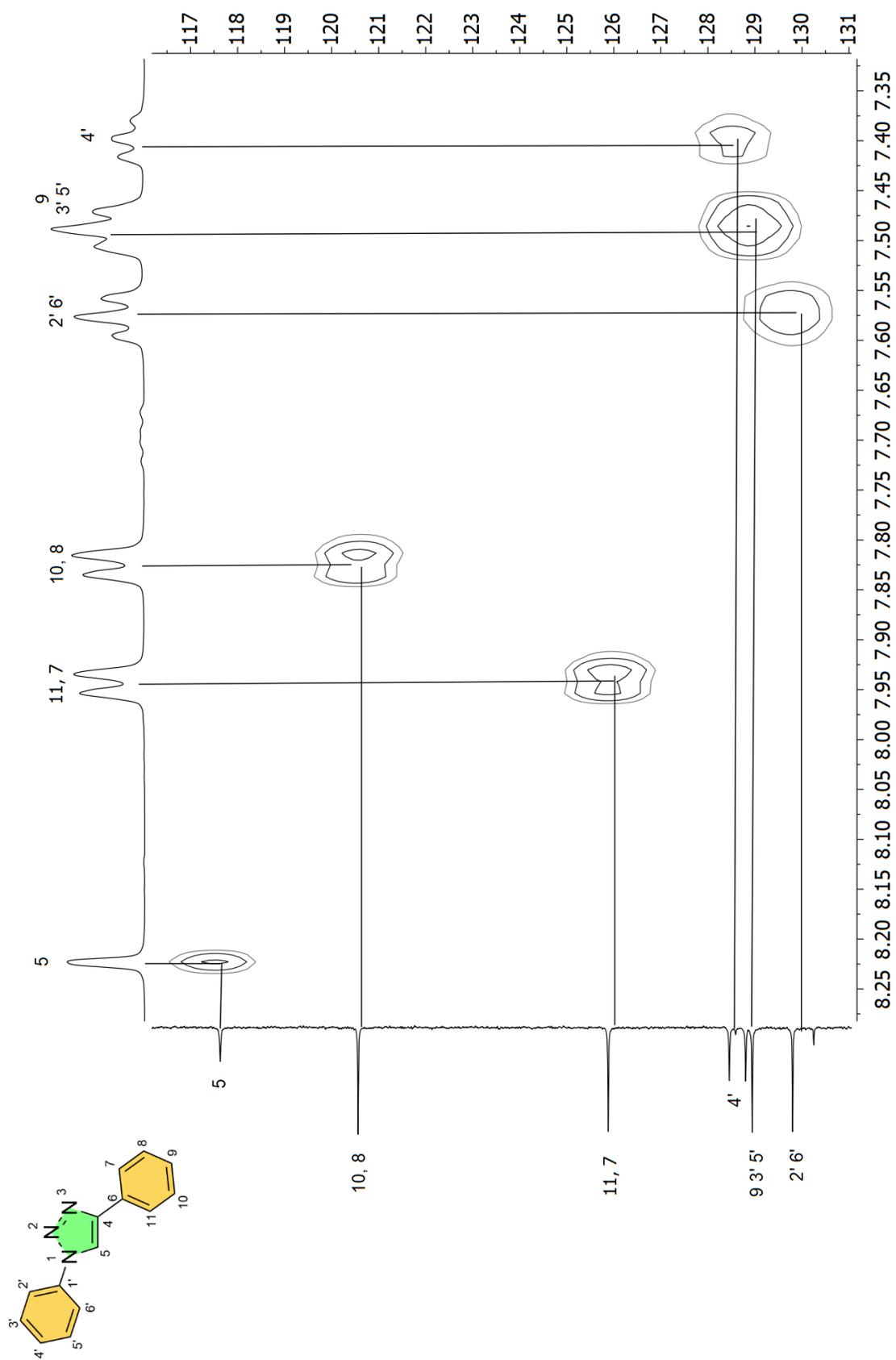


Figura 24. Espectro HSQC en CDCl₃ de **8a**.

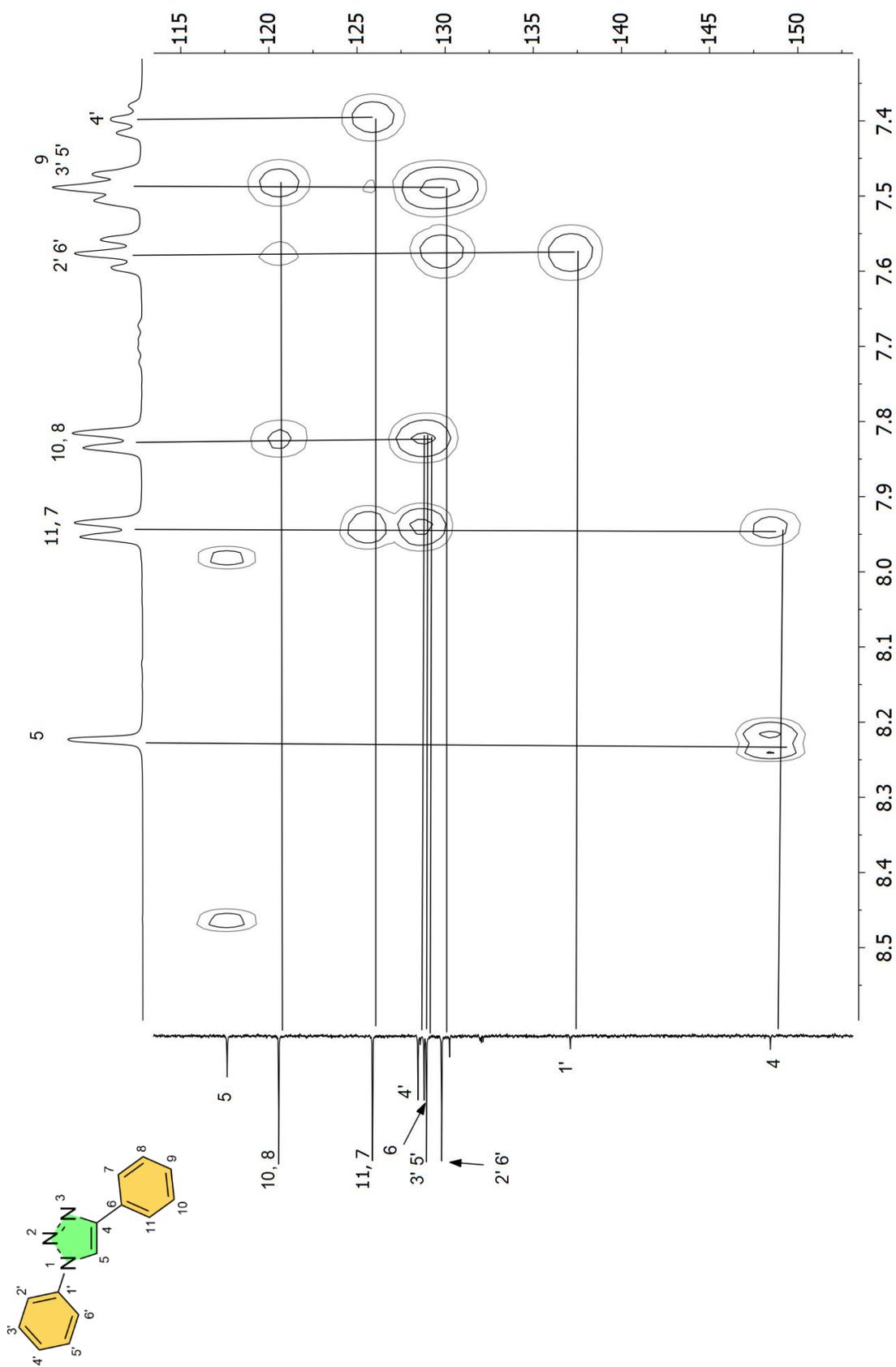


Figura 25. Espectro HMBC en CDCl₃ de 8a.

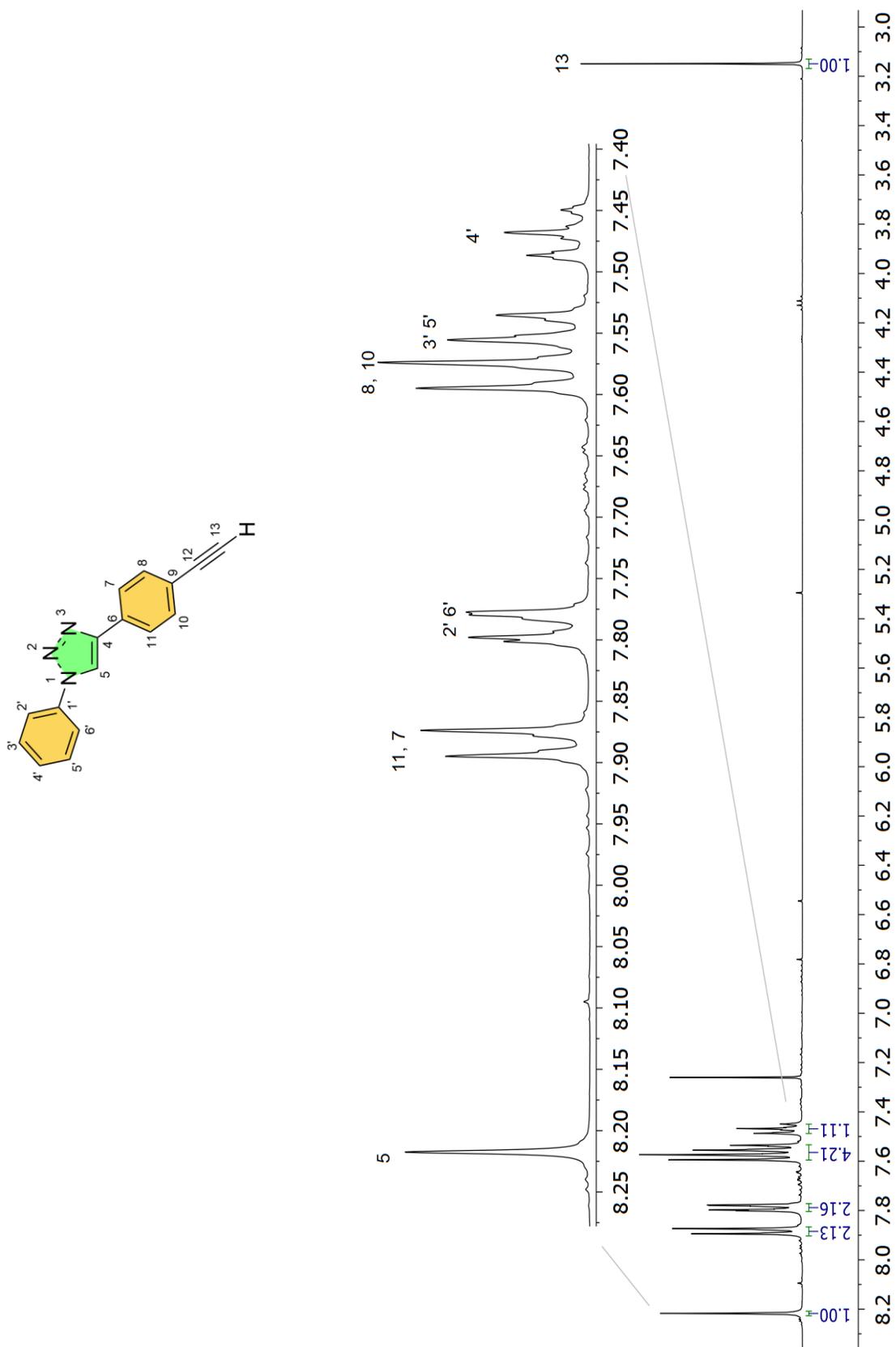


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de **8b**.

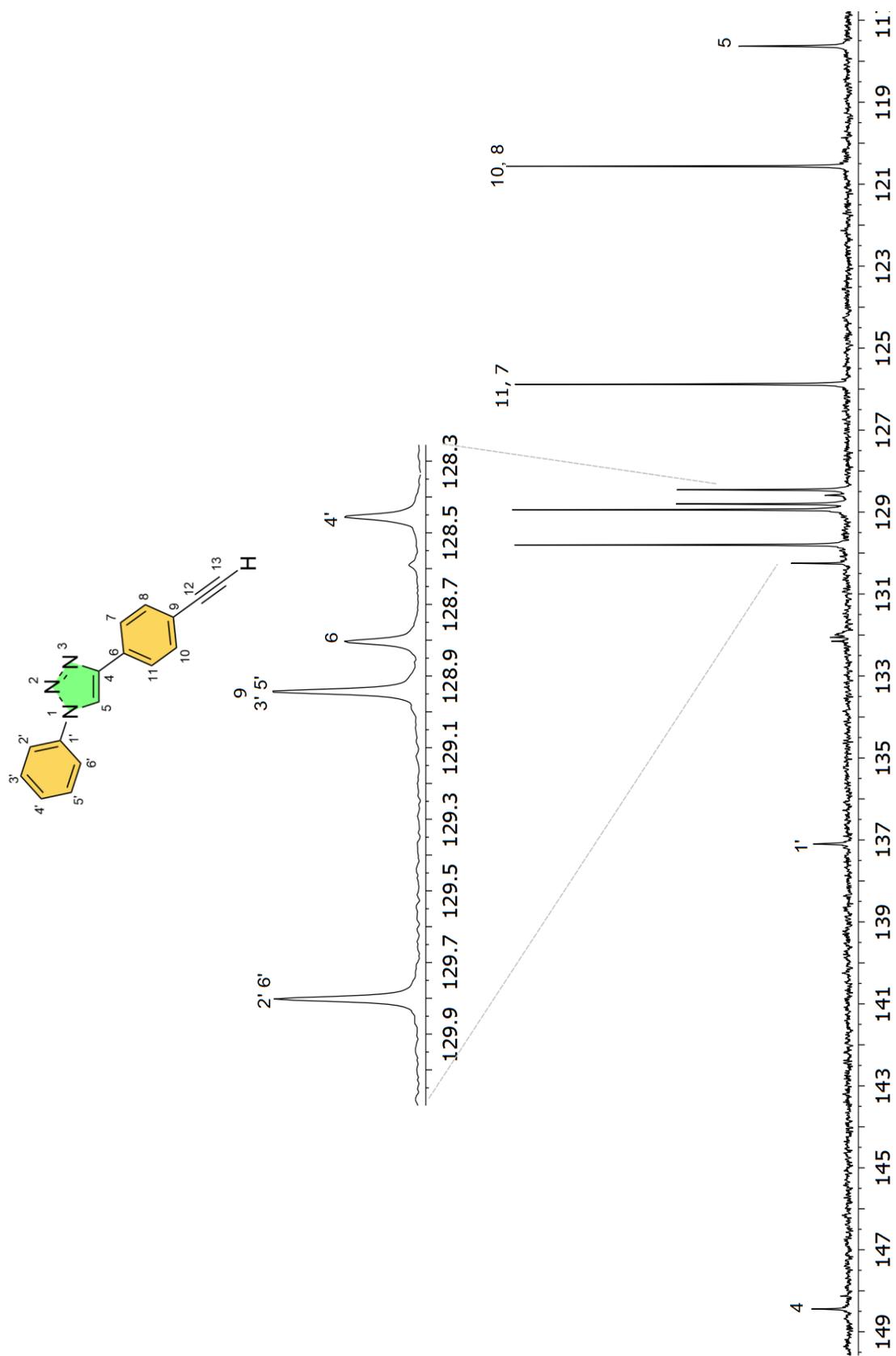


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de **8b**.

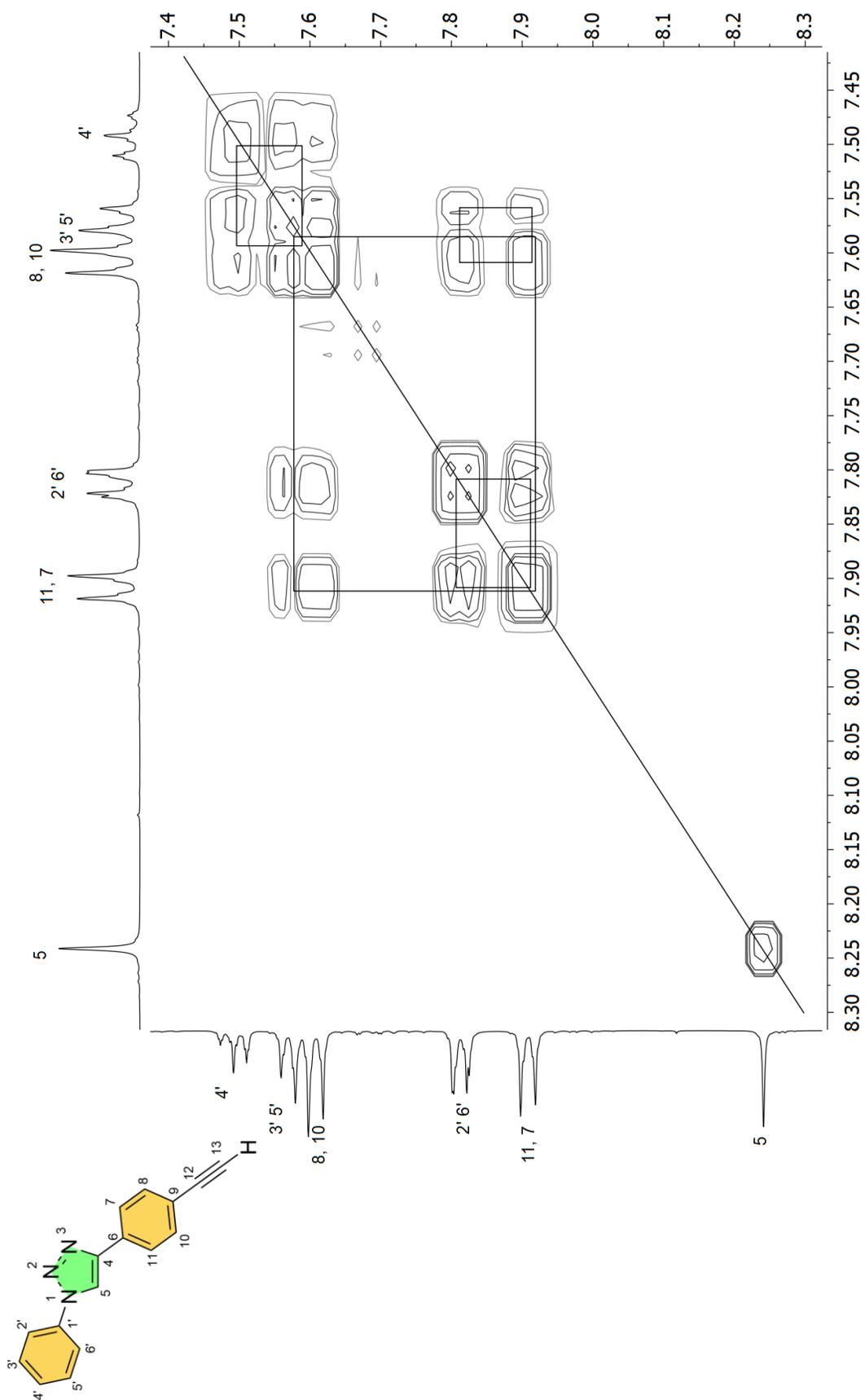
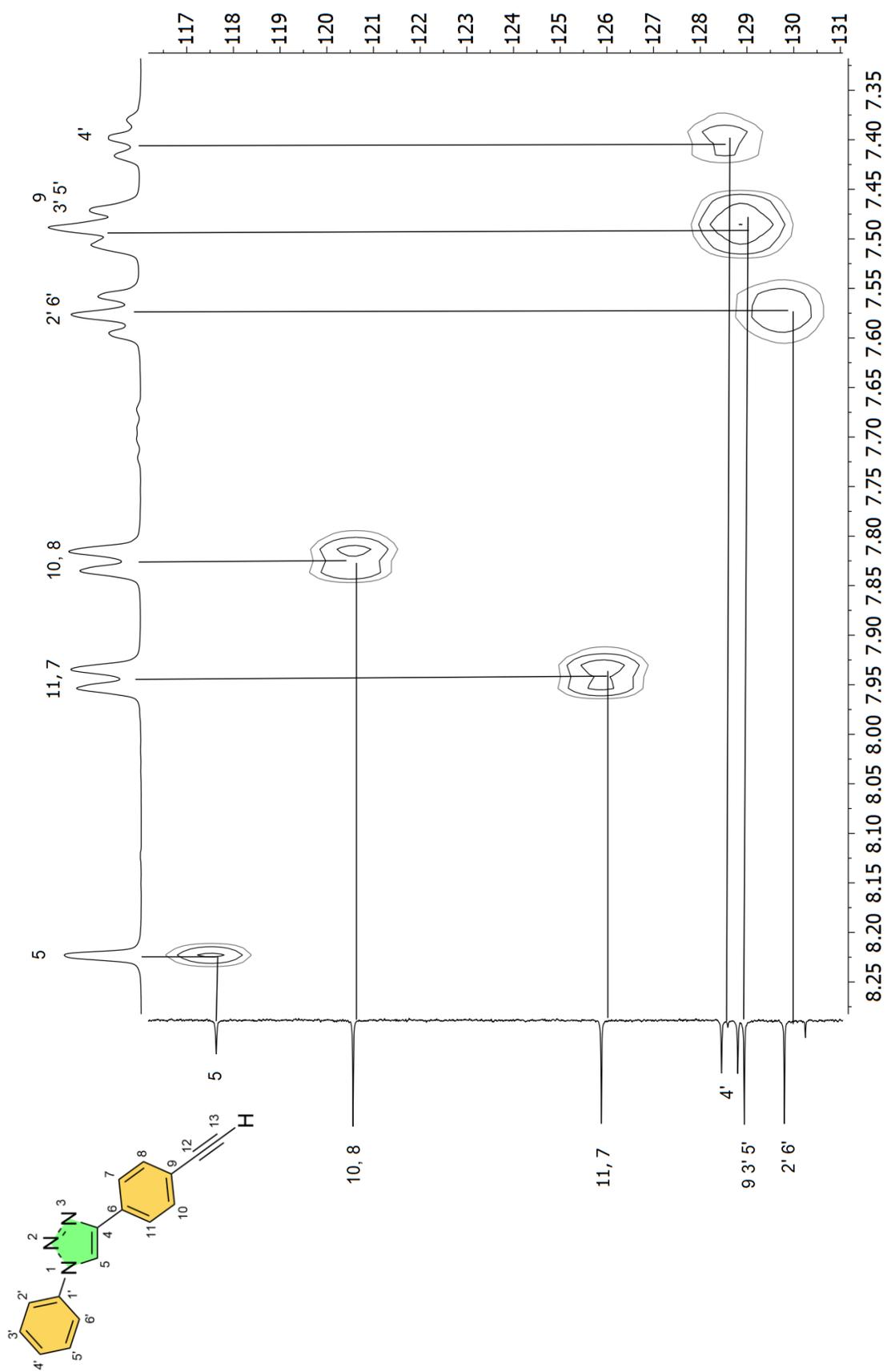


Figura 28. Espectro COSY en CDCl_3 de **8b**.

**Figura 29.** Espectro HSQC en CDCl_3 de **8b**.

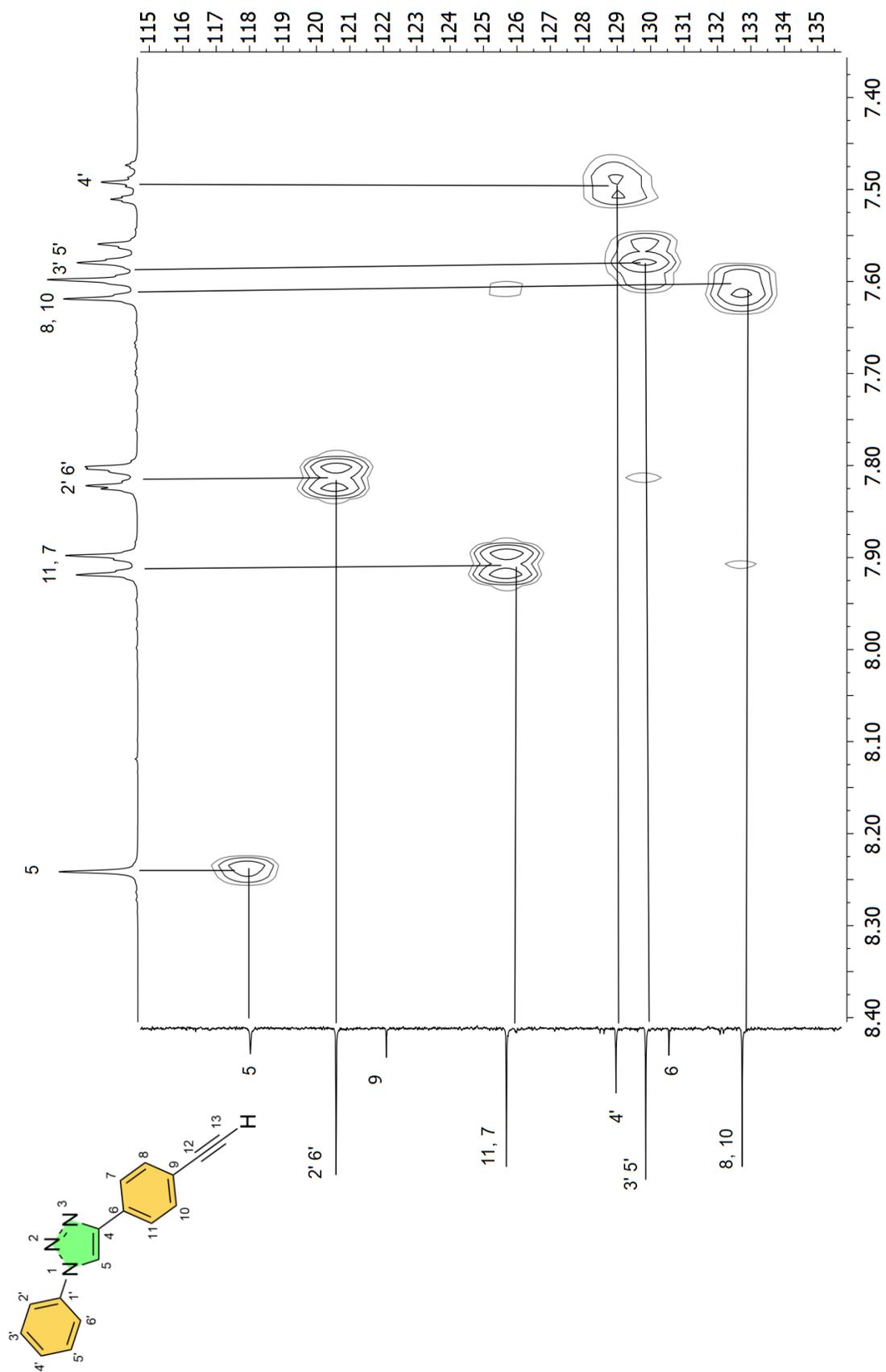
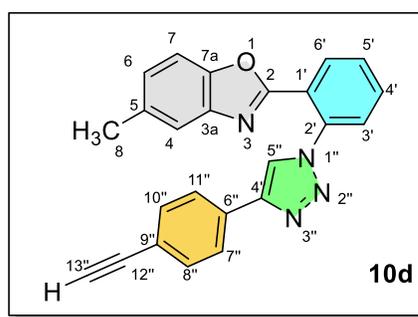
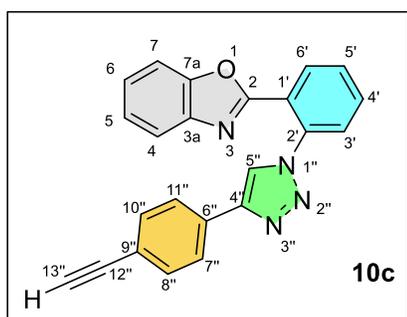
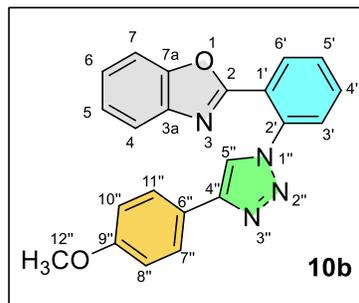
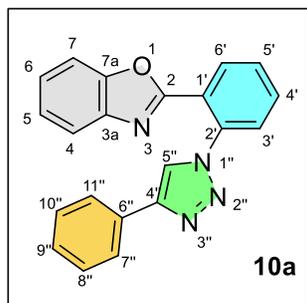


Figura 30. Espectro HMBC en CDCl₃ de **8b**.

4.3.6 2(2'-(4''-aril-1,2,3-triazol)fenil)benzoxazol (10a-d)



La caracterización de los compuestos **10a-d** se llevó a cabo mediante RMN de ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC y HMBC, los datos de las señales químicas se encuentran recabados en la Tabla 5 para ^1H y la Tabla 6 para las señales de ^{13}C . Seguidas de los espectros de RMN de cada compuesto. (Figuras 31-35 para el compuesto **10a**, Figuras 36-40 para el compuesto **10b**, Figuras 41-45 para el compuesto **10c**, Figuras 46-50 para el compuesto **10d**).

Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ) en ppm de espectro RMN ^1H (400 MHz) en CDCl_3 , constantes de acoplamiento (J) en Hz y multiplicidad de los compuestos **10a-d**.

Compuesto 10a			Compuesto 10b			Compuesto 10c			Compuesto 10d		
H	Señal	Desplazamiento Químico (ppm)									
4	m	7.70-7.76	4	m	7.70-7.68	4	m	7.70-7.66	4	s	7.44
5	m	7.32-7.28	5	m	7.30-7.28	5	m	7.34-7.31	5	-	-
6	m	7.32-7.28	6	m	7.30-7.28	6	m	7.34-7.31	6	d	7.10 J = 8.4 Hz
7	m	7.37-7.34	7	m	7.35-7.31	7	m	7.70-7.66	7	d	7.22 J = 8.4 Hz
-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	s	2.42
3'	m	7.70-7.76	3'	m	7.67-7.65	3'	m	7.39-7.37	3'	m	7.66-7.63
4'	m	7.74-7.71	4'	m	7.72-7.69	4'	m	7.77-7.75	4'	m	7.72-7.70
5'	m	7.74-7.71	5'	m	7.72-7.69	5'	m	7.77-7.75	5'	m	7.72-7.70
6'	dd	8.39 J = 5.9, 3.5 Hz	6'	m	8.38-8.34	6'	m	8.43-8.40	6'	m	8.37-8.35
5''	s	8.10	5''	s	7.95	5''	s	8.12	5''	s	8.08
7''	d	7.92 J = 8.4 Hz	7''	d	6.98 J = 8.4 Hz	7''	d	7.89 J = 8.4 Hz	7''	d	7.86 J = 8.4 Hz
8''	t	7.47 J = 8.3 Hz	8''	d	7.82 J = 8.4 Hz	8''		7.61 J = 8.4 Hz	8''		7.58 J = 8.4 Hz
9''	m	7.40-7.35	9''	-	-	9''	-	-	9''	-	-
10''	t	7.47 J = 8.3 Hz	10''	d	7.82 J = 8.4 Hz	10''	d	7.61 J = 8.4 Hz	10''	d	7.58 J = 8.4 Hz
11''	d	7.92 J = 8.4 Hz	11''	d	6.98 J = 8.4 Hz	11''	d	7.89 J = 8.4 Hz	11''	d	7.86 J = 8.4 Hz
-	-	-	12''	s	3.85	12''	-	-	12''	-	-
-	-	-	-	-	-	13''	s	3.17	13''	s	3.14

Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ) en ppm y asignación de las señales del espectro RMN ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de 10a-d.

Compuesto 10a		Compuesto 10b		Compuesto 10c		Compuesto 10d	
C	Desplazamiento Químico (ppm)						
2	159.6	2	159.8	2	159.5	2	159.2
3a	141.4	3a	141.4	3a	141.4	3a	148.9
4	120.5	4	120.5	4	128.0	4	120.4
5	124.7	5	124.7	5	124.8	5	134.7
6	125.7	6	125.8	6	124.8	6	127.0
7	110.7	7	110.8	7	120.7	7	110.1
7a	158.6	7a	150.6	7a	150.6	7a	141.6
-	-	-	-	-	-	8	21.4
1'	123.8	1'	123.9	1'	123.8	1'	123.9
2'	135.7	2'	135.8	2'	135.6	2'	135.5
3'	128.0	3'	127.9	3'	110.7	3'	128.0
4'	132.0	4'	132.0	4'	130.5	4'	131.8
5'	130.4	5'	130.3	5'	132.0	5'	130.5
6'	131.1	6'	131.2	6'	131.2	6'	131.1
4''	147.6	4''	123.2	4''	146.8	4''	146.8
5''	122.2	5''	121.4	5''	122.7	5''	122.7
6''	130.5	6''	147.5	6''	125.8	6''	130.8
7''	128.9	7''	114.3	7''	125.7	7''	125.7
8''	125.9	8''	127.2	8''	132.7	8''	132.7
9''	128.2	9''	159.7	9''	121.9	9''	121.9
10''	125.9	10''	127.2	10''	132.7	10''	132.7
11''	128.9	11''	114.3	11''	125.7	11''	125.7
-	-	12''	55.3	12''	83.4	12''	83.4
-	-	-	-	13''	78.0	13''	77.9

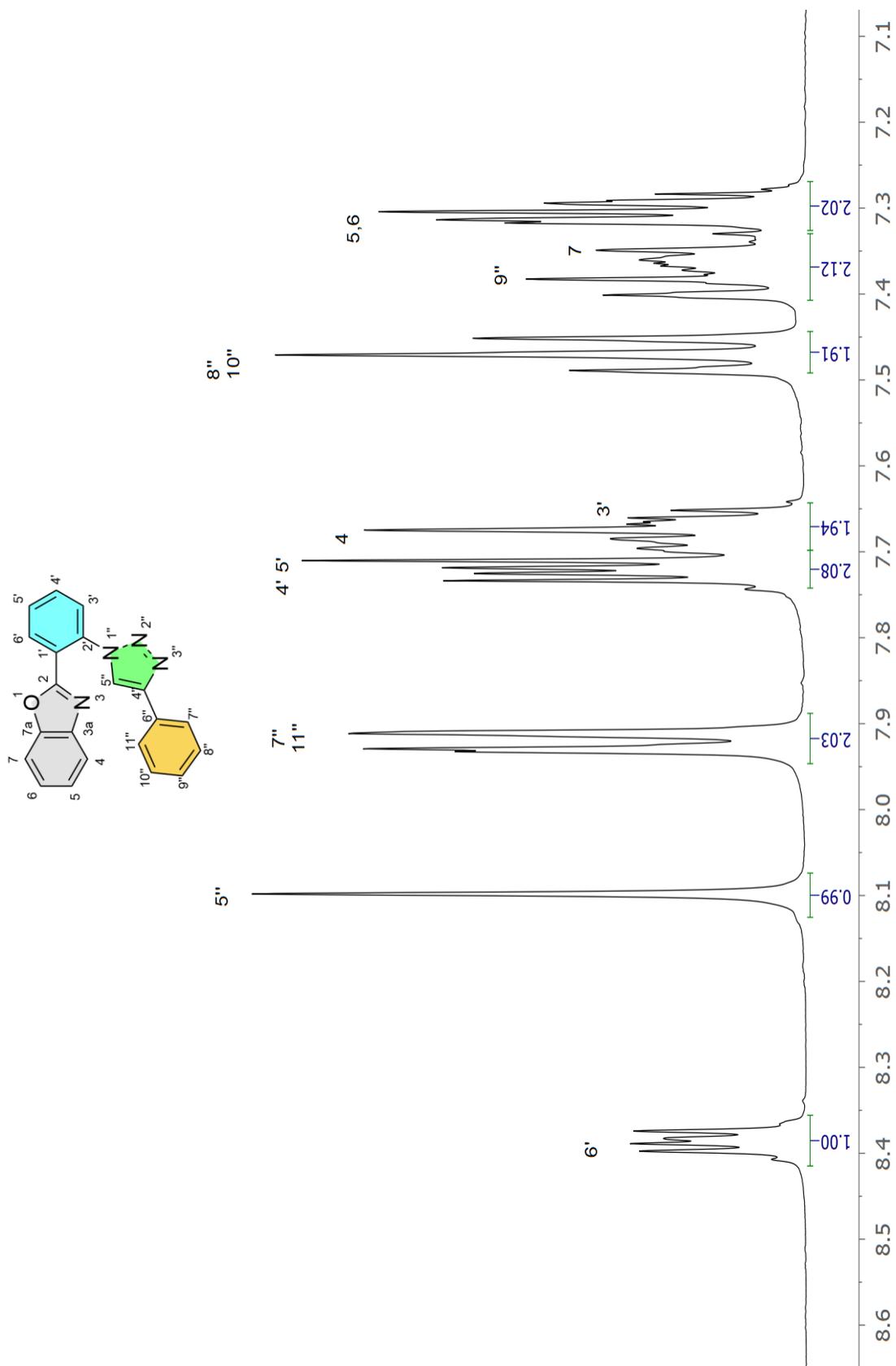


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de **10a**.

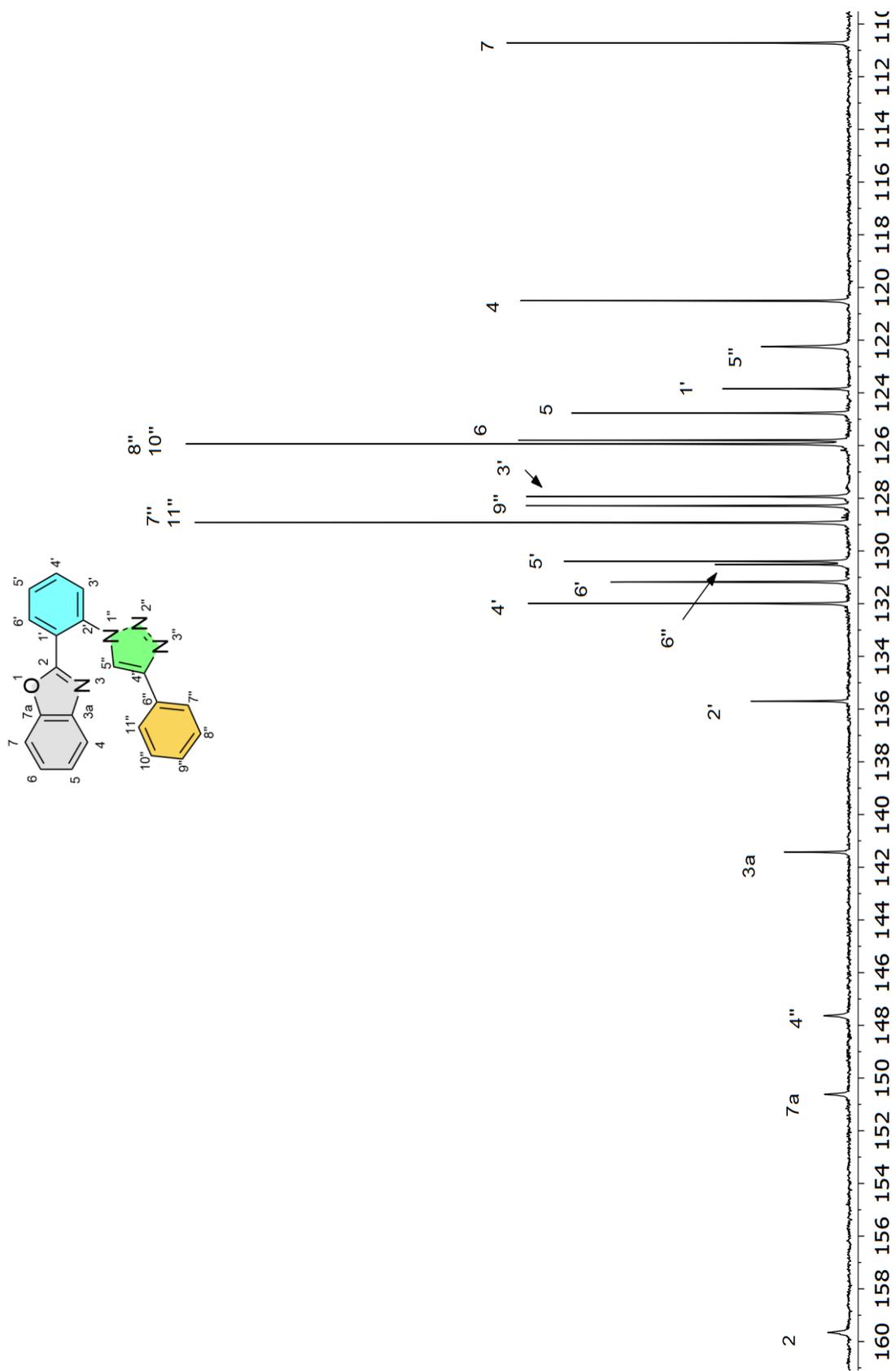


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de 10a.

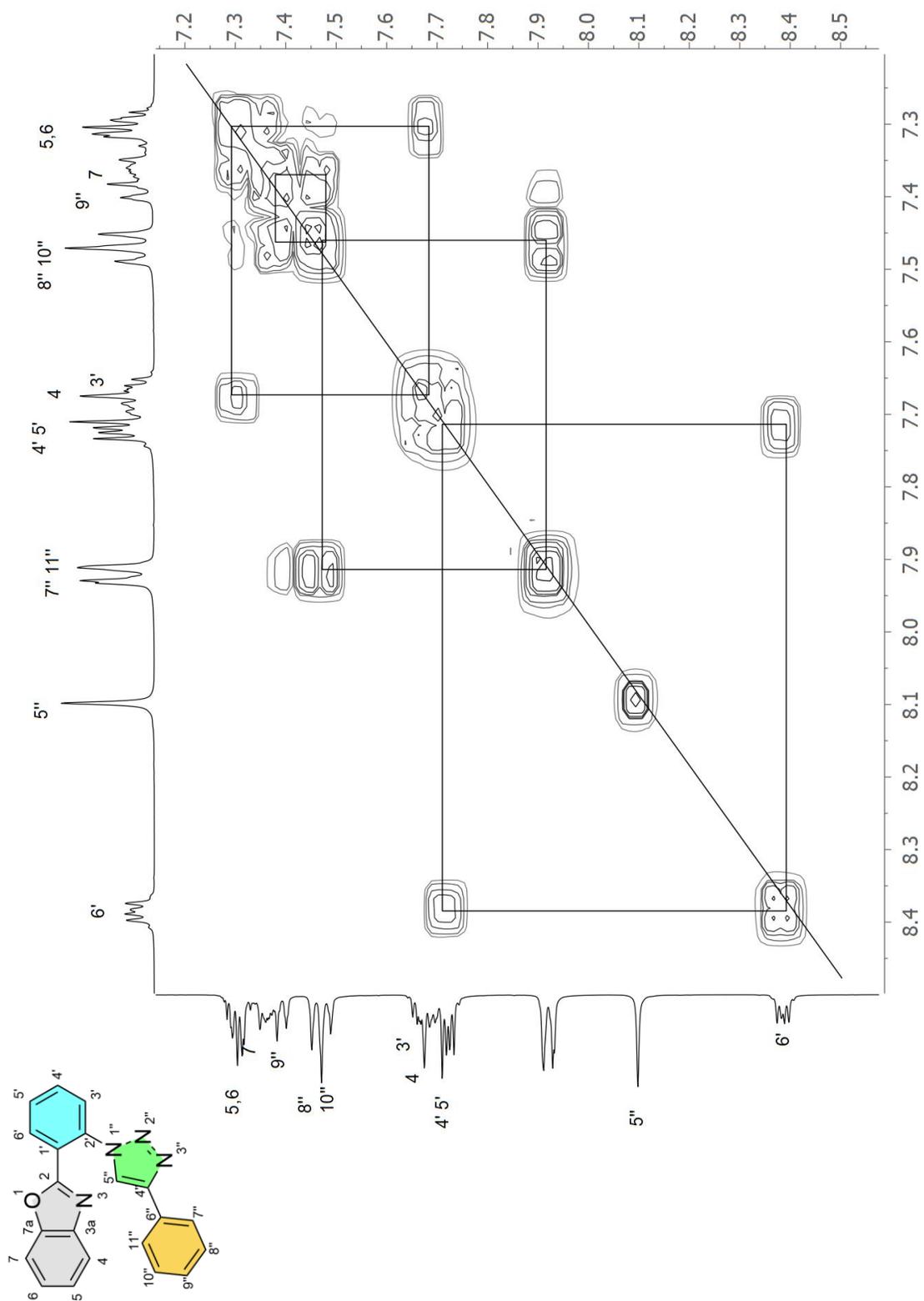


Figura 33. Espectro COSY en CDCl_3 de **10a**.

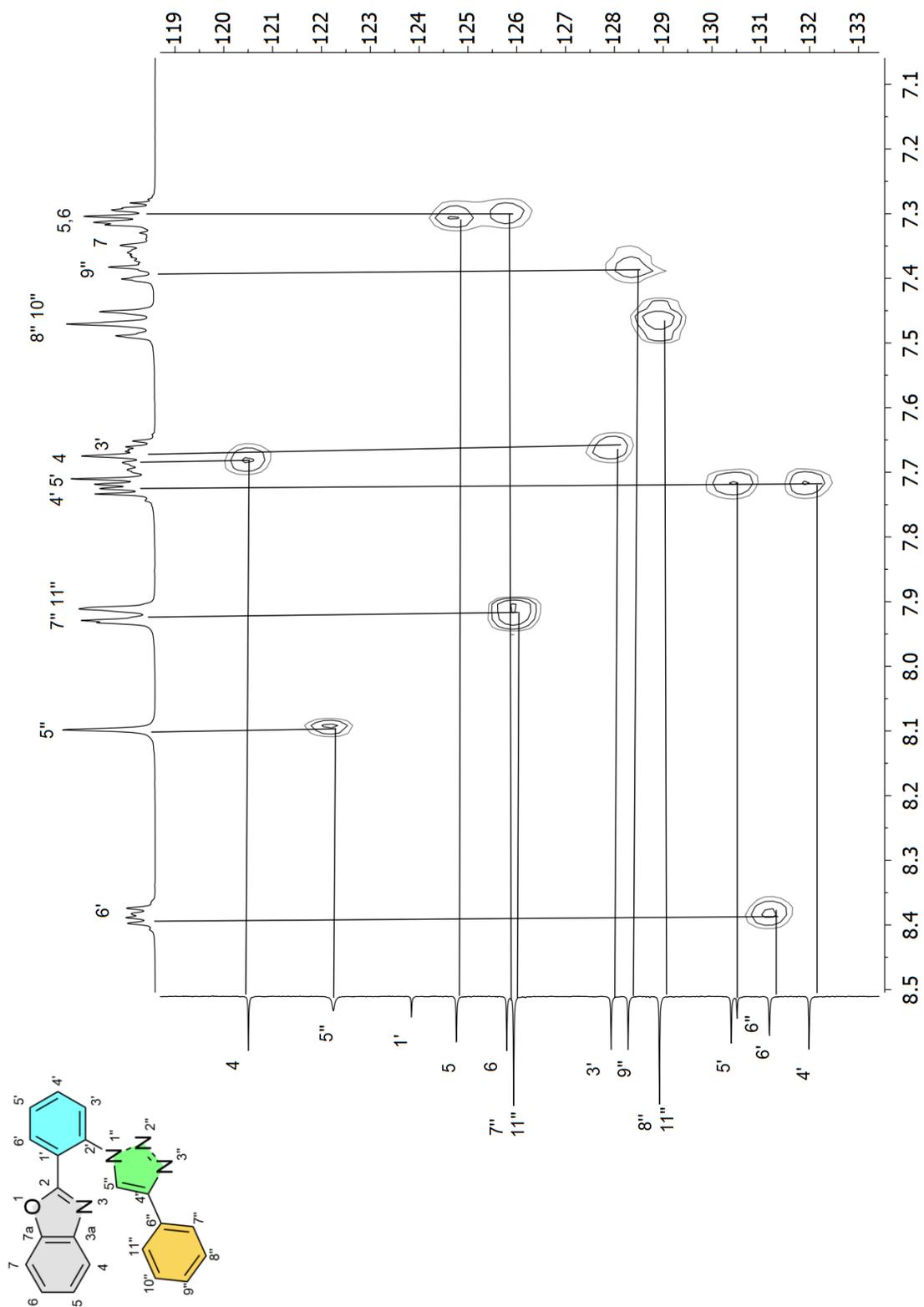
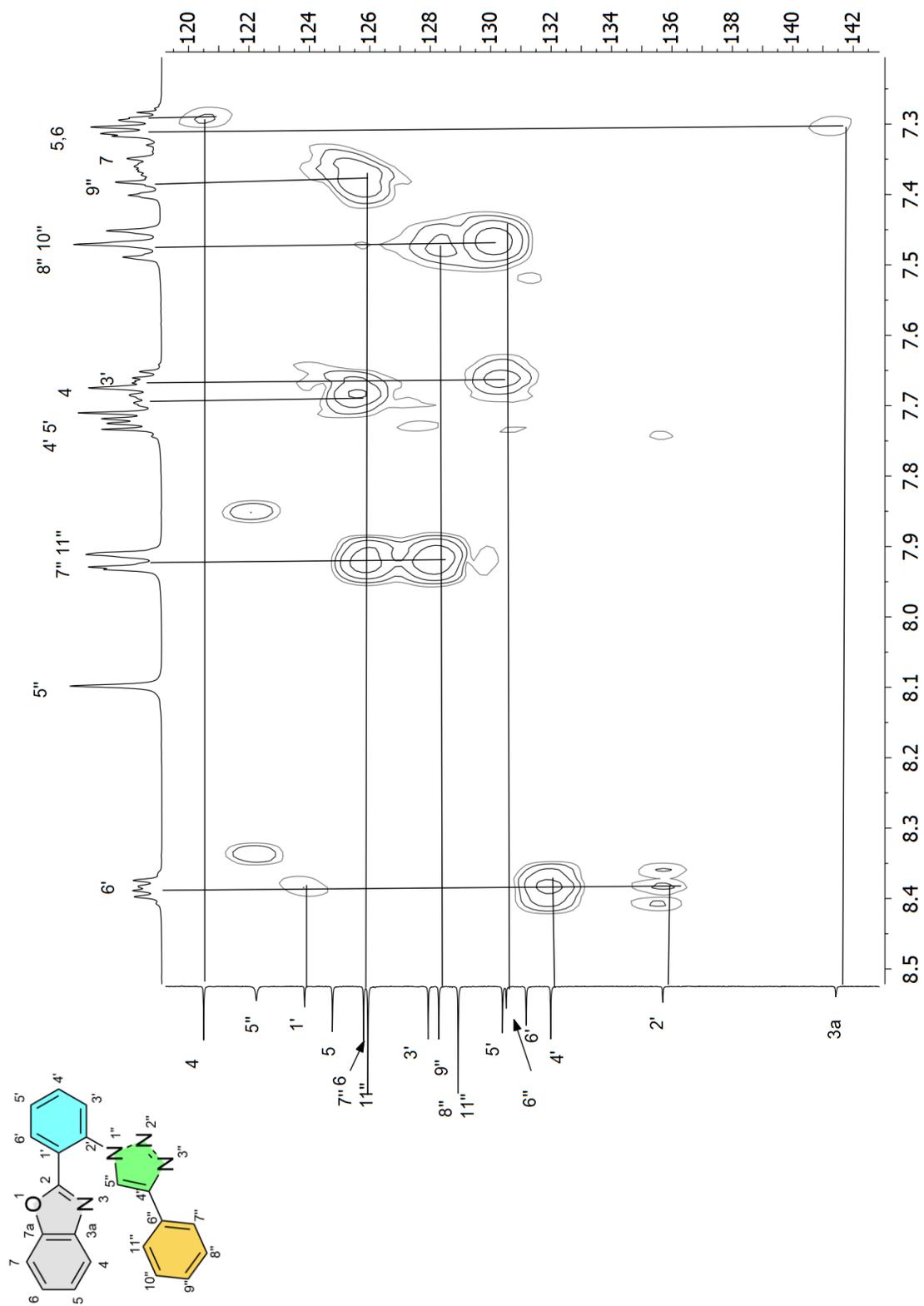


Figura 34. Espectro HSQC en CDCl_3 de 10a.

Figura 35. Espectro HMBC en CDCl_3 de 10a.

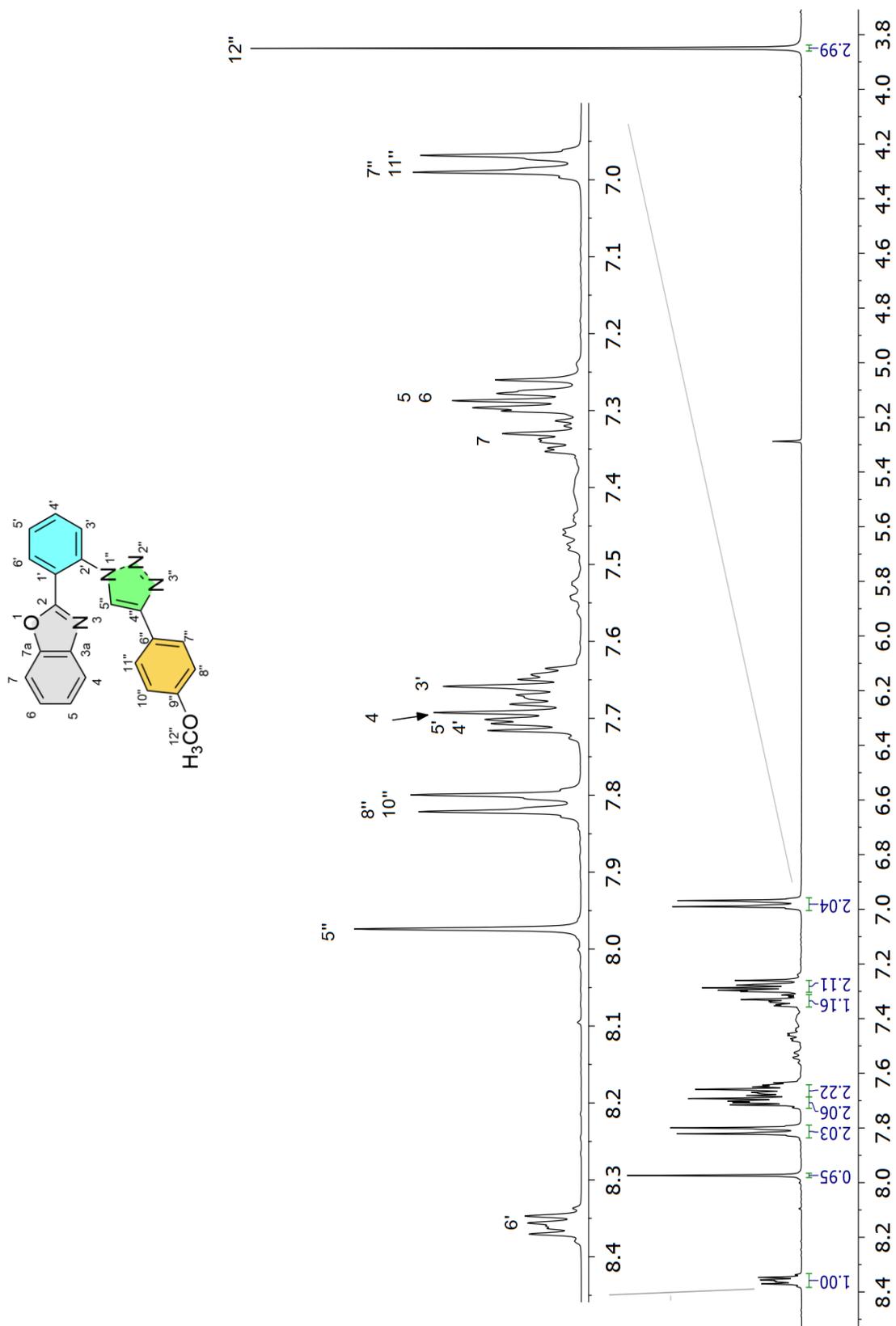


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de **10b**.

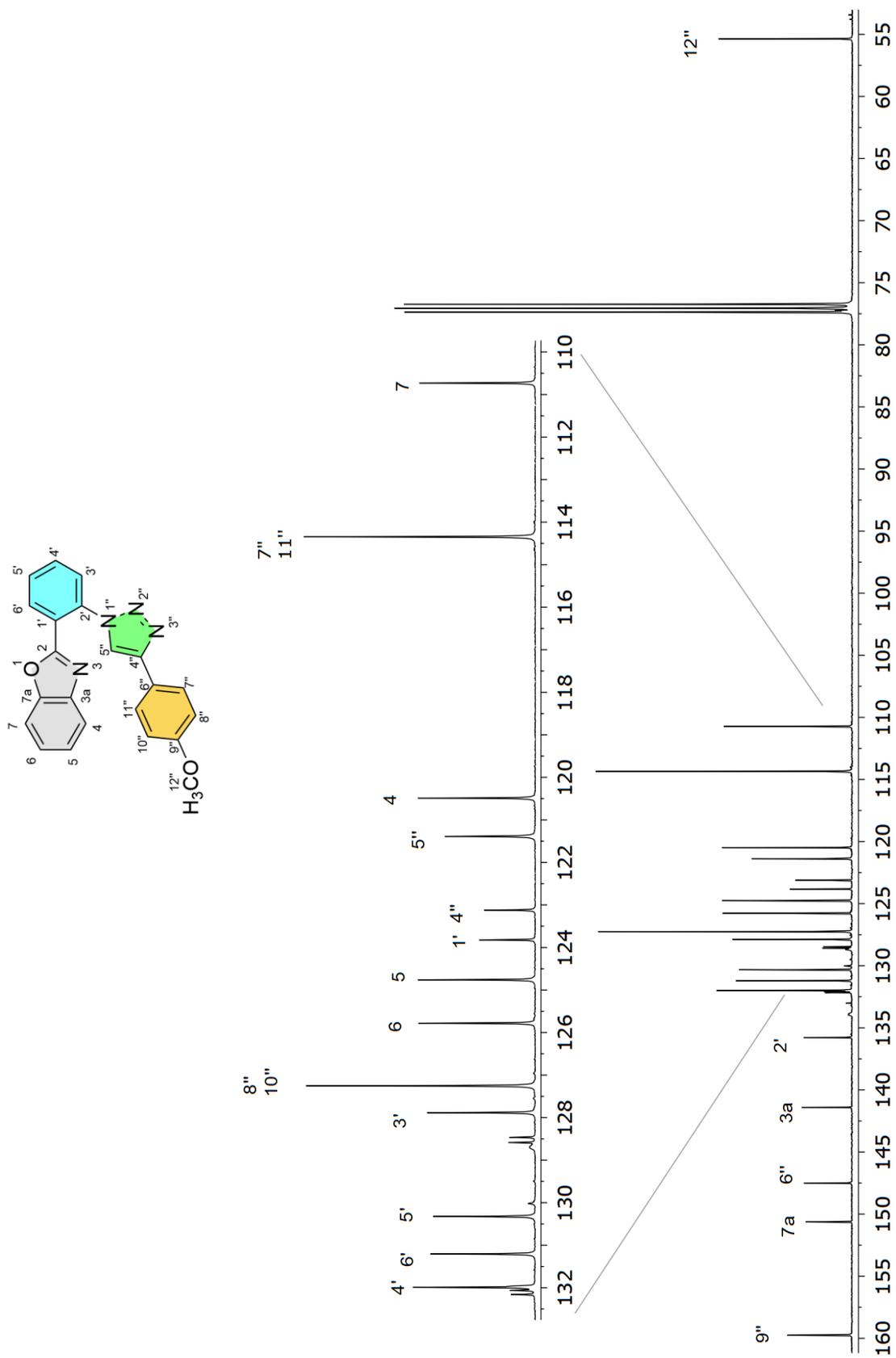


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de **10b**.

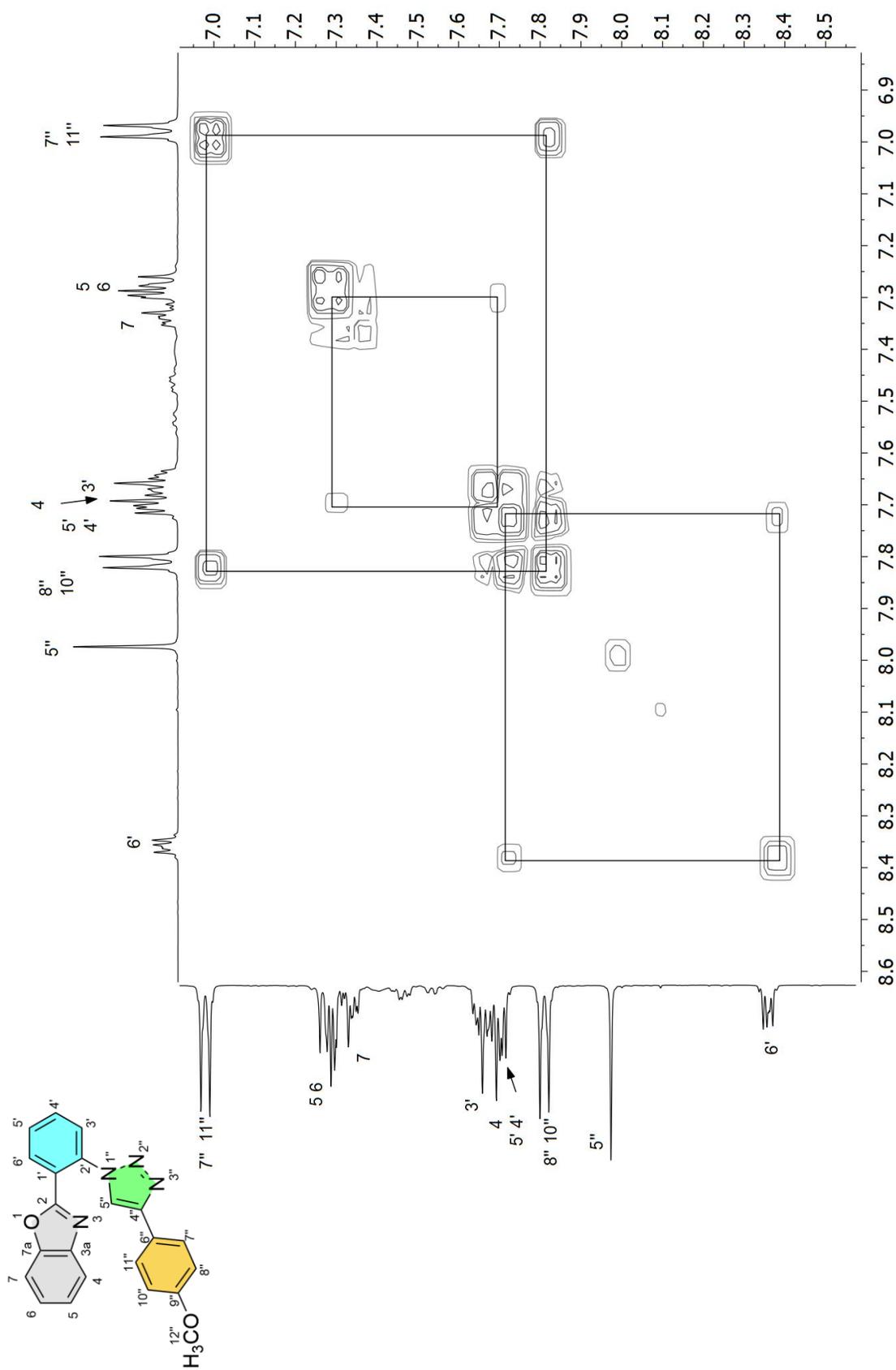


Figura 38. Espectro COSY en CDCl₃ de **10b**.

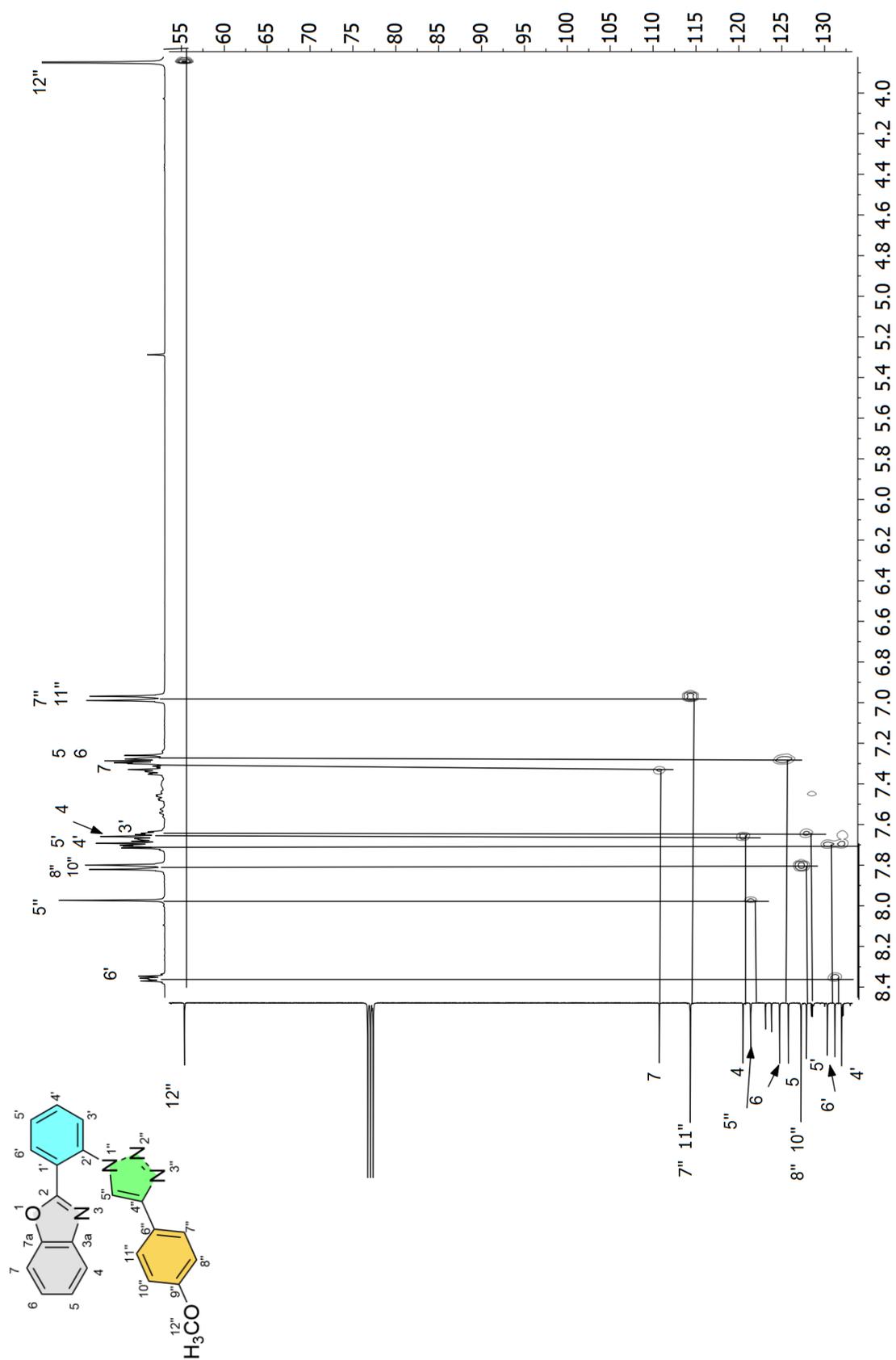


Figura 39. Espectro HSQC en CDCl_3 de **10b**.

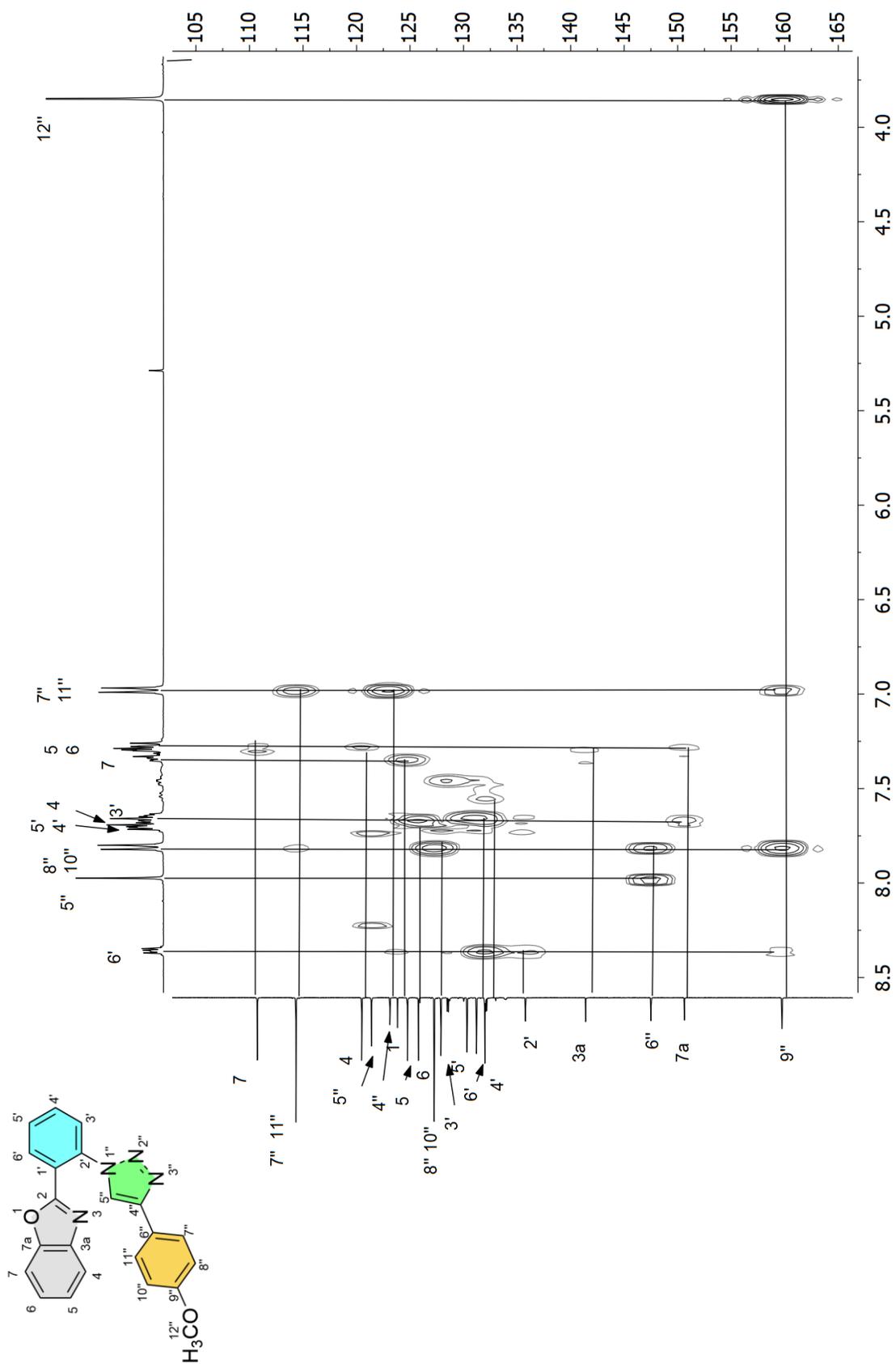


Figura 40. Espectro HMBC en CDCl₃ de **10b**.

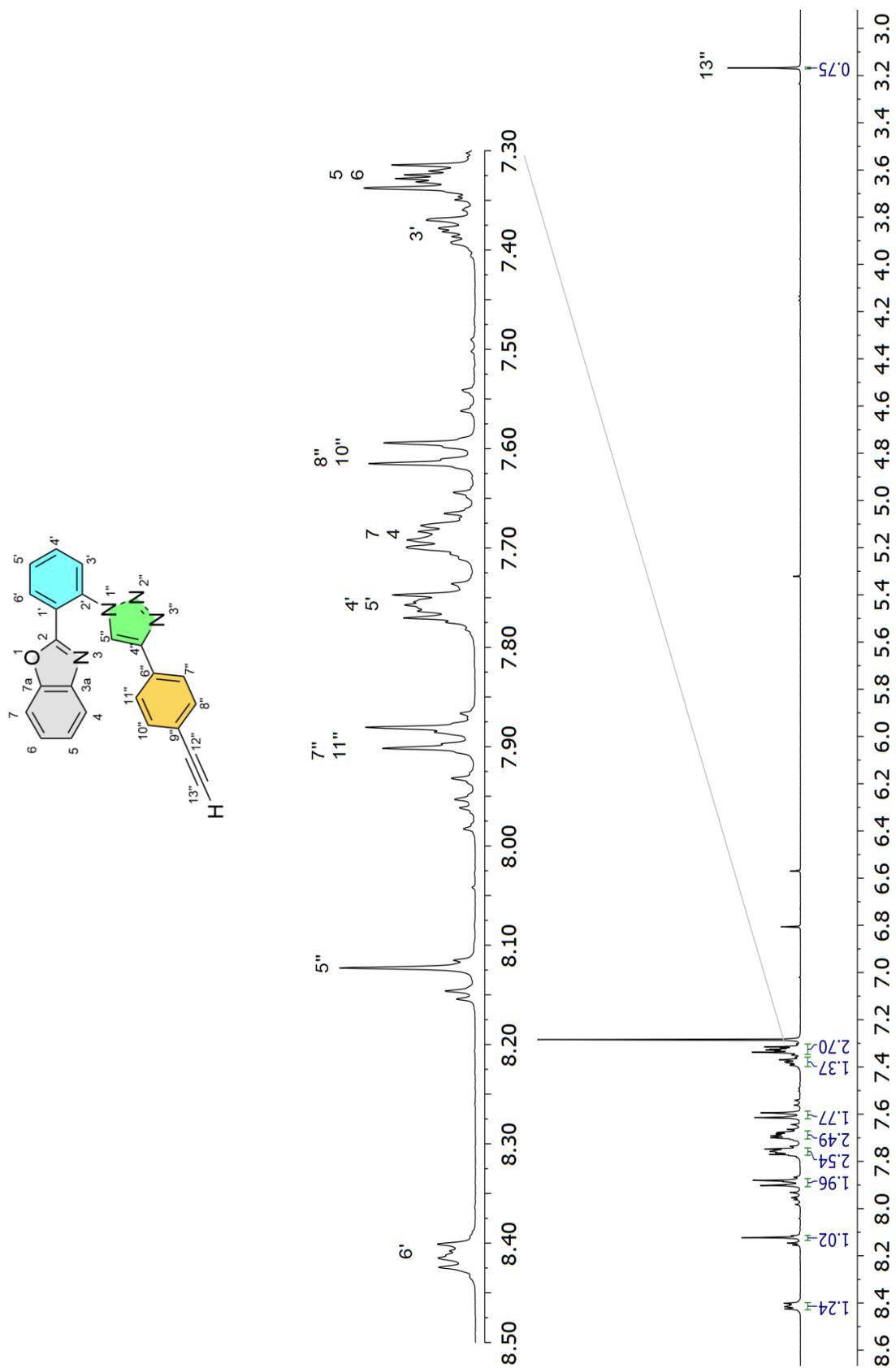


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de **10c**.

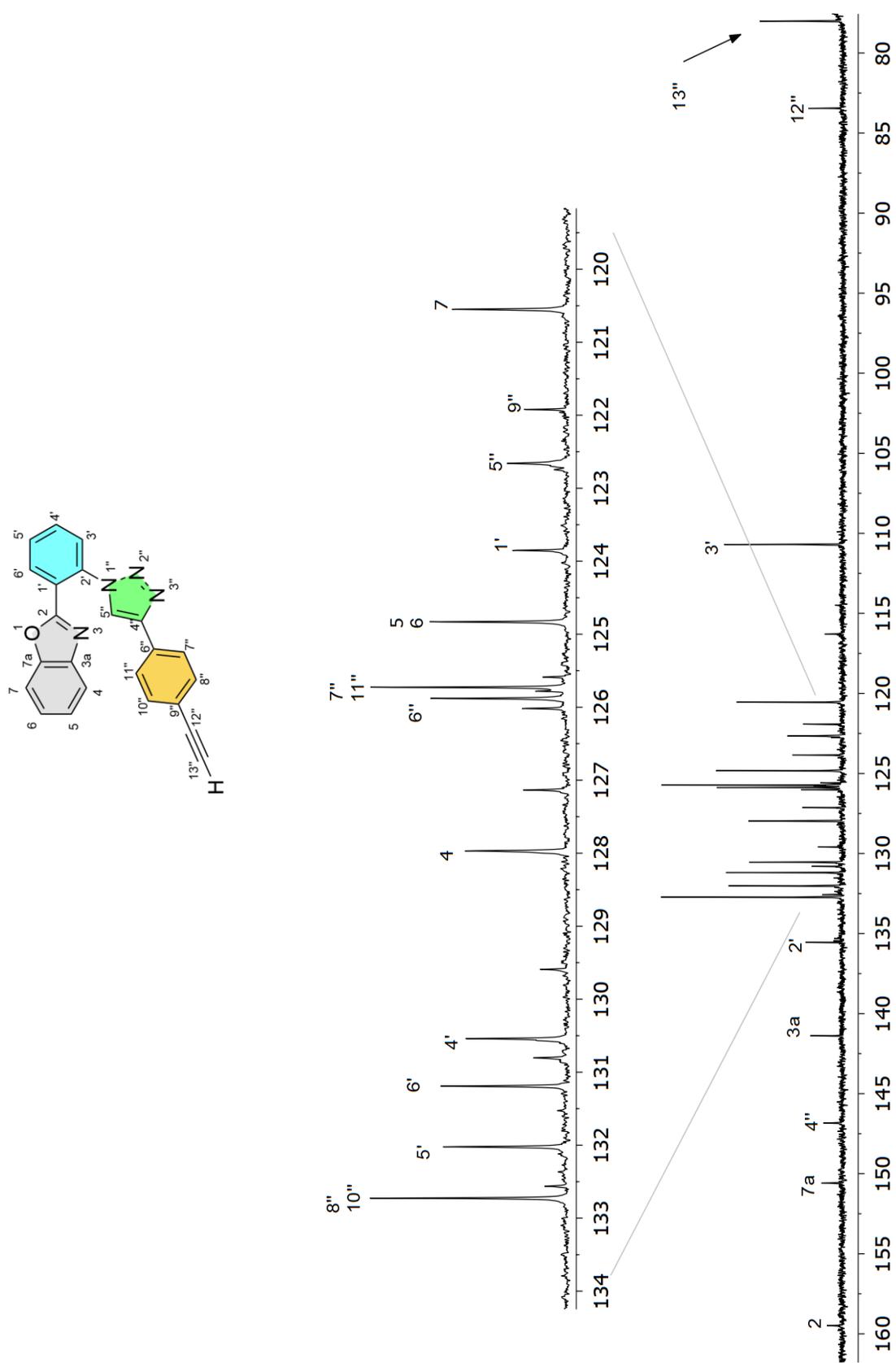
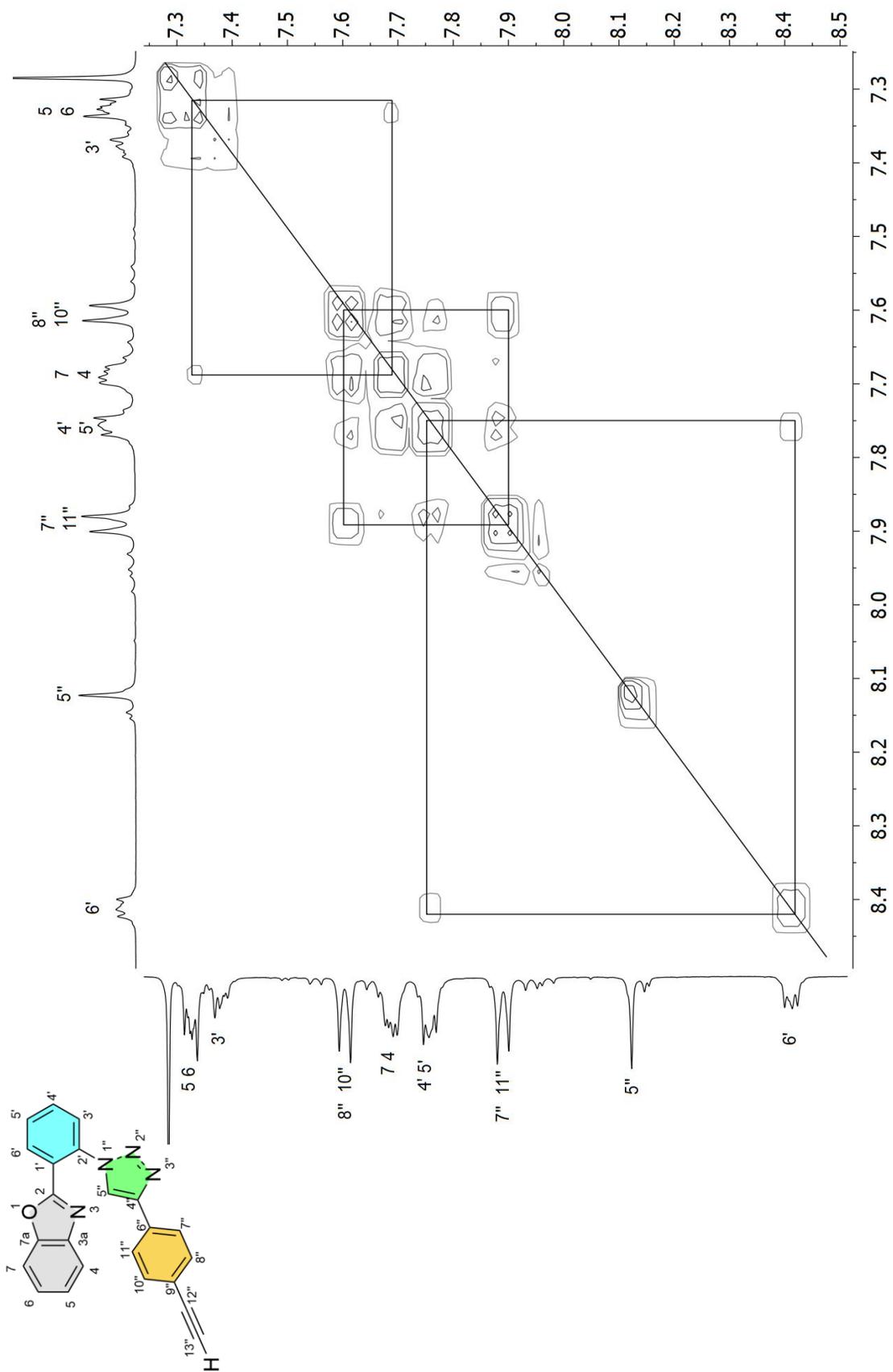
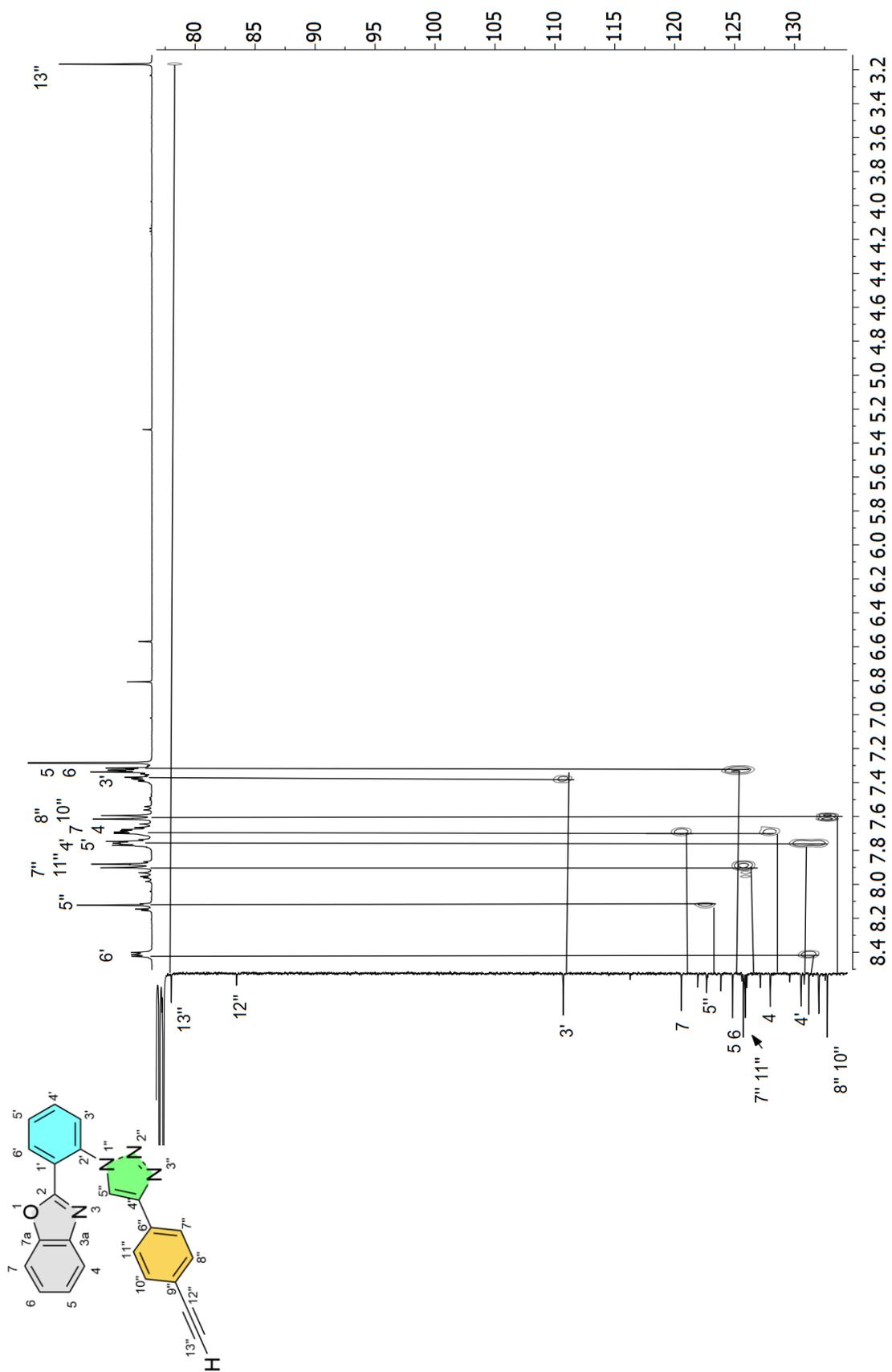
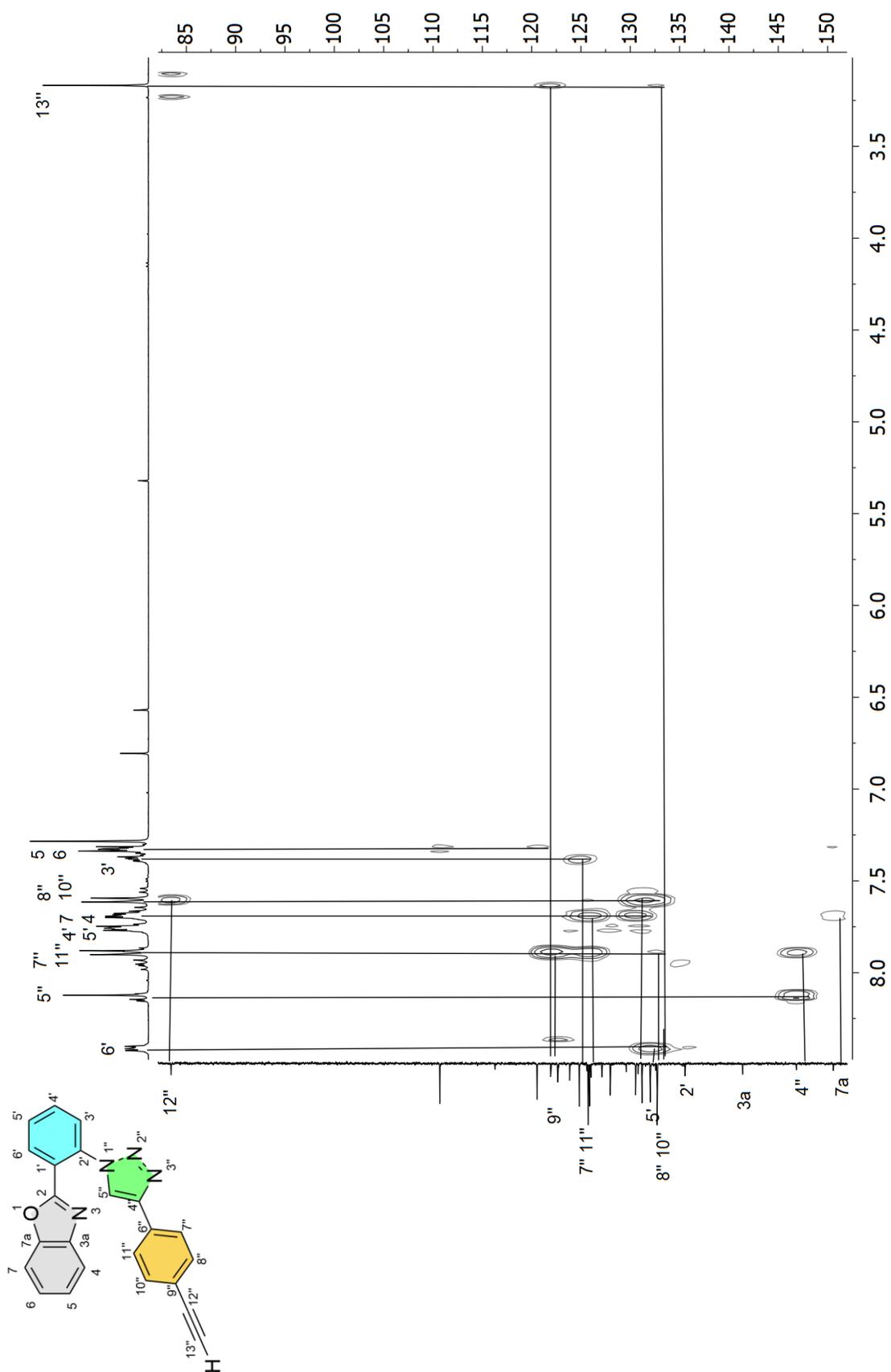


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de **10c**.

Figura 43. Espectro COSY en CDCl_3 de **10c**.

Figura 44. Espectro HSQC en CDCl_3 de **10c**.

Figura 45. Espectro HMBC en CDCl_3 de 10c.

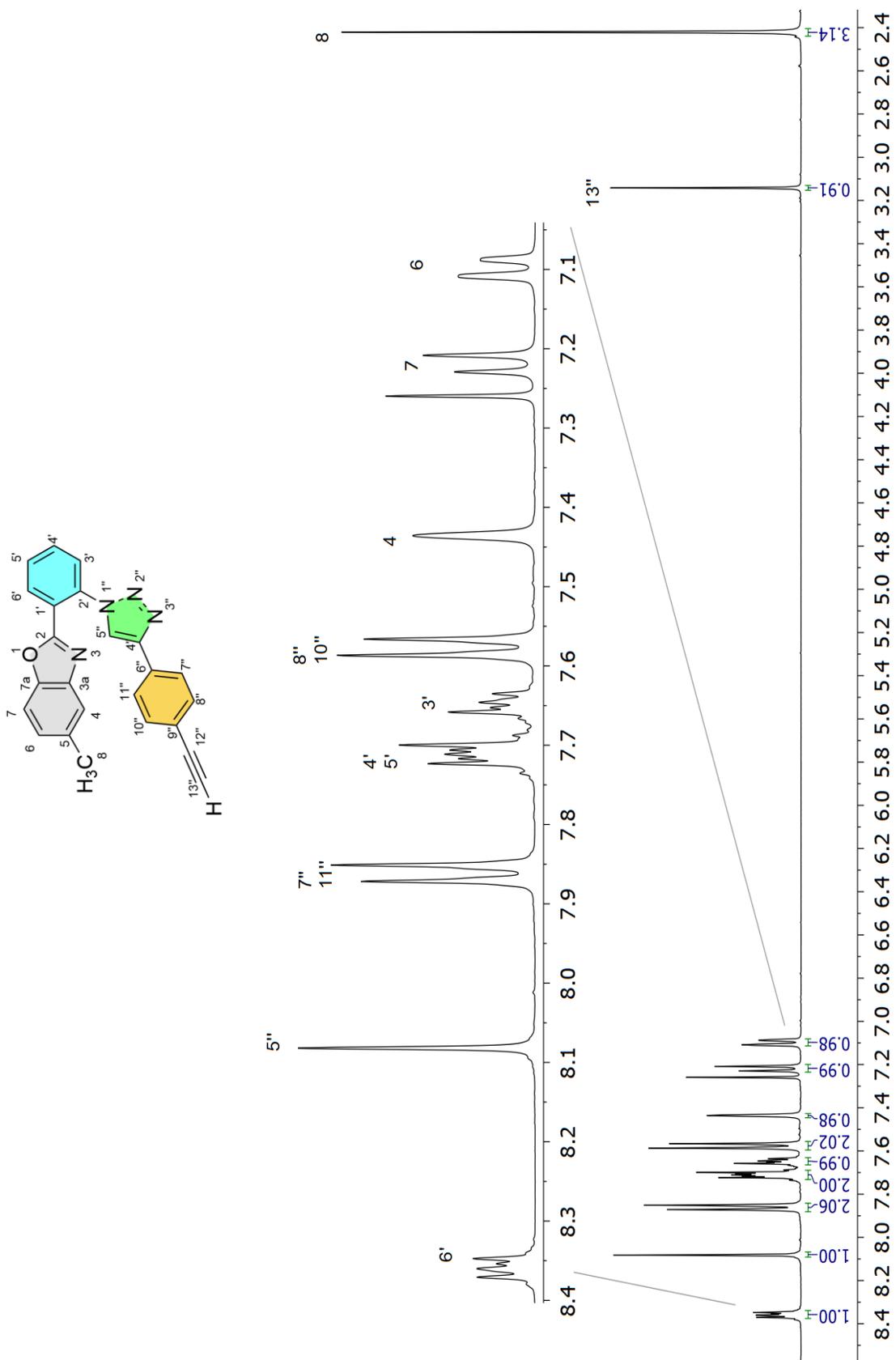


Figura 46. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de **10d**.

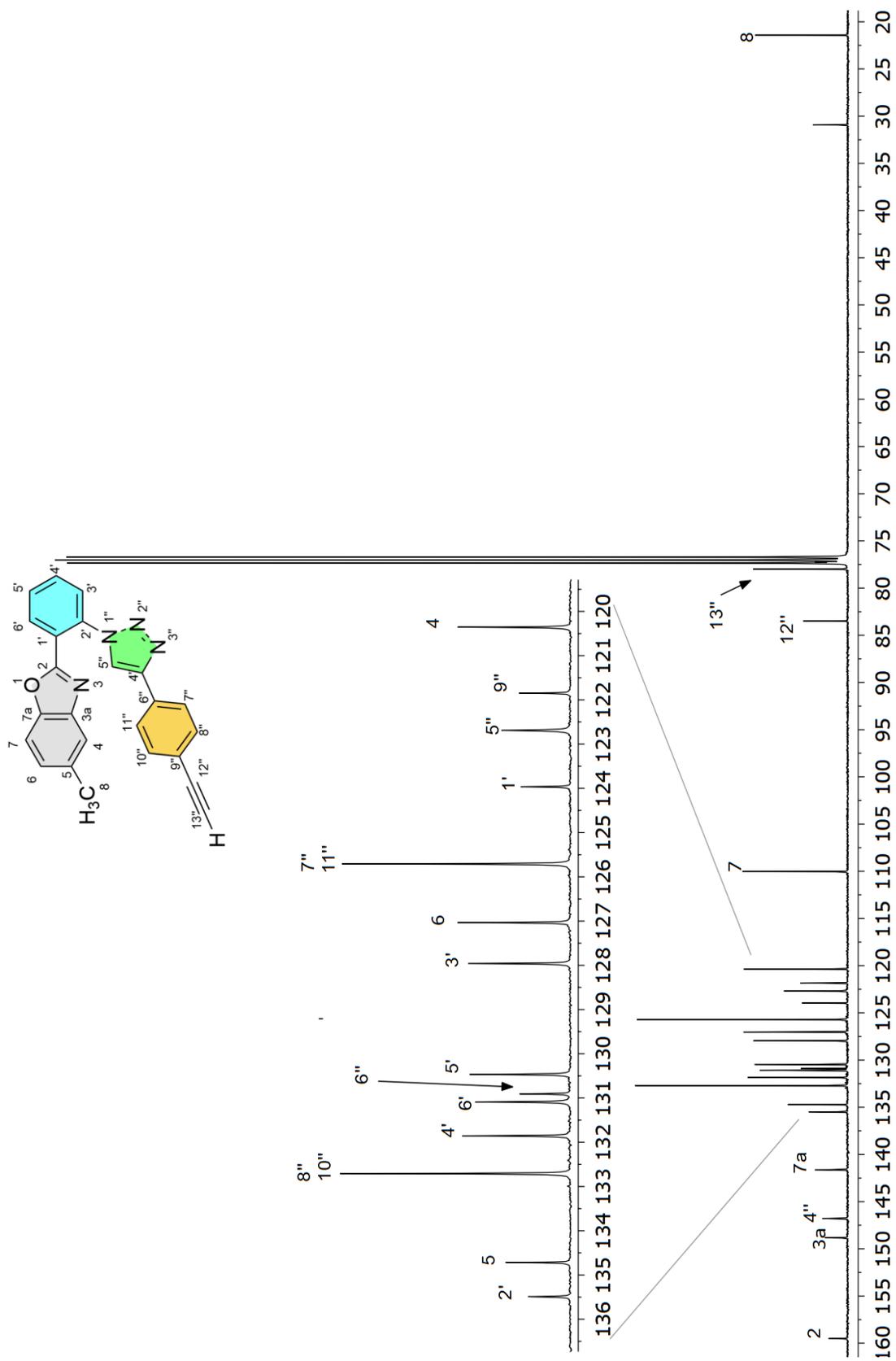


Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de **10d**.

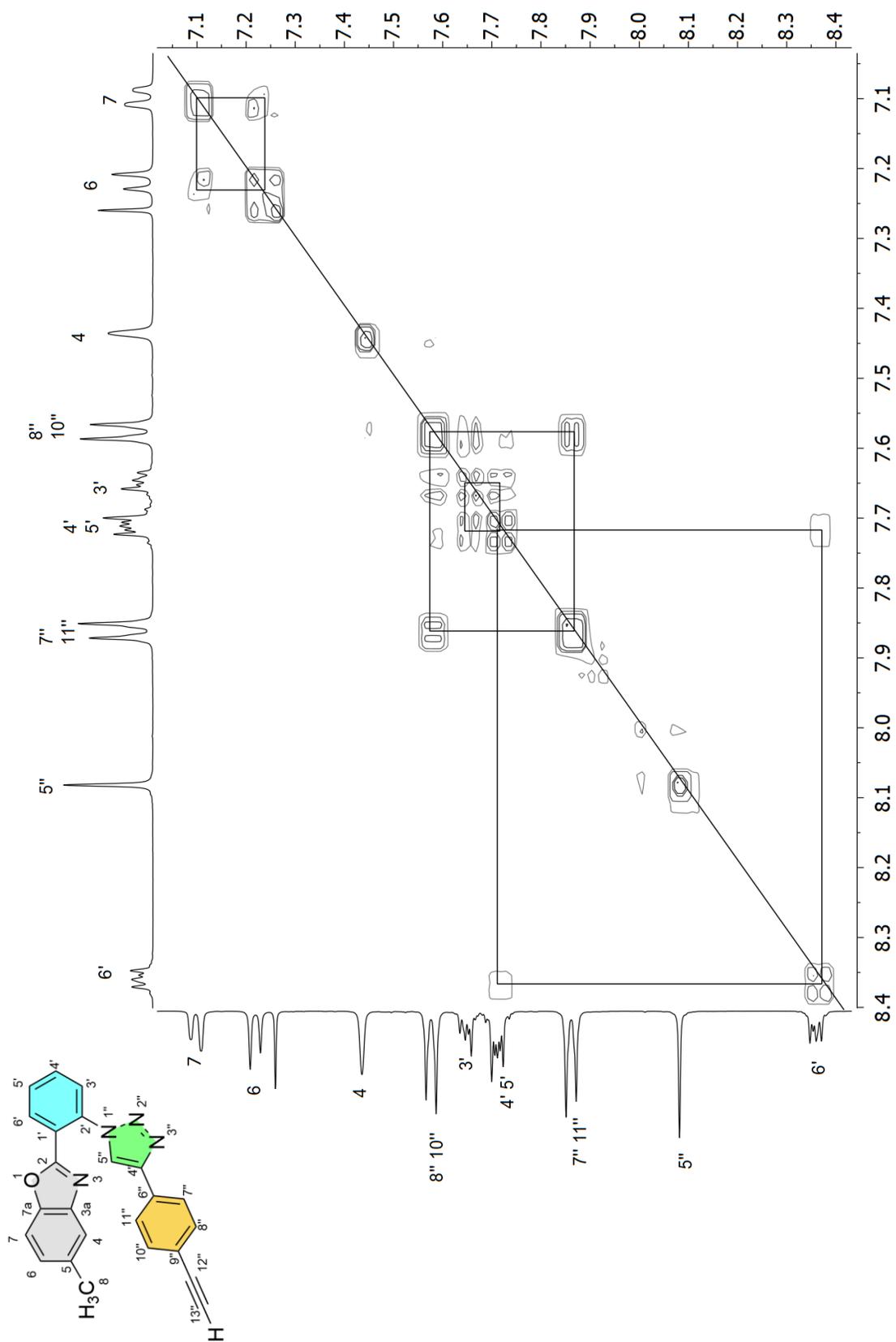


Figura 48. Espectro COSY en CDCl_3 de 10d.

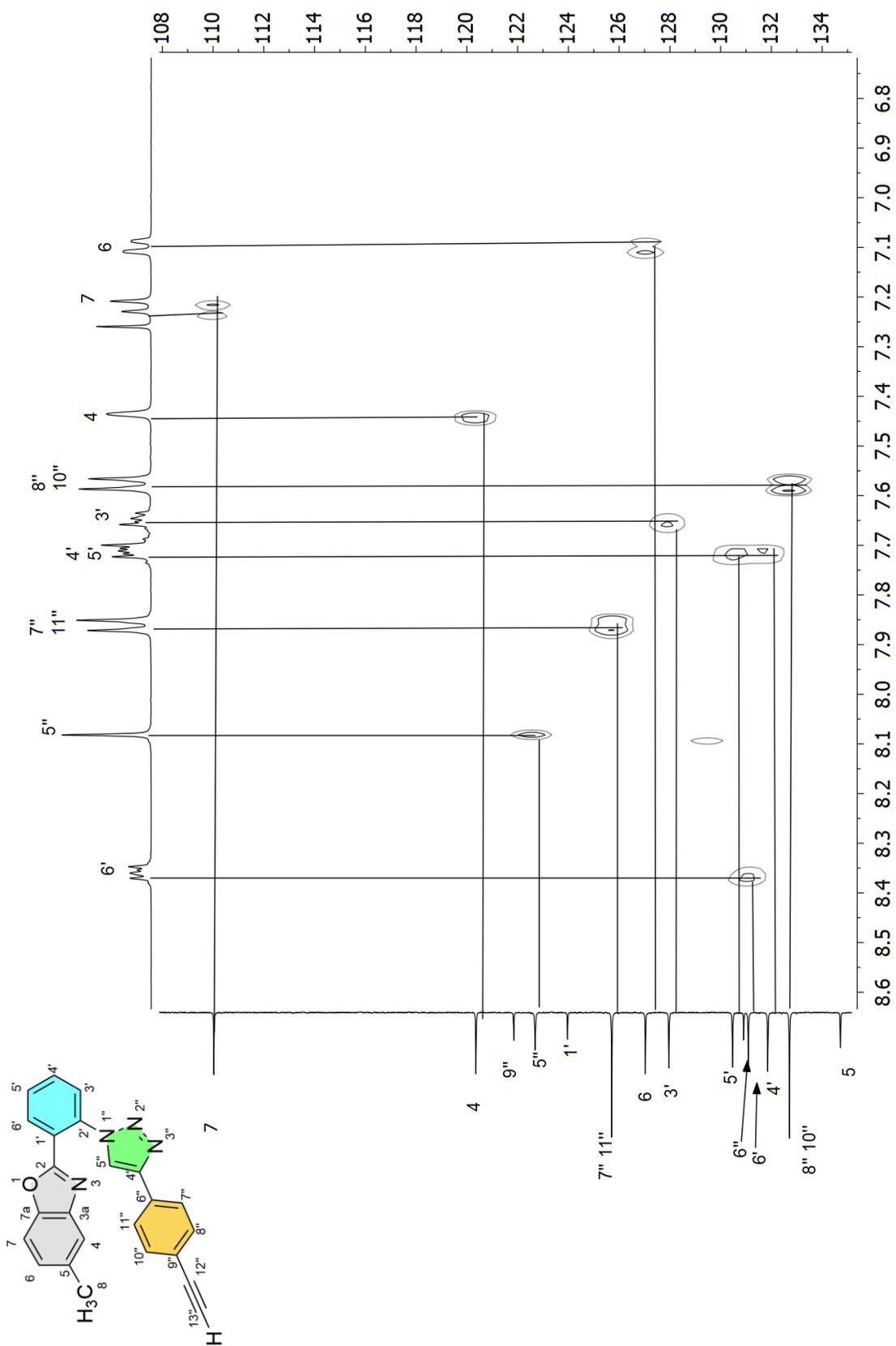


Figura 49. Espectro HSQC en CDCl_3 de **10d**.

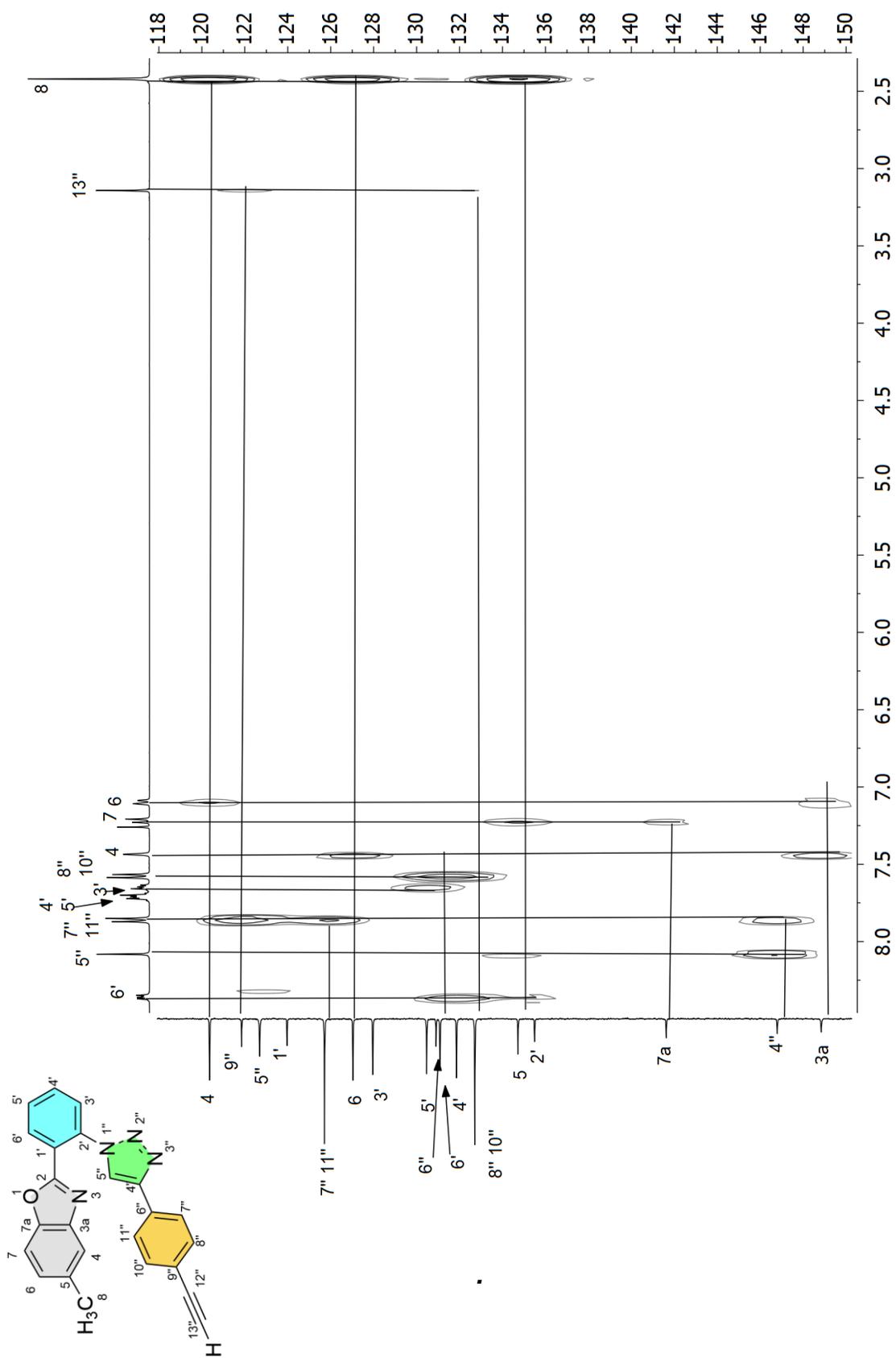


Figura 50. Espectro HMBC en CDCl_3 de **10d**

4.4 Difracción de rayos-X de los compuestos sintetizados

Se obtuvieron cristales adecuados para el estudio por difracción de rayos X de monocristal de las azidas **4a** y **4b**, así como los triazoles **10a**, **10b** y **10c** mediante cristalización por difusión utilizando hexano y acetato de etilo como disolventes.

La estructura del compuesto **4a** (Figura 51) se resolvió en el sistema monoclinico, en el grupo espacial $P2_1/n$ con cuatro moléculas en la celda unitaria. En la Tabla 9 (Sección 8.1 de los Anexos) se resumen los datos cristalográficos. Como se observa un ángulo diedro de 3.45° entre $O1-C2-C1'-C2'$.

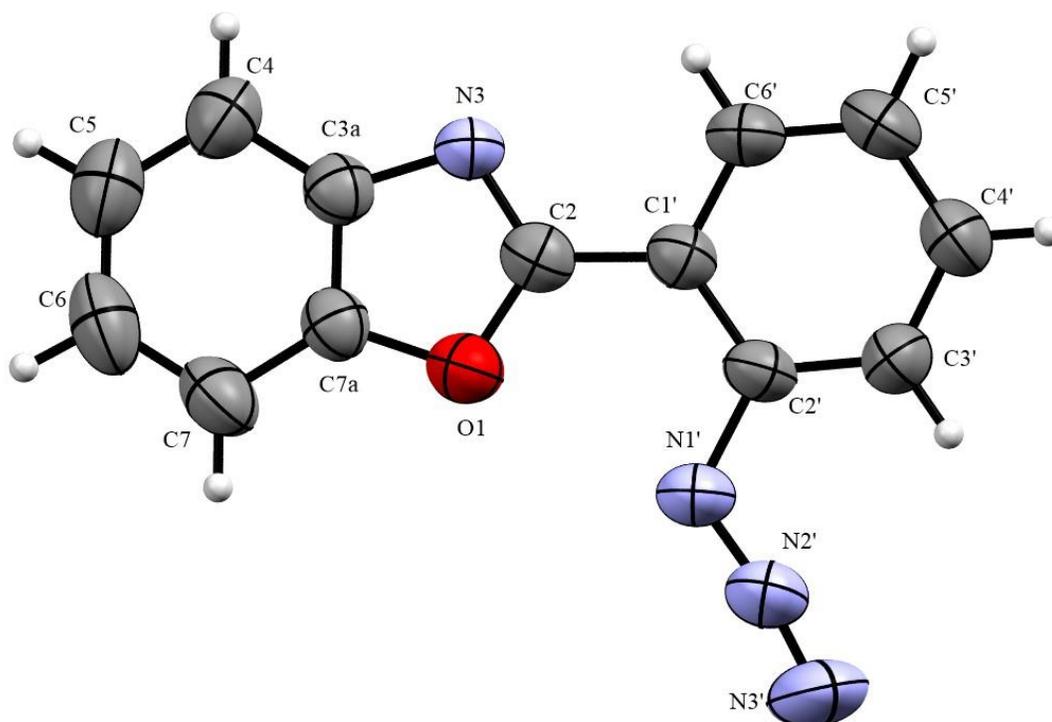


Figura 51. Estructura de rayos-X de monocristal del compuesto **4a**.

El compuesto **4b** (Figura 52) cristalizó en un sistema ortorrómbico, en el grupo espacial $Pbca$ con obteniendo ocho moléculas en la celda unitaria, en la Tabla 13 (Sección 8.2 de los Anexos) se resumen los datos cristalográficos, observándose que esta molécula también es totalmente plana ya que presenta un ángulo diedro de -2.97° entre $N3-C2-C1'-C2'$.

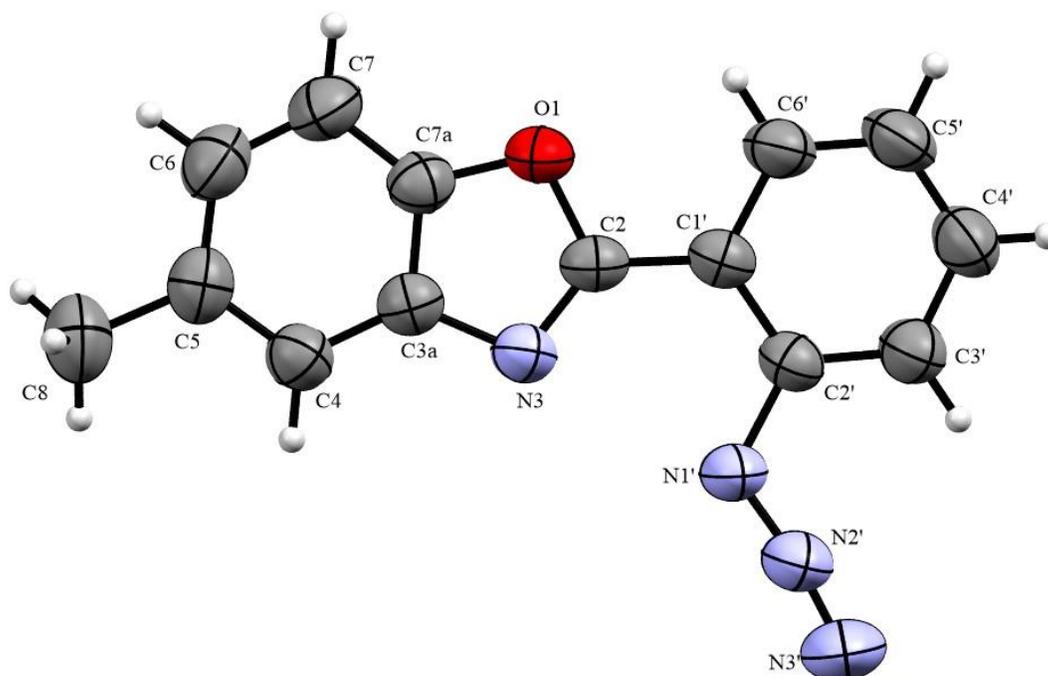


Figura 52. Estructura de rayos-X de monocristal del compuesto **4b**.

Para los triazoles **10a**, **10b** y **10c** también fue posible obtener los cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos-X de monocristal con lo que se corroboró la formación del regioisómero 1,4-disustituido. (Figuras 53-55)

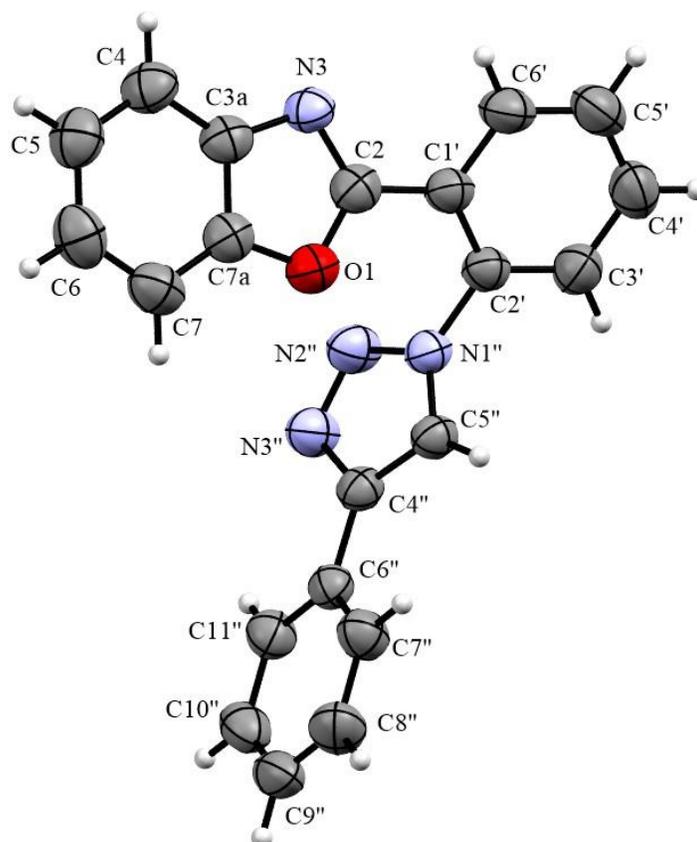


Figura 53. Estructura de rayos X de monocristal del compuesto **10a**.

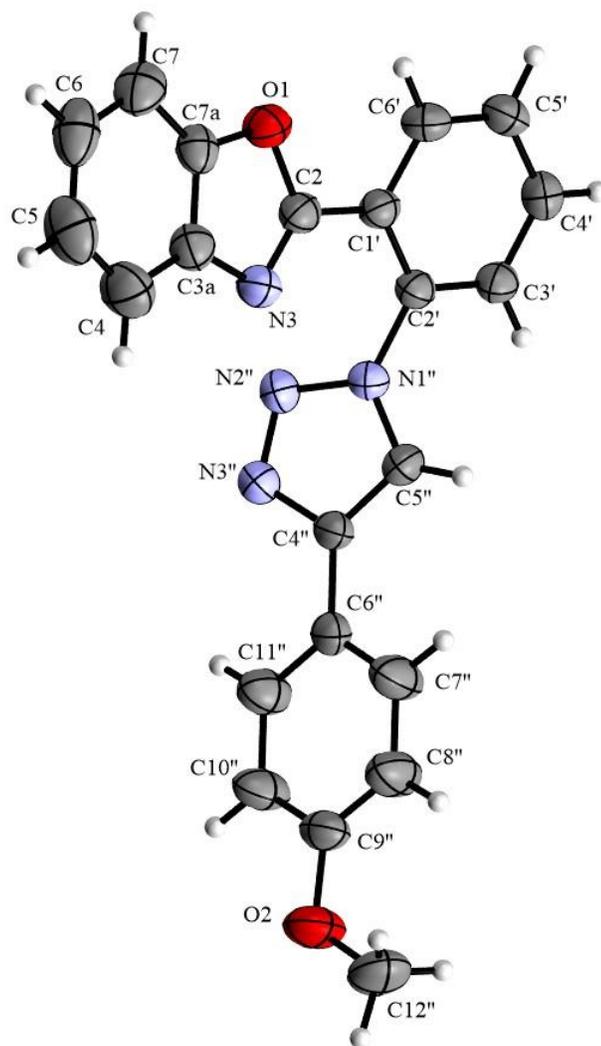


Figura 54. Estructura de rayos X de monocristal del compuesto **10b**.

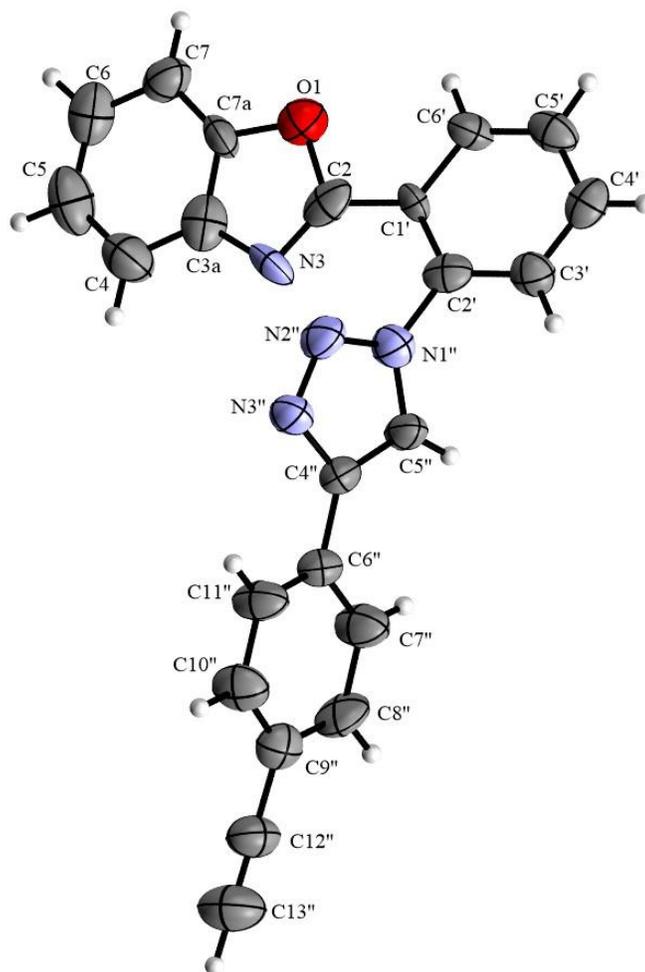
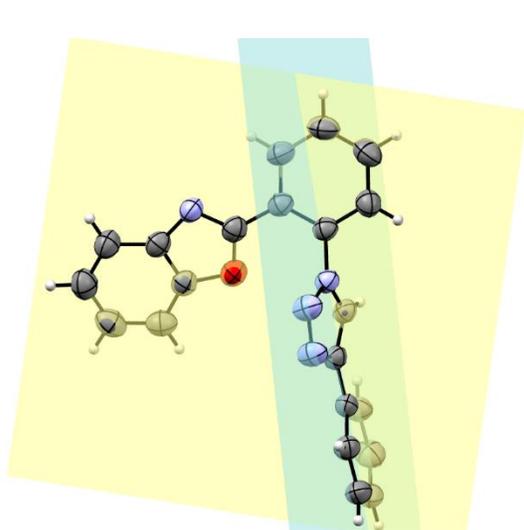


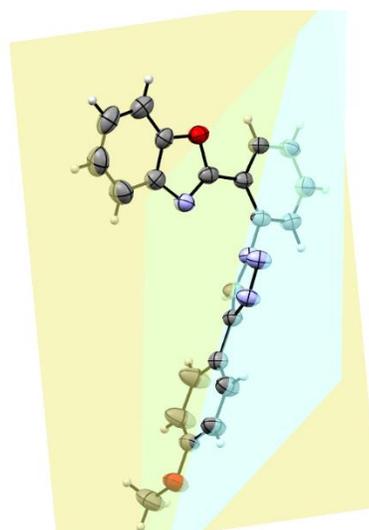
Figura 55. Estructura de rayos X de monocristal del compuesto **10c**.

Los compuestos **10a** y **10c** cristalizaron en un sistema triclínico, en un grupo espacial $P-1$ con dos moléculas en la celda unitaria, el compuesto **10b** cristalizó en un sistema monoclinico en un grupo espacial $C2/c$, obteniendo ocho moléculas en la celda unitaria. En las Tabla 17, 21 y 25 se resumen los datos cristalográficos para los compuestos **10a**, **10b** y **10c** respectivamente (Secciones 8.3, 8.4 y 8.5 de los Anexos) .

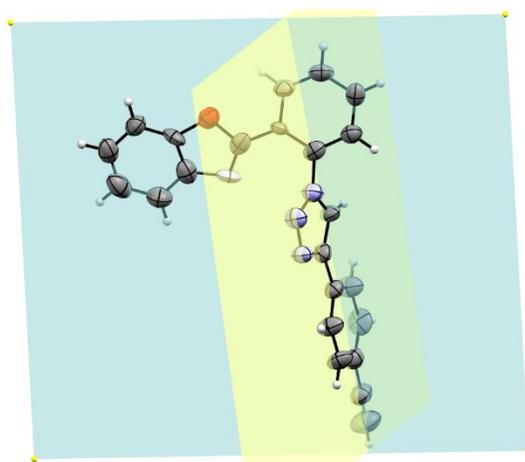
De acuerdo a las estructuras obtenidas mediante difracción de rayos-X de monocristal, se puede observar que no existe conjugación entre el 2-arylbenzoxazol y el anillo de triazol, ya que los ángulos formados por ambos sistemas son de 78.3° para **10a**, 75° para **10b** y 71.8° para **10c**, siendo estos mayores si se comparan con el ángulo interplanar del compuesto 1,4-difeniltriazol (**8a**) que es de 30° .



10a ángulo interplanar de 78.3°



10b ángulo interplanar de 75.0°



10c ángulo interplanar de 71.8°

Figura 56. Ángulos entre planos de **10a-c**.

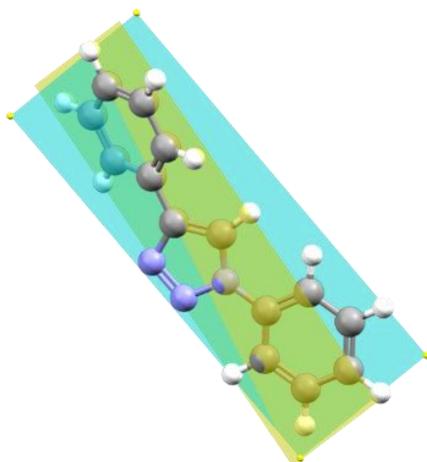


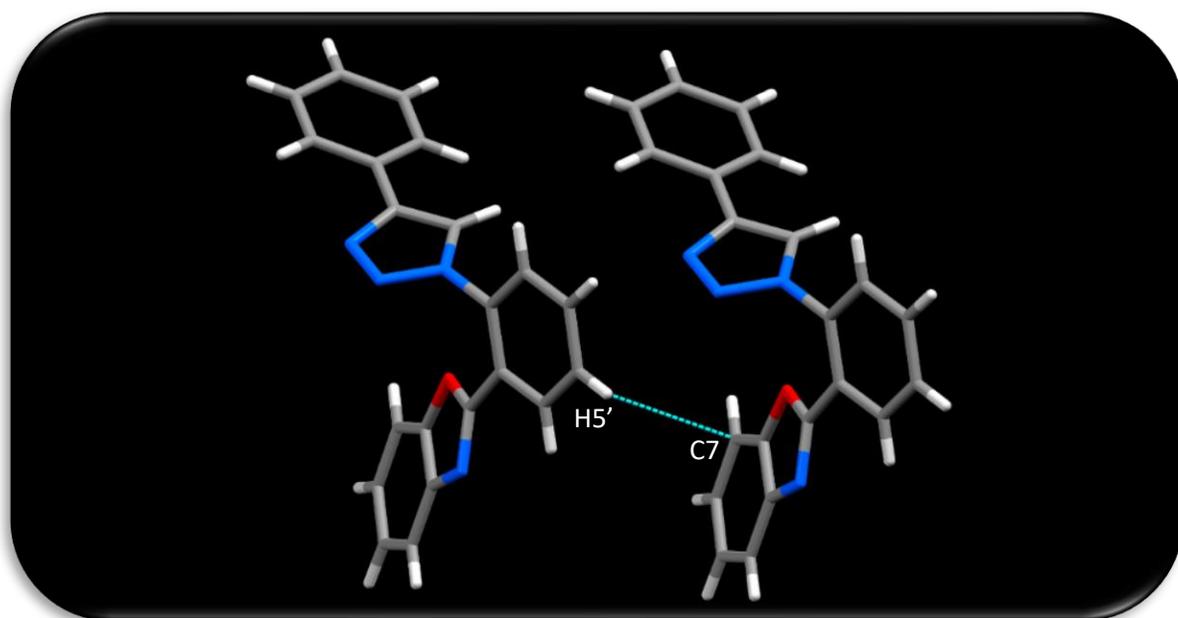
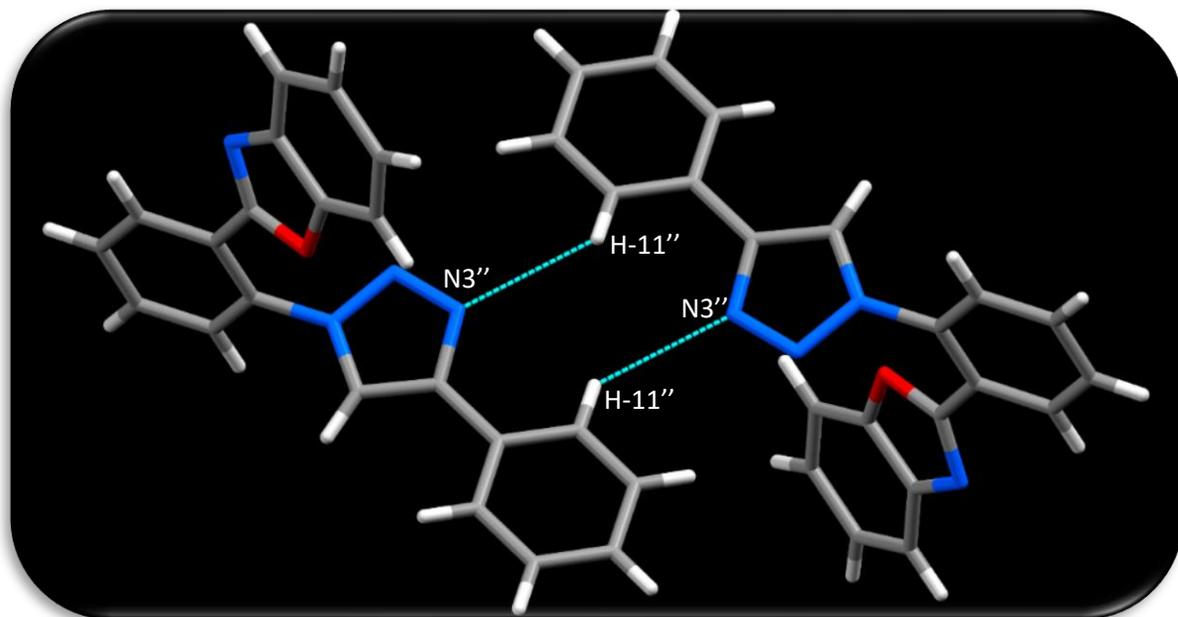
Figura 57. Ángulo interplanar (30°) del compuesto **8a** [18].

En la Tabla 9 se muestra la comparación de algunos ángulos diedros de los compuestos **10a-c**, observando que el efecto de los sustituyentes en el anillo aromático en C-9'' es poco significativo para la coplanaridad de la molécula.

Tabla 7. Ángulos diedrales para los compuestos **10a-c**.

	Compuesto 10a	Compuesto 10b	Compuesto 10c
Sustituyente C-9''	-H	-OCH ₃	-C≡CH
C1'-C2'-N1''-N2'' (°)	69.8	65.3	-64.7
N3''-C4''-C6''-C11'' (°)	18.0	14.8	-9.6
C3'-C2'-N1''-C5'' (°)	73.6	59.1	-57.8
C5''-C4''-C6''-C7'' (°)	17.7	13.9	11.4

Los compuestos muestran numerosas y diversas interacciones intermoleculares en el empaquetamiento cristalino, en el compuesto **10a** se observan interacciones no convencionales entre H(5') aromático y C(4) (C(5')- H(5')...C(7) (2.891 Å)), adicionalmente interacciones entre H(7'') aromático y N(3'') (C(11'')- H(11'')... N(3'') (2.745 Å)) e interacciones entre H-5 aromático y C-9'' (C(5)- H(5)...C(9'') (2.814 Å)) (Figura 58).



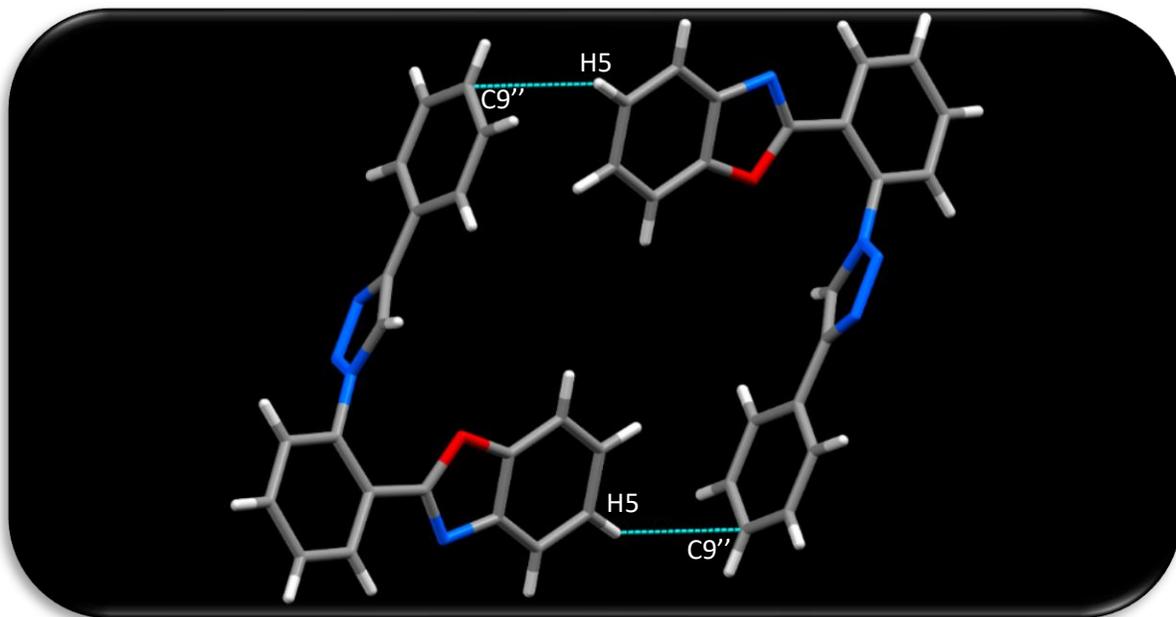
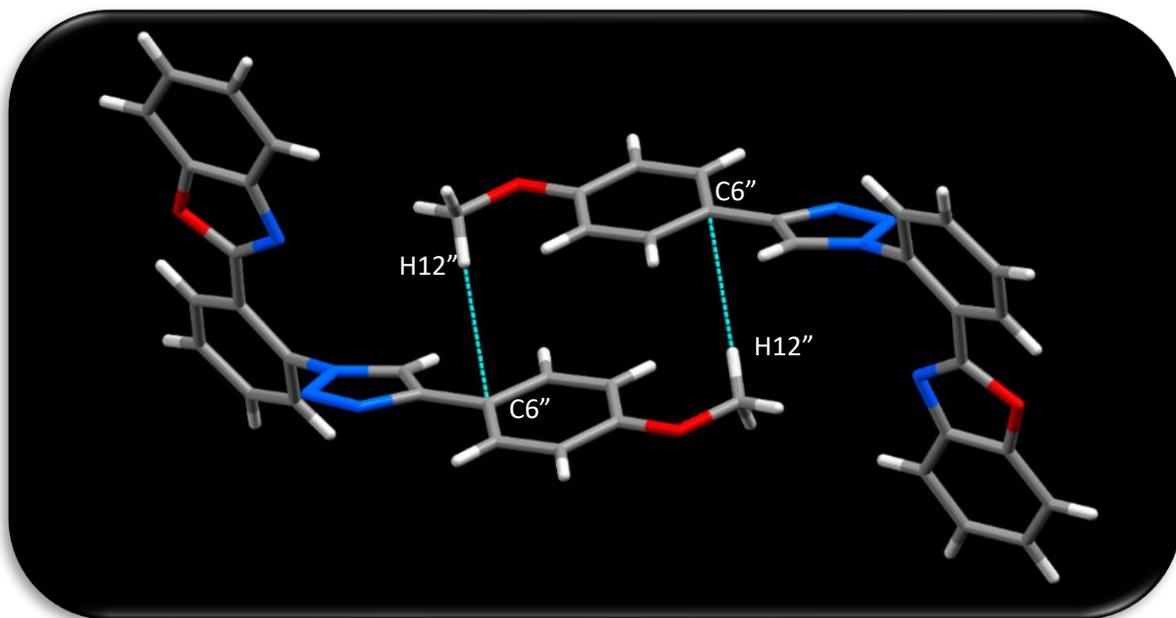


Figura 58. Interacciones intermoleculares seleccionadas del compuesto **10a**.

El compuesto **10b** muestra interacciones π - π entre C(2) \cdots C(3') (3.393(3) Å) (Figura 59), además se observan interacciones no convencionales entre H(4') \cdots O(1) (2.703 Å), H(12'') \cdots C(6'') (2.863 Å), H(5'') \cdots N(2'') (2.675 Å) estas interacciones generan un crecimiento de la estructura cristalina hacia el eje c y b.



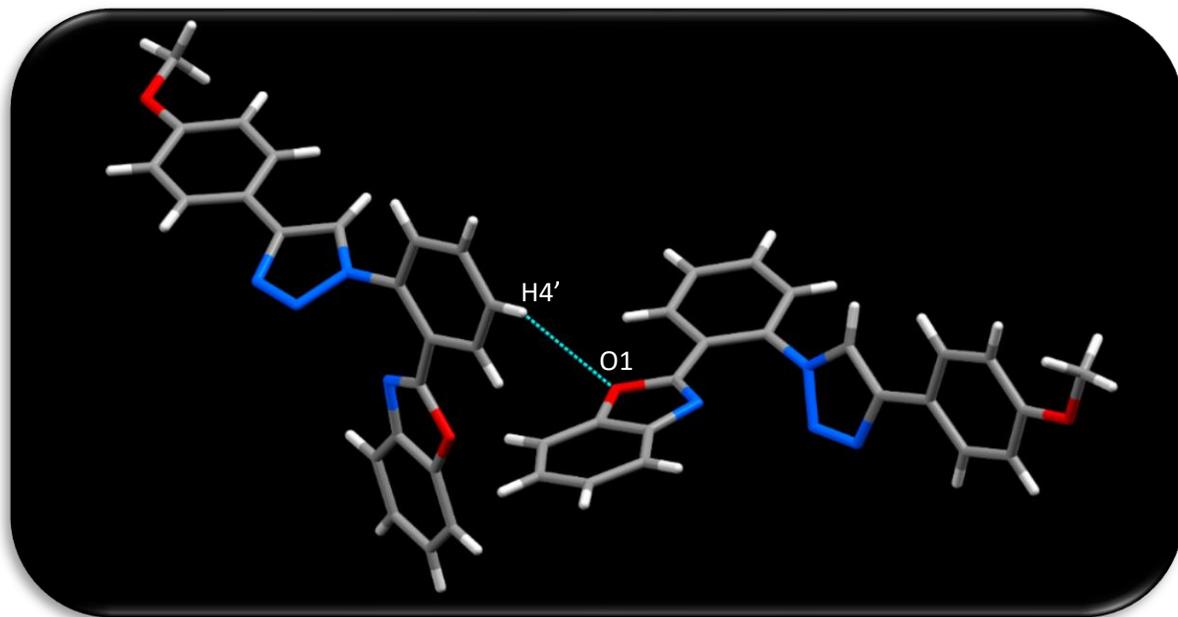
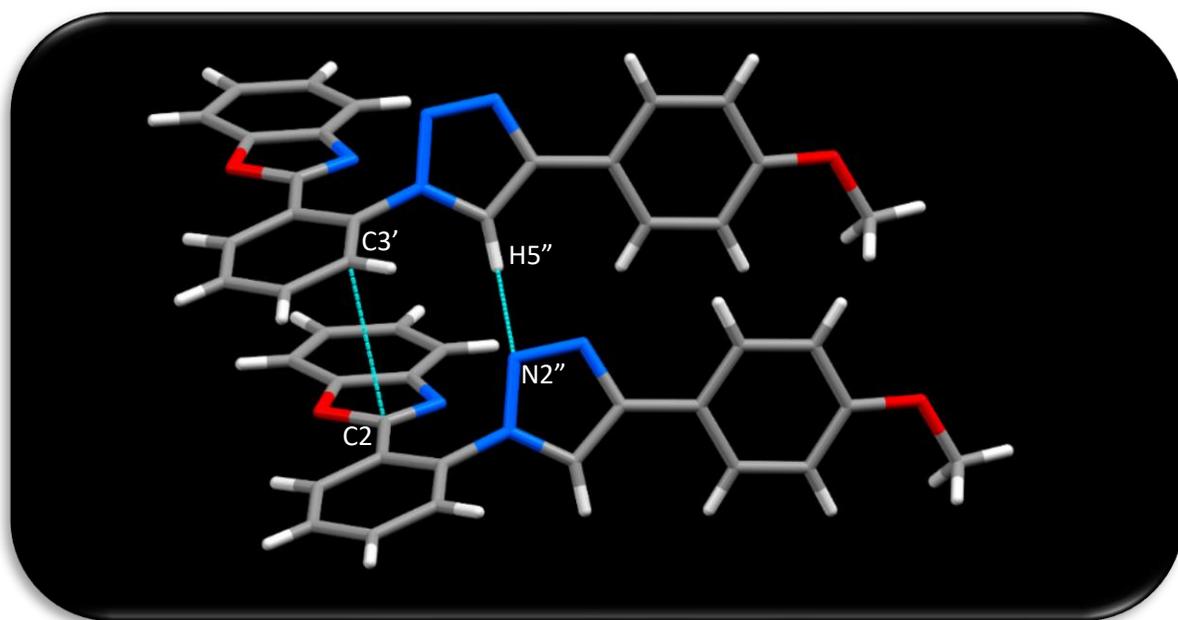
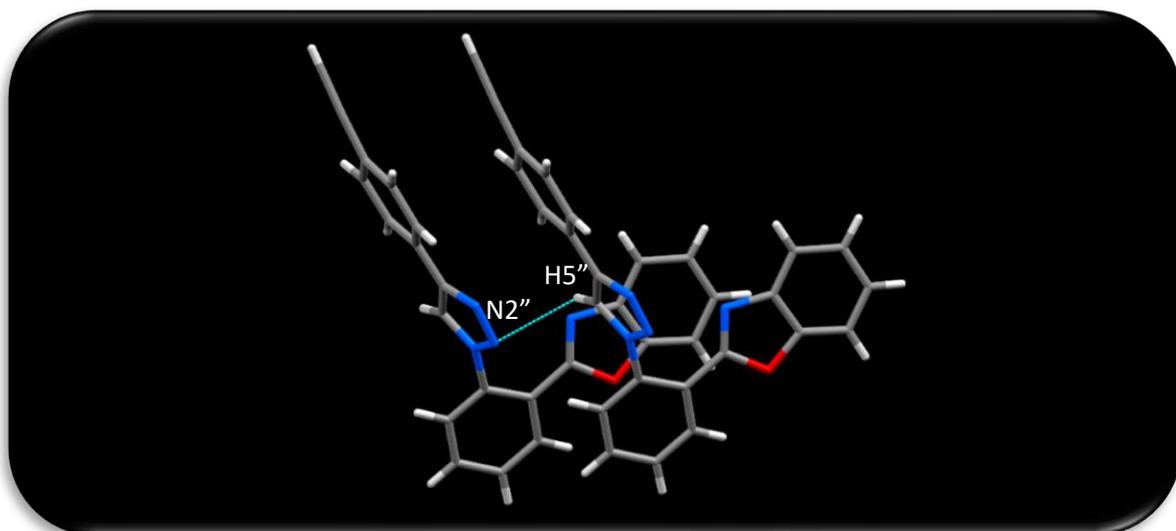
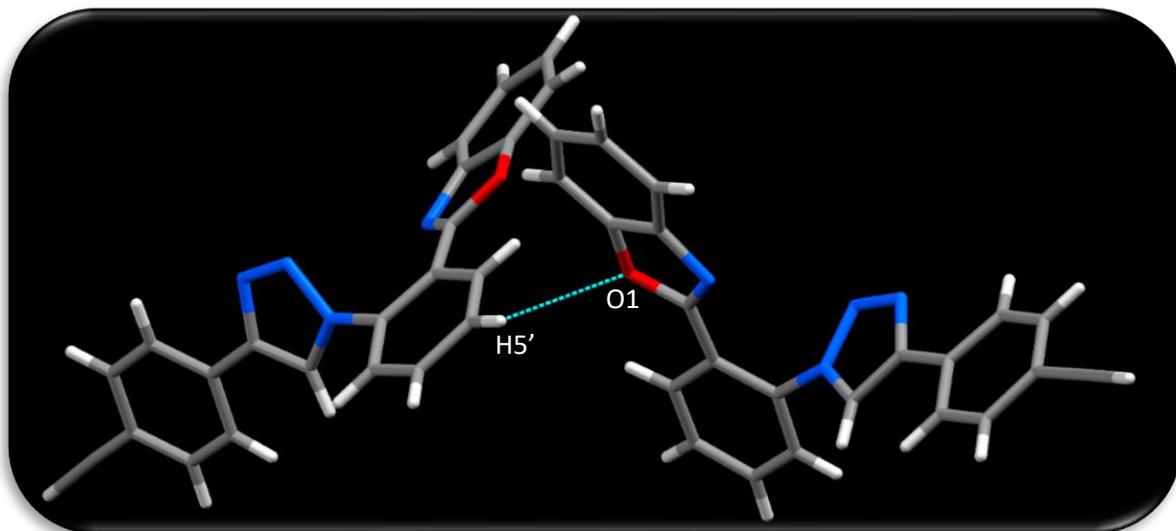


Figura 59. Interacciones intermoleculares seleccionadas del compuesto 10b.

El compuesto **10c** muestra interacciones similares al compuesto **10a** y **10b** siendo estas (C(10'')- H(10'') \cdots C(6) (2.827 Å)), (C(8'')- H(8'') \cdots C(9'') (2.847 Å)), (C(8'')- H(8'') \cdots C(8'') (2.775 Å)), (C(13'')- H(13'') \cdots N(3) (2.706 Å)) y (C(5')- H(5') \cdots O(1) (2.697 Å)) Figura 60.



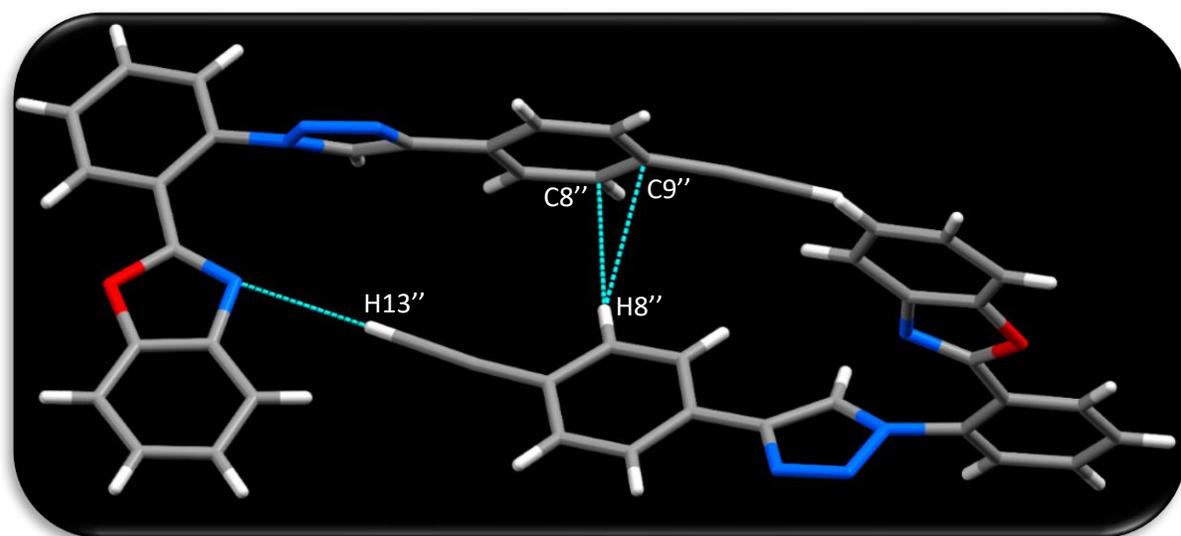


Figura 60. Interacciones intermoleculares seleccionadas del compuesto 10c.

4.5 Caracterización óptica de los compuestos sintetizados

La caracterización óptica de los compuestos **3a**, **8a** y **10a-c** se realizó mediante espectros de absorción y emisión utilizando como disolvente CHCl_3 .

En las Figuras 61-65 se muestran los espectros de absorción y emisión para cada compuesto, en donde se observa que emiten en el rango de 256-298 nm. Dichas bandas se atribuyen a transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$ del sistema conjugado.

En los espectros de absorción se puede observar que al sustituir el grupo amino del benzoxazol por un grupo triazol, hay un desplazamiento hipsocrómico debido a la reducción de la donación de densidad electrónica, así como a la pérdida de la conjugación como se puede observar a través de las estructuras de rayos-X. Además, se observa que al introducir un grupo 4-aryltriazol en el sistema, los coeficientes de extinción molar se incrementan de forma importante (ver Tabla 8).

Los espectros de emisión muestran sus máximos en la región que va de los 385-444 nm del espectro electromagnético lo que indica que estos compuestos emiten en la región del azul. La disminución de los rendimientos cuánticos de emisión para los compuestos **10a-c** en comparación con **3a** se debe a que existen otros mecanismos de relajación no radiactivos debido al incremento en la movilidad molecular, propiedad que no se observa en el compuesto **3a** ya que en este compuesto existe un puente de hidrógeno intramolecular que impide la libre rotación del anillo de fenilo.

Por otra parte, a través de los espectros de absorción se puede determinar la diferencia de energía entre los orbitales frontera ($E_g \text{ opt}$), cuyos valores están entre 3.97-3.20 eV, lo que indica que este tipo de compuestos se encuentran en el rango que corresponde a los semiconductores orgánicos.

También se realizó la medición óptica para el compuesto **8a**, como referente de una estructura más pequeña que contiene un anillo de triazol observando que tanto el coeficiente de extinción molar en el espectro de absorción, así como el rendimiento cuántico se ven disminuidos, lo que se resalta la importancia de incluir el anillo de benzoxazol en el sistema.

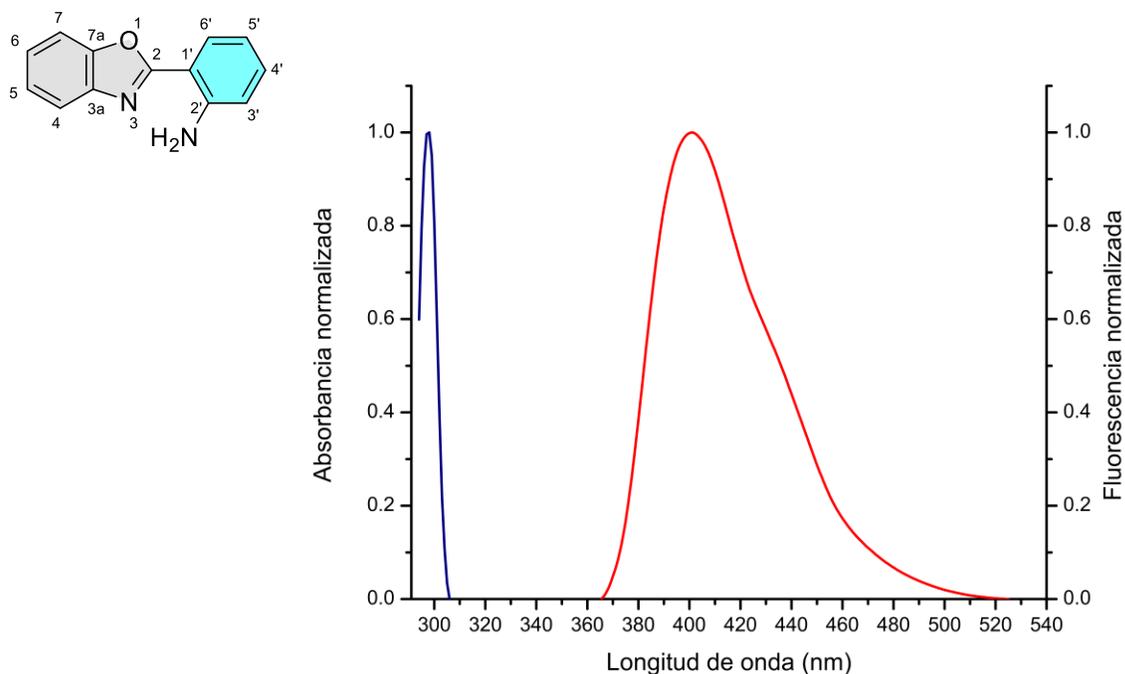


Figura 61. Espectro de absorción (línea azul) y emisión (línea roja) normalizados del compuesto **3a**.

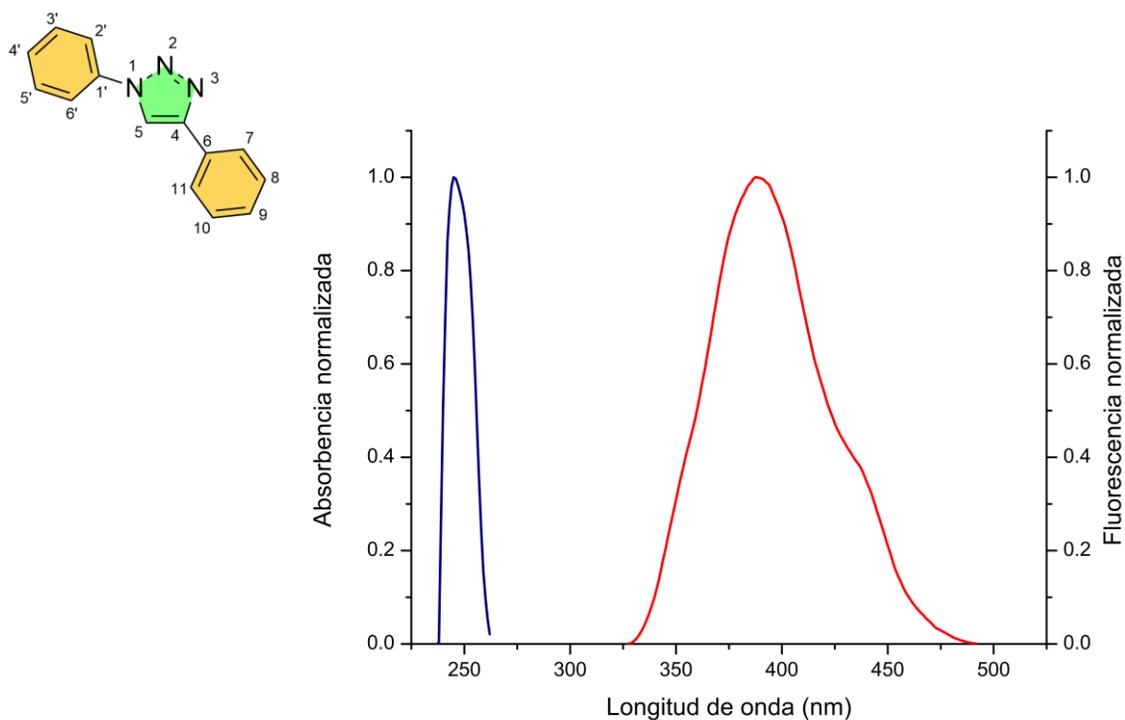


Figura 62. Espectro de absorción (línea azul) y emisión (línea roja) normalizados del compuesto **8a**.

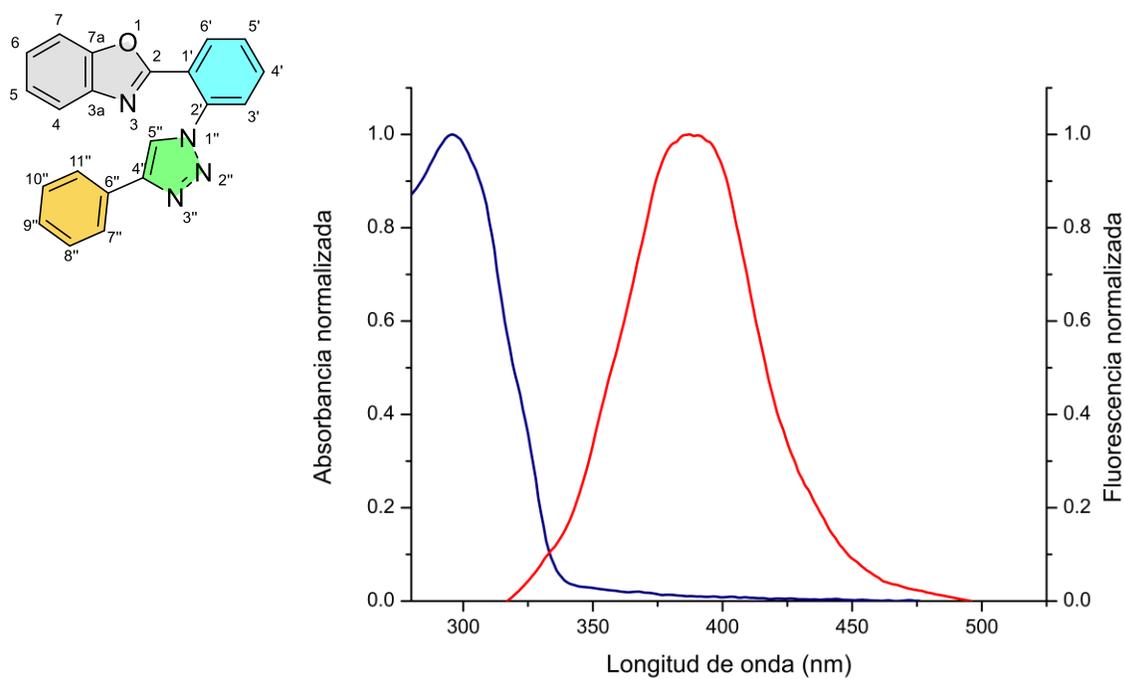


Figura 63. Espectro de absorción (línea azul) y emisión (línea roja) normalizados del compuesto **10a**.

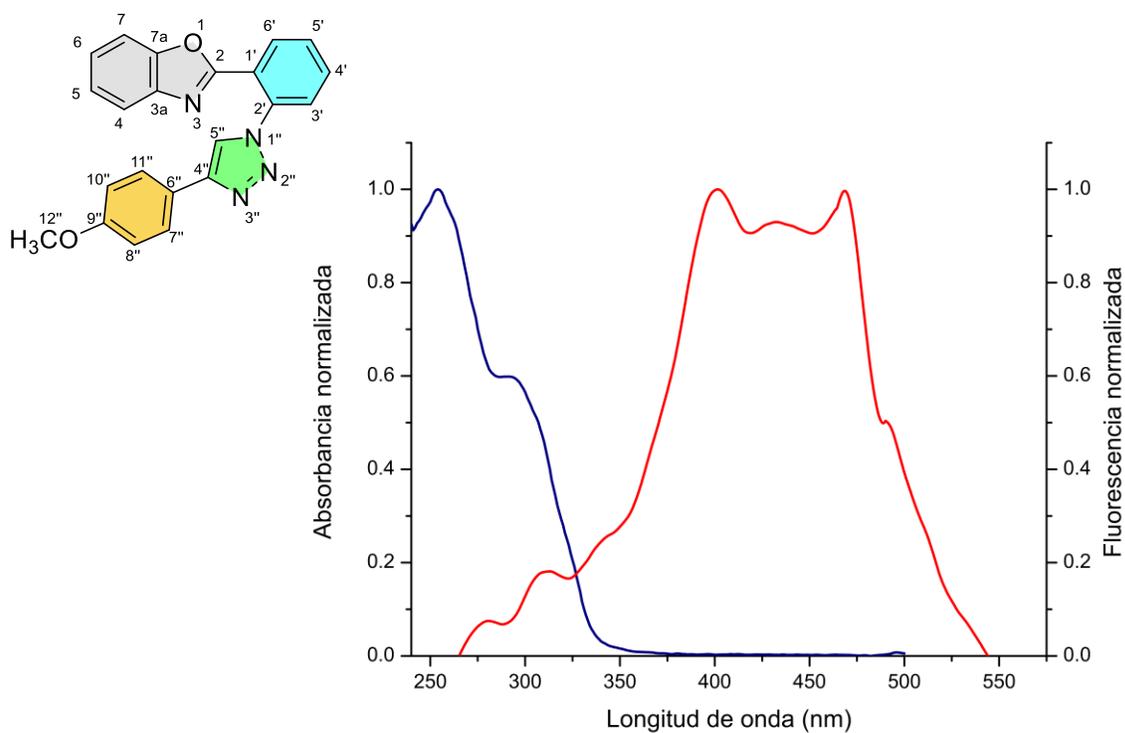


Figura 64. Espectro de absorción (línea azul) y emisión (línea roja) normalizados del compuesto **10b**.

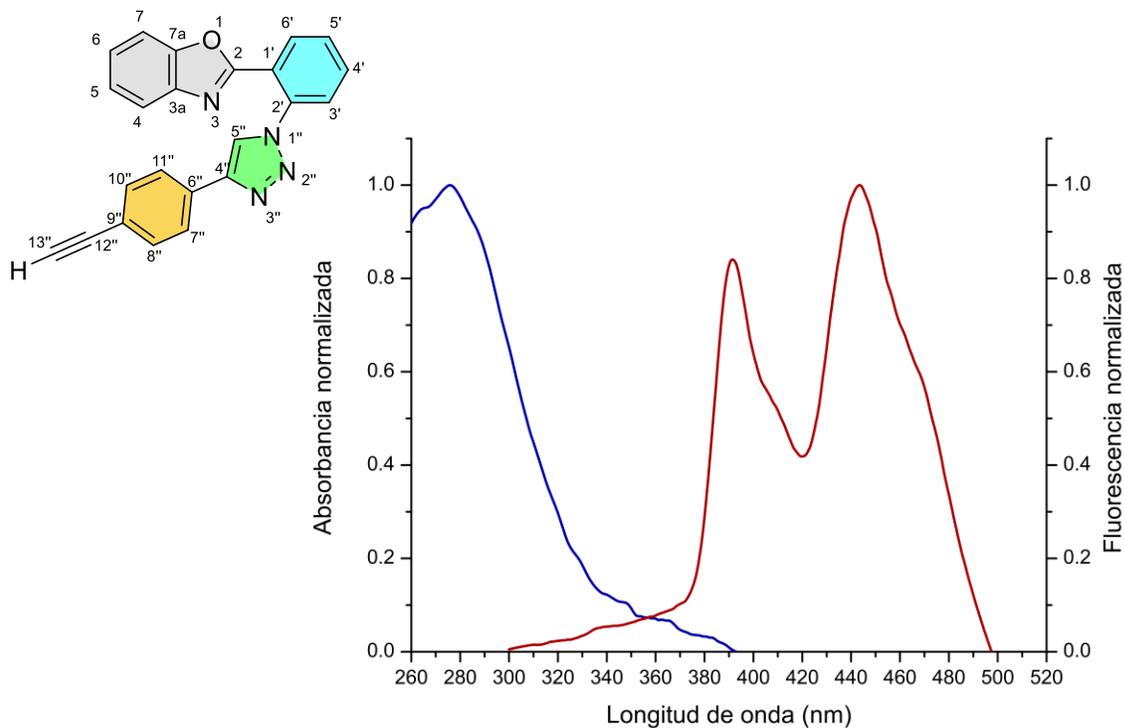


Figura 65. Espectro de absorción (línea azul) y emisión (línea roja) normalizados del compuesto **10c**.

Tabla 8. Propiedades ópticas de los compuestos **3a**, **8a**, **10a**, **10b** y **10c**.

Compuesto	UV λ_{\max} (nm)	Em λ_{\max} (nm)	ϵ (L/mol*cm)	Desplazamiento de Stock (cm ⁻¹)	ΦF^* (%)	Gap ** óptico
3a	298	401.13	13612	8627.47	89.30	3.20
8a	294	385.63	7400.1	7852.19	2.78	3.65
10a	296	392.87	21155	8330.07	1.76	3.66
10b	256	402.38	29131	14210.37	0.18	3.97
10c	277	444.35	31537	13596.30	0.40	3.73

* Tomando Antraceno como estándar en Etanol

** Gap Ópt. = $1242/\lambda_{onset}$

5. Conclusiones

1.- En el presente trabajo se desarrolló una metodología para la síntesis regioselectiva de triazoles en fase homogénea utilizando el complejo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ en reacciones de tipo click bajo irradiación con microondas con tiempos cortos de reacción obteniendo rendimientos químicos de moderados a buenos (86-36%).

2.- Se observó la importancia de utilizar ligantes de tipo PPh_3 , ya que éste estabiliza al $\text{Cu}(\text{I})$ e incrementan la solubilidad del catalizador en disolventes orgánicos.

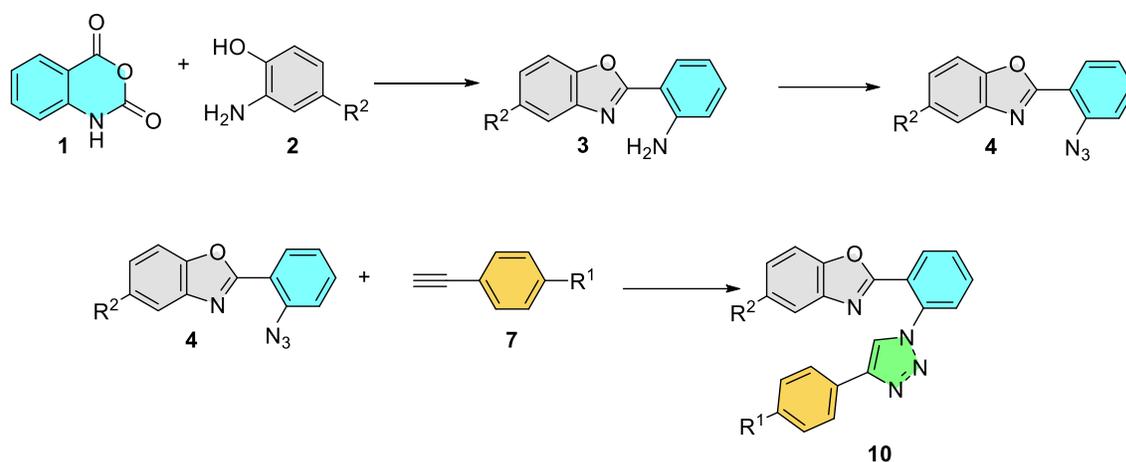
3.- Se estableció una metodología para la síntesis de azidobenzoxazoles mediante la reacción tipo Sandmeyer, observando que, a diferencia de los métodos tradicionales en donde la reacción se lleva a cabo a baja temperatura (obteniendo bajos rendimientos), en este caso requirió calentamiento a $55\text{ }^\circ\text{C}$ para que la reacción procediera con excelentes rendimientos químicos, debido a que bajo estas condiciones la sal de diazonio logra disolverse en su totalidad.

4.- Todos los compuestos se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas tales como, RMN de ^1H y ^{13}C y para los compuestos **4a-b** y **10a-c** mediante difracción de rayos-X de monocristal.

5.- El catalizador de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ bajo las condiciones homogéneas establecidas, al igual que de otras especies de $\text{Cu}(\text{I})$ utilizadas para la formación de triazoles, permite la formación de forma regioselectiva de solo una unidad de triazol-1,4-disustituida en dietinilbenceno, a pesar de utilizar un exceso de la azida orgánica, debido a la reducción de densidad electrónica, así como la conjugación en la estructura del compuesto por la formación del 1,2,3-triazol.

6.- A través de difracción de rayos-X de monocristal se pudo complementar la caracterización estructural de los compuestos sintetizados, además que muestran que los compuestos no presentan conjugación entre el anillo de triazol y el benzoxazol.

7.- Todos los derivados de triazol sintetizados mostraron desplazamientos hipsocrómicos en el espectro de UV, además de presentar rendimientos cuánticos bajos debido a la pérdida de conjugación entre los anillos y a la movilidad molecular que presentan.



Esquema 15. Ruta de síntesis de los compuestos 10a-10d.

8.-Finalmente, como se observa en la Figura 66 los compuestos 10c y 10d se presentan como precursores prometedores para la síntesis de nuevos compuestos con posibles aplicaciones importantes.

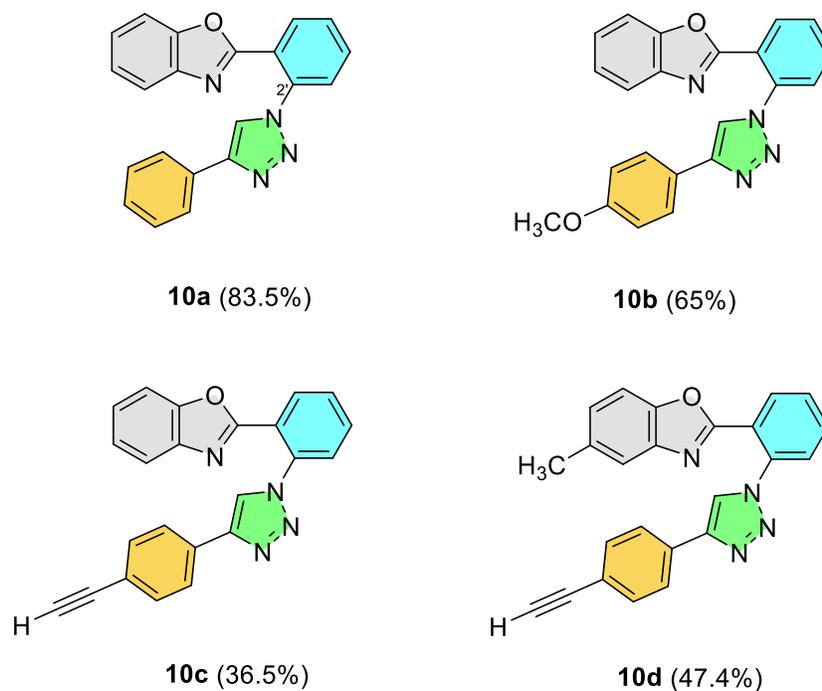


Figura 66. 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos sintetizados.

6. Parte Experimental

Las materias primas se adquirieron de Sigma-Aldrich. Los disolventes empleados en las reacciones se purificaron mediante destilación, excepto los empleados en los estudios ópticos los cuales fueron grado HPLC.

El avance de reacción se determinó por medio de cromatografía en capa fina con cromatoplasmas comerciales de gel de sílice 60 F₂₅₄, espesor 0.2 mm utilizando como revelador una lámpara de UV.

La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía en columna utilizando columnas empacadas con gel de sílice Fluka 200-300 Mesh ASTM.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear fueron obtenidos en el espectrómetro Bruker Ascend 400 MHz utilizando CDCl₃ o DMSO-*d*₆ como disolventes. Los valores de desplazamiento químico (δ) se presentan en partes por millón y son relativas a (CH₃)₄Si para ¹H y ¹³C{¹H}, las constantes de acoplamiento se describen en Hz. Para indicar la multiplicidad se utilizaron las abreviaturas: *s*, para una señal simple; *d*, para una señal doble, *t*, para una señal triple, *dd*, para una señal doble de dobles; *m*, para una señales múltiples; *a*, para señales anchas, o diferentes combinaciones de las anteriores.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo BÜCHI melting point B-540 digital en tubos capilares abiertos y se reportan sin corrección.

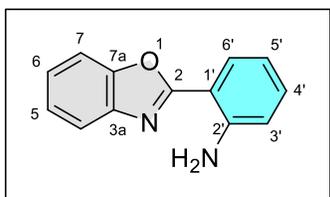
Las estructuras de rayos-X se determinaron utilizando un difractómetro Gemini de Agilent, con lámpara de Mo, con detector Atlas.

Los espectros de Ultravioleta Visible se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer XLS. Los espectros de emisión se obtuvieron a una absorbancia de 0.05 en un espectrofluorómetro Perkin Elmer LS55. Las muestras fueron analizadas en cubetas de cuarzo de 1 cm de ancho, utilizando CH₂Cl₂ HPLC como disolvente.

6.1 Procedimiento general para la síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol

En un matraz balón de 250 mL provisto de una barra magnética se colocó 1 equivalente de anhídrido isatoico (**1**) seguido de 1.2 equivalentes de los correspondientes *o*-aminofenol (**2a-b**) disueltos en 50 mL de xileno, en atmósfera de nitrógeno, posteriormente fueron adicionados 0.2 equivalentes de ZnCl₂ en dietiléter. La mezcla resultante se dejó bajo reflujo por 24 h. Al término de la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida de 300-40 psi a 85 °C. El sólido resultante se disolvió en AcOEt (20 mL), se lavó con solución de NaCl al 10% (3 x 20 mL), se separó la fase orgánica y se agregó Na₂SO₄ anhidro para eliminar cualquier remanente de agua en la fase orgánica, se filtró y se evaporó a presión reducida en el rotavapor. El sólido obtenido se disolvió en DMC (5 mL) y se agregaron 4 g de silica gel para impregnar el compuesto en sílice. La purificación del compuesto se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de silica-gel (diámetro de columna 4 cm, 15 cm de altura de fase estacionaria). El empacado se realizó en seco y después de agregar el compuesto impregnado se eluyó con una mezcla de Hex:AcOEt 97:3 (1500 mL), la separación se siguió mediante cromatografía en capa fina utilizando una mezcla de Hex:AcOEt 95:5 como eluyente. Se colectaron viales en fracciones de 15 mL, separando el compuesto puro obtenido y se evaporó el disolvente a presión reducida en el rotavapor.

6.1.1 Síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol (3a)

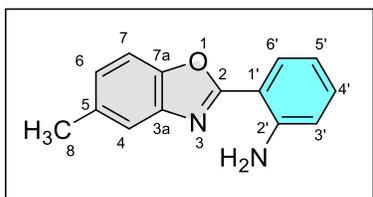


La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, colocando 1000 mg (6.13 mmol) de anhídrido isatoico (**1**), 803 mg (7.36 mmol) de *o*-aminofenol (**2a**), ZnCl₂ 1M disuelto en dietiléter 0.82 mL (0.8263 mmol). obteniendo 742 mg (56%) con punto de fusión de 110.2-112.8 °C.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ ppm: 8.11 (*dd*, 1H, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.5 Hz, H-6') 7.76 (*m*, 1H, H-4), 7.62-7.58 (*m*, 1H, H-7), 7.38-7.35 (*m*, 2H, H-5 y H-6), 7.31 (*m*, 1H, H-4') 6.83 (*m*, 2H, H-3' y H-5'), 6.21 (*a*, 1H, -NH₂).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C) δ ppm: en 163.1 (C-2), 149.2 (C-7a), 147.9 (C-2'), 141.9 (C-3a), 132.4 (C-4'), 128.7 (C-6'), en 124.7 (C-5), 124.3 (C-6), 119.4 (C-4), 116.8 (C-5'), 116.3 (C-3'), 110.3 (C-7), 108.7 (C-1').

6.1.2 Síntesis de 2-(2'-aminofenil)-5-metilbenzoxazol (3b)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general, colocando 1000 mg (5.64 mmol) de anhídrido isatoico (**1**), 739 mg (6.77 mmol) de 2-amino-4-metilfenol (**2b**), ZnCl_2 1M disuelto en dietiléter 0.82 mL (0.8263 mmol) obteniendo 607 mg (48%) punto de fusión de 128.2-131.4 °C.

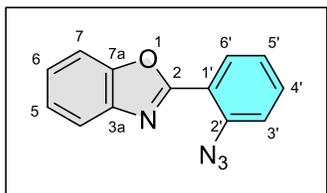
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ ppm: 8.08 (*m*, 1H, H-6'), 7.53 (*s*, 1H, H-4), 7.46 (*d*, $J = 8.2$ Hz, H-7), 7.34 (*m*, 1H, H-4'), 7.16 (*d*, $J = 8.2$ Hz, H-6), 6.86-6.77 (*m*, 2H, H-5', H-3'), 6.21 (*a*, 2H, $-\text{NH}_2$) 2.51 (*s*, 3H, H-8)

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C) δ ppm: 163.2 (C-2), 147.8 (C-7), 147.4 (C-3a), 142.0 (C-2), 134.0 (C-4'), 132.2 (C-6'), 128.6 (C-5), 125.7 (C-6), 119.3 (C-5'), 116.7 (C-4), 116.2 (C-3), 109.6 (C-7), 108 (C-1'), 21.5 (C-8),

6.2 Procedimiento general para la síntesis de 2-(2'-azidofenil)benzoxazol

En un matraz balón de 250 mL provisto de una barra magnética, en baño de agua a una temperatura de 55 °C se colocó 1 equivalente de 2'-(2-aminofenil)benzoxazol disuelto en 20 mL de solución de HCl 10% (v/v), el cual se dejó en agitación por 20 min, posteriormente se adicionaron 1.5 equivalentes de NaNO₂ disueltos en 5 mL de agua, la adición se realizó por goteo con una pipeta Pasteur, la solución se mantuvo en agitación por 45 min. Transcurrido el tiempo se adicionó 1.5 equivalentes de NaN₃ disuelto en 5 mL de agua mediante goteo. La mezcla resultante se agitó a 55 °C por 2 h. Transcurrido el tiempo de reacción se adicionó 20 mL de AcOEt, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NH₄Cl (3 x 20 mL), se separó la fase orgánica y se agregó Na₂SO₄ anhidro para eliminar cualquier remanente de agua en la fase orgánica, se filtró y se evaporó a presión reducida en el rotavapor obteniendo un sólido cristalino anaranjado.

6.2.1 Síntesis de 2-(2'-azidofenil)benzoxazol (4a)

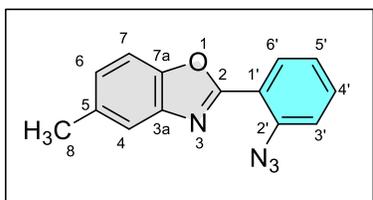


La reacción se llevó a cabo siguiendo la metodología general, colocando 500 mg (2.37 mmol) de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol (**3a**), 246 mg (3.57 mmol) de nitrito de sodio, 232 mg (3.57 mmol) de azida de sodio obteniendo 562 mg (97.8%) como un sólido naranja con un punto de fusión 119.4-120.3 °C.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ ppm: 8.16 (*dd*, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, H-6'), 7.90-7.83 (*m*, 1H, H-4), 7.63-7.57 (*m*; 1H, H-7), 7.60-7.51 (*m*, 1H, H-4'), 7.37 (*m*, 1H, H-5 y H-6), 7.34 (*m*, 1H, H-3'), 7.27 (*m*, 1H, H-5').

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C) δ ppm: 160.3 (C-2), 150.3 (C-3a), 141.8 (C-7a), 139.2 (C-2'), 132.4 (C-4'), 131.4 (C-6'), 125.5 (C-5), 124.8 (C-6), 124.6 (C-5'), 120.4 (C-4), 119.7 (C-3'), 118.6 (C-1'), 110.6 (C-7).

6.2.2 Síntesis de 2-(2'-azidofenil)-5-metilbenzoxazol (4b)

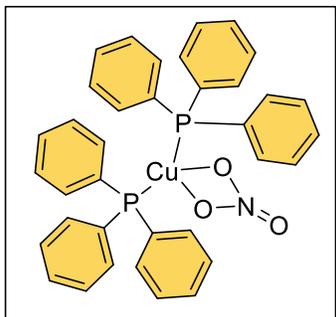


La reacción se llevó a cabo siguiendo la metodología general, colocando 250 mg (1.11 mmol) de 2-(2'-aminofenil)-5-metoxibenzoxazol (**3b**), 115 mg (1.67 mmol) de nitrito de sodio, 109 mg (1.67 mmol) de azida de sodio, obteniendo 275 mg (96.5%) como un sólido café con un punto de fusión 95.2-98.5 °C.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ ppm: 8.10 (*dd*, 1H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.5 Hz, H-6'), 7.69 (*m*, 1H, H-4'), 7.67 (*m*, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-6), 7.63 (*s*, 1H, H-4), 7.55 (*d*, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-3'), 7.39 (*t*, 1H, *J* = 7.6 Hz, H-5'), 7.27 (*d*, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-7), 2.46 (*s*, 3H, H-8).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C) δ ppm: 160.7 (C-2), 148.3 (C-7a), 141.9 (C-3a), 138.9 (C-2'), 134.8 (C-5), 131.6 (C-4'), 127.2 (C-7), 125.9 (C-5'), 121.3 (C-3), 120.2 (C-4), 118.6 (C-1'), 110.9 (C-6), 21.4 (C-8).

6.3 Procedimiento general para la síntesis de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$

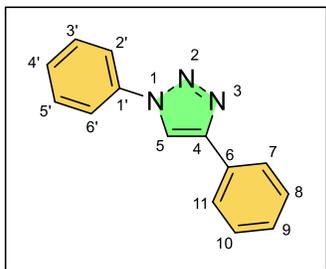


En un matraz balón provisto de una barra magnética, un refrigerante y una parrilla de calentamiento, se adiciono 100 mL de MeOH calentando a 68 °C, se añadió 6000 mg (22.4 mmol) de trifenilfosfina, hasta la disolución de la PPh₃, posteriormente se agregó 1270 mg (5.27 mmol) de nitrato de cobre(II) trihidratado, en porciones, se deja en agitación por 10 min. La reacción se deja en agitación hasta alcanzar temperatura ambiente. Posteriormente se filtró a vacío, realizando lavados con MeOH frio. Obteniendo un sólido blanco con un rendimiento del 56%.

6.4 Procedimiento general para la síntesis de 1,2,3-triazol-1,4-disustituido.

En un tubo de microondas provisto de una barra magnética se colocó 1 equivalente de alquino terminal (**7a-c**) seguido de 1 equivalente de azida (**3a-b**), utilizando como catalizador 10% mol de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$, 2.5 equivalentes de trietilamina utilizando 1 mL de 1,2-dicloroetano como disolvente. La reacción se llevó a cabo mediante irradiación en microondas a 100 watts y 80 °C, por 10 minutos. El contenido del tubo se trasvaso a un matraz balón de 250 mL para evaporar el disolvente, se añadió 10 mL de DMC y 1.0 g de silica-gel para impregnar el compuesto en silica. La purificación del compuesto se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de silica-gel (diámetro de columna 3cm, 12 cm de altura de fase estacionaria). El empaçado se realizó en seco y después de agregar el compuesto impregnado se eluyó con 200 mL de Hexano, y 500 mL Hex:AcOEt 8:2, la separación se siguió mediante cromatografía de placa fina utilizando una mezcla de Hex:AcOEt 8:2 como eluyente. Se colectaron viales en fracciones de 20 mL, separando el compuesto puro obtenido y se evaporó el disolvente a presión reducida en rotavapor.

6.4.1 Síntesis de 1,4-difenil-1,2,3-triazol (8a)

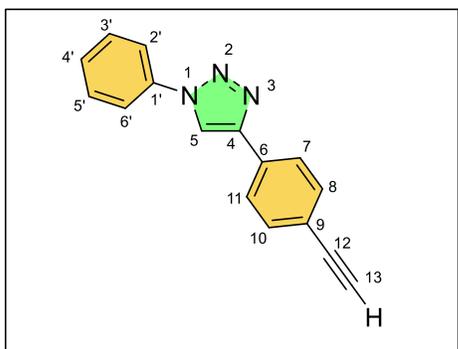


De acuerdo con el procedimiento general se colocaron 100 mg (0.84 mmol) de fenilazida (**6**), 86 mg (0.84 mmol) de fenilacetileno (**7a**), 0.3 mL (2.10 mmol) de trietilamina, 55 mg (0.0084 mmol) de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$, obteniendo 182 mg (98%) de un sólido naranja con un punto de fusión 174-179 °C.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ ppm: 8.22 (s, 1H, H-5), 7.94 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-7 y H-11), 7.83 (d, 2H $J = 7.8$ Hz, H-8 y H-10), 7.58 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-2' y H-6'), 7.49 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-9, H-3', H-5'), 7.40 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-4').

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C) δ ppm: 148.5 (C-4), 137 (C-1'), 129.8 (C-2' y C-6'), 128.9 (C-9, C-3' y C-5'), 128.8 (C-6), 128.5 (C-4'), 125.9 (C-7 y C-11), 120.6 (C-8 y C-10), 117.6 (C-5).

6.4.2 Síntesis de 4-(9-etinilfenil)-1-fenil-1,2,3-triazol (8b)

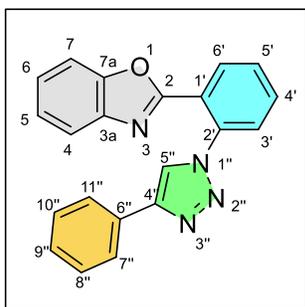


De acuerdo con el procedimiento general se colocaron 50 mg (0.42 mmol) de fenilazida (**6**), 53 mg (0.42 mmol) de 1,4-dietinilbenceno (**7c**), 0.15 mL (1.05 mmol) de trietilamina, 27 mg (0.042 mmol) de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$, obteniendo 63 mg (61%) de un sólido rojo con un punto de fusión 162.1-166-5 °C.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ ppm: 8.22 (s, 1H, H-5), 7.88 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H-7 y H-11), 7.78 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H-3' y H-5'), 7.60 (m, 2H, H-8 y H-10), 7.56 (m, 2H, H-2' y H-6'), 7.47 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-4'), 3.15 (s, 1H, H-13).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C) δ ppm: 147.7 (C-4), 136.9 (C-1'), 132.7 (C-8 y C-10), 130.5 (C-6), 129.9 (C-2' y C-6'), 128.9 (C-4'). 125.7 (C-7 y C-11), 122.2 (C-9), 120.6 (C-3' y C-5'), 118.2 (C-5), 83.4 (C-12), 78.1 (C-13).

6.4.3 2-(2'-(4''-fenil-1,2,3-triazol)-1-fenil)benzoxazol (10a)

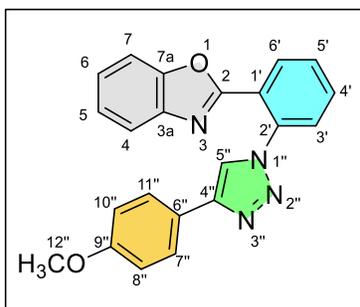


De acuerdo con el procedimiento general se colocaron 100 mg (0.42 mmol) de 2-(2'-azidofenil)benzoxazol (**4a**), 43 mg (0.42 mmol) de fenilacetileno (**7a**), 0.15 mL (1.05 mmol) de trietilamina, 27 mg (0.042 mmol) de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$, obteniendo 120 mg (83.5%) de un sólido amarillo con un punto de fusión 192.6-193.2 °C.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ ppm: 8.39 (*dd*, 1H, $J = 5.9$, $J = 3.5$ Hz, H-6'), 8.10 (*s*, 1H, H-5''), 7.92 (*d*, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-7'' y H-11''), 7.74-7.71 (*m*, 2H, H-4' y H-5'), 7.70-7.66 (*m*, 2H, H-4 y H-3'), 7.47 (*t*, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-8'' y H-10''), 7.37-7.34 (*m*, 2H, H-7 y H-9''), 7.32-7.28 (*m*, 2H, H-5 y H-6).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C) δ ppm: 159.6 (C-2), 158.6 (C-7a), 147.6 (C-4''), 141.4 (C-3a), 135.7 (C-2'), 132.0 (C-4'), 131.1 (C-6'), 130.5 (C-6''), 130.4 (C-5'), 128.9 (C-7'' y C-11''), 128.2 (C-9''). 128.0 (C-3'), 125.9 (C-8'' y C-10''), 125.7 (C-6), 124.7 (C-5), 123.8 (C-1'), 122.2 (C-5''), 120.5 (C-4), 110.7 (C-7).

6.4.4 2(2'-(4''-(p-metoxifenil)-1,2,3-triazolil)fenil)benzoxazol (10b)

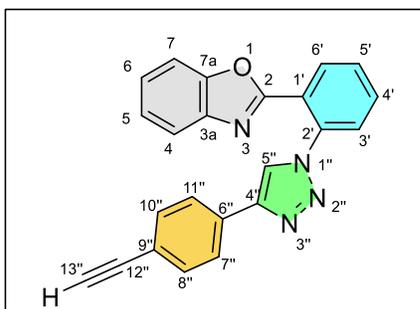


De acuerdo con el procedimiento general se colocaron 100 mg (0.42 mmol) de 2-(2'-azidofenil)benzoxazol (**4a**), 50 mg (0.42 mmol) de 4-metoxifenilacetileno (**7b**), 0.15 mL (1.05 mmol) de trietilamina, 27 mg (0.042 mmol) de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$, obteniendo 97 mg (65%) de un sólido amarillo con un punto de fusión 180.2-184.5 °C.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25° C) δ ppm: 8.38-8.34 (*m*, 1H, H-6'), 7.97 (*s*, 1H, H-5''), 7.82 (*d*, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-8'' y H-10''), 7.72-7.69 (*m*, 2H, H-4' y H-5'), 7.70-7.68 (*m*, 1H, H-4), 7.67-7.65 (*m*; 1H, H-3'), 7.35-7.31 (*m*, 1H, H-7), 7.30-7.28 (*m*, 2H, H-5 y H-6), 6.98 (*d*, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-7'' y H-11''), 3.85 (*s*, 1H, H-12).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C) δ ppm: 159.7 (C-9''), 159.8 (C-2), 150.7 (C-7a), 147.5 (C-6''), 141.4 (C-3a), 135.8 (C-2'), 132.0 (C-4'), 131.2 (C-6'), 130.3 (C-5'), 127.9 (C-3'), 127.2 (C-8'' y C-10''), 125.8 (C-6), 124.7 (C-5), 123.9 (C-1'), 123.2 (C-4''), 121.4 (C-5''), 120.5 (C-4), 114.3 (C-7'' y C-11''), 110.8 (C-7), 55.3 (C-12'').

6.4.5 2-(2'-(4''-(*p*-etinilfenil)-1,2,3-triazol)fenil)benzoxazol (10c)

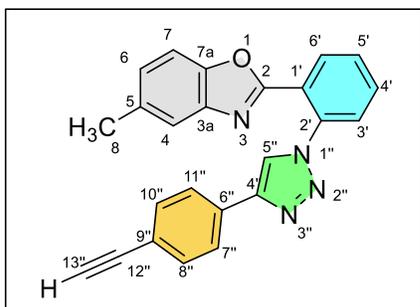


De acuerdo con el procedimiento general se colocaron 100 mg (0.42 mmol) de 2-(2'-azidofenil)benzoxazol (**4a**), 50 mg (0.42 mmol) de 1,4-dietinilbenceno (**7c**), 0.15 mL (1.05 mmol) de trietilamina, 27 mg (0.042 mmol) de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$, obteniendo 55 mg (36.5%) de un sólido amarillo con un punto de fusión 197.4-202.6 °C.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ ppm: 8.43-8.40 (*m*, 1H, H-6'), 8.12 (*s*, 1H, H-5''), 7.89 (*d*, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-7'' y H-11''), 7.77-7.75 (*m*, 2H, H-4' y H-5'), 7.70-7.66 (*m*, 2H, H-4 y H-7), 7.61 (*d*; 2H, $J = 8.4$ Hz, H-8'' y H-10''), 7.39-7.37 (*m*, 1H, H-3'), 7.34-7.31 (*m*, 2H, H-5 y H-6), 3.17 (*s*, 1H, H-13'').

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C) δ ppm: 159.5 (C-2), 150.6 (C-7a), 146.8 (C-4''), 141.4 (C-3a), 135.6 (C-2'), 132.7 (C-8'' y C-10''), 132.0 (C-5'), 131.2 (C-6'), 130.5 (C-4'), 128.0 (C-4), 125.8 (C-6''), 125.7 (C-7'' y C-11''), 124.8 (C-5), 124.8 (C-6), 123.8 (C-1'), 122.7 (C-5''), 121.9 (C-9''), 120.7 (C-7), 110.7 (C-3'), 83.4 (C-12''), 78.0 (C-13'').

6.4.6 2(2'-(4''-(*p*-etilfenil)-1,2,3-triazol)fenil)-5-metilbenzoxazol (10d)



De acuerdo con el procedimiento general se colocaron 100 mg (0.42 mmol) de 2-(2'-azidofenil)-5-metilbenzoxazol (**4b**), 50 mg (0.42 mmol) de 1,4-dietinilbenceno (**7c**), 0.15 mL (1.05 mmol) de trietilamina, 27 mg (0.042 mmol) de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$, obteniendo 72 mg (47.3%) de un sólido amarillo con un punto de fusión 181.7-183.3 °C.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ ppm: 8.37-8.35 (*m*, 1H, H-6'), 8.08 (*s*, 1H, H-5''), 7.86 (*d*, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-7'' y H-11''), 7.72-7.70 (*m*; 2H, H-4' y H-5'), 7.66-7.63 (*m*, 1H, H-3'), 7.58 (*d*; 2H, $J = 8.4$ Hz, H-8'' y H-10''), 7.44 (*s*, 1H, H-4), 7.22 (*d*, 1H, $J = 8.4$ Hz, H-7), 7.10 (*d*, 1H, $J = 8.4$ Hz, H-6), 3.14 (*s*, 1H, H-13'') 2.42 (*s*, 1H, H-8).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C) δ ppm: 159.2 (C-2), 148.9 (C-3a), 146.8 (C-4''), 141.6 (C-7a), 135.5 (C-2'), 134.7 (C-5), 132.7 (C-8'' y C-10''), 131.8 (C-4'), 131.1 (C-6'), 130.8 (C-6''), 130.5 (C-5'), 128.0 (C-3'), 127.0 (C-6), 125.7 (C-7'' y C-11''), 123.9 (C-1'), 122.7 (C-5''), 121.9 (C-9''), 120.4 (C-4), 110.1 (C-7), 83.4 (C-12''), 77.9 (C-13''), 21.4 (C-8).

7. Referencias

- [1] V. V. Rostovtsev, L. G. Verde, V. V. Fokin y B. Sharpless, «A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes,» *Angewandte Chemie*, vol. 41, nº 14, pp. 2596-2599, 2002.
- [2] L. Castro Alba , I. Molina Pinilla y M. Bueno Martínez, «POLÍMEROS BIODEGRADABLES Y QUÍMICA CLICK,» Universidad de Sevilla, 4 Julio 2016. [En línea]. Available: <https://idus.us.es/handle/11441/65106>. [Último acceso: 31 Agosto 2022].
- [3] M. Castelaín, H. J. Salavagione y G. Martínez, «Functionalization of carbon nanotubes and graphene with polymers using click chemistry,» *Revista Iberoamericana de Polímeros*, vol. 12, nº 5, pp. 239-254, 2011.
- [4] C. W. Tornoe, C. Christensen y M. Meldal, «Peptidotriazoles on solid phase:[1,2,3]-Triazoles by regiospecific copper (I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides,» *Journal of Organic Chemistry*, vol. 67, nº 9, pp. 3057-3064, 2002.
- [5] L. D. González Garrido , R. Corona Sánchez , L. Lomas Romero , . L. González Sebastián, . A. Gutiérrez Carrillo y V. H. Lara Corona , «Síntesis de nuevos triazolil-glicoconjugados con un fragmento carbazol,» *Revista Tendencias en Docencia e Investigación en Química*, vol. 6, nº 6, pp. 540-546, 2020.
- [6] M. Mendel y C. Wenzel Tornoe, «Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition,» *Chemical Reviews*, vol. 108, nº 8, pp. 2952-3015, 2008.
- [7] V. D. Bock, H. Hiemstra y J. H. van Maarseveen, «CuI-Catalyzed Alkyne–Azide “Click” Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective,» *European Journal of Organic Chemistry*, vol. 2006, nº 1, pp. 51-68, 2005.
- [8] H. López Ruiz, S. Rojas Lima , J. De La Cerda Pedro, Y. Amador , M. Cortes Hernandez y J. Perez Perez , «ChemInform Abstract: A Cu(I) Catalyzed Mild and General Synthesis of 1,4-Disubstituted-1,2,3-triazoles from Terminal Acetylenes and in situ Generated Alkyl Azides.,» *Heterocycles*, vol. 45, nº 24, 2014.
- [9] J. E. de la Cerda Pedro, Y. A. Amador Sánchez, M. Cortés Hernández, J. Pérez Pérez, S. Rojas Lima y H. López Ruiz, «A cu[I] catalyzed mild and general synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3- triazoles from terminal acetylenes and in situ generated Alkyl azides,» *Heterocycles*, vol. 89, nº 1, pp. 27-41, 2014.
- [10] F. Pérez Balderas, M. Ortega Muñoz, . J. Morales Sanfrutos, F. Hernández Mateo, F. G. Calvo Flores,, J. A. Calvo Asín, J. Isac García y F. Santoyo González, «Multivalent Neoglycoconjugates by Regiospecific Cycloaddition of Alkynes and Azides Using Organic-Soluble Copper Catalysts,» *Organic Letters*, vol. 5, nº 11, pp. 1951-1954, 2003.

- [11] S. Díez González, «Well-defined copper(I) complexes for Click azide–alkyne cycloaddition reactions: one Click beyond,» *Catalysis Science & Technology*, vol. 1, nº 2, pp. 166-178, 2011.
- [12] I. Pérez Pérez, D. Martínez Otero, S. Rojas Lima y H. López-Ruiz, «Crystal structure of 2-(2-aminophenyl)-1,3-benzoxazole,» *Acta Crystallogr E Crystallogr Commun.*, vol. 71, pp. 188-191, 2015.
- [13] R. Gujadhur, D. Venkataraman y J. . T. Kintigh, «Formation of aryl nitrogen bonds using a soluble copper(I) catalyst,» *Tetrahedron Letters*, vol. 42, nº 29, p. 4791–4793, 2001.
- [14] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. Sharpless y V. V. Fokin , «Copper(I)-catalyzed Synthesis of Azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates.,» *Journal of the American Chemical Society*, vol. 127, nº 1, pp. 210-216, 2005.
- [15] L. B. de Oliveira Freitas, F. Armini Ruela, G. Rocha Pereira, R. Brondi Alves y R. Pereira de Freitas, «The "click" reaction in the synthesis of 1,2,3-triazoles: chemical aspects and applications,» *Quim. Nova*, vol. 34, nº 10, pp. 1791-1804, 2011.
- [16] J. E. Hein y V. V. Fokin, «Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(i) acetylides,» *Chemical Society Reviews*, vol. 39, nº 4, p. 1302–1315, 2010.
- [17] . J. Yuqin, . L. Xingfeng, . Y. Zhao, J. Shuhong , . L. Mingrui, . Z. Zhiqi, . Z. Ruili, L. Wei y . Z. Weiwei, «An efficient CuI/DBU-catalyzed one-pot protocol for synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles,» *RSC Advances*, vol. 6, pp. 110102-110107, 2016.
- [18] Centro Nacional de Información Biotecnológica, «Resumen de compuestos de PubChem para CID 281057, 1,4-difeniltriazol,» PubChem, 26 Marzo 2005. [En línea]. Available: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1_4-Diphenyltriazole.
- [19] J. Aboonajmi, F. Panahi, M. A. Hosseini, M. Aberi y H. Sharghi, «Iodine-catalyzed synthesis of benzoxazoles using catechols, ammonium acetate, and alkenes/alkynes/ketones via C–C and C–O bond cleavage,» *RSC Advances*, vol. 12, p. 20968–20972, 8 Julio 2022.
- [20] A. Kumar, S. Yadav, A. Singh, S. Kakkar, B. Narasimhan y A. Sharma, «Benzoxazole Derivatives: Qsar and Molecular Docking Studies,» *Research Square*, 5 Julio 2022.
- [21] P. Lokwani, B. Nagori, N. Batra, A. Goyal, S. Gupta y N. Singh, «Benzoxazole: The molecule of diverse biological activities,» *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, vol. 3, nº 3, pp. 302-311, 2011.

8. Anexos

8.1 Datos cristalográficos del compuesto 4a

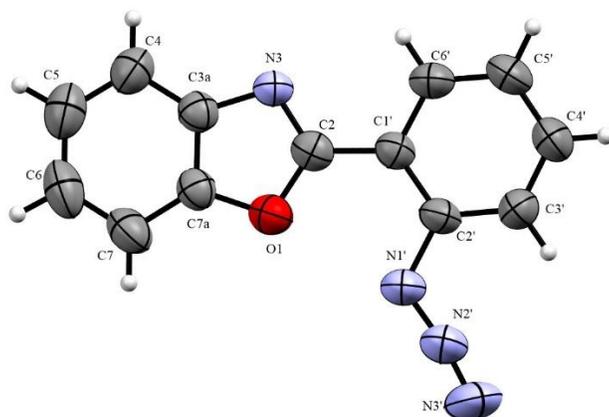


Tabla 9. Datos cristalográficos y refinamiento del compuesto **4a**.

Formula empírica	C ₁₃ H ₈ N ₄ O
Peso molecular	236.23
Temperatura (K)	293(2)
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
a (Å)	8.7896(10)
b (Å)	11.8280(13)
c (Å)	10.9128(12)
α (°)	90
β (°)	91.735(10)
γ (°)	90
Volumen Å ³	1134.0(2)
Z	4
Densidad (calculada) mg/m ³	1.384
Coefficiente de absorción mm ⁻¹	0.094
F(000)	488.0
Tamaño de cristal mm ³	0.25 × 0.2 × 0.15
Longitud de onda	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ Rango para los datos colectados (°)	6.042 a 59.314
Intervalo de índice	-12 ≤ h ≤ 12, -16 ≤ k ≤ 16, -14 ≤ l ≤ 15
Reflexiones colectadas	35364
Reflexiones independientes [R _{int}]	3092 [R _{int} = 0.0980, R _{sigma} = 0.0685]
Datos/Restricciones/Parámetros	3092/0/73
Bondad de ajuste	1.006
Índices finales de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0643, wR ₂ = 0.1512
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.1692, wR ₂ = 0.2046
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica (e(Å) ⁻³)	0.24/-0.22

Tabla 10. Distancia de enlace para el compuesto **4a**.

Átomo	Átomo	Longitud/(Å)	Átomo	Átomo	Longitud/(Å)
O1	C2	1.344(3)	C7a	C3a	1.375(3)
O1	C7a	1.395(3)	C7a	C7	1.385(3)
N3	C2	1.312(3)	C3a	C4	1.378(3)
N3	C3a	1.386(3)	C2'	C3'	1.392(3)
N1'	N2'	1.243(3)	C6'	C5'	1.371(3)
N1'	C2'	1.415(3)	C3'	C4'	1.364(3)
N2'	N3'	1.128(3)	C4'	C5'	1.382(3)
C1'	C2	1.461(3)	C4	C5	1.374(4)
C1'	C2'	1.406(3)	C7	C6	1.376(4)
C1'	C6'	1.394(3)	C5	C6	1.389(4)

Tabla 11. Ángulos de enlace para el compuesto **4a**.

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo
C2	O1	C7a	103.90(17)	C7a	C3a	C4	121.1(2)
C2	N3	C3a	105.19(18)	C4	C3a	N3	130.8(2)
N2'	N1'	C2'	116.3(2)	C1'	C2'	N1'	118.4(2)
N3'	N2'	N1'	171.6(3)	C3'	C2'	N1'	122.0(2)
C2'	C1'	C2	124.61(19)	C3'	C2'	C1'	119.53(19)
C6'	C1'	C2	117.53(19)	C5'	C6'	C1'	121.9(2)
C6'	C1'	C2'	117.8(2)	C4'	C3'	C2'	121.0(2)
O1	C2	C1'	122.74(19)	C3'	C4'	C5'	120.3(2)
N3	C2	O1	114.8(2)	C6'	C5'	C4'	119.4(2)
N3	C2	C1'	122.46(19)	C5	C4	C3a	116.7(3)
C3a	C7a	O1	108.01(18)	C6	C7	C7a	115.4(3)
C3a	C7a	C7	123.0(2)	C4	C5	C6	121.8(3)
C7	C7a	O1	128.9(2)	C7	C6	C5	122.0(3)
C7a	C3a	N3	108.10(19)				

Tabla 12. Ángulos de torsión para el compuesto **4a**.

A	B	C	D	Ángulo	A	B	C	D	Ángulo
O1	C7a	C3a	N3	-0.4(2)	C7a	C3a	C4	C5	0.6(4)
O1	C7a	C3a	C4	-179.7(2)	C7a	C7	C6	C5	0.1(4)
O1	C7a	C7	C6	179.1(2)	C3a	N3	C2	O1	0.5(2)
N3	C3a	C4	C5	-178.6(2)	C3a	N3	C2	C1'	-179.33(19)
N1'	C2'	C3'	C4'	-179.2(2)	C3a	C7a	C7	C6	0.2(4)
N2'	N1'	C2'	C1'	165.5(2)	C3a	C4	C5	C6	-0.2(4)
N2'	N1'	C2'	C3'	-15.6(3)	C2'	C1'	C2	O1	3.5(3)
C1'	C2'	C3'	C4'	-0.4(4)	C2'	C1'	C2	N3	-176.8(2)
C1'	C6'	C5'	C4'	0.9(4)	C2'	C1'	C6'	C5'	-0.3(3)
C2	O1	C7a	C3a	0.6(2)	C2'	C3'	C4'	C5'	1.0(4)
C2	O1	C7a	C7	-178.4(2)	C6'	C1'	C2	O1	-178.1(2)
C2	N3	C3a	C7a	0.0(2)	C6'	C1'	C2	N3	1.6(3)
C2	N3	C3a	C4	179.2(3)	C6'	C1'	C2'	N1'	178.9(2)
C2	C1'	C2'	N1'	-2.7(3)	C6'	C1'	C2'	C3'	0.0(3)
C2	C1'	C2'	C3'	178.5(2)	C3'	C4'	C5'	C6'	-1.2(4)
C2	C1'	C6'	C5'	-178.8(2)	C4	C5	C6	C7	-0.1(5)
C7a	O1	C2	N3	-0.7(2)	C7	C7a	C3a	N3	178.7(2)
C7a	O1	C2	C1'	179.09(19)	C7	C7a	C3a	C4	-0.6(4)

8.2 Datos cristalográficos del compuesto 4b

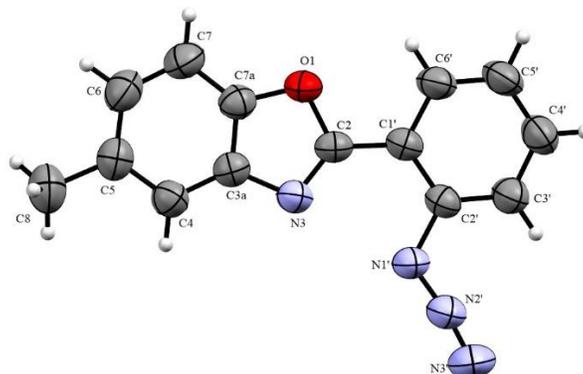


Tabla 13. Datos cristalográficos y refinamiento del compuesto **4b**.

Formula empírica	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O
Peso molecular	250.26
Temperatura (K)	293(2)
Sistema cristalino	ortorrómbico
Grupo espacial	<i>Pbca</i>
a (Å)	10.9588(5)
b (Å)	14.2852(6)
c (Å)	15.6868(9)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Volumen Å ³	2455.7(2)
Z	8
Densidad (calculada) mg/m ³	1.354
Coefficiente de absorción mm ⁻¹	0.091
F(000)	1040.0
Tamaño de cristal mm ³	0.3 × 0.24 × 0.21
Longitud de onda	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ Rango para los datos colectados(°)	6.268 a 59.372
Intervalo de índice	-15 ≤ h ≤ 15, -19 ≤ k ≤ 19, -21 ≤ l ≤ 21
Reflexiones colectadas	82002
Reflexiones independientes [R _{int}]	3409 [R _{int} = 0.0610, R _{sigma} = 0.0393]
Datos/Restricciones/Parámetros	3409/0/173
Bondad de ajuste	1.013
Índices finales de R [≥2σ (I)]	R ₁ = 0.0450, wR ₂ = 0.1070
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.1062, wR ₂ = 0.1304
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica (e(Å) ⁻³)	0.13/-0.12

Tabla 14. Distancia de enlace para el compuesto **4b**.

Átomo	Átomo	Longitud/(Å)	Átomo	Átomo	Longitud/(Å)
O1	C2	1.3791(16)	C3a	C4	1.387(2)
O1	C7a	1.3825(17)	C2'	C3'	1.386(2)
N3	C2	1.2866(18)	C7a	C7	1.374(2)
N3	C3a	1.4024(19)	C4	C5	1.383(2)
N1'	N2'	1.2285(19)	C6'	C5'	1.369(2)
N1'	C2'	1.4122(19)	C5	C6	1.395(2)
N2'	N3'	1.128(2)	C5	C8	1.509(2)
C2	C1'	1.457(2)	C3'	C4'	1.373(2)
C1'	C2'	1.404(2)	C4'	C5'	1.374(2)
C1'	C6'	1.400(2)	C7	C6	1.376(2)
C3a	C7a	1.372(2)	-	-	-

Tabla 15. Ángulos de enlace para el compuesto **4b**.

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)
C2	O1	C7a	103.84(11)	C3'	C2'	C1'	119.82(13)
C2	N3	C3a	104.90(11)	C3a	C7a	O1	107.84(12)
N2'	N1'	C2'	116.50(13)	C3a	C7a	C7	123.06(15)
N3'	N2'	N1'	171.64(18)	C7	C7a	O1	129.08(14)
O1	C2	C1'	115.06(12)	C5	C4	C3a	118.66(15)
N3	C2	O1	114.70(12)	C5'	C6'	C1'	121.88(15)
N3	C2	C1'	130.17(13)	C4	C5	C6	118.93(15)
C2'	C1'	C2	122.50(12)	C4	C5	C8	120.61(17)
C6'	C1'	C2	119.91(13)	C6	C5	C8	120.45(16)
C6'	C1'	C2'	117.59(13)	C4'	C3'	C2'	120.87(15)
C7a	C3a	N3	108.70(12)	C3'	C4'	C5'	120.15(16)
C7a	C3a	C4	120.21(14)	C6'	C5'	C4'	119.68(15)
C4	C3a	N3	131.06(13)	C7a	C7	C6	115.84(16)
C1'	C2'	N1'	117.70(13)	C7	C6	C5	123.29(16)
C3'	C2'	N1'	122.48(13)				

Tabla 16. Ángulos de torsión para el compuesto **4b**.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
O1	C2	C1'	C2'	-179.84(12)	C1'	C6'	C5'	C4'	-0.6(3)
O1	C2	C1'	C6'	0.02(18)	C3a	N3	C2	O1	0.39(16)
O1	C7a	C7	C6	178.18(15)	C3a	N3	C2	C1'	-176.49(14)
N3	C2	C1'	C2'	-3.0(2)	C3a	C7a	C7	C6	-0.3(2)
N3	C2	C1'	C6'	176.89(15)	C3a	C4	C5	C6	-0.5(2)
N3	C3a	C7a	O1	0.48(16)	C3a	C4	C5	C8	179.55(15)
N3	C3a	C7a	C7	179.26(15)	C2'	C1'	C6'	C5'	0.1(2)
N3	C3a	C4	C5	-178.44(15)	C2'	C3'	C4'	C5'	-0.2(3)
N1'	C2'	C3'	C4'	179.19(16)	C7a	O1	C2	N3	-0.11(15)
N2'	N1'	C2'	C1'	-173.69(15)	C7a	O1	C2	C1'	177.27(11)
N2'	N1'	C2'	C3'	6.8(2)	C7a	C3a	C4	C5	-0.4(2)
C2	O1	C7a	C3a	-0.24(14)	C7a	C7	C6	C5	-0.6(3)
C2	O1	C7a	C7	-178.92(16)	C4	C3a	C7a	O1	-177.99(13)
C2	N3	C3a	C7a	-0.53(15)	C4	C3a	C7a	C7	0.8(2)
C2	N3	C3a	C4	177.71(15)	C4	C5	C6	C7	1.0(3)
C2	C1'	C2'	N1'	0.7(2)	C6'	C1'	C2'	N1'	-179.15(13)
C2	C1'	C2'	C3'	-179.74(13)	C6'	C1'	C2'	C3'	0.4(2)
C2	C1'	C6'	C5'	-179.79(14)	C3'	C4'	C5'	C6'	0.7(3)
C1'	C2'	C3'	C4'	-0.3(2)	C8	C5	C6	C7	-179.04(17)

8.3 Datos cristalográficos del compuesto 10a

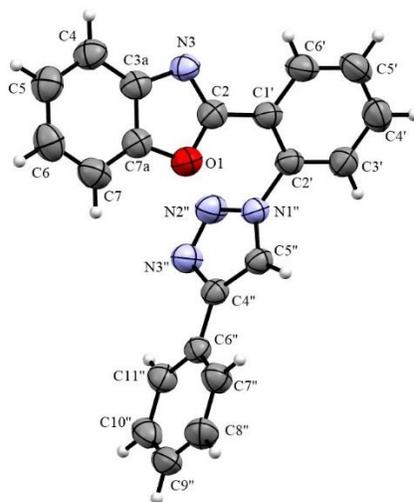


Tabla 17. Datos cristalográficos y refinamiento del compuesto **10a**.

Formula empírica	C ₂₁ H ₁₄ N ₄ O
Peso molecular	338.372
Temperatura (K)	293(2)
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	8.9654(3)
b (Å)	9.1478(3)
c (Å)	11.6240(3)
α (°)	101.732(3)
β (°)	97.540(3)
γ (°)	112.143(3)
Volumen Å ³	841.56(5)
Z	2
ρ _{calc} /cm ³	1.335
μ/mm ⁻¹	0.688
F(000)	353.2
Tamaño de cristal mm ³	0.6x0.3x0.2
Longitud de onda (Å)	Cu Kα (λ = 1.54184)
2θ Rango para los datos colectados(°)	7.98 a 155.1
Intervalo de índice	-11 ≤ h ≤ 11, -11 ≤ k ≤ 11, -14 ≤ l ≤ 14
Reflexiones colectadas	26373
Reflexiones independientes [R _{int}]	3566 [R _{int} = 0.0217, R _{sigma} = 0.0097]
Datos/ restricciones/ parámetros	3566/0/235
Bondad de ajuste en F ²	1.072
Índices finales de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0494, wR ₂ = 0.1338
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.0519, wR ₂ = 0.1371
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica (e (Å) ⁻³)	0.16/-0.39

Tabla 18. Distancia de enlace para el compuesto **10a**.

Átomo	Átomo	Longitud/(Å)	Átomo	Átomo	Longitud/(Å)
O1	C2	1.3391(17)	C7	C7a	1.379(2)
O1	C7a	1.3849(17)	C2'	C3'	1.3823(19)
N3	C2	1.3102(17)	C2'	C1'	1.3973(18)
N3	C3a	1.3806(18)	C3'	C4'	1.381(2)
N3"	N2"	1.3056(17)	C4'	C5'	1.381(3)
N3"	C4"	1.3612(16)	C5'	C6'	1.374(2)
N2"	N1"	1.3494(15)	C6'	C1'	1.3966(19)
N1"	C2'	1.4332(16)	C4"	C5"	1.3674(17)
N1"	C5"	1.3413(16)	C4"	C6"	1.4691(17)
C2	C1'	1.459(2)	C6"	C11"	1.3916(18)
C3A	C4	1.388(2)	C6"	C7"	1.3895(19)
C3a	C7a	1.3825(19)	C11"	C10"	1.377(2)
C4	C5	1.371(2)	C10"	C9"	1.380(3)
C5	C6	1.390(3)	C9"	C8"	1.376(3)
C6	C7	1.386(2)	C8"	C7"	1.381(2)

Tabla 19. Ángulos de enlace para el compuesto **10a**.

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)
C2	O1	C7a	104.05(11)	C3'	C2'	C1'	121.16(13)
C2	N3	C3a	104.86(11)	C1'	C2'	N1"	120.28(12)
N2"	N3"	C4"	109.57(11)	C4'	C3'	C2'	119.80(14)
N3"	N2"	N1"	106.81(10)	C3'	C4'	C5'	119.75(15)
N2"	N1"	C2'	120.51(10)	C6'	C5'	C4'	120.62(14)
C5"	N1"	N2"	110.78(11)	C5'	C6'	C1'	120.76(14)
C5"	N1"	C2'	128.65(11)	C2'	C1'	C2	123.79(12)
O1	C2	C1'	121.26(12)	C6'	C1'	C2	118.32(12)
N3	C2	O1	115.13(12)	C6'	C1'	C2'	117.86(13)
N3	C2	C1'	123.56(13)	N3"	C4"	C5"	107.66(11)
N3	C3a	C4	130.62(13)	N3"	C4"	C6"	122.08(11)
N3	C3a	C7a	108.12(12)	C5"	C4"	C6"	130.25(11)
C7A	C3a	C4	121.26(14)	N1"	C5"	C4"	105.19(11)
C5	C4	C3a	116.74(15)	C11"	C6"	C4"	120.25(12)
C4	C5	C6	121.86(16)	C7"	C6"	C4"	121.00(12)
C7	C6	C5	121.67(15)	C7"	C6"	C11"	118.74(13)
C7A	C7	C6	116.08(15)	C10"	C11"	C6"	120.61(14)
C3a	C7a	O1	107.82(12)	C11"	C10"	C9"	120.24(14)
C7	C7a	O1	129.80(13)	C8"	C9"	C10"	119.60(14)
C7	C7a	C3a	122.38(14)	C9"	C8"	C7"	120.62(16)
C3'	C2'	N1"	118.56(12)	C8"	C7"	C6"	120.18(14)

Tabla 20. Ángulos de torsión para el compuesto **10a**.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
O1	C2	C1'	C2'	24.68(19)	C5	C6	C7	C7A	0.1(2)
O1	C2	C1'	C6'	-153.63(13)	C6	C7	C7A	O1	-178.94(14)
N3	C2	C1'	C2'	-157.91(13)	C6	C7	C7A	C3A	1.1(2)
N3	C2	C1'	C6'	23.8(2)	C7A	O1	C2	N3	-0.02(15)
N3	C3A	C4	C5	-179.96(14)	C7A	O1	C2	C1'	177.60(11)
N3	C3A	C7A	O1	-0.95(15)	C7A	C3A	C4	C5	0.8(2)
N3	C3A	C7A	C7	179.01(13)	C2'	N1''	C5''	C4''	177.01(12)
N3''	N2''	N1''	C2'	-177.25(11)	C2'	C3'	C4'	C5'	-0.9(2)
N3''	N2''	N1''	C5''	0.11(16)	C3'	C2'	C1'	C2	-176.04(13)
N3''	C4''	C5''	N1''	0.03(14)	C3'	C2'	C1'	C6'	2.3(2)
N3''	C4''	C6''	C11''	17.95(18)	C3'	C4'	C5'	C6'	1.3(3)
N3''	C4''	C6''	C7''	-163.07(13)	C4'	C5'	C6'	C1'	0.1(2)
N2''	N3''	C4''	C5''	0.04(16)	C5'	C6'	C1'	C2	176.53(14)
N2''	N3''	C4''	C6''	-179.35(12)	C5'	C6'	C1'	C2'	-1.9(2)
N2''	N1''	C2'	C3'	-109.54(15)	C1'	C2'	C3'	C4'	-0.9(2)
N2''	N1''	C2'	C1'	69.83(16)	C4''	N3''	N2''	N1''	-0.09(16)
N2''	N1''	C5''	C4''	-0.08(14)	C4''	C6''	C11''	C10''	178.54(12)
N1''	C2'	C3'	C4'	178.48(13)	C4''	C6''	C7''	C8''	-177.77(13)
N1''	C2'	C1'	C2	4.61(19)	C5''	N1''	C2'	C3'	73.62(17)
N1''	C2'	C1'	C6'	-177.08(12)	C5''	N1''	C2'	C1'	-107.01(15)
C2	O1	C7A	C3A	0.60(14)	C5''	C4''	C6''	C11''	-161.28(13)
C2	O1	C7A	C7	-179.36(14)	C5''	C4''	C6''	C7''	17.7(2)
C2	N3	C3A	C4	-178.39(15)	C6''	C4''	C5''	N1''	179.34(12)
C2	N3	C3A	C7A	0.91(14)	C6''	C11''	C10''	C9''	-0.5(2)
C3A	N3	C2	O1	-0.55(15)	C11''	C6''	C7''	C8''	1.2(2)
C3A	N3	C2	C1'	-178.12(12)	C11''	C10''	C9''	C8''	0.8(2)
C3A	C4	C5	C6	0.4(2)	C10''	C9''	C8''	C7''	0.0(2)
C4	C3A	C7A	O1	178.43(12)	C9''	C8''	C7''	C6''	-1.0(2)
C4	C3A	C7A	C7	-1.6(2)	C7''	C6''	C11''	C10''	-0.5(2)
C4	C5	C6	C7	-0.8(3)					

8.4 Datos cristalográficos del compuesto 10b

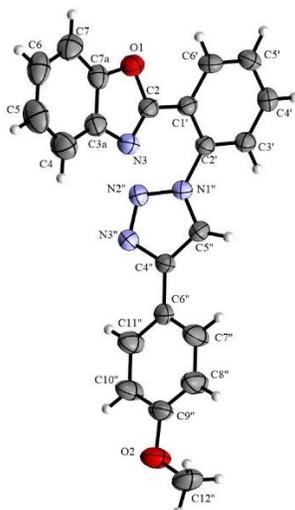


Tabla 21. Datos cristalográficos y refinamiento del compuesto 10b.

Formula empírica	C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₂
Peso molecular	368.39
Temperatura (K)	293(2)
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	C2/c
a (Å)	23.713(3)
b (Å)	5.1556(4)
c (Å)	29.228(4)
α (°)	90
β (°)	102.696(11)
γ (°)	90
Volumen Å ³	3485.9(7)
Z	8
ρ _{calc} /cm ³	1.404
μ/mm ⁻¹	0.093
F(000)	1536.0
Tamaño de cristal mm ³	0.4 × 0.02 × 0.01
Longitud de onda (Å)	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ Rango para los datos colectados (°)	6.018 a 59.11
Intervalo de índice	-31 ≤ h ≤ 31, -7 ≤ k ≤ 6, -40 ≤ l ≤ 40
Reflexiones colectadas	58230
Reflexiones independientes [R _{int}]	4674 [R _{int} = 0.1580, R _{sigma} = 0.1163]
Datos/ restricciones/ parámetros	4674/0/254
Bondad de ajuste en F ²	1.003
Índices finales de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0753, wR ₂ = 0.1382
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.1963, wR ₂ = 0.1786
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica (e (Å) ⁻³)	0.16/-0.25

Tabla 22. Distancia de enlace para el compuesto **10b**.

Átomo	Átomo	Longitud/(Å)	Átomo	Átomo	Longitud/(Å)
O1	C2	1.371(3)	C2'	C3'	1.384(3)
O1	C7a	1.378(3)	C6"	C7"	1.377(3)
N1"	N2"	1.359(2)	C6"	C11"	1.375(4)
N1"	C2'	1.433(3)	C6'	C5'	1.381(3)
N1"	C4"	1.340(3)	C3'	C4'	1.379(3)
O2	C9"	1.373(3)	C7a	C3a	1.373(3)
O2	C12"	1.423(3)	C7a	C7	1.379(3)
N2"	N3"	1.312(3)	C4'	C5'	1.375(3)
N3	C2	1.296(3)	C3a	C4	1.388(4)
N3	C3a	1.402(3)	C9"	C8"	1.364(4)
N3"	C5"	1.365(3)	C9"	C10"	1.369(4)
C1'	C2'	1.401(3)	C7"	C8"	1.381(4)
C1'	C2	1.463(3)	C7	C6	1.379(4)
C1'	C6'	1.392(3)	C6	C5	1.376(4)
C5"	C6"	1.463(3)	C11"	C10"	1.376(4)
C5"	C4"	1.363(3)	C4	C5	1.378(4)

Tabla 23. Ángulos de enlace para el compuesto **10b**.

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)
C2	O1	C7a	104.19(19)	C5'	C6'	C1'	121.8(2)
N2"	N1"	C2'	119.90(18)	N1"	C4"	C5"	105.7(2)
C4"	N1"	N2"	110.75(19)	C4'	C3'	C2'	120.8(2)
C4"	N1"	C2'	129.00(19)	O1	C7a	C7	128.5(2)
C9"	O2	C12"	117.6(2)	C3a	C7a	O1	107.9(2)
N3"	N2"	N1"	106.18(18)	C3a	C7a	C7	123.7(2)
C2	N3	C3a	104.5(2)	C5'	C4'	C3'	119.3(2)
N2"	N3"	C5"	109.85(19)	C7a	C3a	N3	108.7(2)
C2'	C1'	C2	123.6(2)	C7a	C3a	C4	119.7(3)
C6'	C1'	C2'	117.2(2)	C4	C3a	N3	131.6(3)
C6'	C1'	C2	119.2(2)	C8"	C9"	O2	116.2(2)
N3"	C5"	C6"	122.3(2)	C8"	C9"	C10"	118.6(2)
C4"	C5"	N3"	107.5(2)	C10"	C9"	O2	125.2(2)
C4"	C5"	C6"	130.2(2)	C4'	C5'	C6'	120.1(2)
C1'	C2'	N1"	122.0(2)	C6"	C7"	C8"	121.6(2)
C3'	C2'	N1"	117.4(2)	C9"	C8"	C7"	120.7(3)
C3'	C2'	C1'	120.6(2)	C6	C7	C7a	115.7(3)
O1	C2	C1'	115.6(2)	C5	C6	C7	121.7(3)
N3	C2	O1	114.7(2)	C6"	C11"	C10"	122.2(3)
N3	C2	C1'	129.6(2)	C5	C4	C3a	117.4(3)
C7"	C6"	C5"	121.8(2)	C9"	C10"	C11"	120.3(3)
C11"	C6"	C5"	121.6(2)	C6	C5	C4	121.7(3)
C11"	C6"	C7"	116.6(2)				

Tabla 24. Ángulos de torsión para el compuesto **10b**.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
O1	C7a	C3a	N3	-0.6(3)	C2	C1'	C6'	C5'	175.9(2)
O1	C7a	C3a	C4	179.6(2)	C6"	C5"	C4"	N1"	-179.3(2)
O1	C7a	C7	C6	-179.7(2)	C6"	C7"	C8"	C9"	0.4(4)
N1"	N2"	N3"	C5"	-0.8(2)	C6"	C11"	C10"	C9"	0.5(5)
N1"	C2'	C3'	C4'	175.5(2)	C6'	C1'	C2'	N1"	-175.1(2)
O2	C9"	C8"	C7"	178.2(2)	C6'	C1'	C2'	C3'	3.6(3)
O2	C9"	C10"	C11"	-178,6(3)	C6'	C1'	C2	O1	10.8(3)
N2"	N1"	C2'	C1'	65.3(3)	C6'	C1'	C2	N3	-165.0(2)
N2"	N1"	C2'	C3'	-113.5(2)	C4"	N1"	N2"	N3"	1.1(3)
N2"	N1"	C4"	C5"	-1.0(3)	C4"	N1"	C2'	C1'	-122.2(3)
N2"	N3"	C5"	C6"	-180.0(2)	C4"	N1"	C2'	C3'	59.1(3)
N2"	N3"	C5"	C4"	0.2(3)	C4"	C5"	C6"	C7"	-165.5(3)
N3	C3a	C4	C5	179.9(3)	C4"	C5"	C6"	C11"	13.9(4)
N3"	C5"	C6"	C7"	14.8(4)	C3'	C4'	C5'	C6'	2.3(4)
N3"	C5"	C6"	C11"	-165,8(3)	C7a	O1	C2	N3	-0.2(3)
N3"	C5"	C4"	N1"	0.5(3)	C7a	O1	C2	C1'	-176.68(19)
C1'	C2'	C3'	C4'	-3.3(3)	C7a	C3a	C4	C5	-0.3(4)
C1'	C6'	C5'	C4'	-2.0(4)	C7a	C7	C6	C5	0.4(4)
C5"	C6"	C7"	C8"	-179.2(2)	C3a	N3	C2	O1	-0.1(3)
C5"	C6"	C11"	C10"	178.7(3)	C3a	N3	C2	C1'	175.7(2)
C2'	N1"	N2"	N3"	174.96(19)	C3a	C7a	C7	C6	0.8(4)
C2'	N1"	C4"	C5"	-174.1(2)	C3a	C4	C5	C6	1.5(5)
C2'	C1'	C2	O1	-172.5(2)	C7"	C6"	C11"	C10"	-1.9(4)
C2'	C1'	C2	N3	11.7(4)	C8"	C9"	C10"	C11"	1.4(5)
C2'	C1'	C6'	C5'	-1.0(3)	C7	C7a	C3a	N3	179.0(2)
C2'	C3'	C4'	C5'	0.3(3)	C7	C7a	C3a	C4	-0.8(4)
C2	O1	C7a	C3a	0.5(2)	C7	C6	C5	C4	-1.5(5)
C2	O1	C7a	C7	-179.0(2)	C11"	C6"	C7"	C8"	1.4(4)
C2	N3	C3a	C7a	0.4(3)	C10"	C9"	C8"	C7"	-1.9(4)
C2	N3	C3a	C4	-179,8(3)	C12"	O2	C9"	C8"	-179.7(3)
C2	C1'	C2'	N1"	8.2(3)	C12"	O2	C9"	C10"	0.3(4)
C2	C1'	C2'	C3'	-173.1(2)					

8.5 Datos cristalográficos del compuesto 10c

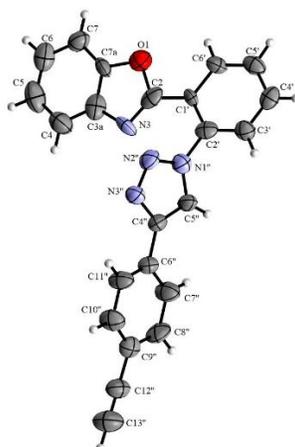


Tabla 25. Datos cristalográficos y refinamiento del compuesto **10c**.

Formula empírica	C ₂₃ H ₁₄ N ₄ O
Peso molecular	362.394
Temperatura (K)	293(2)
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	5.2167(5)
b (Å)	12.1022(11)
c (Å)	14.9439(13)
α (°)	72.762(8)
β (°)	79.967(8)
γ (°)	77.605(8)
Volumen Å ³	873.87(15)
Z	2
ρ _{calc} /cm ³	1.377
μ/mm ⁻¹	0.088
F(000)	376.2
Tamaño de cristal mm ³	0.22 x 0.05 x 0.05
Longitud de onda (Å)	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ Rango para los datos colectados(°)	5.9 a 59.2
Intervalo de índice	-7 ≤ h ≤ 7, -16 ≤ k ≤ 16, -20 ≤ l ≤ 20
Reflexiones colectadas	31366
Reflexiones independientes [R _{int}]	8650 [R _{int} = 0.2215, R _{sigma} = 0.3568]
Datos/ restricciones/ parámetros	8650/3/254
Bondad de ajuste en F ²	0.988
Índices finales de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0859, wR ₂ =0.1281
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.3142, wR ₂ =0.1969
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica (e (Å) ⁻³)	0,83/-0,90

Tabla 26. Distancia de enlace para el compuesto **10c**.

Átomo	Átomo	Longitud/(Å)	Átomo	Átomo	Longitud/(Å)
O1	C2	1.25(5)	C6"	C11"	1.23(6)
O1	C7a	1.57(5)	C4"	C5"	1.20(7)
N1"	N2"	1.57(5)	C5'	C4'	1.39(5)
N1"	C2'	1.34(6)	C3'	C4'	1.47(5)
N1"	C5"	1.43(5)	C9"	C10"	1.56(9)
N3	C2	1.55(7)	C9"	C12"	1.44(8)
N3	C3a	1.37(6)	C9"	C8"	0.92(6)
N3"	N2"	1.26(5)	C7a	C3a	1.45(8)
N3"	C4"	1.48(5)	C7a	C7	1.60(7)
C2'	C1'	1.43(6)	C10"	C11"	1.37(8)
C2'	C3'	1.21(5)	C3a	C4	1.24(7)
C6'	C1'	1.34(6)	C6	C7	1.24(8)
C6'	C5'	1.25(5)	C6	C5	1.02(5)
C2	C1'	1.47(6)	C7"	C8"	1.58(7)
C6"	C4"	1.60(7)	C12"	C13"	1.33(7)
C6"	C7"	1.40(7)	C5	C4	1.79(6)

Tabla 27. Ángulos de enlace para el compuesto **10c**.

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)
C7a	O1	C2	103(4)	C4'	C5'	C6'	125(5)
C2'	N1"	N2"	127(3)	C4'	C3'	C2'	124(4)
C5"	N1"	N2"	100(4)	C4"	C5"	N1"	111(5)
C5"	N1"	C2'	132(4)	C12"	C9"	C10"	116(5)
C3a	N3	C2	99(4)	C8"	C9"	C10"	125(7)
C4"	N3"	N2"	106(4)	C8"	C9"	C12"	118(8)
N3"	N2"	N1"	109(3)	C3a	C7a	O1	105(4)
C1'	C2'	N1"	122(4)	C7	C7a	O1	135(5)
C3'	C2'	N1"	115(4)	C7	C7a	C3a	120(5)
C3'	C2'	C1'	123(4)	C11"	C10"	C9"	116(5)
C5'	C6'	C1'	124(4)	C7a	C3a	N3	113(5)
N3	C2	O1	119(4)	C4	C3a	N3	127(6)
C1'	C2	O1	118(5)	C4	C3a	C7a	119(5)
C1'	C2	N3	123(4)	C5	C6	C7	129(4)
C7"	C6"	C4"	126(4)	C3'	C4'	C5'	110(4)
C11"	C6"	C4"	118(4)	C8"	C7"	C6"	121(4)
C11"	C6"	C7"	114(5)	C6	C7	C7a	114(5)
C6'	C1'	C2'	114(4)	C10"	C11"	C6"	124(5)
C2	C1'	C2'	127(5)	C13"	C12"	C9"	163(7)
C2	C1'	C6'	117(5)	C4	C5	C6	125(4)
C6"	C4"	N3"	110(4)	C5	C4	C3a	110(4)
C5"	C4"	N3"	113(5)	C7"	C8"	C9"	118(7)
C5"	C4"	C6"	136(4)				

Tabla 28. Ángulos de torsión para el compuesto **10c**.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
O1	C2	N3	C3a	8(4)	N3	C2	C1'	C6'	171(3)
O1	C2	C1'	C2'	175(4)	N3	C3a	C7a	C7	179(3)
O1	C2	C1'	C6'	-19(5)	N3	C3a	C4	C5	-172(4)
O1	C7a	C3a	N3	-4(3)	N3"	C4"	C6"	C7"	-17(7)
O1	C7a	C3a	C4	170(3)	N3"	C4"	C6"	C11"	-178(5)
O1	C7a	C7	C6	179(4)	C2'	C1'	C6'	C5'	-2(5)
N1"	N2"	N3"	C4"	0(5)	C2'	C3'	C4'	C5'	0(4)
N1"	C2'	C1'	C6'	168(4)	C6'	C5'	C4'	C3'	-2(5)
N1"	C2'	C1'	C2	-25(5)	C6"	C7"	C8"	C9"	11(8)
N1"	C2'	C3'	C4'	-168(3)	C6"	C11"	C10"	C9"	-12(8)
N1"	C5"	C4"	N3"	6(5)	C7a	C3a	C4	C5	15(4)
N1"	C5"	C4"	C6"	175(4)	C7a	C7	C6	C5	3(4)
N3	C2	C1'	C2'	5(5)					

Índice de Tablas

Tabla 1 Condiciones para la síntesis de 1,4-difeniltriazol	14
Tabla 2. 1,2,3-triazoles sintetizados	17
Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ) en ppm de espectro RMN ^1H (400 MHz) en CDCl_3 , constantes de acoplamiento (J) en Hz y multiplicidad de 8a y 8b	39
Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ) en ppm y asignación de las señales del espectro RMN ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de 8a y 8b	40
Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ) en ppm de espectro RMN ^1H (400 MHz) en CDCl_3 , constantes de acoplamiento (J) en Hz y multiplicidad de los compuestos 10a-d	52
Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ) en ppm y asignación de las señales del espectro RMN ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de 10a-d	53
Tabla 7. Ángulos diedrales para los compuestos 10a-c	80
Tabla 8. Propiedades ópticas de los compuestos 3a, 8a, 10a, 10b y 10c	89
Tabla 9. Datos cristalográficos y refinamiento del compuesto 4a	109
Tabla 10. Distancia de enlace para el compuesto 4a	110
Tabla 11. Ángulos de enlace para el compuesto 4a	110
Tabla 12. Ángulos de torsión para el compuesto 4a	111
Tabla 13. Datos cristalográficos y refinamiento del compuesto 4b	112
Tabla 14. Distancia de enlace para el compuesto 4b	113
Tabla 15. Ángulos de enlace para el compuesto 4b	113
Tabla 16. Ángulos de torsión para el compuesto 4b	114
Tabla 17. Datos cristalográficos y refinamiento del compuesto 10a	115
Tabla 18. Distancia de enlace para el compuesto 10a	116
Tabla 19. Ángulos de enlace para el compuesto 10a	116
Tabla 20. Ángulos de torsión para el compuesto 10a	117
Tabla 21. Datos cristalográficos y refinamiento del compuesto 10b	118
Tabla 22. Distancia de enlace para el compuesto 10b	119
Tabla 23. Ángulos de enlace para el compuesto 10b	120
Tabla 24. Ángulos de torsión para el compuesto 10b	121
Tabla 25. Datos cristalográficos y refinamiento del compuesto 10c	122
Tabla 26. Distancia de enlace para el compuesto 10c	123
Tabla 27. Ángulos de enlace para el compuesto 10c	124
Tabla 28. Ángulos de torsión para el compuesto 10c	125

Índice de Figuras

Figura 1. Fármacos disponibles comercial y clínicamente que contienen unidades de 1,2,3-triazol.....	4
Figura 2. Estructura de los 2(2'-(4-fenil-1,2,3-triazol)fenil)benzoxazoles 10a-d	8
Figura 3. Estructura de los 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles 3a-b	8
Figura 4. Estructura de las azida 4a-b	9
Figura 5 Estructura preliminar de [Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃] obtenida mediante difracción de rayos-X de monocristal.....	13
Figura 6. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) en CDCl ₃ del compuesto 8b	16
Figura 7. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) en CDCl ₃ de 3a	21
Figura 8. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz) en CDCl ₃ de 3a	22
Figura 9. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) en CDCl ₃ de 3b	24
Figura 10. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz) en CDCl ₃ de 3b	25
Figura 11. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) en CDCl ₃ de 4a	28
Figura 12. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz) en CDCl ₃ de 4a	29
Figura 13. Espectro COSY en CDCl ₃ de 4a	30
Figura 14. Espectro HSQC en CDCl ₃ de 4a	31
Figura 15. Espectro HMBC en CDCl ₃ de 4a	32
Figura 16. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) DMSO-d ₆ de 4b	34
Figura 17. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) en DMSO-d ₆ de 4b	35
Figura 18. Espectro COSY en DMSO-d ₆ de 4b	36
Figura 19. Espectro HSQC en DMSO-d ₆ de 4b	37
Figura 20. Espectro HMBC en DMSO-d ₆ de 4b	38
Figura 21. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) en CDCl ₃ de 8a	41
Figura 22. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz) en CDCl ₃ de 8a	42
Figura 23. Espectro COSY en CDCl ₃ de 8a	43
Figura 24. Espectro HSQC en CDCl ₃ de 8a	44
Figura 25. Espectro HMBC en CDCl ₃ de 8a	45
Figura 26. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) en CDCl ₃ de 8b	46
Figura 27. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz) en CDCl ₃ de 8b	47
Figura 28. Espectro COSY en CDCl ₃ de 8b	48
Figura 29. Espectro HSQC en CDCl ₃ de 8b	49
Figura 30. Espectro HMBC en CDCl ₃ de 8b	50
Figura 31. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) en CDCl ₃ de 10a	54
Figura 32. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz) en CDCl ₃ de 10a	55
Figura 33. Espectro COSY en CDCl ₃ de 10a	56
Figura 34. Espectro HSQC en CDCl ₃ de 10a	57
Figura 35. Espectro HMBC en CDCl ₃ de 10a	58
Figura 36. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) en CDCl ₃ de 10b	59
Figura 37. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz) en CDCl ₃ de 10b	60
Figura 38. Espectro COSY en CDCl ₃ de 10b	61
Figura 39. Espectro HSQC en CDCl ₃ de 10b	62
Figura 40. Espectro HMBC en CDCl ₃ de 10b	63
Figura 41. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) en CDCl ₃ de 10c	64

Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de 10c .	65
Figura 43. Espectro COSY en CDCl_3 de 10c .	66
Figura 44. Espectro HSQC en CDCl_3 de 10c .	67
Figura 45. Espectro HMBC en CDCl_3 de 10c .	68
Figura 46. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 de 10d .	69
Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) en CDCl_3 de 10d .	70
Figura 48. Espectro COSY en CDCl_3 de 10d .	71
Figura 49. Espectro HSQC en CDCl_3 de 10d .	72
Figura 50. Espectro HMBC en CDCl_3 de 10d .	73
Figura 51. Estructura de rayos-X de monocristal del compuesto 4a .	74
Figura 52. Estructura de rayos-X de monocristal del compuesto 4b .	75
Figura 53. Estructura de rayos X de monocristal del compuesto 10a .	76
Figura 54. Estructura de rayos X de monocristal del compuesto 10b .	77
Figura 55. Estructura de rayos X de monocristal del compuesto 10c .	78
Figura 56. Ángulos entre planos de 10a-c .	79
Figura 57. Ángulo interplanar (30°) del compuesto 8a [18].	80
Figura 58. Interacciones intermoleculares seleccionadas del compuesto 10a .	82
Figura 59. Interacciones intermoleculares seleccionadas del compuesto 10b .	83
Figura 60. Interacciones intermoleculares seleccionadas del compuesto 10c .	85
Figura 61. Espectro de absorción (línea azul) y emisión (línea roja) normalizados del compuesto 3a .	87
Figura 62. Espectro de absorción (línea azul) y emisión (línea roja) normalizados del compuesto 8a .	87
Figura 63. Espectro de absorción (línea azul) y emisión (línea roja) normalizados del compuesto 10a .	88
Figura 64. Espectro de absorción (línea azul) y emisión (línea roja) normalizados del compuesto 10b .	88
Figura 65. Espectro de absorción (línea azul) y emisión (línea roja) normalizados del compuesto 10c .	89
Figura 66. 1,2,3-traizoles-1,4-disustituidos sintetizados.	91

Índice de Esquemas

Esquema 1. Reacciones que son consideradas como “click”	2
Esquema 2. Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos bajo condiciones térmicas y catalizadas por Cu(I)	3
Esquema 3. Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos en condiciones reductivas con ascorbato sódico.	5
Esquema 4. Cicloadición 1,3-dipolar de tipo one-pot en condiciones reductivas con cianuro de sodio.	6
Esquema 5. Cicloadición 1,3-dipolar de tipo one-pot en condiciones reductivas con ácido fenilborónico.....	6
Esquema 6. Cicloadición 1,3-dipolar utilizando ligandos de fósforo.	7
Esquema 7. Cicloadición 1,3-dipolar de tipo one-pot utilizando el catalizador [Cu(PPh ₃) ₃ Br.]	7
Esquema 8. Síntesis de los benzoxazoles 3a-b	10
Esquema 9. Síntesis de las azidas 4a-b	11
Esquema 10. Síntesis de [Cu(PPh ₃) ₂ NO ₃].	12
Esquema 11. Síntesis de 1,4-difeniltriazol.....	14
Esquema 12. Reacción de la fenilazida (6) con el 1,4-dietinilbenceno (7c).....	15
Esquema 13. Síntesis de los compuestos 10a-d	17
Esquema 14. Mecanismo de reacción propuesto por el grupo de trabajo [9]	19
Esquema 15. Ruta de síntesis de los compuestos 10a-10d	91