



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

“SÍNTESIS DE 2-ARILBENZOXAZOLES FUNCIONALIZADOS CON 1,2,3-
TRIAZOLES, VÍA REACCIONES TIPO CLICK”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADA EN QUÍMICA

PRESENTA

BRIANDA VIRIDIANA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

DIRECTORES DE TESIS

Dra. SUSANA ROJAS LIMA

Dr. HERACLIO LÓPEZ RUIZ

Dedicado a las personas más importantes en mi vida, a las que más amo y por las cuales he tenido la fuerza suficiente para llevar a cabo mis proyectos.

A Díos

A mis padres

Ramón y Patricia

A mis hermanos

Patty, Sara y Jorge

A mis sobrinos

Ismael y Abraham

“El amor es la fuerza que transforma y mejora el alma del mundo, cuando amamos siempre deseamos ser mejores de lo que somos”

Paulo Coelho

Agradecimientos

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me apoyaron en la realización de esta tesis:

A la Dra. Susana Rojas Lima y al Dr. Heraclio López Ruiz por permitirme formar parte de su grupo de investigación, sus valiosas enseñanzas, consejos y pláticas interesantes, por el apoyo que me brindaron y la paciencia que me tuvieron en la realización de la tesis así como dedicar tanto tiempo y esfuerzo a la dirección de la misma, gracias!!

Al comité tutorial: Dr. José Guadalupe Alvarado Rodríguez, Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia, Dr. Oscar Rodolfo Suarez Castillo Dra. Verónica Salazar Pereda y Dra. Gloria Sánchez Cabrera por sus valiosos comentarios y correcciones a esta tesis para el mejoramiento de la misma, por todos los conocimientos que me transmitieron durante la licenciatura dentro y fuera de clases, por ser personas que me inspiran a ser una mejor Química y persona.

A todos mis profesores de la Licenciatura por todos lo que me enseñaron y los conocimientos que de ellos aprendí.

A mis compañeros de laboratorio que digo mis compañeros mis amigos, porque antes de ser mis compañeros son mis amigos jajaja Emilio y Horacio, la pareja de amigos que muchos buscan pero pocos encuentran y yo tuve la fortuna de encontrarlos, siempre los recordare fueron una parte muy importante en la realización de esta tesis desde sus múltiples consejos y ayuda para llevar a cabo mis experimentos, hasta hacer de mi tiempo dentro y fuera del laboratorio de lo mejor esas tardes de trabajo, charlas, risas, pintadas y de karaoke fueron geniales. A Ime y May les agradezco por el apoyo que siempre me brindaron para mis espectros de RMN, por su convivencia dentro y unas cuantas veces fuera del laboratorio, claro que también fueron momentos de risa y diversión. A Liz por todas esas pláticas que llevamos a cabo haciendo más ameno el día, a Jenny por su confianza, buen humor, amistad y pláticas divertidas, a Alejandro el quesín por esas pláticas que a veces surgían de tus preguntas raras, por llevarme contigo cuando estaba mi cheque de beca jajaja. A Yohary y Jhovana por convivir conmigo dentro del laboratorio.

A mis amigos de la licenciatura les agradezco porque sin ustedes nunca hubiera sido lo mismo, Nubia (apestosa jaja) por brindarme tu amistad, ser mi confidente, escucharme y por todo tu apoyo, German (Germancito) por ser una gran persona con la que compartí la mayor parte del tiempo, esas largas e interesantes pláticas, las grandes discusiones de Química, todos los conocimientos y cosas interesantes que aprendí contigo, escucharme muchas veces y ayudarme, por todo el cariño que te tengo, Angel (aníki), Fernando (Fer), Rigo, Lídia, Melgarejo, Vero, Israel, Olí, Rodrigo y a todos los que conocí y conviví con ellos en todo este trayecto y camino de la licenciatura, les agradezco por todos los momentos vividos a su lado por esas

químifiestas, quemas de batas, idas al cedral, por las desveladas de estudio, los partidos de fut, las idas a la casa de Olí, las charlas que tuvimos, por ser parte de mi vida y llegarlos a conocer.

A Dios por darme todo lo que tengo, todas las bendiciones que día a día recibo y el permitirme terminar una etapa más de mi vida.

A mis padres Ramón Rodríguez Enciso y Patricia Sánchez Martínez por todo lo que han hecho por mí, por hacer de mí una buena persona, sus pláticas, sus llamados de atención con las cuales voy comprendiendo mas la vida sobre todo los regaños para terminar esta tesis, todo el amor que me dan, la confianza que me han brindado, todo su apoyo en lo que he realizado, por ser las mejores personas para mí y tan sabios.

A mis hermanos, sobrinos y cuñado, Patty, Vero, Jorge, Ismaelito, Abraham e Ismael, por todo el cariño que me brindan día a día, por sus múltiples abrazos que me reaniman cuando estoy triste, por los momentos de felicidad, risas, alegrías, tristeza, enojos, pero sobre todo por ser mi familia y estar siempre apoyándonos, los quiero muchísimo. Especialmente a Vero por la inspiración que me genera de seguirme superando y estudiando, comprendiendo que no hay nada que nos detenga y puedes llegar muy lejos si te lo propones.

A Gerardo Chilpa (chaparrito) por todo el apoyo, confianza, sinceridad, amistad, amor, alegría que me has brindado desde que te conocí y más en los últimos meses.

A Doña Caro por todos los consejos que me ha dado en mi vida y el cariño que siempre me ha brindado.

A mis grandes amigos que aun y cuando ya no los veo muy seguido me siguen apoyando, Perlá por todos estos años que me has brindado tu amistad, tus locuras y gran apoyo TQM, a Nohemí por ser una gran amiga, a Copca por tu sinceridad amiga, a Lino por el apoyo que me brindaste en momentos difíciles.

El presente trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio 7 del AAQ de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, bajo la dirección de la Dra. Susana Rojas Lima y el Dr. Heraclio López Ruiz, con el financiamiento de los proyectos de investigación CONACyT “Diseño y síntesis de 2-arylbenzoxazoles con potencial actividad como agentes antioxidantes y antibacteriales”, clave **CB-2009-01/135172** y del PROMEP por el proyecto de red-2012 “Síntesis química y supramolecular”. Así mismo con el apoyo económico de una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con número 17301.

Los resultados de este trabajo fueron presentados en la 8^a Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica con el título, “ Funcionalización de 2-arylbenzoxazoles con bencilazida mediante reacción de cicloadición catalizada con Cobre (I)”, celebrada en Puebla, del 20 al 23 de Marzo de 2012.

**“SÍNTESIS DE 2-ARILBENZOXAZOLES
FUNCIONALIZADOS CON 1,2,3-TRIAZOLES,
VÍA REACCIONES TIPO CLICK”**

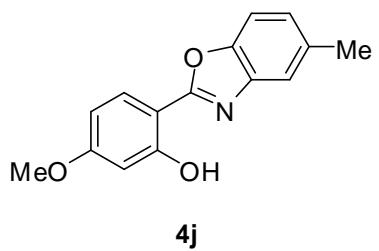
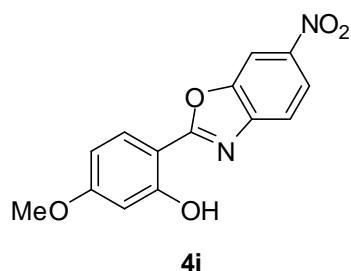
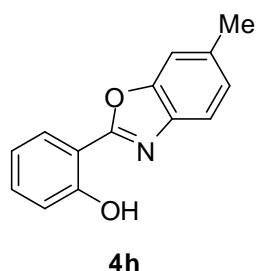
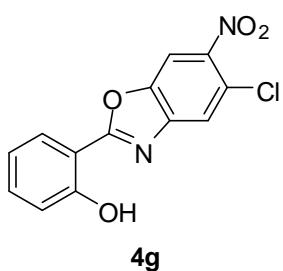
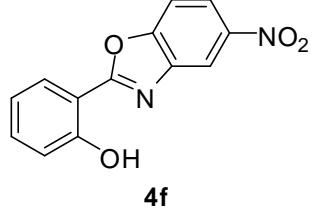
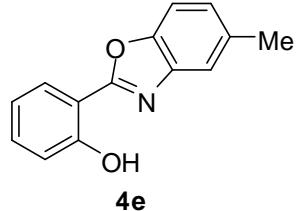
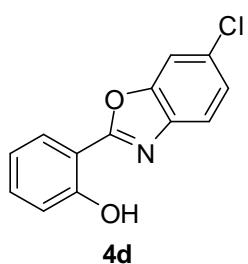
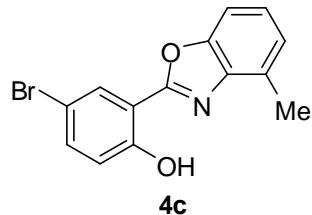
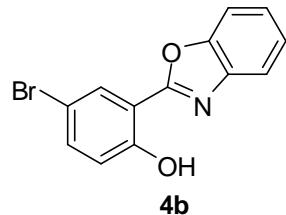
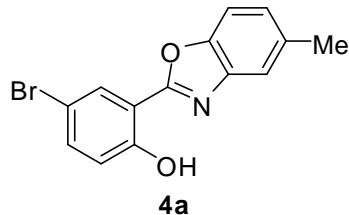
ÍNDICE

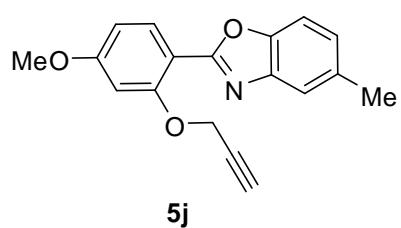
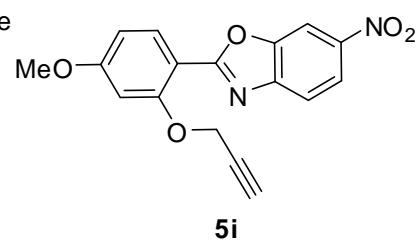
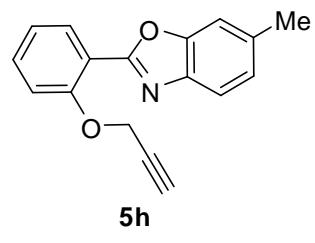
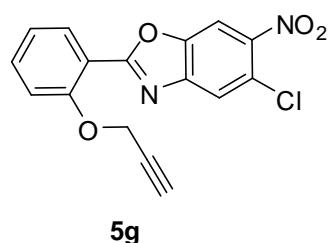
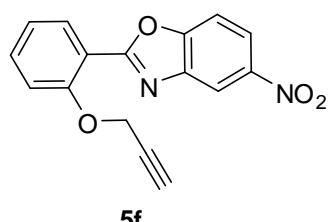
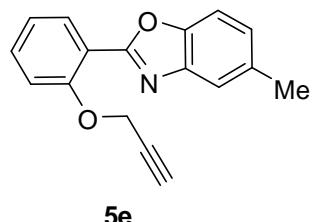
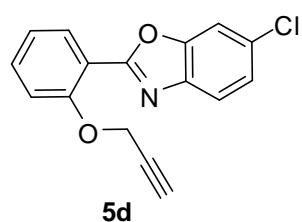
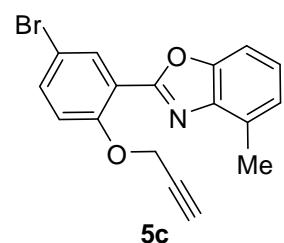
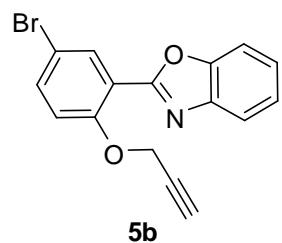
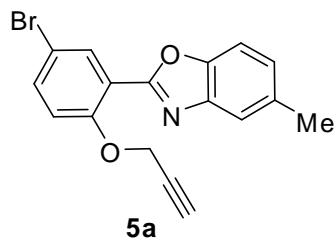
ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS	i
COMPUESTOS SINTETIZADOS	ii
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Importancia de los benzoxazoles	3
1.2 Importancia de los 1,2,3-triazoles	5
2. ANTECEDENTES	7
2.1 Síntesis de benzoxazoles	7
2.2 Síntesis de 1,2,3-triazoles	15
2.2.1 Síntesis de alquinos terminales	15
2.2.2 Reacciones de cicloadicción	16
3. OBJETIVOS	21
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	22
4.1. Síntesis de 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazoles 4a-4j	22
4.2. Síntesis de 2-arylbenzoxazoles-O-alquilados 5a-5j	25
4.3. Síntesis de 1,2,3-triazoles 6a-6j	31
5. CARACTERIZACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS COMPUESTOS	
SINTETIZADOS MEDIANTE ESPECTROSCOPÍA DE RMN	36
5.1. Caracterización del compuesto 4i	36
5.2. Caracterización del compuesto 4j	40
5.3. Caracterización del compuesto 5a	47
5.4. Caracterización del compuesto 5b	50
5.5. Caracterización del compuesto 5c	54
5.6. Caracterización del compuesto 5d	58
5.7. Caracterización del compuesto 5e	62
5.8. Caracterización del compuesto 5f	66
5.9. Caracterización del compuesto 5g	70
5.10. Caracterización del compuesto 5h	77
5.11. Caracterización del compuesto 5i	81
5.12. Caracterización del compuesto 5j	88
5.13. Caracterización del compuesto 6a	91
5.14. Caracterización del compuesto 6b	98
5.15. Caracterización del compuesto 6c	101
5.16. Caracterización del compuesto 6d	101
5.17. Caracterización del compuesto 6e	107

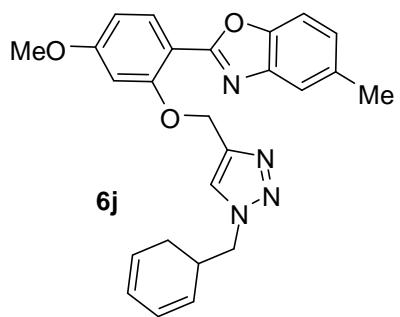
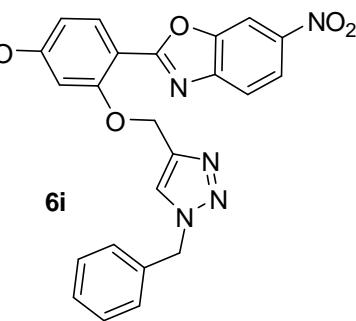
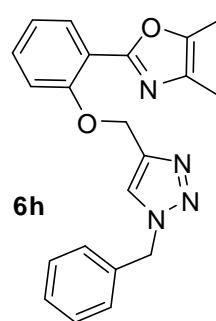
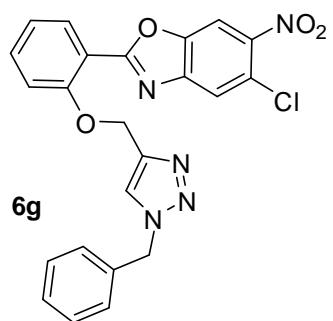
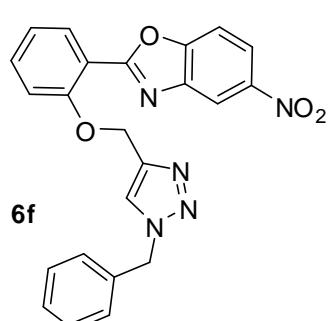
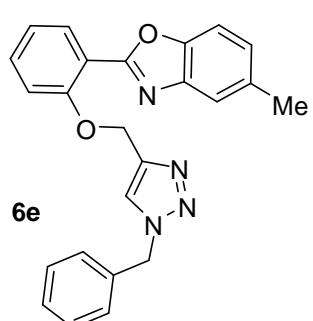
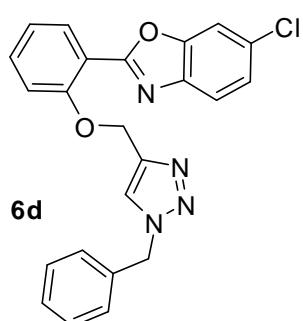
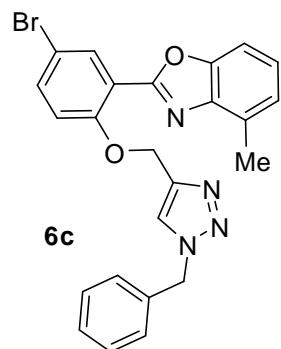
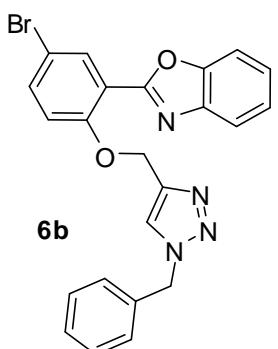
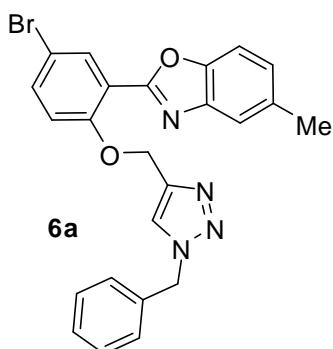
5.18. Caracterización del compuesto 6f	110
5.19. Caracterización del compuesto 6g	114
5.20. Caracterización del compuesto 6h	121
5.21. Caracterización del compuesto 6i	125
5.22. Caracterización del compuesto 6j	132
6. CONCLUSIONES	139
7. DESARROLLO EXPERIMENTAL	140
8. BIBLIOGRAFÍA	166
9. APÉNDICE	169

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

a	Ancha
AcO	Acetato
°C	Grados Celsius
COSY	Correlation Spectroscopy
Cu ₂ O/C	Óxido de cobre soportado en carbono
Cu- <i>np</i>	Nanoparticulas de Cobre
d	Doble
dq	Doble de cuádruples
DCM	Diclorometano
dd	Doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
δ	Desplazamiento químico
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Grupo etilo
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
IBX	Ácido o-yodobenzoico
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
m	Múltiple
Me	Grupo metilo
MHz	MegaHertz
MW	Microondas
P.F.	Punto de fusión
PGE	Polietilenglicol
P.M.	Peso molecular
PCC	Clorocromato de piridinio
ppm	Partes por millón
RMN de ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono trece
RMN de ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
s	Simple
t	Triple
t.a.	Temperatura ambiente
td	Triple de dobles

COMPUESTOS SINTETIZADOS**2-arylbenzoxazoles 4a-4j**

2-arylbenzoxazoles-O-alquilados 5a-5j

1,2,3-triazoles 6a-6j

1. INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años la Química ha beneficiado a la humanidad proporcionando importantes aportaciones y soluciones innovadoras en aspectos tan relevantes como un mejor entendimiento de la química en la vida, el diseño y síntesis de moléculas y materiales con propiedades y aplicaciones inesperadas.¹

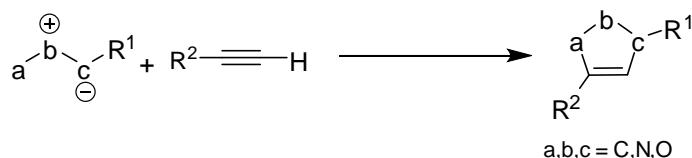
La sociedad actual está íntimamente relacionada con los productos químicos y sus procesos, siendo una tarea esencial para los químicos el desarrollo, mejoramiento y selección de métodos sintéticos, fáciles y eficientes que sean amigables con el medio ambiente.^{1a, 2}

Afortunadamente el hombre ha sido capaz de reproducir en parte lo encontrado en la naturaleza, a través de estrategias de síntesis orgánica. Esta visión ha servido de inspiración para el desarrollo de la química “Click”, la cual se trata tanto de una disciplina científica como de una filosofía sintética inspirada en la química combinatoria presente en la naturaleza. Este tipo de reacciones permite generar estructuras complejas a partir de moléculas pequeñas. Si bien existe una gama de reacciones que reúnen este criterio, para que se considere reacción “Click” debe contener algunas de las siguientes características:^{2,3}

- a) Facilidad experimental
- b) Tolerante a una amplia variedad de grupos funcionales y condiciones de reacción
- c) Ser altamente selectiva y de carácter regioespecífico
- d) Buenos rendimientos y alta economía atómica
- e) Estable al oxígeno o al agua
- f) La etapa de aislamiento del producto debe ser sencilla

Los ejemplos más destacados de la química “Click” provienen de cuatro clases de reacciones.²

- 1.- Reacciones de apertura de anillos tales como epóxidos, aziridinas, sulfatos, iones aziridinio e iones episulfonio.
- 2.- Reacciones del grupo carbonilo de tipo no aldólicas como la formación de éteres de oxima, hidrazonas y heterociclos aromáticos.
- 3.- Reacciones de adición a enlaces múltiples, en particular las reacciones de oxidación como la epoxidación, dihidroxilación y adición de halogenuros, nitrosilo y sulfonio y reacciones de tipo Michael.
- 4.- Reacciones de cicloadición como las cicloadiciones [4+2] de tipo Diels-Alder o las reacciones de cicloadición [3+2] de Huisgen, que se llevan a cabo entre un compuesto 1,3-dipolar y un dipolarófilo, dando como resultado un heterociclo de cinco miembros (Esquema 1). Mediante este tipo de reacciones son obtenidos los 1,2,3-triazoles, compuestos que presentan una importante actividad biológica.⁴



Esquema 1. Reacción de Huisgen

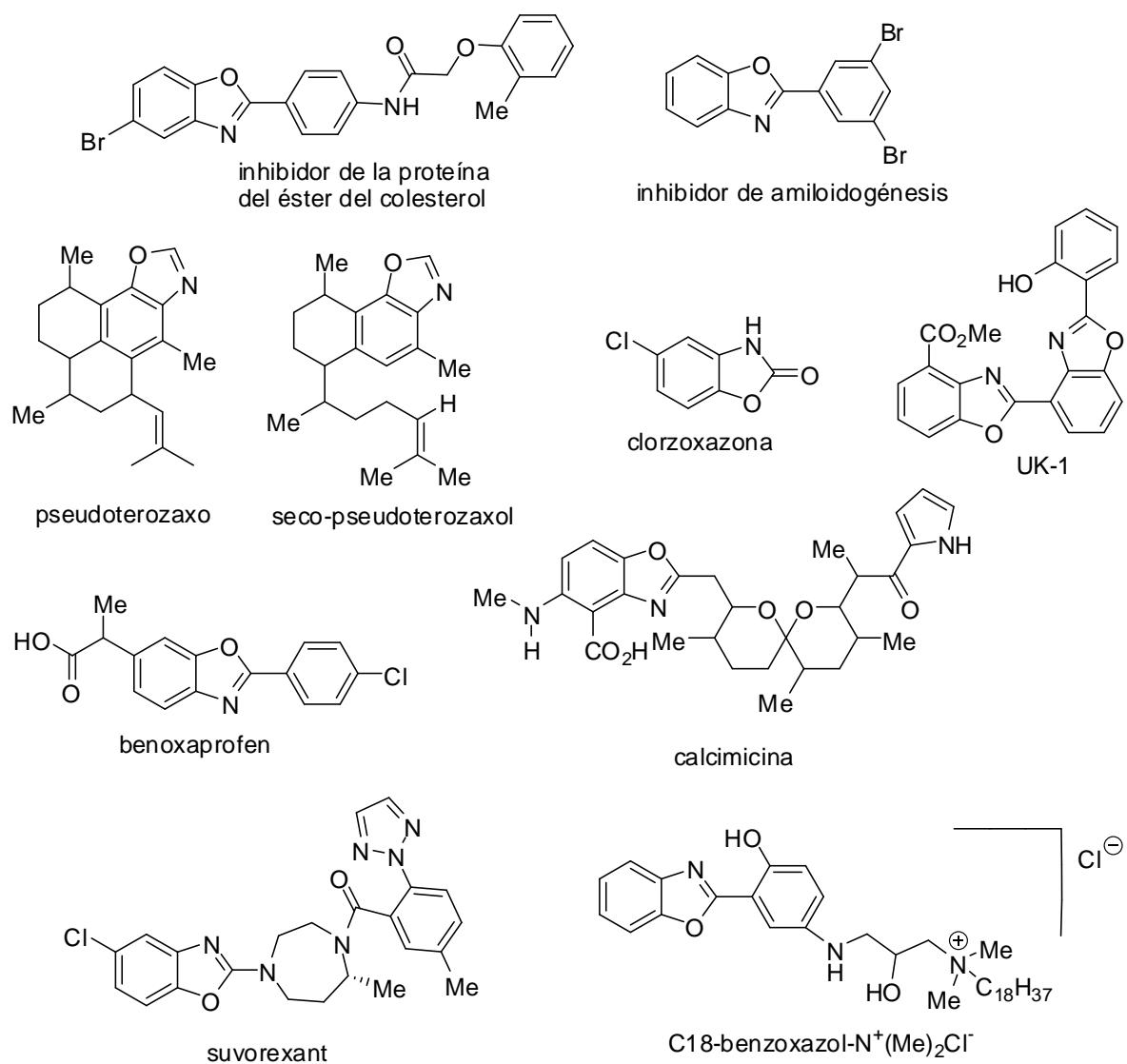
De acuerdo a las características de la química “Click”, la reacción que se lleva a cabo entre 2-aminofenoles y derivados del salicilaldehído, en presencia de ácido fenilborónico y cianuro de sodio para generar benzoxazoles, podría ser otro ejemplo.⁵

En este trabajo se realizó la funcionalización de 2-arylbenzoxazoles con 1,2,3-triazoles mediante la reacción tipo “Click”, lo que permitió la generación de compuestos interesantes que involucran a ambos heterociclos, ya que resulta de gran interés la obtención de un compuesto con estos dos fragmentos estructurales por la actividad biológica que poseen.

1.1 Importancia de los benzoxazoles

Los benzoxazoles son moléculas heterocíclicas que se encuentran en varios compuestos naturales o se pueden obtener de forma sintética y forman parte de compuestos con potente actividad biológica.⁶ A esta familia pertenecen sustancias con determinadas propiedades como agentes antiinflamatorios,⁷ antibioticos,⁸ antimicobacterianos,⁹ antitumorales, agentes anticancerígenos, relajantes musculares, antivirales, sedantes, inhibidores de infección por VIH de células linfáticas y como sensores fluorescentes.¹⁰

Ejemplos de 2-arylbenzoxazoles con actividad biológica se muestran en la figura 1, en donde podemos observar al inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol y al inhibidor altamente selectivo de la amiloidogénesis.¹¹ El pseudoteroxazol y el seco- pseudoteroxazol son alcaloides con esqueletos diterpénicos aislados del coral *Gorgonia Pseudopterogorgia elisabethae*, que presentan actividad inhibitoria de *Mycobacterium tuberculosis* H38Rv y son candidatos como agentes anti-tuberculosis.⁹ Así mismo, el benoxaprofeno es un compuesto comercial que presenta propiedades antiinflamatorias, la clorroxazona que es un relajante muscular.^{7,12} El UK-1 es un bisbenzoxazol natural producido por la cepa 517-02 de *Streptomyces sp*, con actividad antitumoral,¹³ la calcimicina es un antibiótico que transporta selectivamente cationes divalentes,¹⁴ el suvorexant es un potente antagonista dual del receptor de la orexina para el tratamiento del insomnio o los trastornos del sueño.¹⁵ El C-18-benzoxazol-N⁺(Me)₂Cl se utiliza como marcador en bicapas lipídicas por las propiedades fluorescentes que presenta.¹⁶

**Figura 1**

1.2 Importancia de los 1,2,3-triazoles

Los 1,2,3-triazoles son compuestos heterocíclicos presentes en productos naturales y se pueden obtener de forma sintética. Existen algunos compuestos que incluyen esta unidad estructural y que presentan propiedades como fungicidas, antivirales,² antiparasitarios y anticancerígenos (Figura 2).^{4, 17-19}

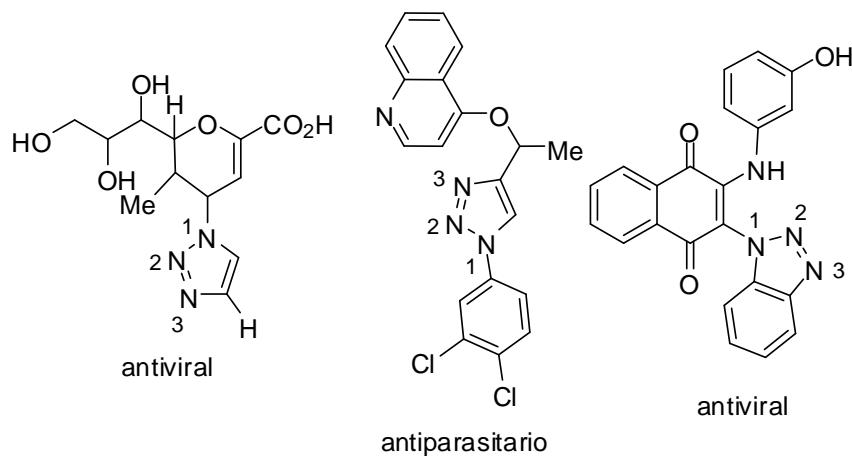


Figura 2

Estos triazoles también presentan gran aplicación en bioconjugación debido a que se utilizan como elementos de unión entre distintas estructuras, por ejemplo en la síntesis de nuevos polímeros o también con posibilidades de mimetizar enlaces peptídicos.^{2,3} Así, los 1,2,3-triazoles tienen propiedades electrónicas similares a las de la función amida con la ventaja de su resistencia a rupturas hidrolíticas y a los procesos de oxidación o reducción. Además, el momento dipolar mayor que estos anillos poseen en comparación con el enlace amida determinan la posibilidad de establecer dos puentes de hidrógeno en los átomos de nitrógeno 2 y 3, los cuales inducen una considerable acidez al hidrógeno en la posición 5, aumentando la equivalencia electrónica con la función amida del enlace peptídico.²

Algunos fármacos comerciales²⁰ (Figura 3) que incluyen el anillo de triazol son el fluconazol, el cual se usa en infecciones micóticas superficiales o profundas. El itraconazol, conocido comercialmente como Sporanox, se usa principalmente en

infecciones micóticas dermatológicas, además es activo contra *Aspergillus spp.* Actualmente se están realizando estudios para demostrar que este compuesto presenta actividad contra un tipo de cáncer de próstata avanzado. El voriconazol es un fármaco antifúngico de uso oral o intravenoso contra *Aspergillus spp* y *Candida albicans*.

En la agricultura se usa el terbuconazol para controlar y prevenir la aparición de varias especies de hongos en cultivos de plátano, vid, trigo, ajo, arroz, pepino, tomate y cebolla, que causan royas, botritis, pudriciones y manchas foliares.²⁰

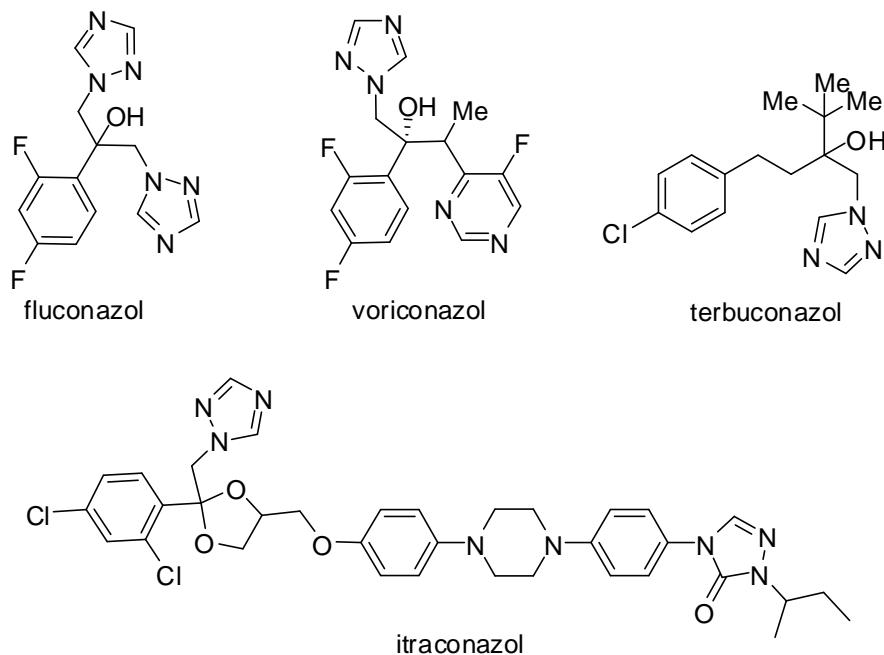


Figura 3

2. ANTECEDENTES

2.1. Síntesis de benzoxazoles

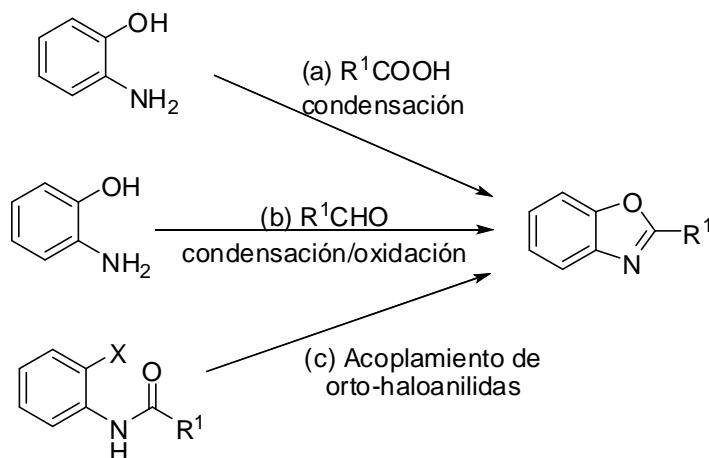
Existe en la literatura una gran variedad de metodologías para las síntesis de benzoxazoles 2-sustituidos, las cuales se engloban en tres rutas sintéticas principales^{21,23} (Esquema 2).

a) La condensación de 2-aminofenol con derivados de ácidos carboxílicos bajo condiciones ácidas, tales como ácido bórico o ácido polifosfórico.^{21,22}

b) La condensación de 2-aminofenol con un aldehído (bases de Schiff) vía ciclación oxidante, fotoquímica y radicalaria, utilizando diversos agentes oxidantes como PhI(OAc)_2 , NiO_2 , $\text{Ba}(\text{MnO}_4)_2$, DDQ, Mn(OAc)_2 , Pb(OAc)_2 y ThClO_4 .²³

*En ambos casos (a y b) las reacciones se llevan a cabo a altas temperaturas o bajo condiciones de reacción asistidas por microondas.²⁴

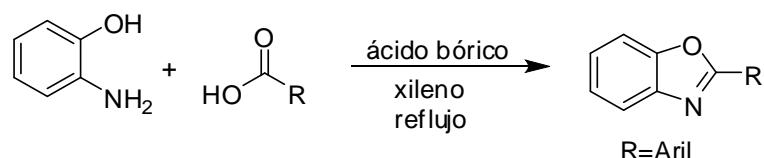
c) La reacción de acoplamiento de *orto*-haloanilidas utilizando catalizadores de cobre.³⁰



Esquema 2

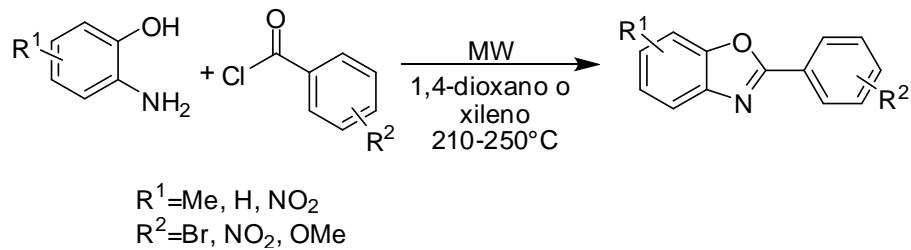
a) Condensación de 2-aminofenol con derivados de ácidos carboxílicos.

Kanaoka y su grupo de trabajo²² desarrollaron un método eficiente para la síntesis de benzoxazoles 2-sustituidos partiendo de diferentes ácidos carboxílicos en presencia de *o*-aminofenol y ácido bórico como catalizador a reflujo durante 24 h, con rendimientos moderados (Esquema 3).



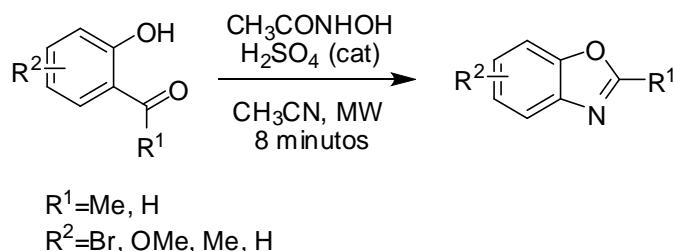
Esquema 3

Pottorf y col.²⁴ llevaron a cabo la síntesis de 2-arylbenzoxazoles a partir de *o*-aminofenoles y halogenuros de ácido, bajo irradiación por microondas durante 15 minutos a temperaturas de 210-250°C, con rendimientos de 46 a 98 % (Esquema 4).



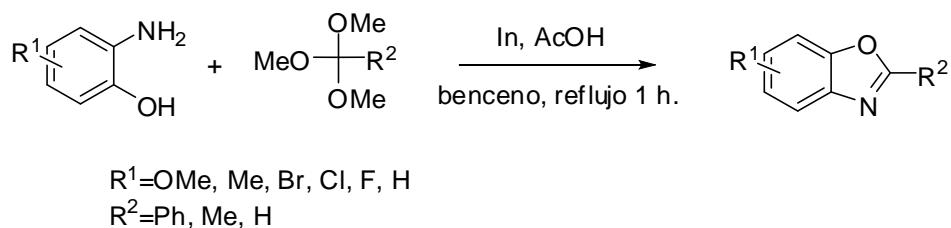
Esquema 4

Por otro lado, Sridhar y col.²⁵ llevaron a cabo la síntesis de benzoxazoles a partir de 2-hidroxiarilcetonas con ácido acetohidroxámico, en presencia de ácido sulfúrico como catalizador bajo irradiación de microondas durante un tiempo de reacción corto (Esquema 5).



Esquema 5

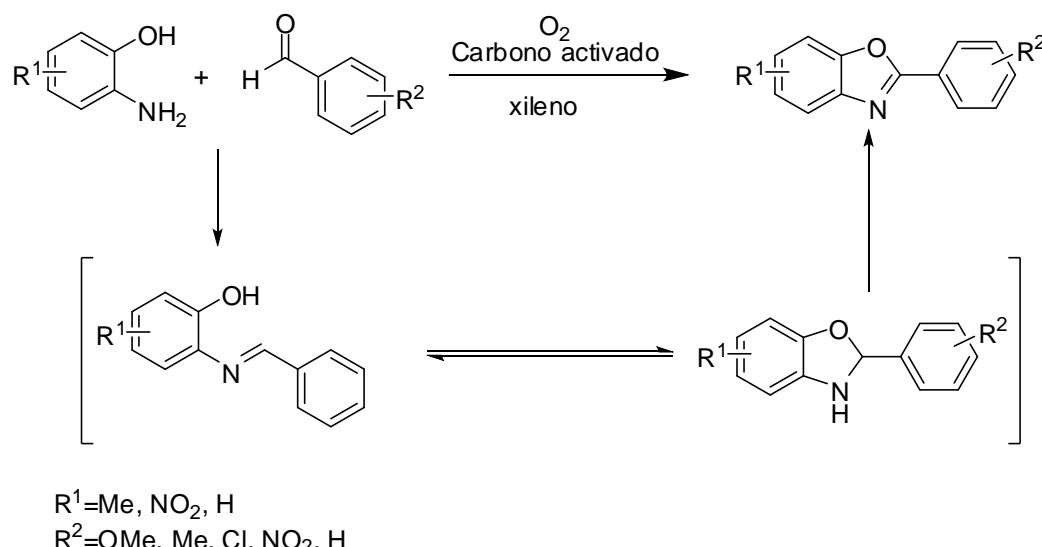
En otros estudios Lee y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de 2-arylbenzoxazoles a partir de 2-aminofenol con ortoésteres por medio de una reducción, en presencia de indio en benceno a refluro durante una hora (Esquema 6),²⁶ obteniendo rendimientos del 50 a 98 %.



Esquema 6

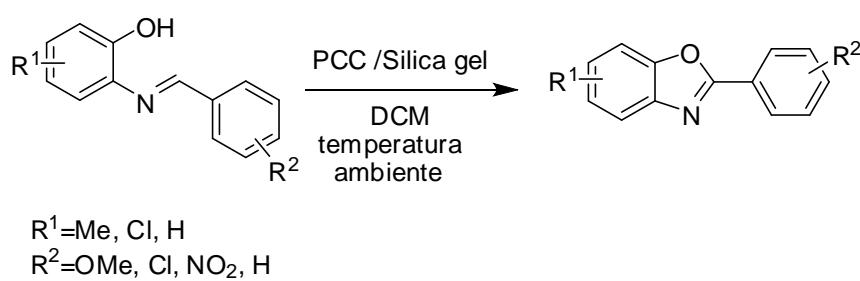
b) Condensación de 2-aminofenol con un aldehído (vía formación bases de Schiff).

La reacción entre derivados de 2-aminofenol con diferentes aldehídos bajo condiciones oxidativas utilizando carbón activado en presencia de oxígeno y xileno generó 2-arylbenzoxazoles con rendimientos del 67 al 88 %²³ (Esquema 7).



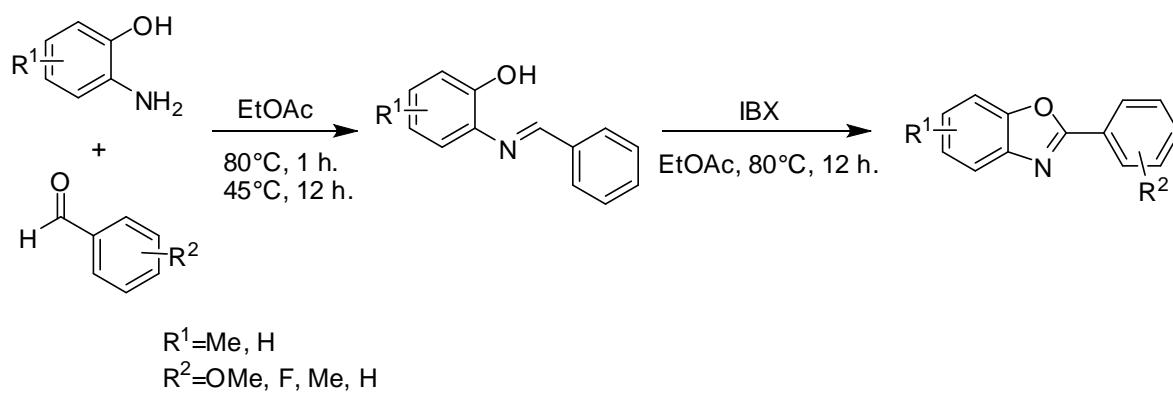
Esquema 7

El grupo de Praveen estudió la síntesis de 2-arylbenzoxazoles a través de la ciclación de las bases de Schiff seguida de la oxidación promovida por clorocromato de piridinio (PCC) soportado en silice gel, con excelentes rendimientos químicos del 74 al 91 %²⁷ (Esquema 8).

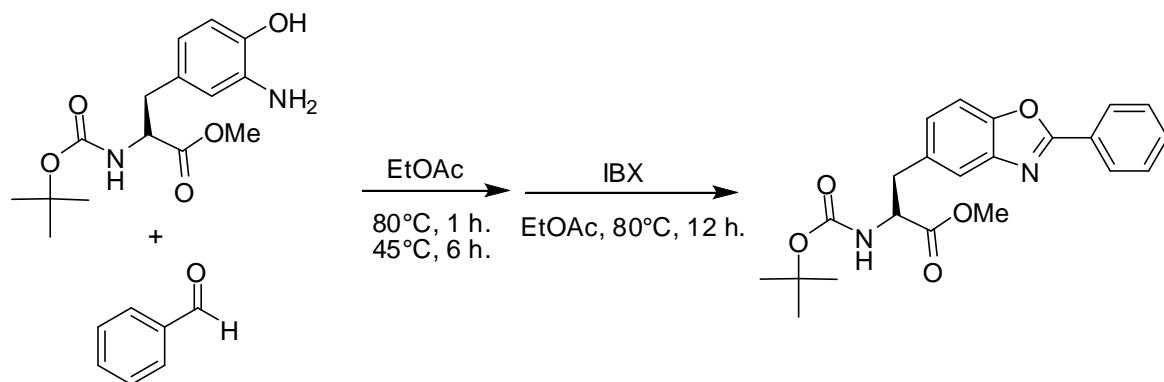


Esquema 8

Recientemente Chen y col.¹¹ llevaron a cabo una estrategia interesante para la obtención de 2-arylbenzoxazoles por medio de la ciclación de bases de Schiff seguida de una oxidación con el ácido *o*-yodobenzoico (IBX), utilizando acetato de etilo a 80°C (Esquema 9), obteniendo rendimientos químicos del 70 al 98 %. Esta reacción se llevó a cabo con *o*-aminofenoles que contienen aminoácidos para estudiar sus propiedades fluorescentes.¹¹ (Esquema 10)

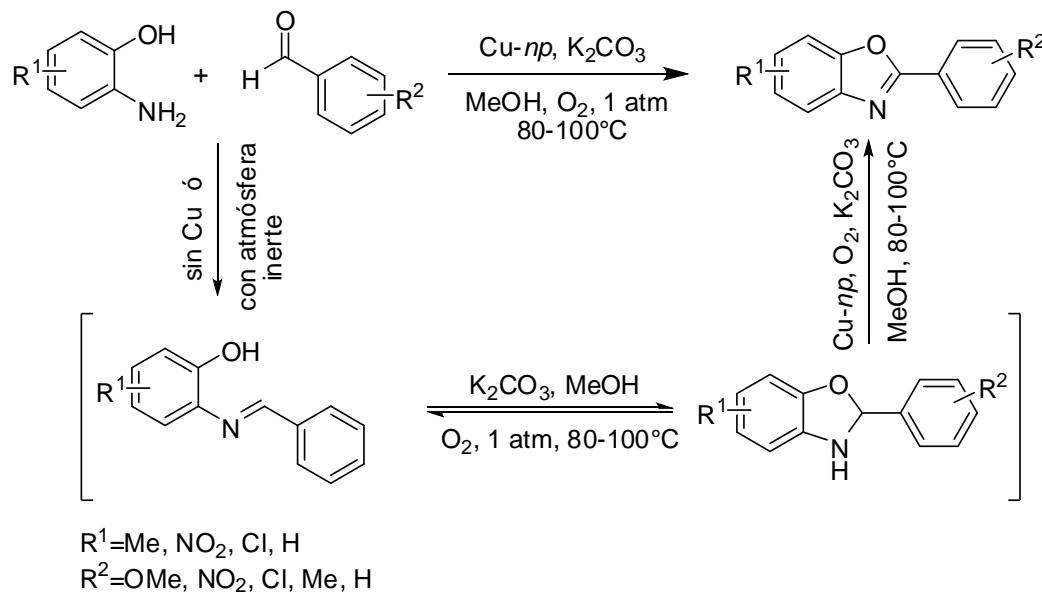


Esquema 9



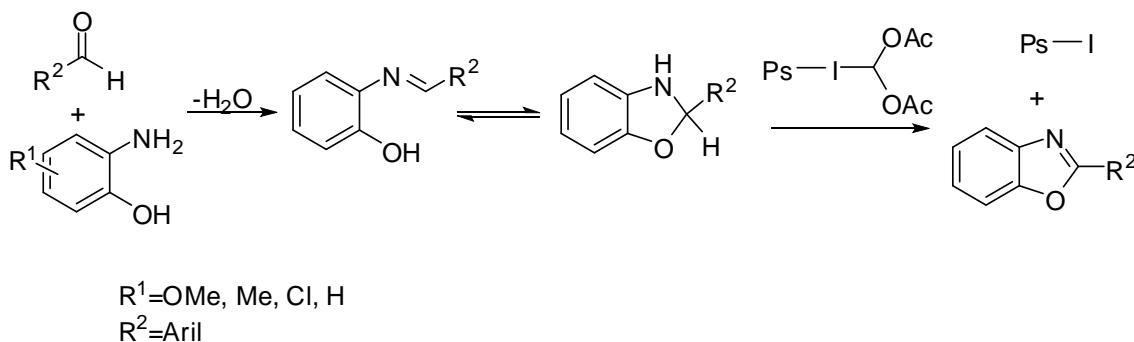
Esquema 10

Kidwai y colaboradores llevaron a cabo la condensación de 2-aminofenoles con benzaldehídos en presencia de nanopartículas de cobre generando la base de Schiff *in situ*, seguida de una ciclación oxidativa para obtener los 2-arylbenzoxazoles con rendimientos del 69 al 95 %.²⁸ (Esquema 11)



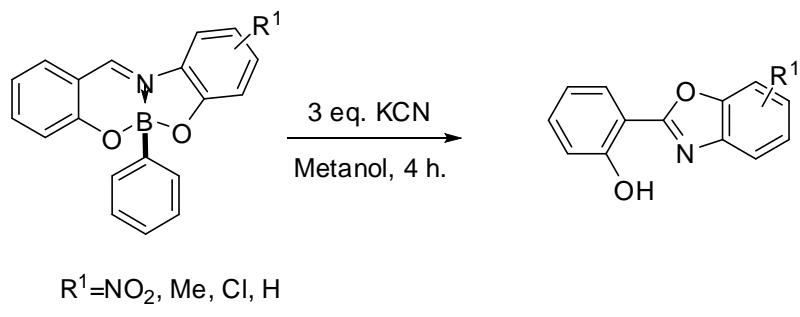
Esquema 11

Por otra parte Kumar y colaboradores desarrollaron en 2009 la síntesis de benzoxazoles usando un soporte polimérico con yodo (poli(4-diacetoxiyodo)estireno), para acelerar la oxidación de la base de Schiff.¹² (Esquema 12). Esta metodología tiene la ventaja de que el polímero es específico y fácil de regenerar.



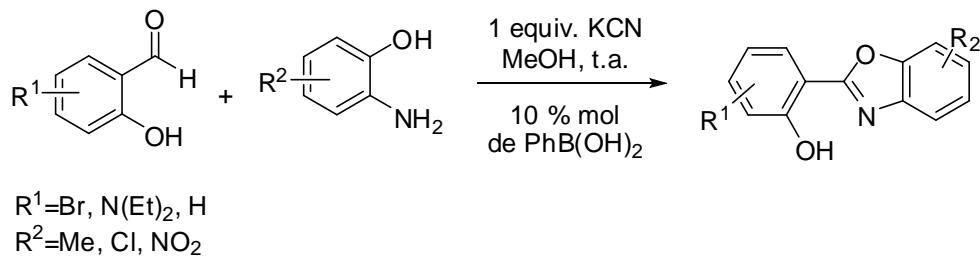
Esquema 12

Nuestro grupo de trabajo en el 2010 publicó la síntesis de 2-arylbenzoxazoles, promovida por cianuro de potasio a partir de compuestos heterobicíclicos de boro a temperatura ambiente, con rendimientos de moderados a excelentes²⁹ (Esquema 13).



Esquema 13

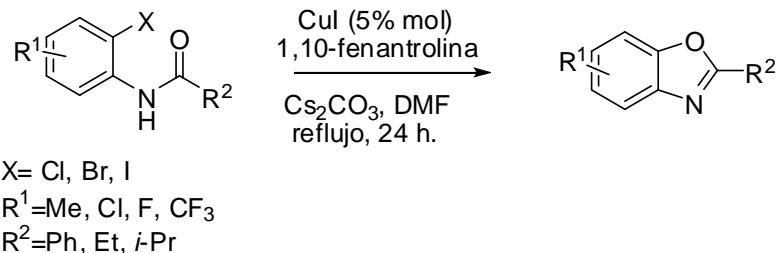
Un año después publicaron la síntesis de los derivados de 2-(2-hidroxifenil)benzoxazoles mediante una reacción *one-pot*, promovida por cianuro y catalizada por ácido fenilbóronico. Los rendimientos obtenidos fueron moderados del 19 al 78 %⁵ (Esquema 14).



Esquema 14

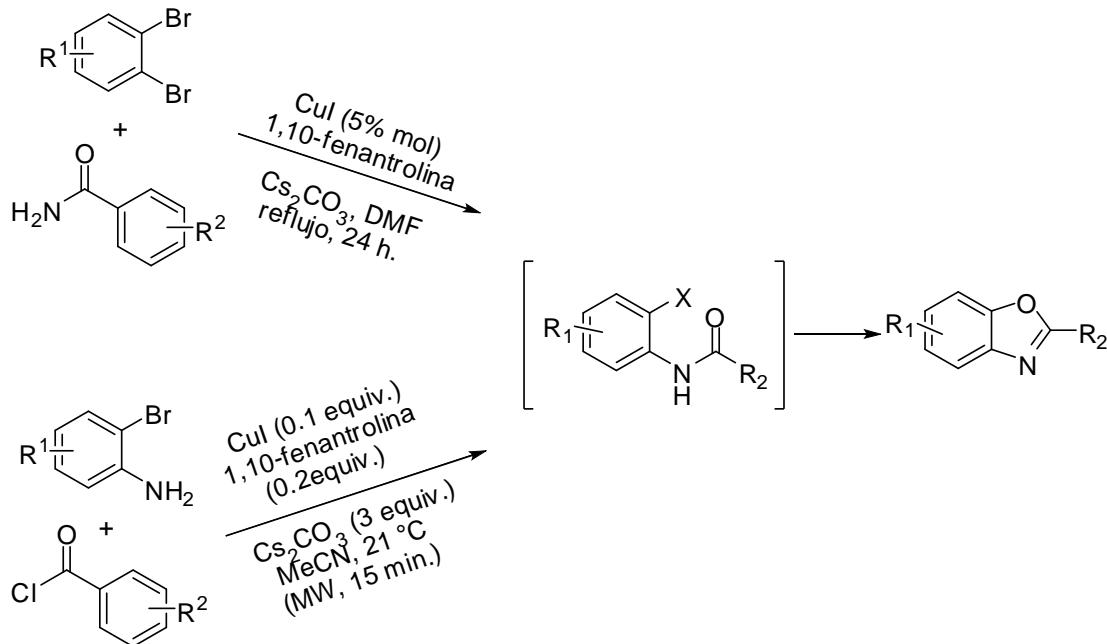
c) Reacción de acoplamiento de *orto*-haloanilidas.⁹

Evindar y Batey llevaron a cabo la síntesis de 2-arylbenzoxazoles, vía ciclación de *o*-haloanilidas con catalizador de cobre, con buenos rendimientos²¹ (Esquema 15).



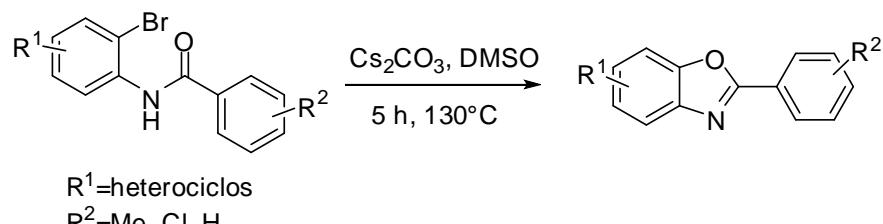
Esquema 15

Recientemente, Batey y colaboradores³⁰ llevaron a cabo modificaciones al método anterior con la finalidad de reducir el tiempo de reacción, la primera modificación que realizaron fue la reacción en un solo paso partiendo de los derivados de 2-bromoanilinas con los cloruros de ácido o amidas y una subsecuente reacción de anillación, logrando obtener con esta modificación buenos rendimientos químicos a altas temperaturas. La segunda modificación que realizaron fue utilizando la irradiación por microondas, obteniendo también buenos rendimientos (Esquema 16).



Esquema 16

Majumdar y col.³¹ reportaron la síntesis de benzoxazoles por medio de la ciclación intramolecular de *o*-bromoanilidas en DMSO catalizada por Cs₂CO₃ a 130°C, obteniendo rendimientos del 68 al 93 % (Esquema 17).



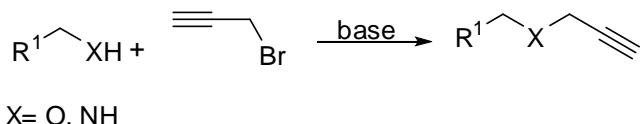
Esquema 17

2.2. Síntesis de 1,2,3-triazoles³²

La gran importancia que ha surgido por los heterociclos que contienen como grupo funcional la unidad de 1,2,3-triazoles generó el descubrimiento de la catálisis y el efecto regioselectivo del Cu(I) en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares entre alquinos y azidas, iniciando así la era de oro de las reacciones de cicloadición tipo Click.

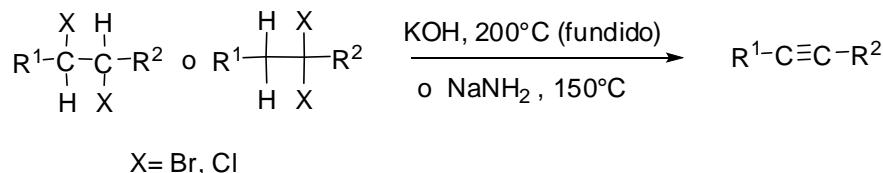
2.2.1. Síntesis de alquinos terminales³³

Para la síntesis de alquinos terminales, la manera más sencilla de instalar el alquino terminal es por medio de un cloruro o bromuro de propargilo ($\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$) a partir de una amina o alcohol por medio de una sustitución nucleofílica (Esquema 18).



Esquema 18

Otra forma de obtener alquinos terminales es mediante reacciones de eliminación, por medio de deshidrogenación de dihalogenuros geminales o vecinales para dar como producto un halogenuro vinílico, el cual en condiciones fuertemente básicas y temperaturas altas da lugar a una segunda deshidrogenación para así obtener el alquino (Esquema 19).

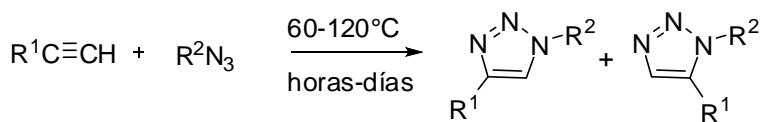


Esquema 19

2.2.2. Reacción de cicloadición^{2,32,34}

Los alquinos terminales y sustituidos simétricamente han sido usados principalmente en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen para la síntesis de 1,2,3-triazoles, en donde los alquinos simétricos presentan bajas velocidades de reacción y baja regioselectividad.

La cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen original entre alquinos y azida por lo general ofrece una mezcla de dos regiosomeros: el 1,4 y 1,5 disustituidos (Esquema 20), a veces difíciles de separar por métodos convencionales. Este tipo de reacción presentaba baja velocidad de reacción y era necesario temperaturas altas y tiempos de reacción largos; sin embargo, estos inconvenientes pueden ser superados utilizando diferentes catalizadores de Cu(I).



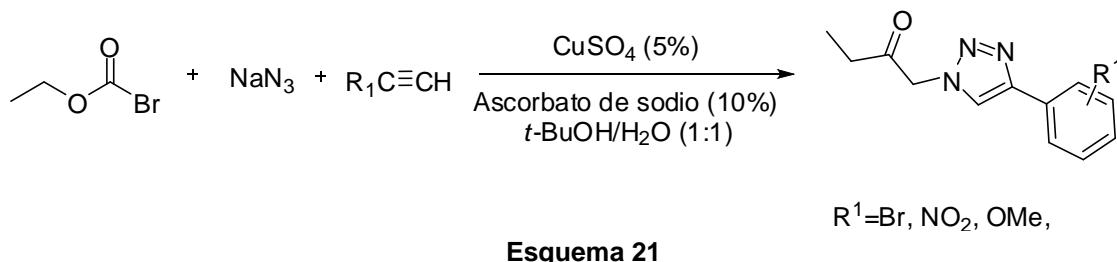
Esquema 20

Después de casi 40 años en 2002, Sharpless¹⁸ y Mendel¹⁹ de forma independiente encontraron que el uso de sales de Cu(I), permiten llevar a cabo la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen entre alquinos y azidas, observando que el Cu(I) genera condiciones suaves, alta regioselectividad y acelera la reacción hasta 10^7 veces, en la formación del triazol 1,4-disustituido. Por tal motivo ha sido de gran importancia desarrollar nuevos métodos de síntesis de triazoles utilizando diferentes fuentes de Cu(I), entre los más comunes tenemos:

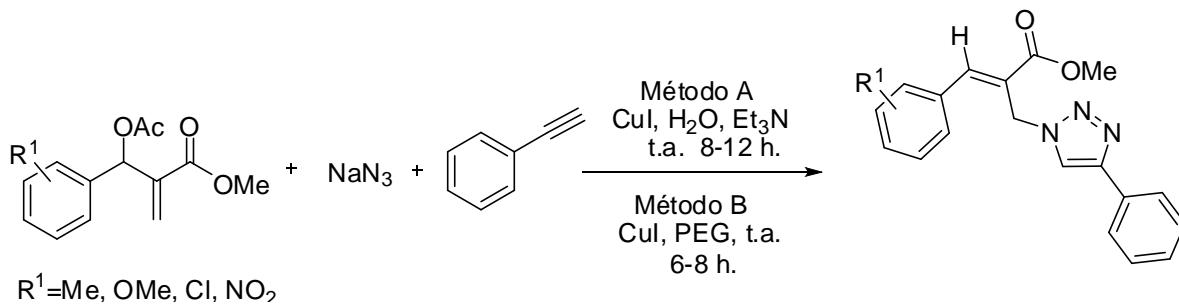
- Reducción de sales de Cu(II): Fokin y su grupo de trabajo describieron el uso del sulfato de cobre pentahidratado y ascorbato sódico como agente reductor.
- Oxidación in situ de cobre metálico: oxidación de cobre metálico, en presencia de sales de Cu(II) para generar iones de Cu(I)² (Esquema 22).

- c) Adición de sales de Cu: el uso directo de sales solubles de Cu(I).
- d) Óxido de Cu soportado en carbono: en nuestro grupo de trabajo se ha llevado a cabo la síntesis de un buen catalizador de cobre Cu_2O soportado en nanopartículas de carbono³⁶.

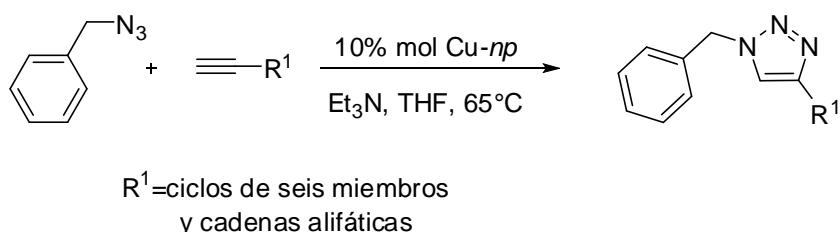
Odlo y col.³⁴ llevaron a cabo la síntesis *one-pot* de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos a partir de bromoacetato de etilo, usando sulfato de cobre pentahidratado y ascorbato de sodio, en presencia de una mezcla de agua y terbutanol, obteniendo rendimientos del 80 al 94 % (Esquema 21).



Sreedhar y col.³⁵ llevaron a cabo la síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos, vía ciclación 1,3-dipolar catalizada por Cul a partir de acetatos de Baylis-Hillman, usando como solventes en el método A agua y trietilamina, en el método B polietilenglicol (PEG), observando mejores rendimientos para el método B del 71 al 90 % y para A del 56 al 80 % (Esquema 22).

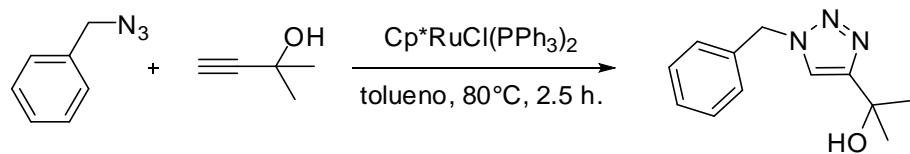


Alonso y col.³⁷ en el 2009 determinaron las condiciones de reacción para la síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos en presencia de nanoparticulas de Cu(I), a partir de bencilazida y alquinos terminales, obteniendo rendimientos del 90 al 98 % (Esquema 23).



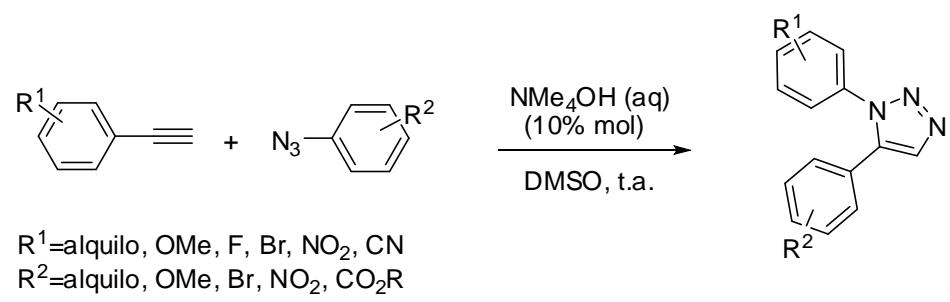
Esquema 23

Por otro lado, en 2005 se publicaron los estudios hechos por Fokin y col.³⁸ donde se describió la cicloadición catalizada por Ru(II) para obtener los triazoles 1,5-disustituidos (Esquema 24).



Esquema 24

Así mismo Fokin³⁹ en 2010 reportó una nueva metodología para la preparación del 1,2,3-triazol 1,5-disustituido de forma altamente regioselectiva utilizando DMSO como disolvente y cantidades catalíticas de hidróxido de tretrabutilamonio, obteniendo rendimientos del 37 al 92 % (Esquema 25).



Esquema 25

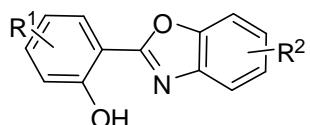
3. OBJETIVOS

Objetivo General:

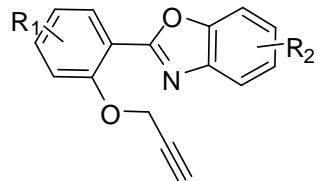
Desarrollar una metodología novedosa para la síntesis de 2-arylbenzoxazoles funcionalizados con 1,2,3-triazoles.

Objetivos Específicos:

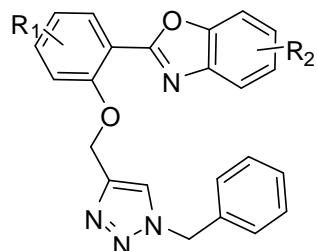
1.-Sintetizar y caracterizar 2-arylbenzoxazoles a partir de derivados del salicilaldehído y 2-aminofenoles, empleando grupos electrodonadores y electroattractores



2.-Llevar a cabo la O-alquilación de los 2-arylbenzoxazoles sintetizados con bromuro de propargilo.



3.-Llevar a cabo la reacción de tipo Huisgen para la generación de 1,2,3-triazoles en presencia de CuO2/C como catalizador, a partir de los 2-arylbenzoxazoles-O-alquilación y bencilazida.

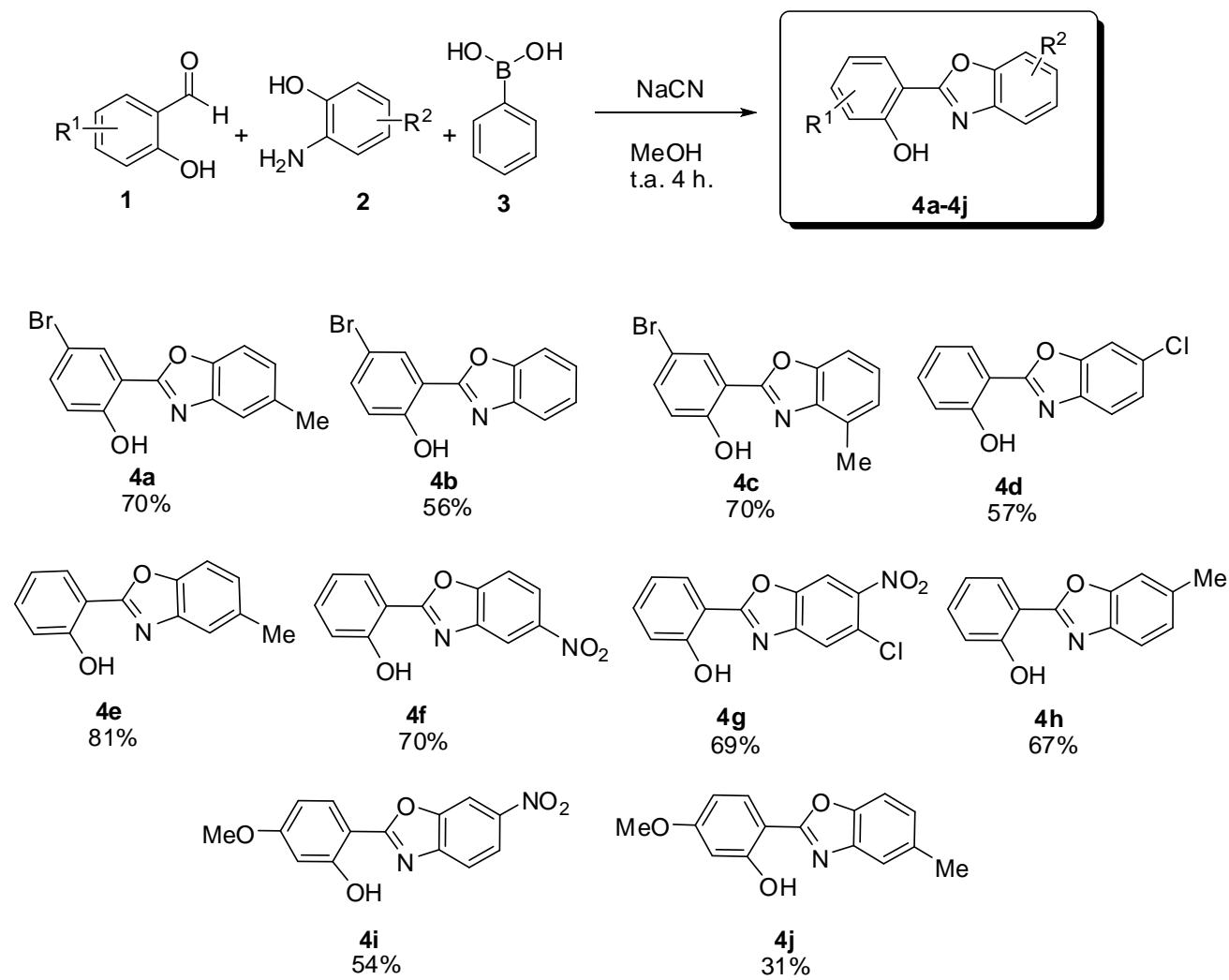


4.-Llevar a cabo la caracterización espectroscópica de los productos obtenidos.

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. Síntesis de 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazoles 4a-4j.

La preparación de los 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazoles **4a-4j** se llevó a cabo mediante la reacción *one-pot* de derivados del salicilaldehído con aminofenoles, en presencia del ácido fenilbóronico y NaCN, siguiendo la metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación (Esquema 26).⁵ La purificación de los compuestos se realizó mediante filtración y lavados con MeOH frío.



Esquema 26

Se puede observar que la reacción es general y tolera una gran variedad de grupos funcionales tanto en los derivados del salicilaldehído como en los derivados del aminofenol.

Comparando los rendimientos de los compuestos **4a**, **4e** y **4j**, se observó que al introducir un grupo electrodonador fuerte (OCH_3) en el aldehído disminuye el rendimiento de la reacción, debido a la electrodonación por resonancia de este grupo, lo que hace menos electrofílica la posición del aldehído y por lo tanto menos susceptible al ataque nucleofílico. Así mismo, la presencia de un grupo electroatractor (Br) en posición *para* al OH, genera un mejor rendimiento **4a**.

Los compuestos **4a-4h** ya habían sido sintetizados por nuestro grupo de trabajo,⁵ sin embargo en este trabajo los rendimientos fueron mejorados, para el compuesto **4c** el rendimiento se mejoró de un 35% a un 70%; para el compuesto **4e** de 57% a 81%, para **4g** de 32% a 69%, y para el compuesto **4h** el rendimiento se incrementó de 45% a 67%. Se observó que el incremento en el rendimiento se debía a la temperatura de reacción, por lo cual se concluyó que la mejor temperatura para llevar a cabo la reacción es en un baño de agua a 25°C.

Los compuestos fueron caracterizados por medio de RMN de ^1H , donde se pudo observar la señal característica del grupo -OH de los 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazoles, las cuales se encuentran en un intervalo de 10.84 a 11.48 ppm. En la tabla 1 se muestra los desplazamientos químicos del grupo -OH de los compuestos **4a-4j**.

Tabla 1. Desplazamiento químico de ^1H del OH de **4a-4j** en CDCl_3 .

Compuesto	RMN de ^1H
	δ de OH (ppm)
4a	11.47
4b	11.44
4c	11.48
4d	11.20
4e	11.53
4f	10.87
4g	10.84
4h	11.48
4i	11.31
4j	11.67

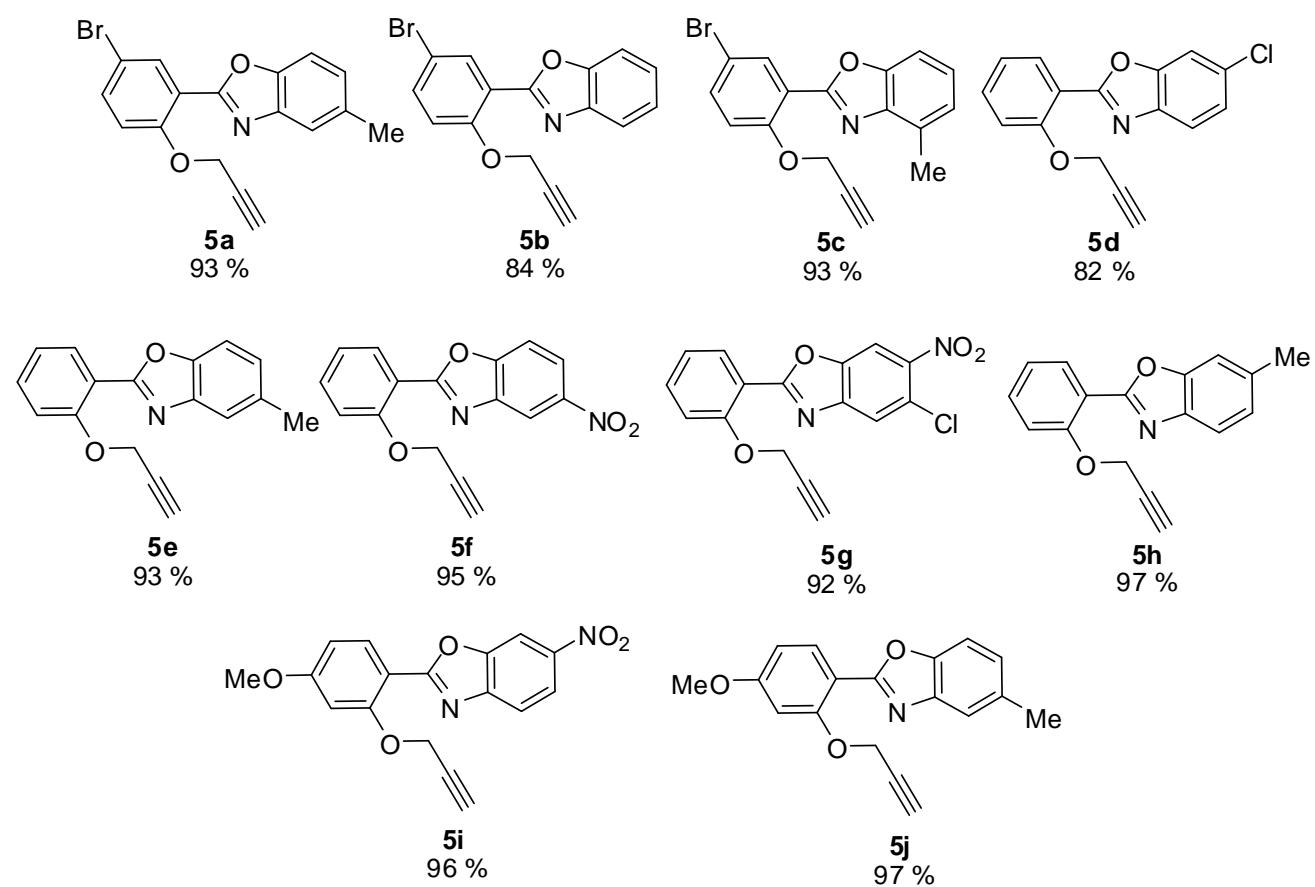
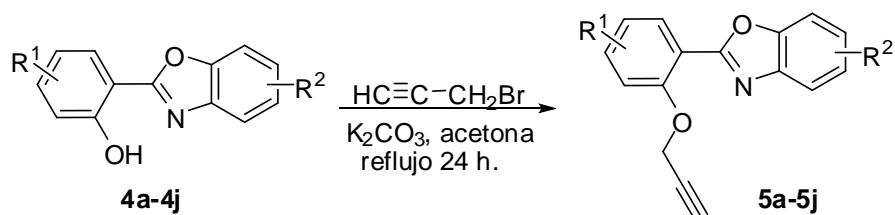
Los espectros de IR mostraron una banda de vibración entre 1632 y 1620 cm⁻¹, para el grupo imínico, y una banda entre 1594 y 1584 cm⁻¹ para el grupo -O-C=N correspondiente al anillo de cinco miembros del benzoxazol. En la tabla 2 se muestran las frecuencias de vibración de **4a-4j**, para los enlaces C=N y –O-C=N en IR.

Tabla 2. Frecuencias de vibración para C=N y O-C=N de **4a-4j**

Compuesto	IR (cm⁻¹)	
	C=N	O-C=N
4a	1628	1579
4b	1629	1584
4c	1622	1583
4d	1632	1590
4e	1631	1590
4f	1629	1589
4g	1620	1579
4h	1631	1591
4i	1620	1584
4j	1632	1594

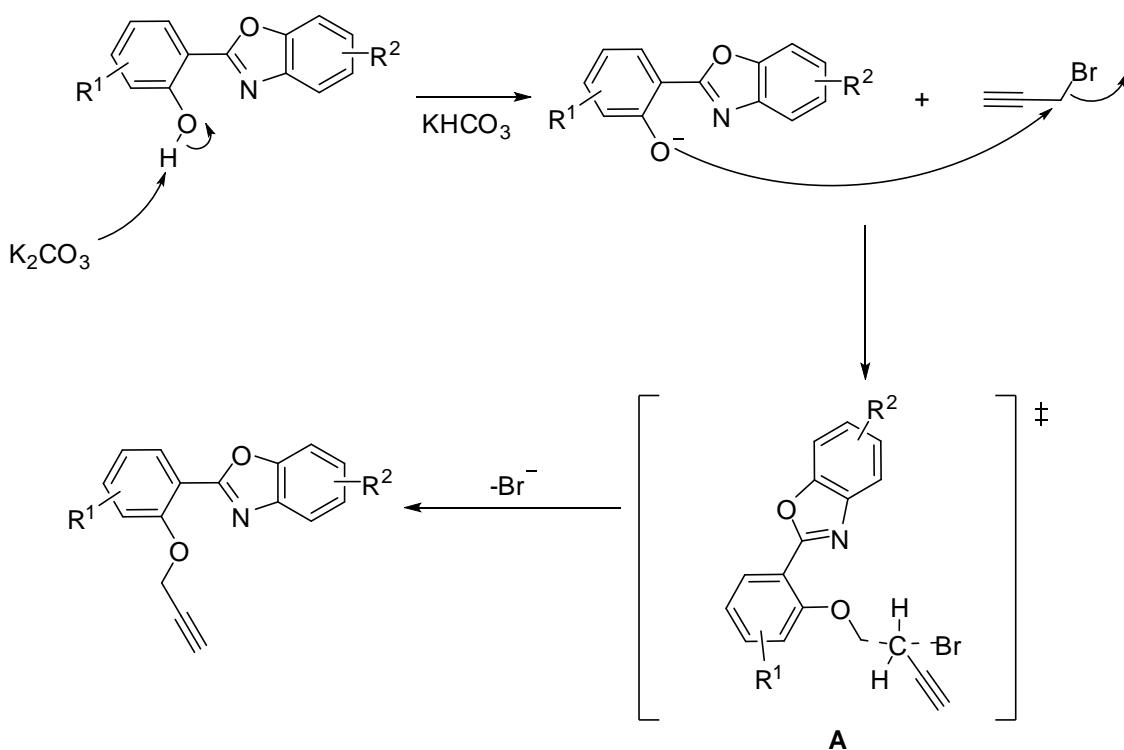
4.2. Síntesis de 2-arylbenzoxazoles-O-alquilados 5a-5j.

Una vez obtenidos los derivados de 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazoles **4a-4j**, estos fueron alquilados mediante una reacción de sustitución nucleofílica, con bromuro de propargilo en presencia de carbonato de potasio y acetona como disolvente (Esquema 27), obteniendo así los correspondientes derivados de benzoxazoles **5a-5j**, con buenos rendimientos.



Esquema 27

En esta reacción, el primer paso es la abstracción del protón del grupo –OH por medio de la base. Una vez desprotonado el benzoxazol, éste ataca al bromuro de propargilo para generar el estado de transición **A** permitiendo la liberación de Br como un buen grupo saliente, generando el enlace O-C para obtener los benzoxazoles O-alquilados **5a-5j** (Esquema 28).



Esquema 28

Los compuestos fueron caracterizados mediante RMN de ¹H y ¹³C. Los espectros de RMN de ¹H mostraron la presencia de las señales correspondientes del grupo propargilo. La señal para el grupo metíleno se mostró en un intervalo de 4.79 a 4.92 ppm y la señal para el protón terminal del alquino se observó en un intervalo de 2.47 a 2.55 ppm, así como la desaparición de la señal correspondiente al grupo OH. En el espectro de RMN de ¹³C se observaron tres señales adicionales correspondientes al grupo propargilo, para C-1 de 56.7 a 57.2, para C-2 y C-3 de 77.6 a 78.3 y de 76.2 a

76.8 ppm respectivamente. En la tabla 3 se muestran los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C , para las señales del grupo propargilo.

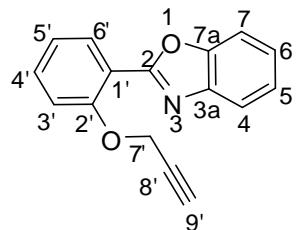


Tabla 3. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C de las señales del grupo propargilo para **5a-5j** en CDCl_3 .

Compuesto	δ de ^1H (ppm)		δ de ^{13}C (ppm)		
	H-7'	H-9'	C-7'	C-8'	C-9'
5a	4.83	2.48	57.1	77.7	76.7
5b	4.84	2.49	57.1	77.7	76.7
5c	4.79	2.48	57.2	77.8	76.6
5d	4.90	2.53	56.8	78.1	76.4
5e	4.84	2.47	56.9	78.3	76.2
5f	4.92	2.55	56.7	77.9	76.5
5g	4.86	2.52	56.7	77.7	76.7
5h	4.84	2.47	56.9	78.3	76.2
5i	4.82	2.54	56.7	77.6	76.8
5j	4.83	2.49	56.9	78.1	76.4

En los espectros de ^1H para los compuestos **5e**, **5h** y **5j** los cuales contienen como sustituyente un grupo metilo, se observó un acoplamiento entre el H4 aromático con el grupo metilo. En la figura 4 se muestra el espectro de ^1H para el compuesto **5e** donde la señal del protón H4 se observa como una señal múltiple.

Este acoplamiento se confirmó con el espectro de dos dimensiones COSY, donde se observó que la señal en 7.52 ppm asignada a H4 mostró un acoplamiento con la señal en 2.41 ppm asignada a los protones del grupo metilo (Figura 4).

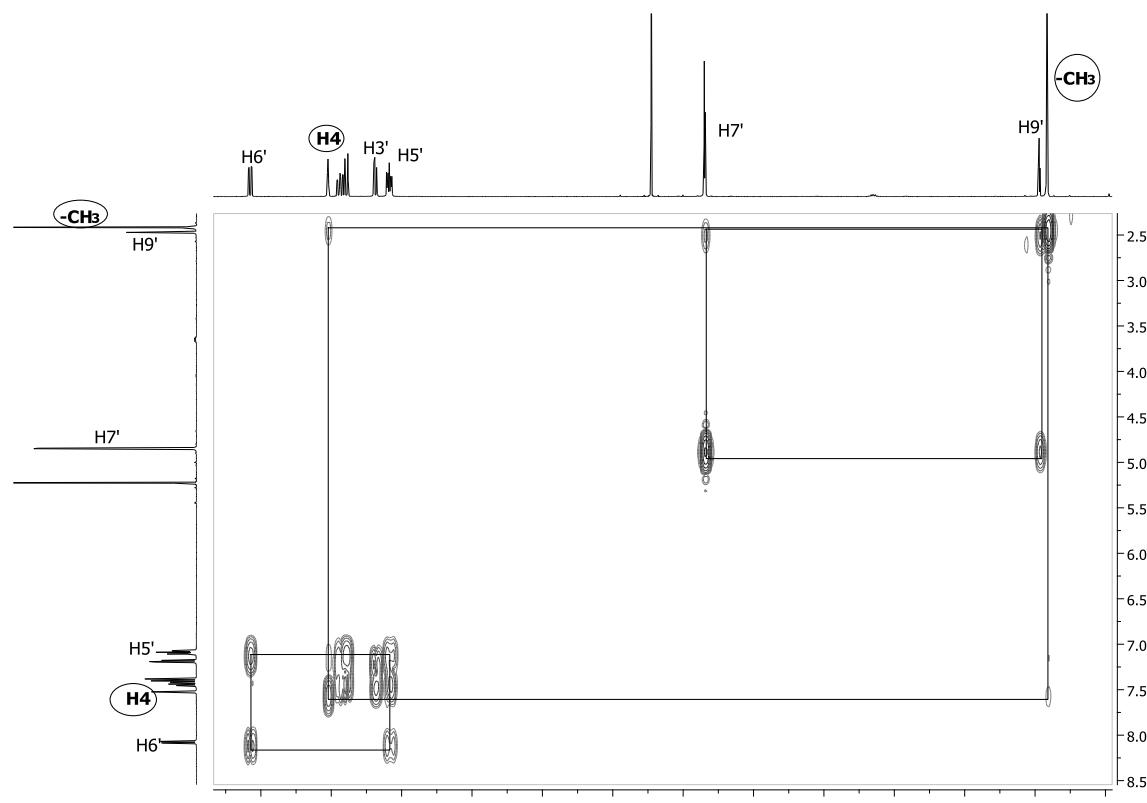
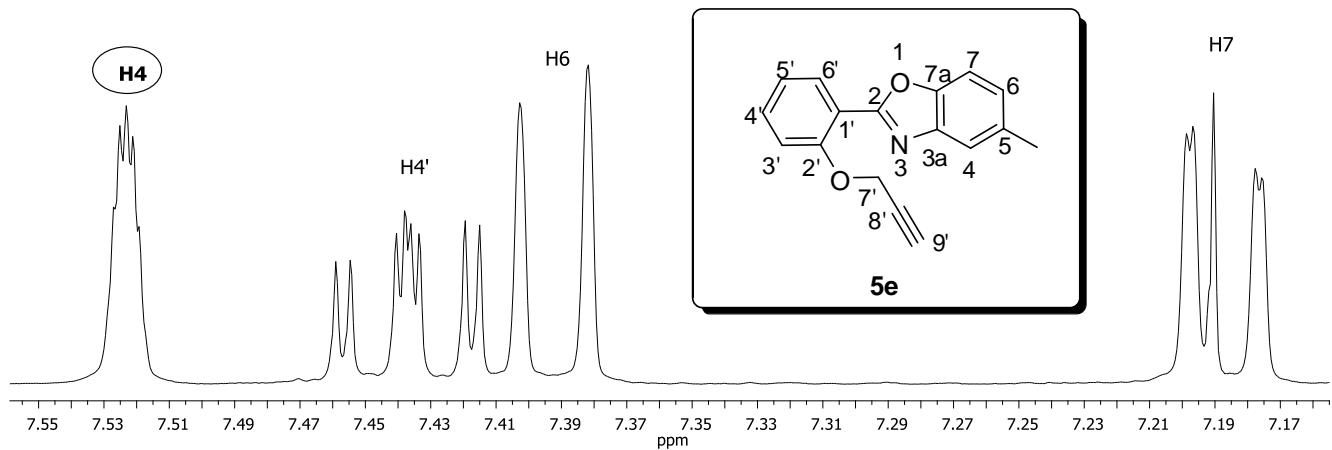


Figura 4

Los espectros de IR mostraron una banda de vibración entre 2103 y 2130 cm⁻¹ para el grupo alquino. En la tabla 4 se muestran frecuencias de vibración del alquino.

Tabla 4. Frecuencias de vibración para C≡C de **5a-5j**.

Compuesto	IR (cm ⁻¹)
	C≡C
5a	2108
5b	2103
5c	2118
5d	2104
5e	2105
5f	2126
5g	2130
5h	2103
5i	2131
5j	2111

Para el compuesto **5i** se obtuvieron cristales adecuados para realizar su estudio por difracción de rayos-X (Figura 5). A través de este estudio se observó que existen dos moléculas con dos conformaciones diferentes en la unidad asimétrica, las cuales difieren en la orientación del grupo propargilo, así como en la orientación del grupo metoxilo y del anillo del benzoxazol. Los datos cristalográficos se muestran en la tabla 7 (Apéndice, página 170).

Por otro lado, se observan interacciones intermoleculares no clásicas entre los protones del grupo metoxilo H-14 y el carbono C-21 del sistema aromático de la molécula dos con una distancia H---C de 2.805 Å, adicionalmente se observaron interacciones débiles intermoleculares entre el protón acetilénico H-34 con el nitrógeno N-1 del anillo del benzoxazol con una distancia de enlace H---N de 2.620 Å y el N(1)-C(34) de 3.208 Å. Por otra parte la molécula uno también mostró interacciones débiles con otra molécula fuera de la unidad asimétrica por medio de puentes de hidrógeno entre el oxígeno O-1 del anillo del benzoxazol y el protón H-21

con una distancia H---O de 2.616 Å y C(21)-O(1) de 3.433 Å, entre el oxígeno O-9 con el protón H-10 con una distancia de enlace H---O de 2.503 Å y del C(10)-O(9) de 3.403 Å. Probablemente estas interacciones son las responsables de las diferentes orientaciones que presentan las moléculas en la unidad asimétrica.⁴¹

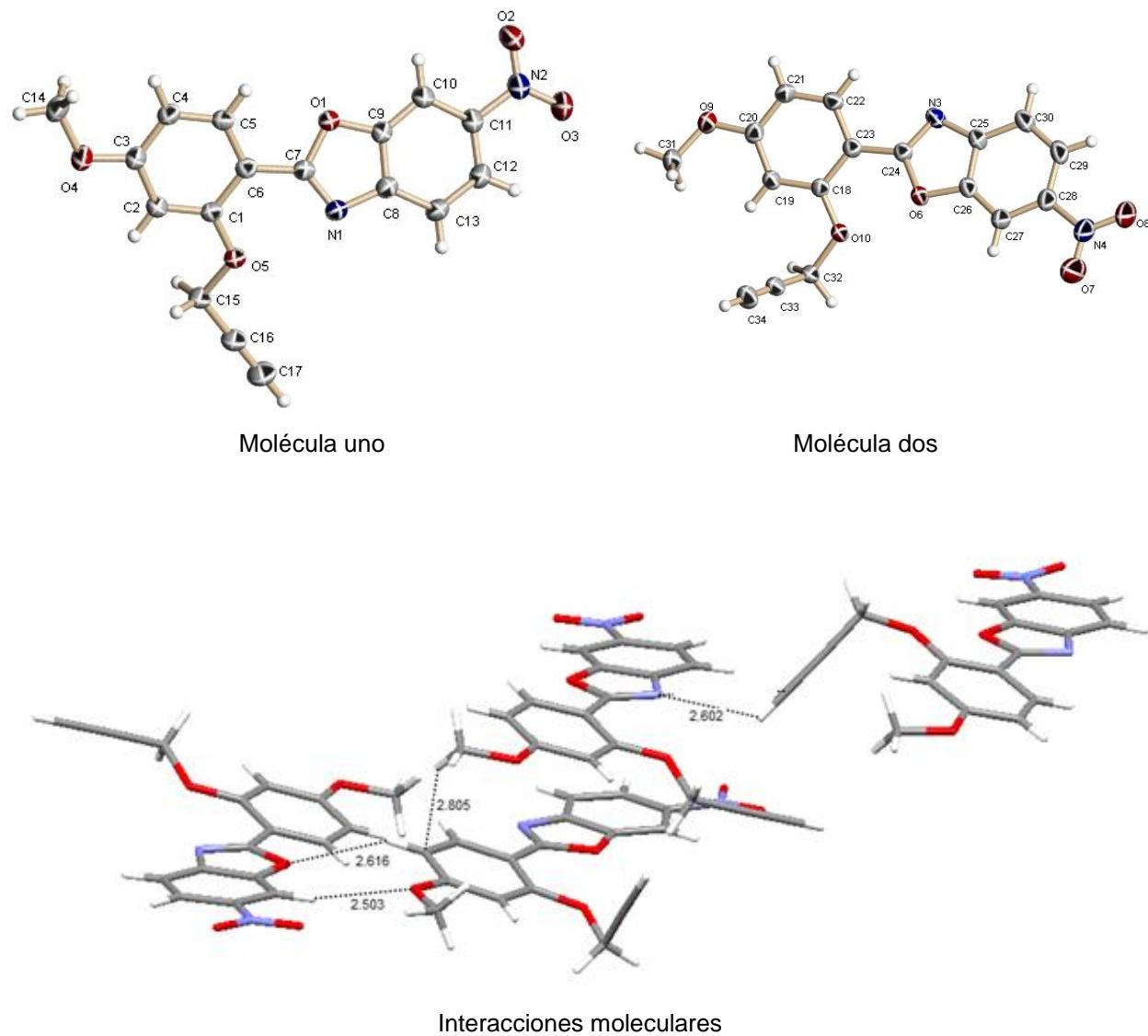
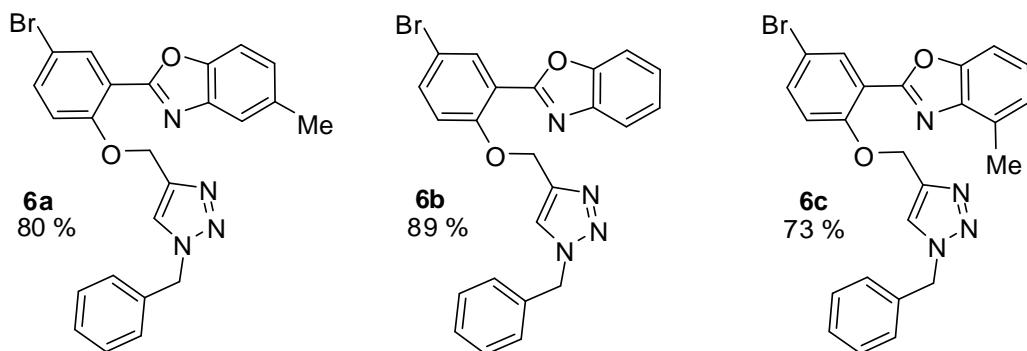
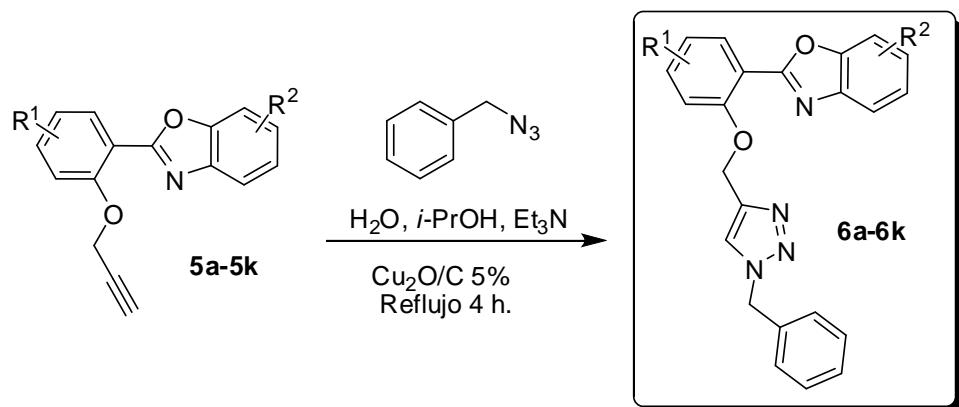
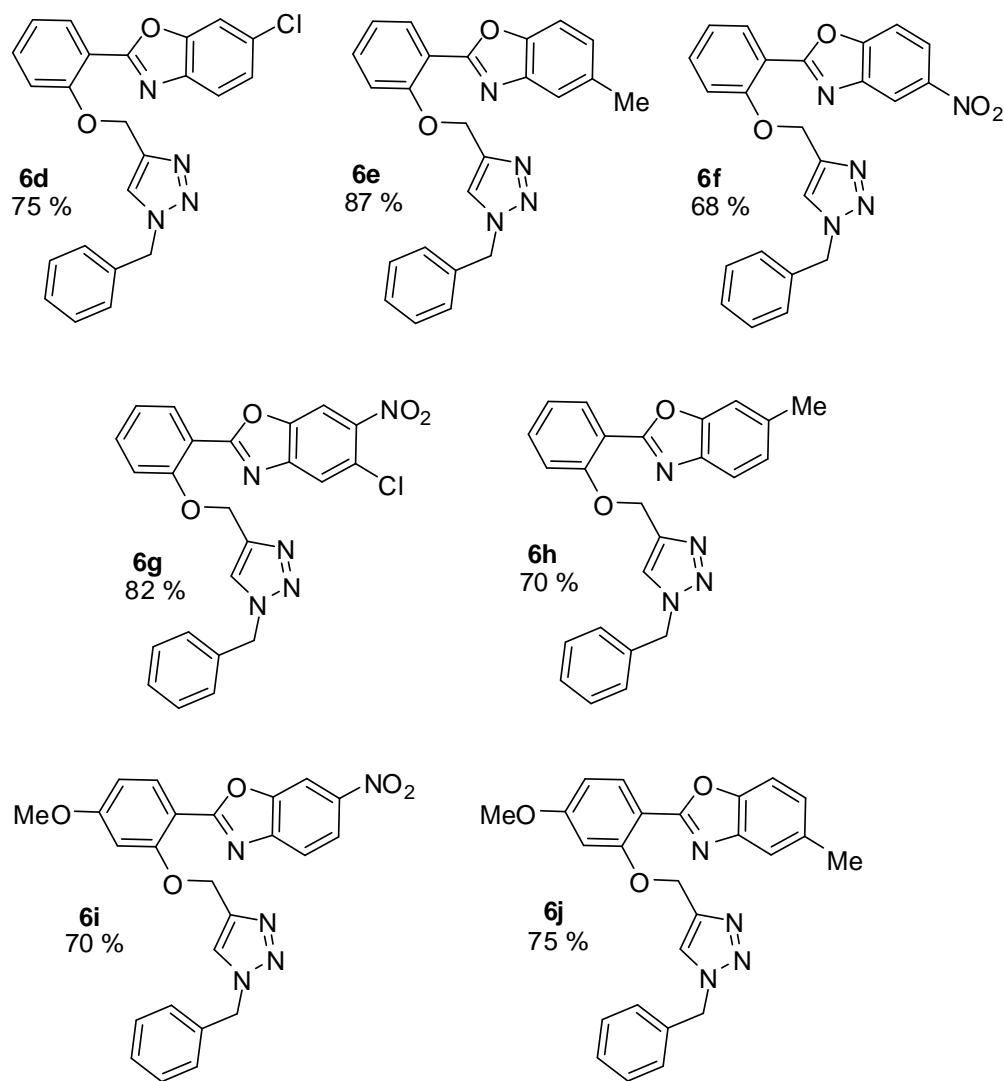


Figura 5

4.3. Síntesis de 1,2,3-triazoles

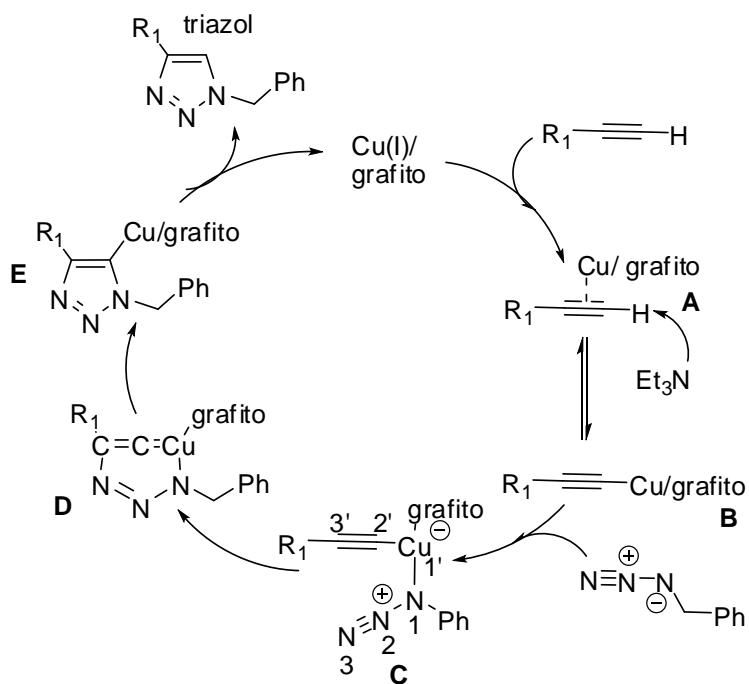
Recientemente nuestro grupo de trabajo desarrolló una metodología que permite la síntesis de 1,2,3-triazoles, a partir de alquinos terminales y bencilazida, utilizando una mezcla de $\text{H}_2\text{O}:i\text{-PrOH}$ y Et_3N , en presencia de nanopartículas de grafito recubiertas de Cu_2O , como catalizador. Por lo anterior se usa esta metodología en la preparación de los compuestos **6a-6j**, a partir de los alquinos terminales **5a-5j** (Esquema 29). Para garantizar un buen rendimiento químico es necesario después de las cuatro horas de reacción llevar a cabo el tratamiento de la reacción con AcOEt caliente por tres minutos, seguido de filtración y extracción, con una solución de cloruro de amonio y diclorometano. La reacción es regioselectiva y se obtienen rendimientos de 68 a 89 %.





Esquema 29

El proceso para la formación de los 1,2,3-triazoles inicia con la formación del alquiluro de Cu, vía la formación de un complejo **A**, el cual ocasiona que el protón del alquino tenga una naturaleza más ácida. Este es abstraído por una base para llevar a cabo la formación del enlace carbono-Cu, generando la especie **B** que reacciona con la azida para formar el complejo alquiluro-Cu-azida **C**. Posteriormente se lleva a cabo un ataque nucleofílico del N-3, sobre el C-3' del acetiluro generando el metalociclo **D**, el cual sufre una contracción dando lugar a la formación el complejo triazol-Cu **E**, este último evoluciona con el medio de reacción para liberar el producto y regenerar el catalizador^{2,40} (Esquema 30).



Esquema 30

La formación regioselectiva se confirmó con los espectros de RMN de 1H , en donde se pudo observar la formación de un solo regiosímero y se corroboró la formación del triazol a partir de las señales que se observaron entre 5.16 y 5.37 ppm para H-7', 7.67 y 7.84 ppm, y 5.36 y 5.53 ppm para los H-9' y H-10' respectivamente. En la tabla 5 se muestran los desplazamientos químicos de RMN de 1H para los protones del protón correspondiente al anillo del triazol y los protones de los CH_2 en los compuestos **6a-6j**.

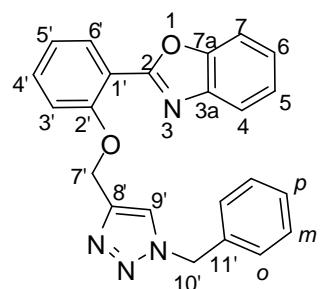


Tabla 5. Desplazamiento de ^1H para el protón del triazol y los protones de los CH_2 de los compuestos **6a-6j** en CDCl_3 .

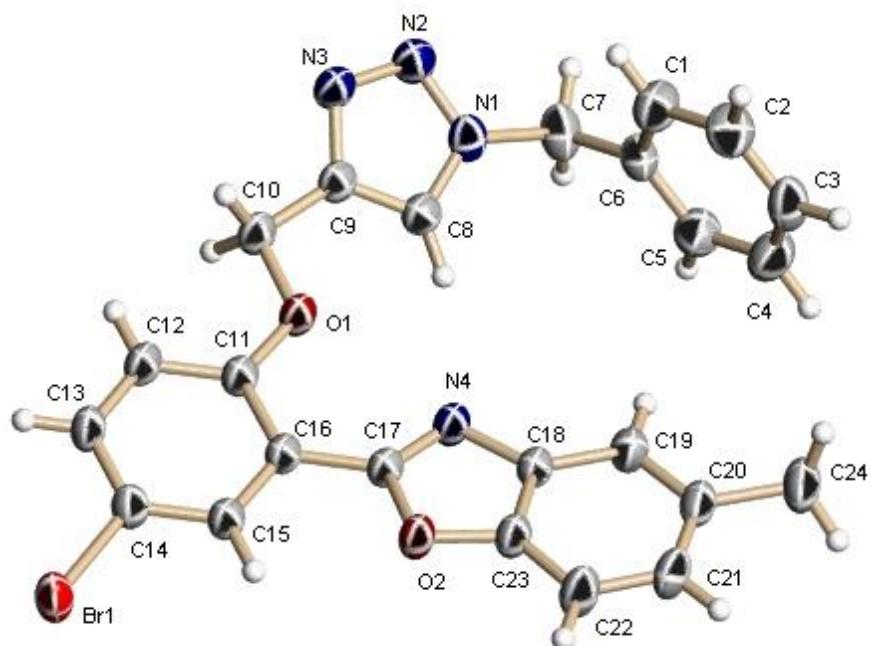
Compuesto	δ de ^1H (ppm)		
	H-7'	H-9'	H-10'
6a	5.29	7.71	5.46
6b	5.30	7.70	5.46
6c	5.29	7.83	5.46
6d	5.37	7.74	5.53
6e	5.32	7.74	5.46
6f	5.34	7.73	5.50
6g	5.33	7.67	5.50
6h	5.33	7.75	5.46
6i	5.16	7.68	5.36
6j	5.36	7.84	5.36

Los espectros de IR demostraron la presencia del enlace doble presente en el anillo del 1,2,3-triazol, como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Frecuencias de vibración para C=C de **6a-6j**.

Compuesto	IR (cm^{-1})	Compuesto	IR (cm^{-1})
	C = C		C = C
6a	1594	6f	1611
6b	1613	6g	1602
6c	1609	6h	1641
6d	1598	6i	1625
6e	1603	6j	1621

Para el compuesto **6a** fue posible realizar un estudio por difracción de rayos X, donde se puede observar la funcionalización de los 2-arylbenzoxazoles con los 1,2,3-triazoles, además de confirmar la regioselectividad de la reacción (Figura 6). Los datos cristalográficos se muestran en la tabla 10 (Apéndice, página 173), así como las distancias y ángulos de enlace.



Estructura de rayos X del compuesto **6a**

Figura 6

5. Caracterización y análisis de los compuestos sintetizados mediante espectroscopia de RMN.

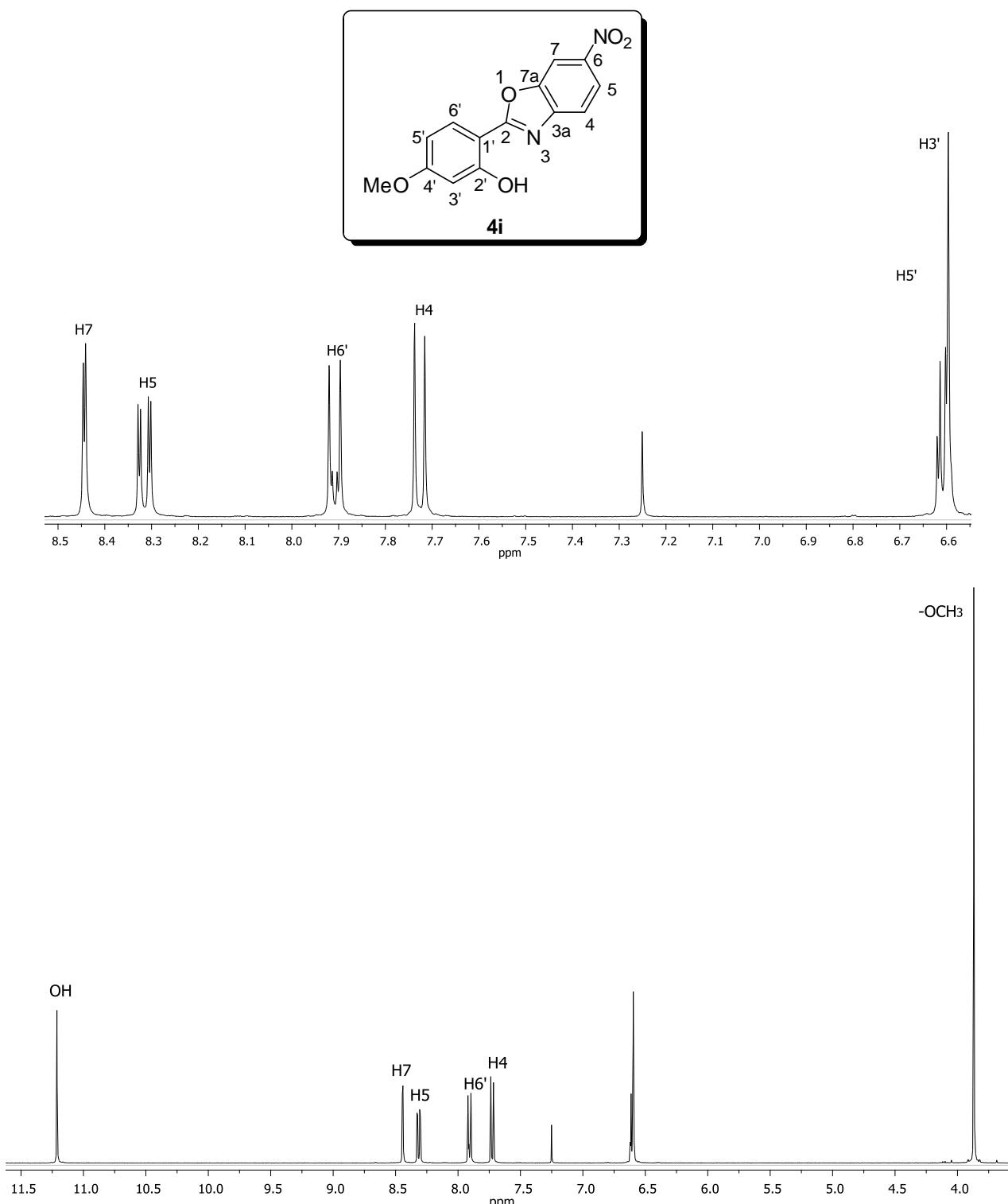
En este capítulo se describe la caracterización estructural de los compuestos sintetizados.

5.1. Caracterización del compuesto **4i**.

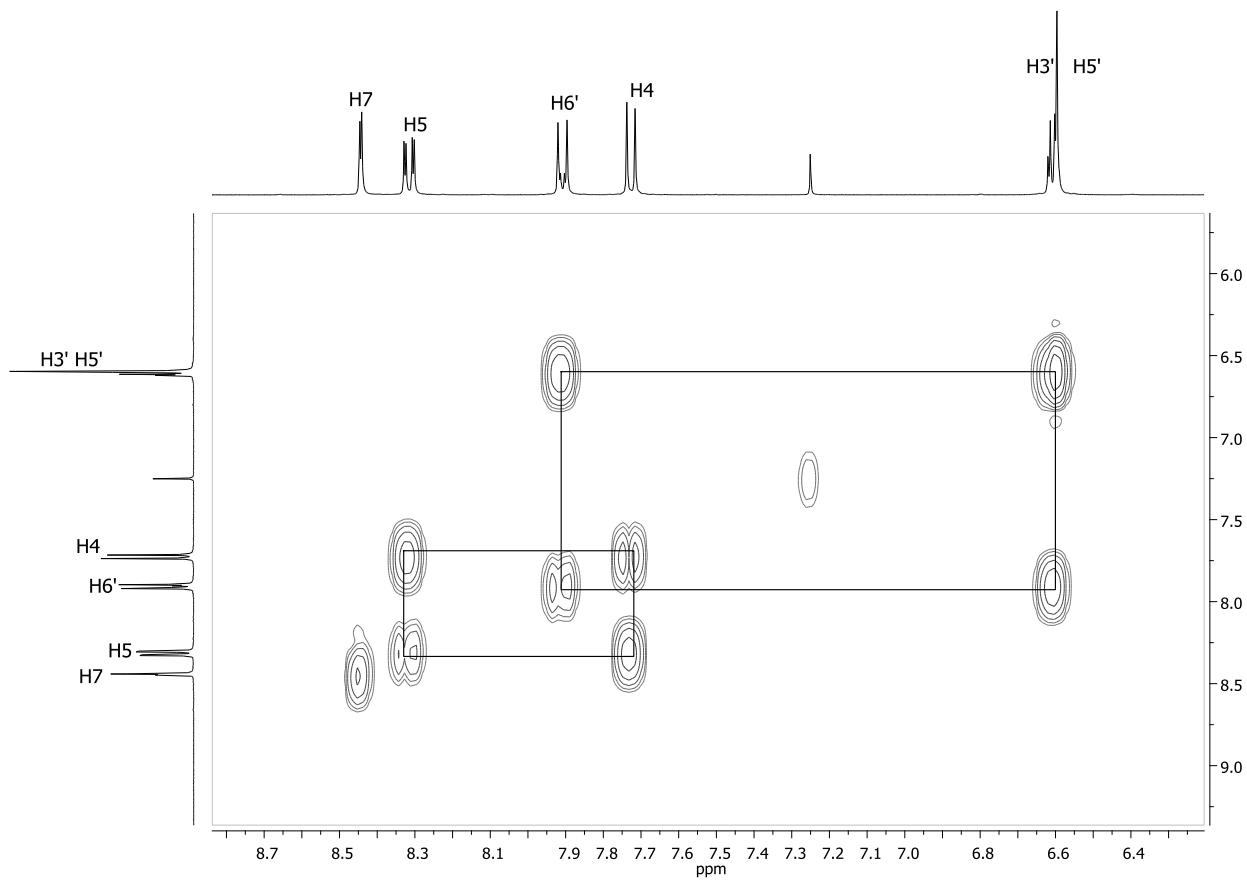
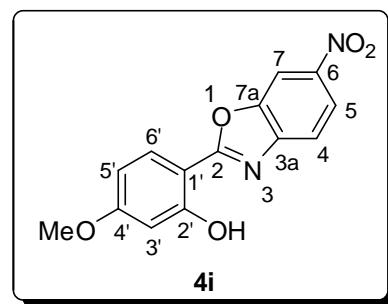
En el espectro de RMN de ^1H (Figura 7) para el compuesto **4i**, se observó a frecuencias altas una señal simple en 11.21 ppm asignada al protón del grupo –OH, en la región de los aromáticos se observó una señal doble en 8.44 ppm ($J = 2.0$ Hz) asignada como H-7, en 8.31 ppm se observó una señal doble de dobles con $J = 8.8$ Hz, $J = 2.0$ Hz asignada como H-5, la asignación de esta señal se realizó con base en el espectro COSY (Figura 8) ya que está presentó una correlación con la señal doble en 7.72 ppm ($J = 8.8$ Hz) asignada como H-4, en 7.90 ppm se observó una señal doble ($J = 8.5$ Hz) para H-6', entre 6.62-6.59 ppm se observó una señal múltiple para los dos protones H-3' y H-5', esta señal mostró una correlación en el espectro COSY con la señal en 7.90 ppm asignada a H-6'.

A frecuencias bajas en 3.87 ppm, se observó una señal simple que integró para tres protones y se asignó al grupo metilo.

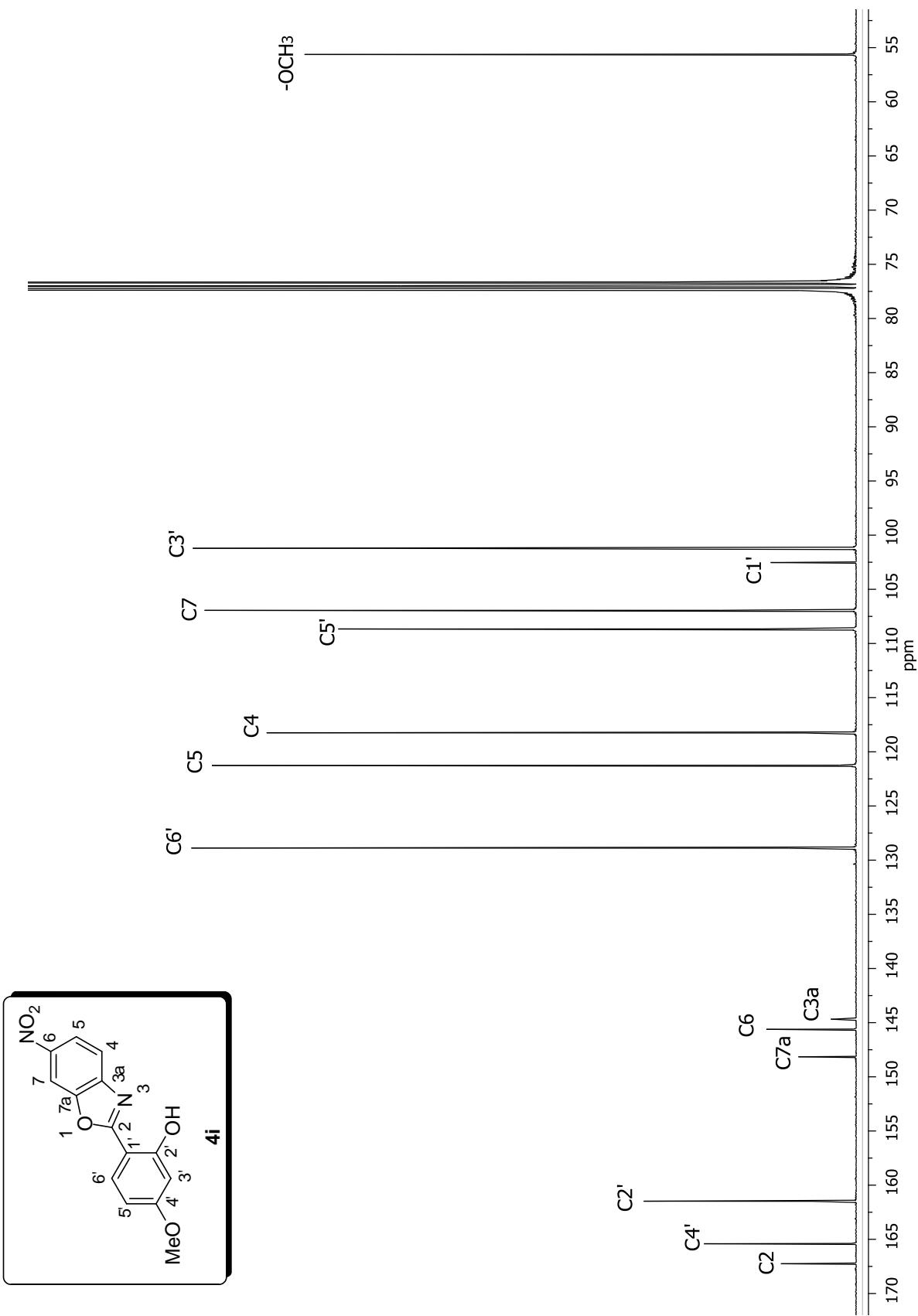
En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 9) para el compuesto **4i** se observaron a frecuencias altas en 167.3, 165.4, 161.5, 148.2, 145.6 y 144.7 ppm, las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios C-2, C-4', C-2', C-7a, C-6 y C-3a respectivamente; las señales en 128.9, 121.3, 118.3, 108.6, 106.9, 102.5 y 101.2 ppm, se asignaron como C-6', C-5, C-4, C-5', C-7, C1' y C-3', respectivamente y la señal en 55.6 ppm se asignó al carbono del grupo metoxilo.



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **4i**
Figura 7



Espectro COSY del compuesto **4i**
Figura 8

Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **4i****Figura 9**

5.2. Caracterización del compuesto **4j**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 10) para el compuesto **4j**, se observó a frecuencia altas una señal simple en 11.67 ppm que corresponde al protón del grupo –OH, en la región de los aromáticos se observó una señal doble en 7.87 ppm para H-6' ($J = 8.8$ Hz), una señal múltiple entre 7.44-7.40 ppm que corresponde a los dos protones H-4 y H-7, una señal doble de dobles en 7.11 ppm ($J = 8.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz) asignada a H-6, en 6.60 ppm ($J = 2.8$ Hz) se observó una señal doble para H-3' y en 6.55 ppm una señal doble de dobles ($J = 8.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz) para H-5'.

A frecuencias bajas se observaron dos señales simples una en 3.84 ppm y la otra en 2.46 ppm, cada una integró para tres protones por lo que corresponden al grupo metoxilo y metilo respectivamente.

La asignación del espectro de RMN de ^1H se realizó con base en el experimento COSY (Figura 11) en donde se observó que la señal múltiple entre 7.44-7.40 ppm asignada para H-4 y H-7 presentó una correlación con la señal de H-6 en 7.11 ppm, así mismo la señal en 6.55 ppm para H-5' mostró una correlación con la señal en 7.87 ppm de H-6'. La señal en 2.46 ppm asignada a los protones del grupo metilo mostró una correlación con las señales de H-6 en 7.11 ppm y H-4 entre 7.44-7.40 ppm.

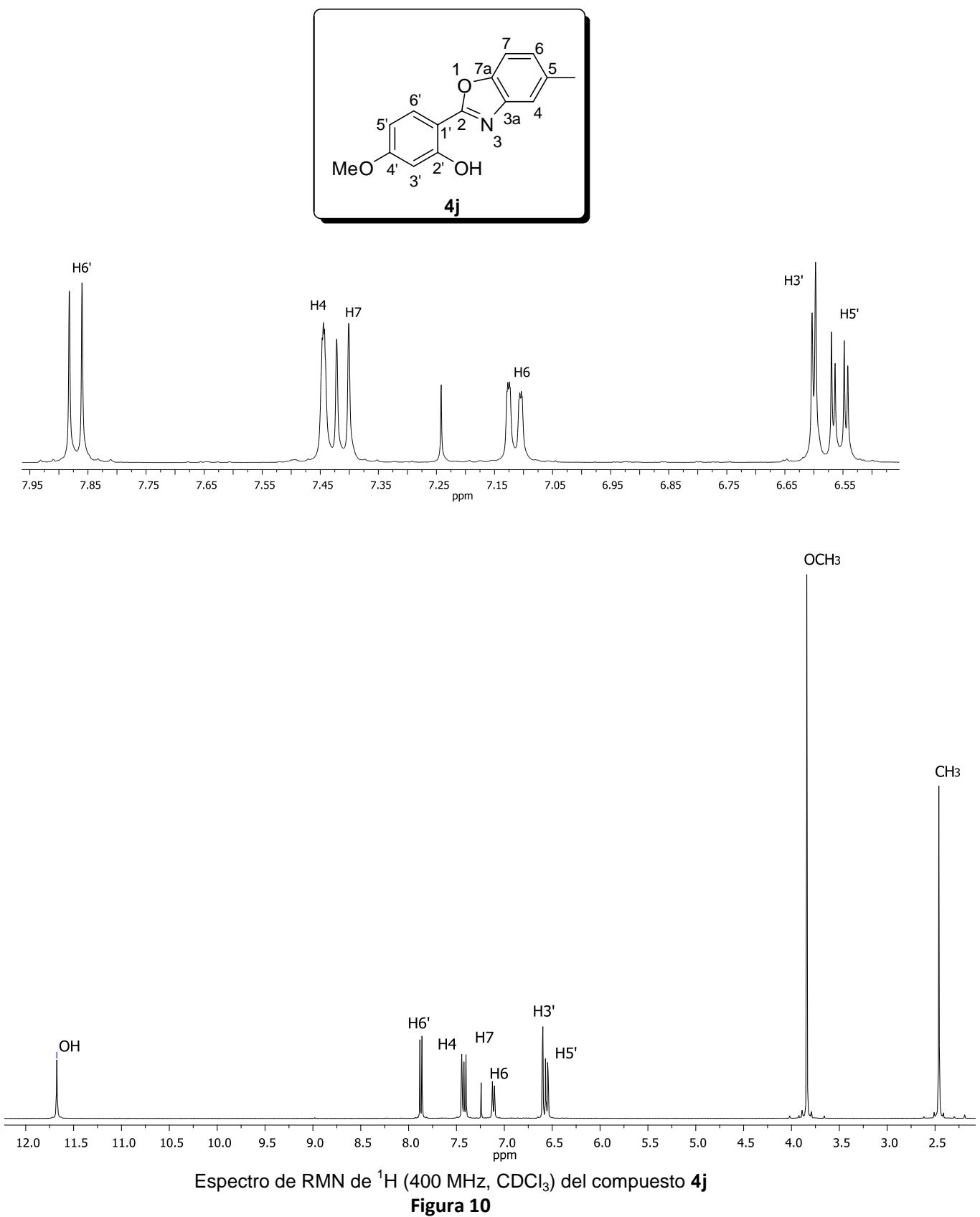
En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 12) del compuesto **4j** se observaron a frecuencias altas en 164.0, 163.2, 160.6, 147.2, 140.2 y 134.7 ppm las señales que corresponden a los carbonos cuaternarios C-4', C-2, C-2', C-7a, C-3a y C-5 respectivamente; las señales en 128.2, 125.8, 118.8, 109.8, 107.6, 103.9 y 101.1 ppm, se asignaron a C-6', C-6, C-4, C-7, C-5', C-1' y C-3', respectivamente. A frecuencias bajas se observó la señal del grupo metoxilo en 55.5 ppm y la del grupo metilo en 21.5 ppm.

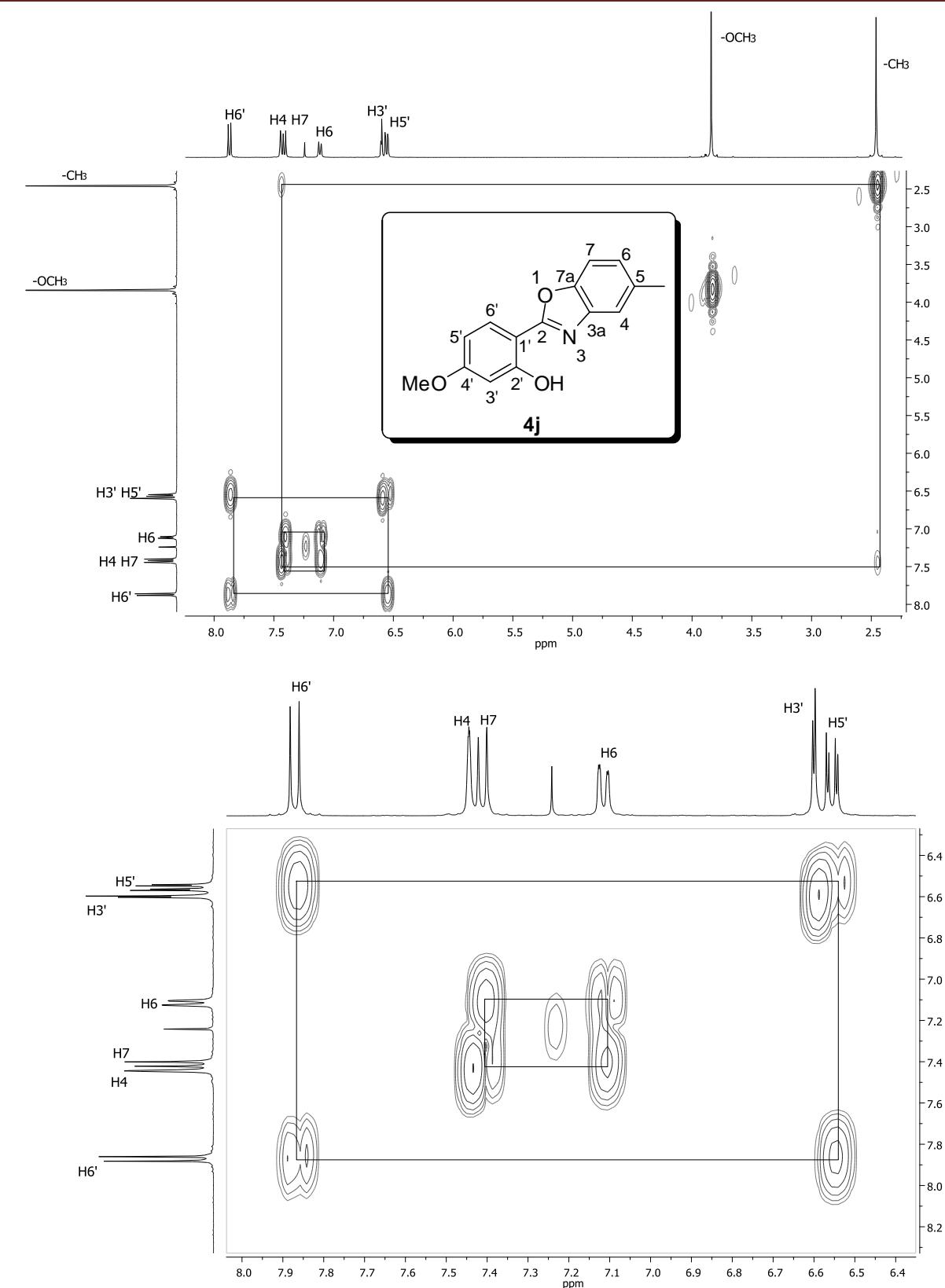
La asignación de las señales del espectro de ^{13}C se llevó a cabo a través de experimentos en dos dimensiones como el HSQC y HMBC.

El espectro HSQC (Figura 13), permitió asignar las señales correspondientes a los carbonos unidos a un protón, la señal de H-6' en 7.87 ppm se correlaciona con la señal en 128.2 ppm asignada a C-6', la señal en 3.84 ppm de los protones del grupo

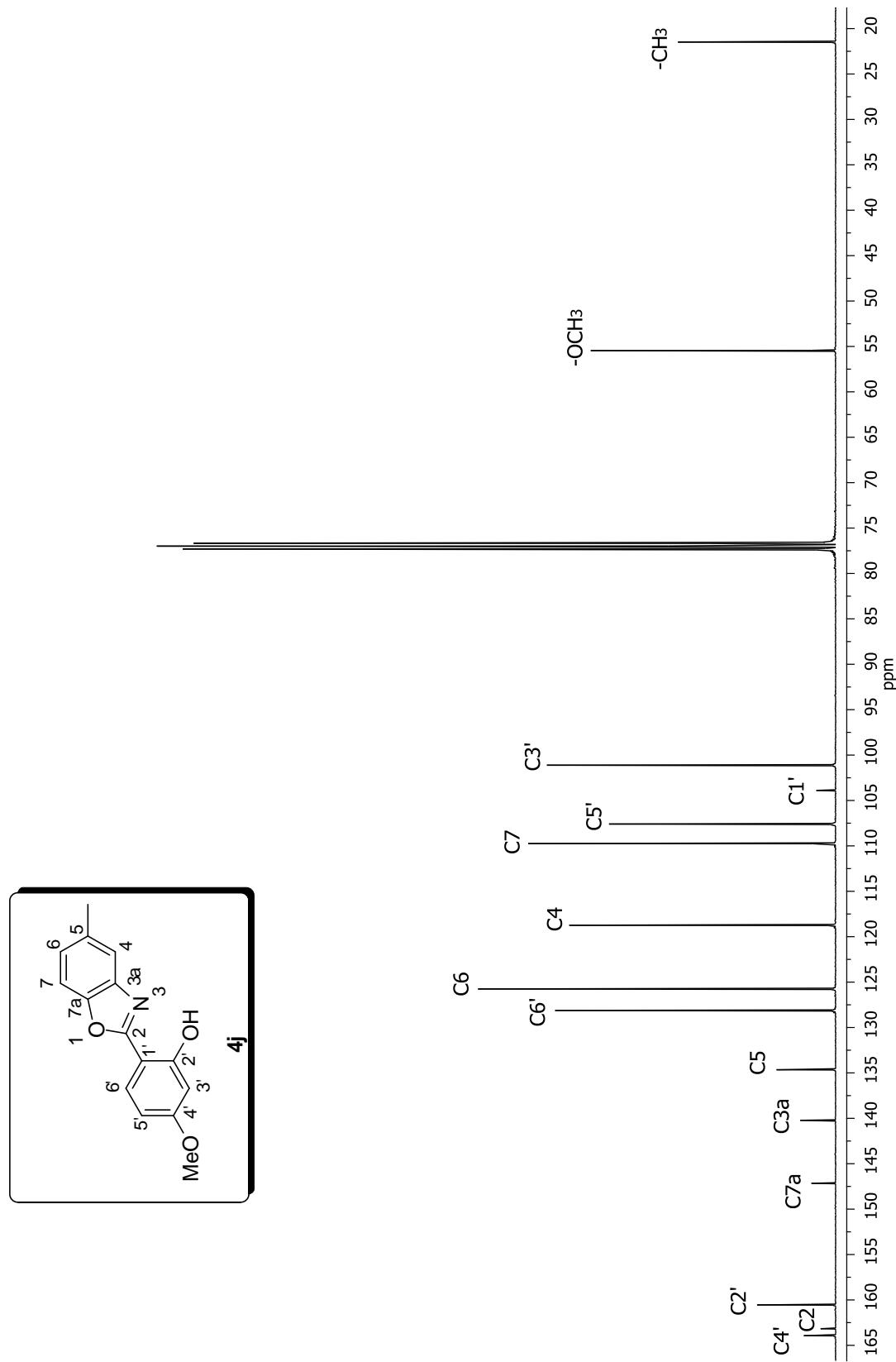
metoxilo mostró una correlación con la señal en 55.5 ppm asignada para el carbono del grupo metoxilo.

El espectro HMBC (Figura 14) permitió asignar las señales para los carbonos cuaternarios C-4', C-2, C-7a, C-3a; de esta forma en el espectro HMBC se observó que la señal en 7.87 ppm correspondiente a H-6' y la correspondiente a los protones del grupo metoxilo en 3.84 ppm se correlacionan con la señal en 164.0 ppm la cual se asignó a C-4'. Las señal en 7.87 ppm asignada a H-6' mostró una correlación con la señal en 163.2 ppm asignada a C-2. Así mismo las señales en 7.11 y 7.44-7.40 ppm asignadas para H-6, H-4 y H-7 mostraron un acoplamiento a tres, tres y dos enlaces respectivamente con C-7a en 147.2 ppm. La señal de H-7 en 7.44-7.40 mostró una acoplamiento a tres enlaces con C-3a en 140.2 ppm.

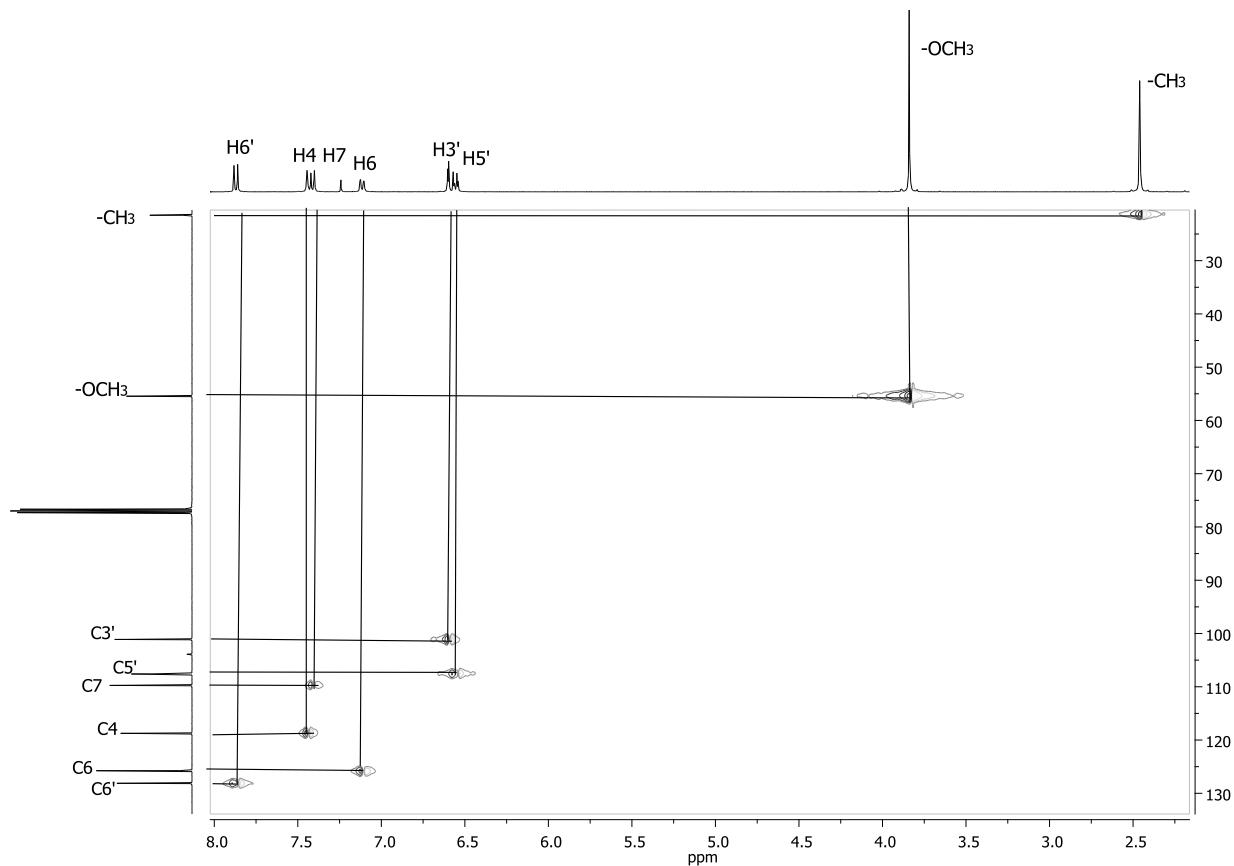
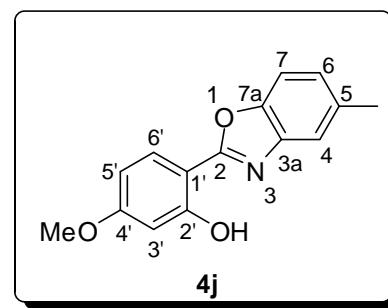




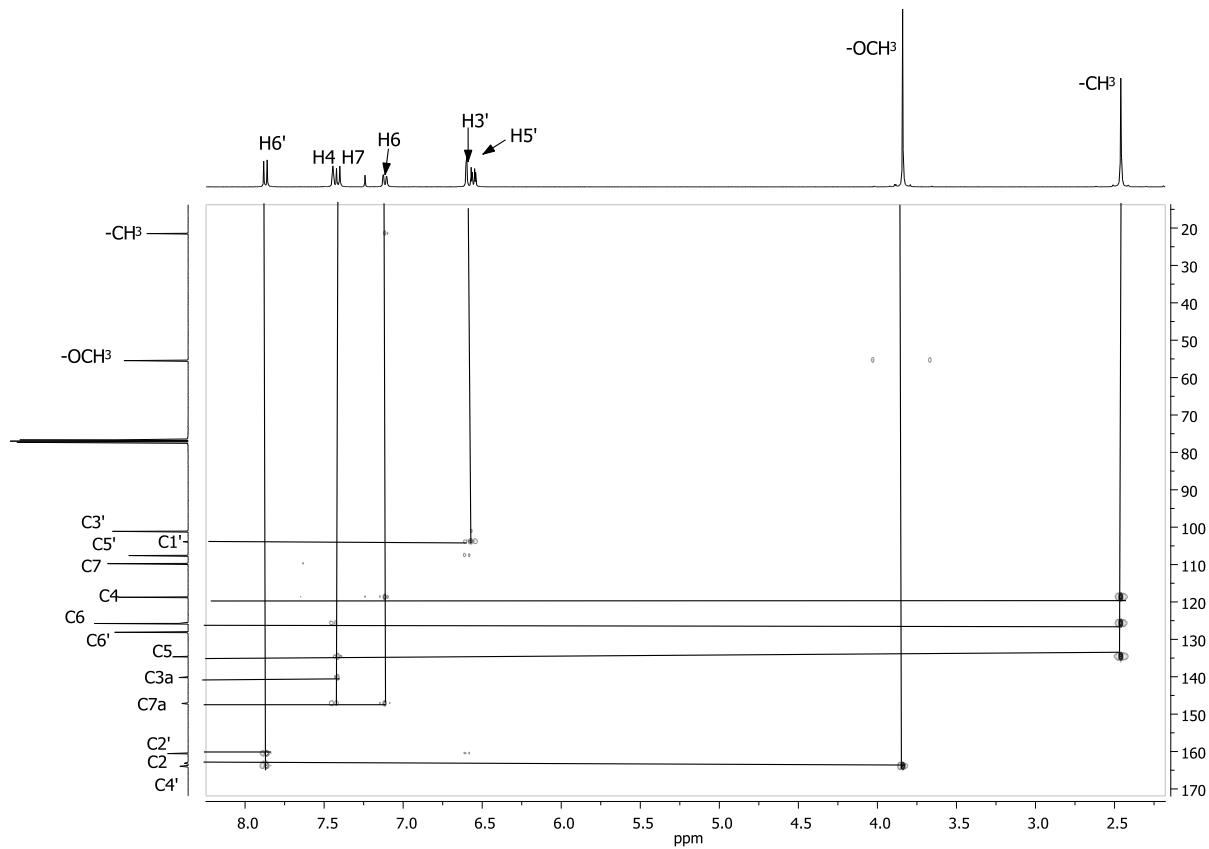
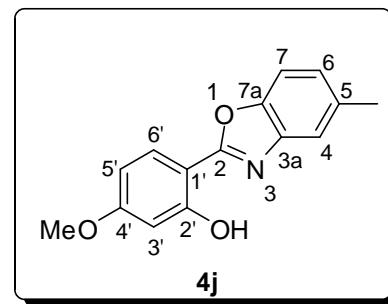
Espectro COSY del compuesto 4j
Figura 11



Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **4j**
Figura 12



Espectro HSQC del compuesto **4j**
Figura 13

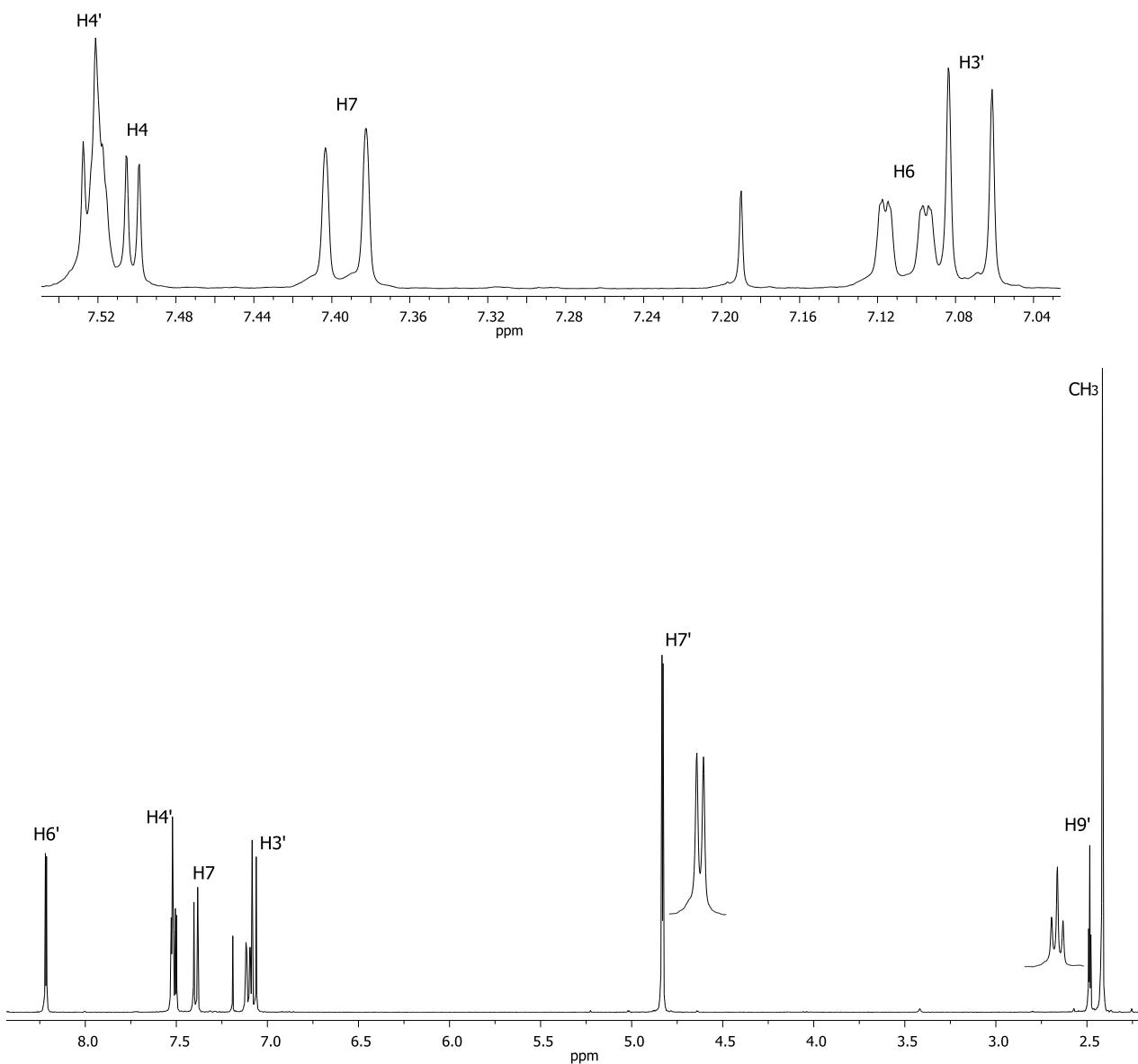
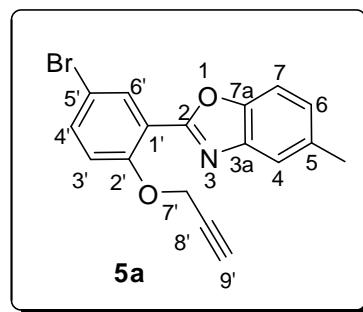


Espectro HMBC del compuesto **4j**
Figura 14

5.3. Caracterización del compuesto **5a**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 15) para el compuesto **5a**, se observó una señal doble en 8.21 ppm ($J = 2.5$ Hz) para H-6', una señal múltiple en el rango de 7.53-7.50 ppm para los dos protones H-4' y H-4, la señal doble en 7.39 ppm ($J = 8.3$ Hz) se asignó a H-7, la señal doble de doble en 7.10 ppm ($J = 8.3$ Hz, $J = 1.2$ Hz) se asignó a H-6, la señal doble en 7.07 ppm ($J = 8.9$ Hz) se asignó para H-3', a frecuencias más bajas se observaron las dos señales correspondientes al grupo propargilo, en 4.83 ppm una señal doble con $J = 2.4$ Hz para el H-7' y una señal triple en 2.48 ppm ($J = 2.4$ Hz) para el H-9', finalmente se observó una señal simple en 2.41 ppm para los protones del grupo metilo.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 16) para el compuesto **5a**, se observaron a frecuencias altas en 159.9, 155.2, 148.7, 142.0 y 134.4 ppm se observaron las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios C-2, C-2', C-7a, C-3a, C-5 respectivamente; las señales en 134.9, 133.8, 126.6, 120.2, 119.1, 116.3, 114.1 y 110.0 ppm corresponden a C-4', C-6', C-6, C-4, C-1', C-3', C-5' y C-7, las señales para los carbonos del grupo propargilo se observaron en 77.7 ppm a C-8', 76.7 ppm a C-9' y 57.1 ppm a C-7', por último a frecuencias bajas la señal del grupo metilo en 21.5 ppm.



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **5a**
Figura 15

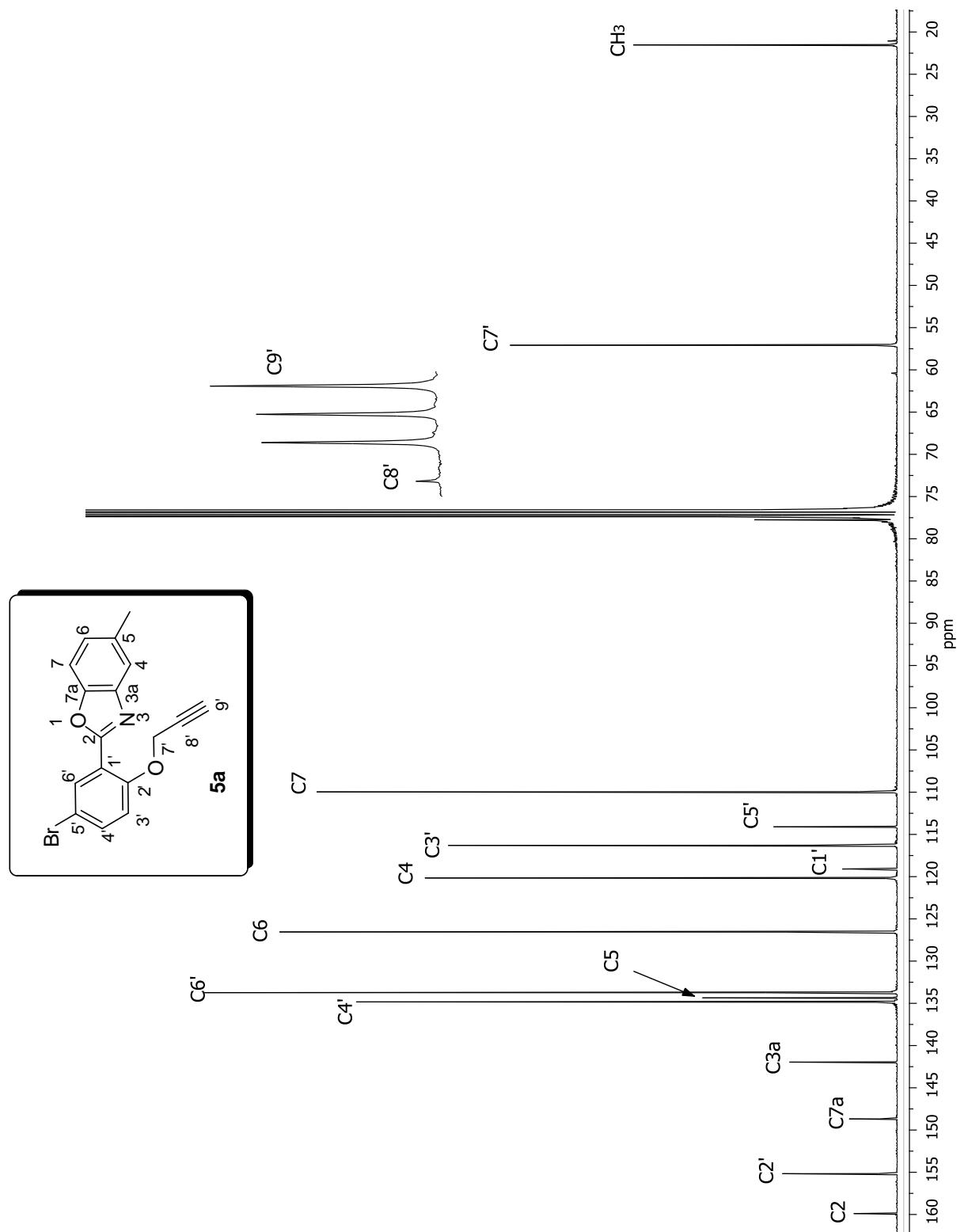
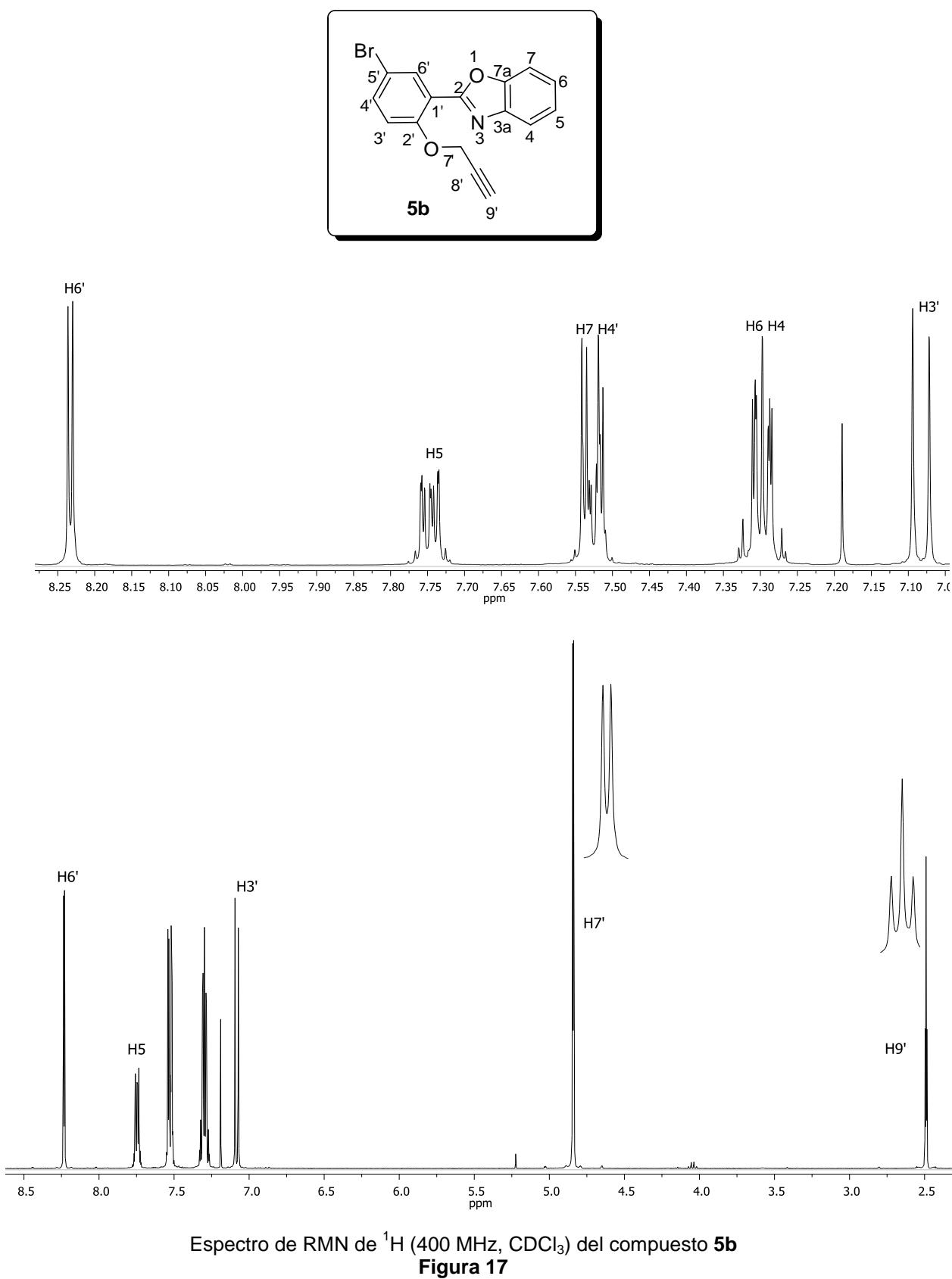
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **5a**

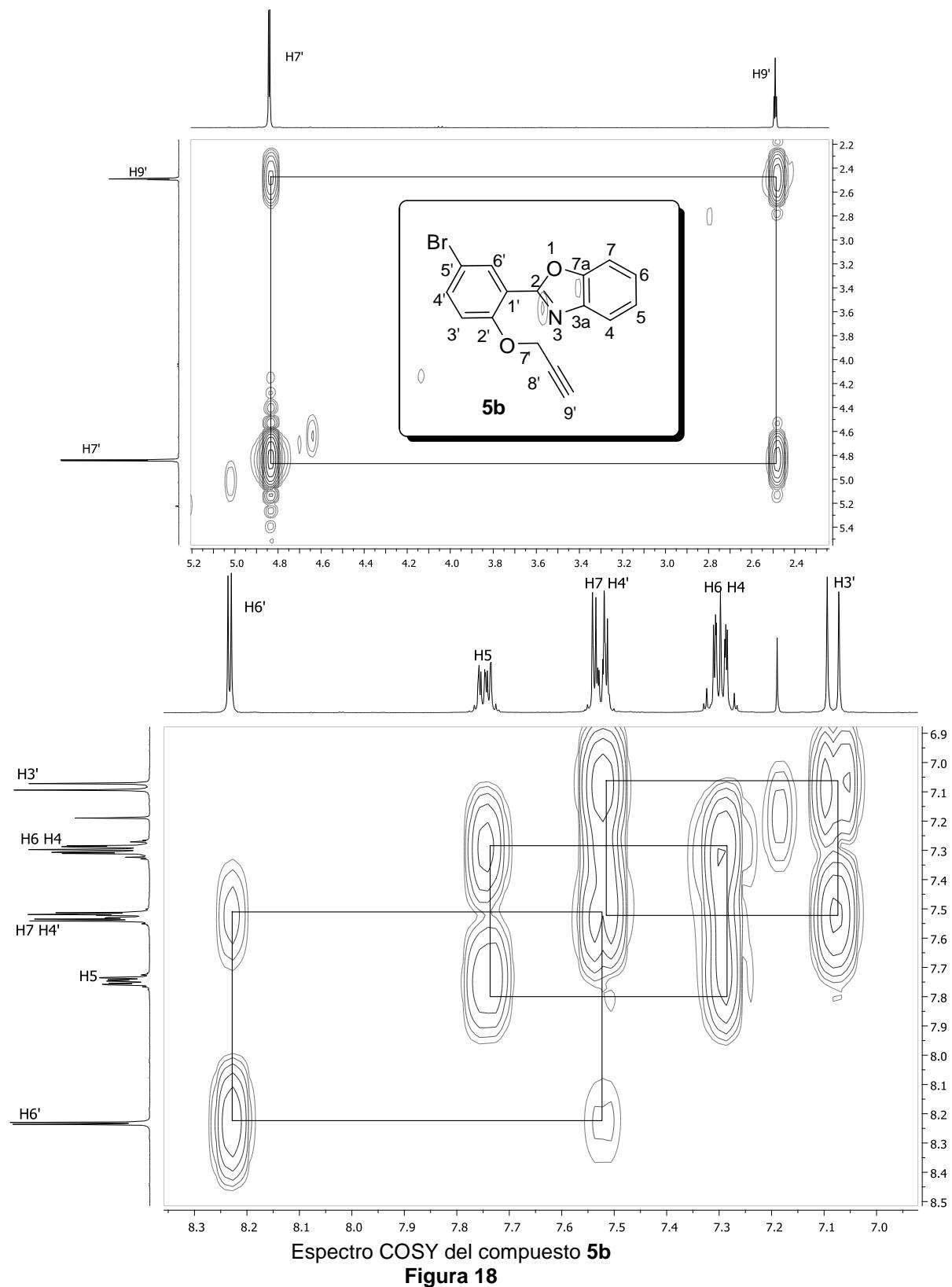
Figura 16

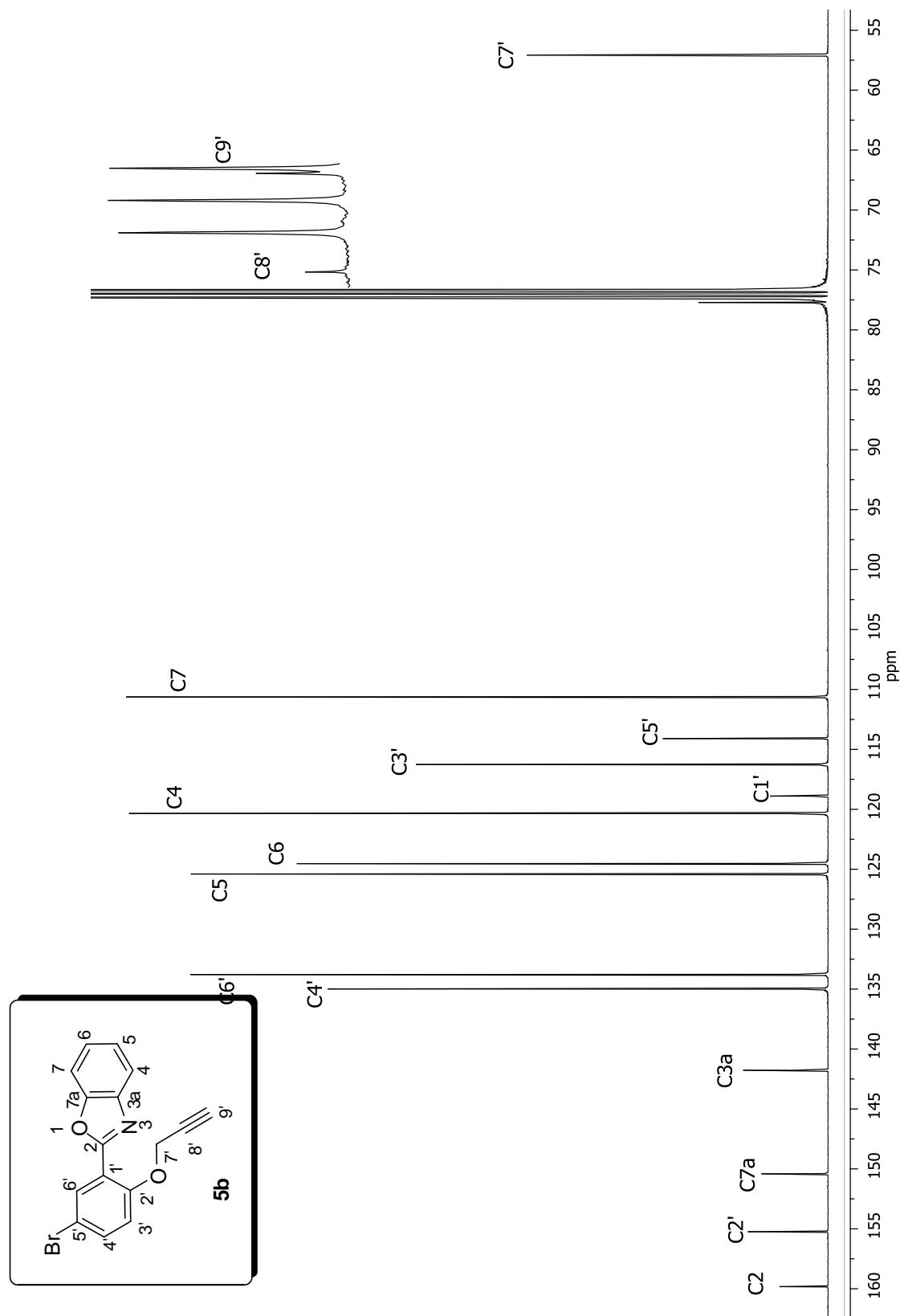
5.4. Caracterización del compuesto **5b**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 17) para el compuesto **5b**, se observó a frecuencias altas en el rango de aromáticos, una señal doble en 8.23 ppm ($J = 2.4$ Hz) para H-6', la señal múltiple observada entre 7.76-7.73 ppm corresponde al protón H-5, entre 7.54-7.51 ppm se observó una señal múltiple que se asignó a los protones H-4' y H-7, entre 7.31-7.28 ppm otra señal múltiple asignada a H-6 y H-4, una señal doble en 7.08 ppm ($J = 8.8$ Hz) que corresponde a H-3', a frecuencias más bajas se observaron las dos señales correspondientes al grupo propargilo, una señal doble en 4.84 ppm ($J = 2.4$ Hz) para H-7' y una señal triple a 2.49 ppm ($J = 2.4$ Hz) para H-9'. La asignación del espectro de RMN de ^1H se realizó con base en el experimento COSY (Figura 18) en donde se observó que la señal doble en 8.23 ppm asignada como H-6' se correlaciona con la señal en 7.54-7.51 ppm la cual corresponde a H-4' y esta a su vez se correlaciona con la señal de H-3' en 7.08 ppm, las señales entre 7.31-7.28 ppm asignadas como H-6 y H-4 presentaron una correlación con la señal múltiple entre 7.76-7.73 ppm asignada a H-5. También se observó la correlación de la señal en 4.38 asignada a H-7' con la señal en 2.48 ppm para H-9'.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 19) para el compuesto **5b**, se observaron a frecuencias altas en 159.8, 155.3, 150.4 y 141.8 ppm se observaron las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios C-2, C-2', C-7a y C-3a respectivamente; en 135.0 ppm la señal para C-4', en 133.8 ppm la señal asignada a C-6', en 125.4 ppm la señal de C-5, en 124.5 ppm la señal para C-6, en 120.4 ppm la señal asignada a C-4, en 118.9, 116.3 y 114.1 ppm las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios C-1', C-3' y C-5', respectivamente, en 110.6 ppm se observó la señal asignada a C-7. Las señales para los carbonos del grupo propargilo se observaron a frecuencias bajas en 77.7, 76.7 y 57.1 ppm para C-8', C-9' y C-7' respectivamente.



**Figura 18**



Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **5b**

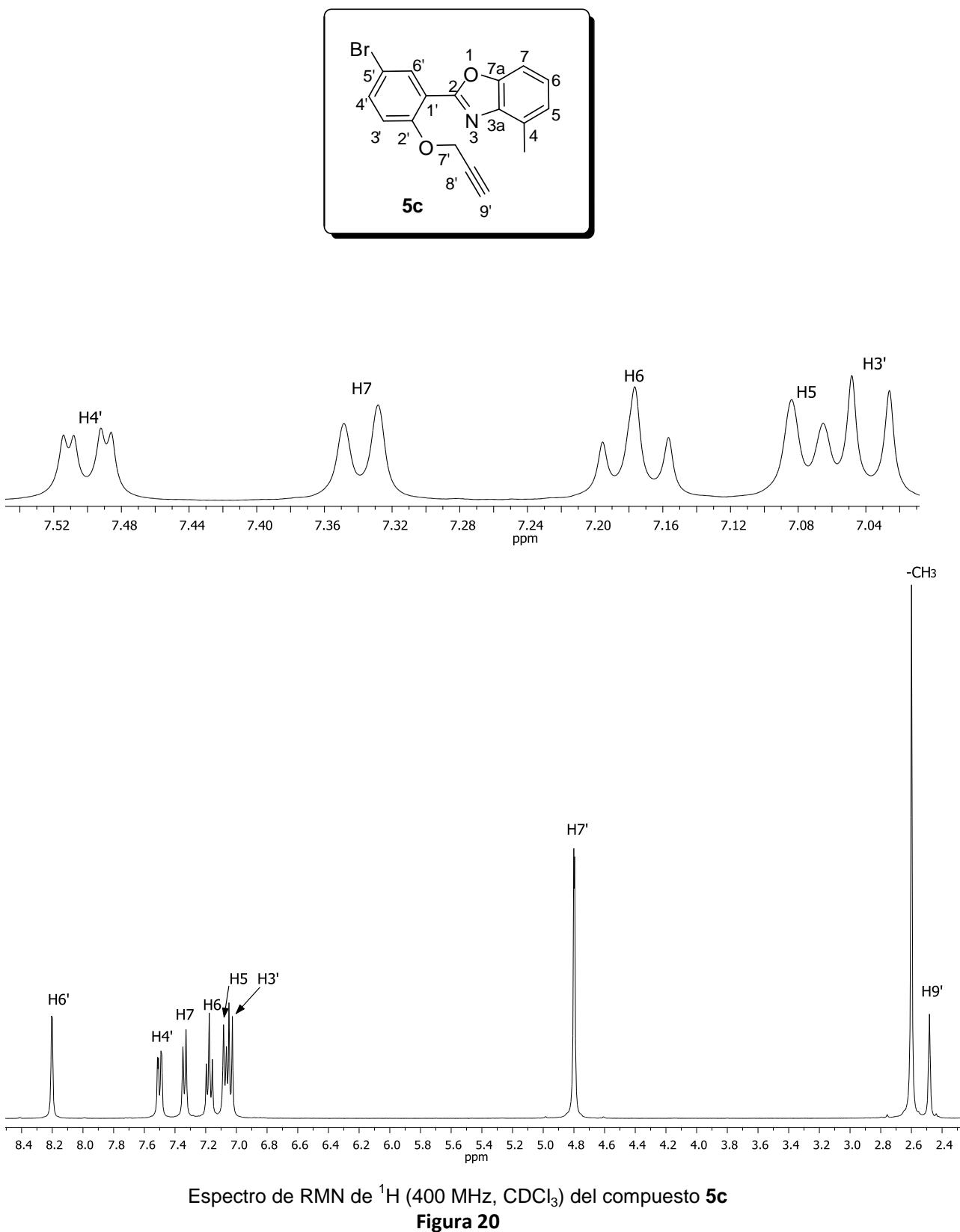
Figura 19

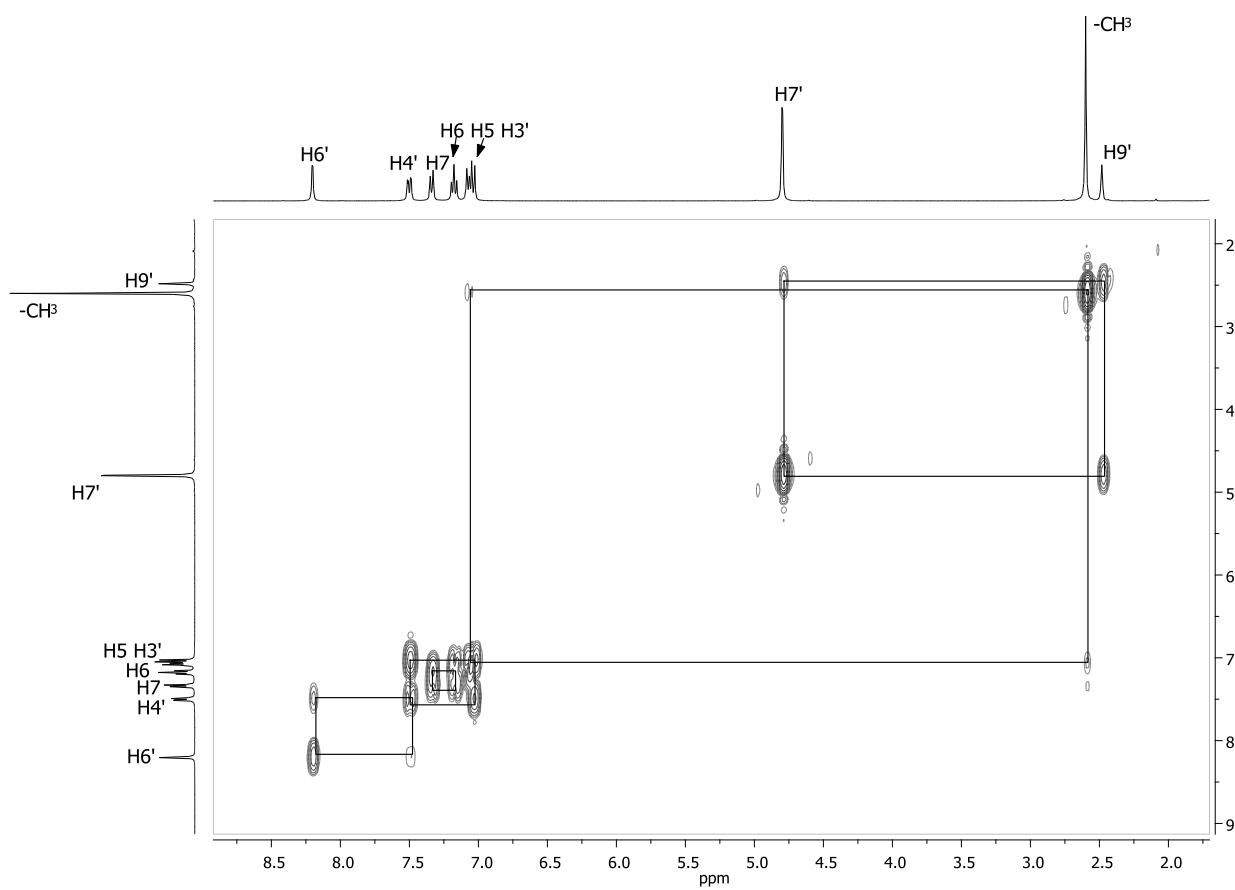
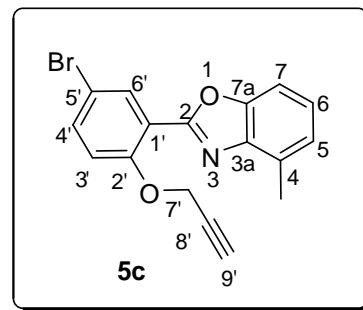
5.5. Caracterización del compuesto **5c**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 20) para el compuesto **5c**, en la región de los aromáticos se observó una señal doble en 8.20 ppm ($J = 2.3$ Hz) asignada como H-6', la señal doble de dobles en 7.49 ppm ($J = 8.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz) corresponde a H-4', la señal doble en 7.33 ppm ($J = 8.0$ Hz) se asignó para H-7, H-6 se observó como una señal triple en 7.17 ppm ($J = 7.6$ Hz), una señal doble a 7.07 ppm ($J = 7.5$ Hz), asignada a H-5 y la señal doble ($J = 8.8$ Hz) en 7.03 ppm, se asignó a H-3'. A frecuencias más bajas se observan las señales correspondientes al grupo propargilo, en 4.79 ppm una señal doble con una $J = 2.1$ Hz corresponde a los dos protones H-7', a 2.48 ppm una señal simple corresponde al protón H-9', la señal en 2.59 ppm corresponde al grupo metilo.

Con el experimento COSY (Figura 21) se corroboró la asignación de las señales del espectro de ^1H ; en donde se observó que la señal del protón H-4' en 7.49 ppm se correlaciona con las señal en 8.20 y 7.03 ppm asignadas a H-3' y H-6' respectivamente. Así mismo H-7 en 7.33 ppm presentó una correlación con H-6 en 7.17 ppm. La señal en 4.79 ppm asignada a H-7' presentó una correlación con la señal en 2.48 ppm para H-9'.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 22) para el compuesto **5c**, se observaron a frecuencias altas en 159.3, 155.2, 150.4, 141.0, 130.8, 119.4 y 114.2 ppm las señales correspondientes a los carbonos ipso C-2, C-2', C7a, C-3a, C-4, C1' y C-5' respectivamente, las señales de los carbonos metinicos se observaron en 134.8, 133.9, 125.0, 125.0, 116.5 y 107.9 ppm asignadas a C-4', C-6', C-5, C-6, C-3' y C-7. Las señales de los carbonos del grupo propargilo se observaron a frecuencias bajas en 77.8 ppm asignada a C-8', 76.6 ppm para C-9' y en 57.2 ppm la correspondiente a C-7', por último la señal correspondiente al grupo metilo en 16.6 ppm.





Espectro COSY del compuesto **5c**
Figura 21

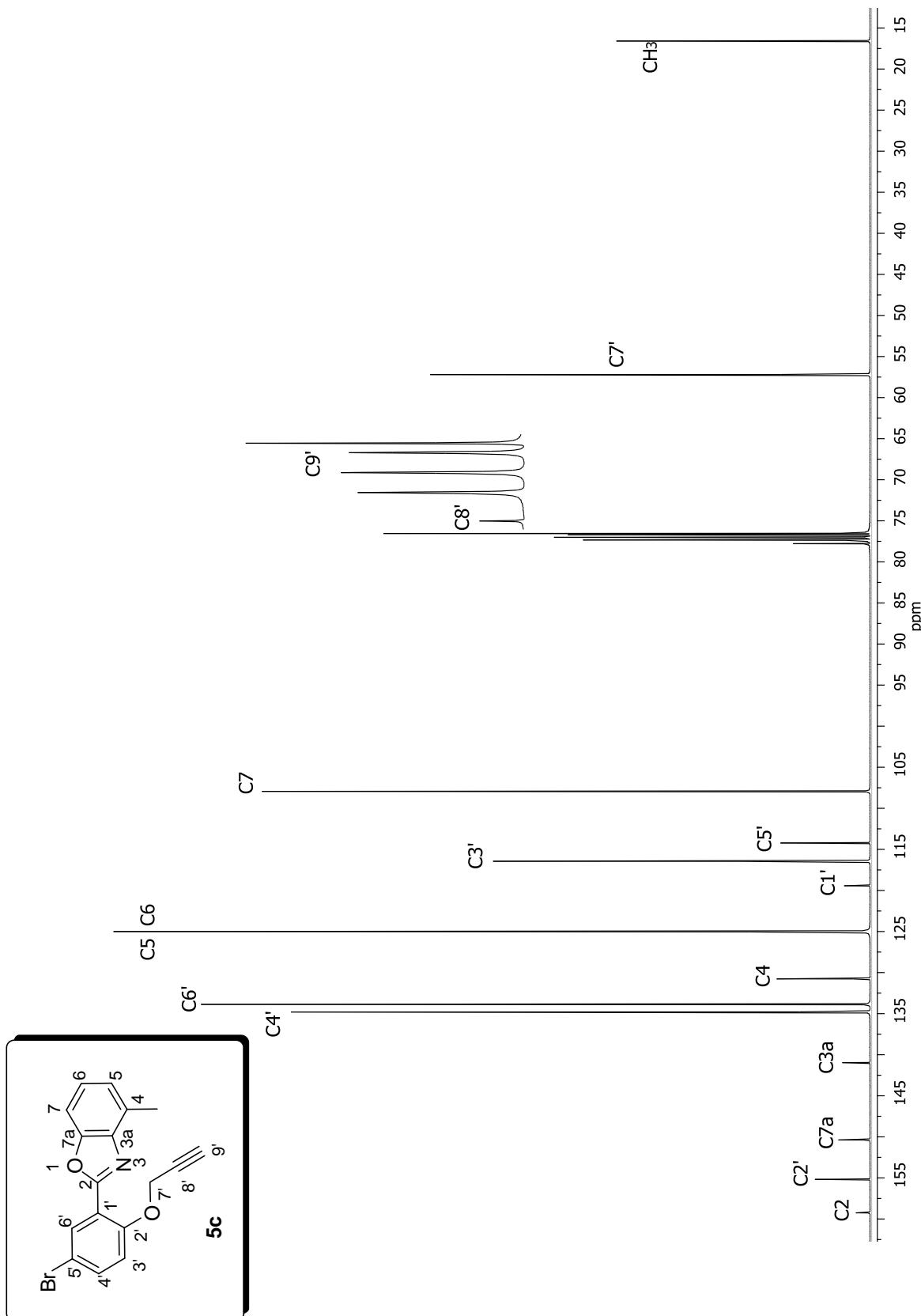
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **5c**

Figura 22

5.6. Caracterización del compuesto **5d**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 23) para el compuesto **5d**, se observó a frecuencia altas en el rango de aromáticos, una señal doble de dobles en 8.11 ppm ($J = 8.0 \text{ Hz}$, $J = 2.0 \text{ Hz}$) para H-6', en 7.70 y 7.58 ppm se observan dos señales dobles asignadas como H-4 ($J = 8.4 \text{ Hz}$) y H-7 ($J = 1.6 \text{ Hz}$), respectivamente, la señal doble de doble de dobles ($J = 8.8 \text{ Hz}$, $J = 7.2 \text{ Hz}$, $J = 2.0 \text{ Hz}$) observada en 7.50 ppm corresponde al protón H-4', en 7.30 ppm se observó una señal doble de dobles ($J = 8.4 \text{ Hz}$, $J = 2.0 \text{ Hz}$) asignada como H-5, la señal doble observada en 7.23 ppm ($J = 8.4 \text{ Hz}$) corresponde al protón H-3', la señal para H-5' se observó como una señal triple ($J = 2.4 \text{ Hz}$) en 7.14 ppm, a frecuencias bajas se observaron las dos señales correspondientes al grupo propargilo, en 4.90 ppm ($J = 2.4 \text{ Hz}$) se observó una señal doble para H-7' y a 2.53 ppm ($J = 2.4 \text{ Hz}$) una señal triple para H-9'.

Para llevar a cabo la asignación del espectro de ^1H se utilizó un experimento COSY (Figura 24), en donde se observó que la señal en 8.11 ppm correspondiente a H-6' se correlaciona con la señal en 7.14 ppm asignada a H-5', esta señal de H-5' también se correlaciona con la señal asignada a H-4' en 7.50 ppm.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 25) para el compuesto **5d**, se observaron a frecuencias altas en 162.0, 156.3, 150.6 y 140.8 ppm se observaron las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios C-2, C-2', C-7a y C-3a respectivamente; en 132.8 ppm la señal para C-4', en 131.4 ppm la señal para C-5, en 130.5 ppm la señal correspondiente a C-6', en 125.0 ppm la señal asignada a C-6, en 121.8 ppm la señal para C-5', en 120.6 ppm la señal asignada a C-4, el carbono cuaternario C-1' en 116.6 ppm, en 114.3 y 111.2 ppm la señales para C-3' y C-7. Las señales para el grupo propargilo se observaron a frecuencias bajas, en 78.1, 76.4 y 56.8 ppm asignadas a C-8', C-9' y C-7'' respectivamente.

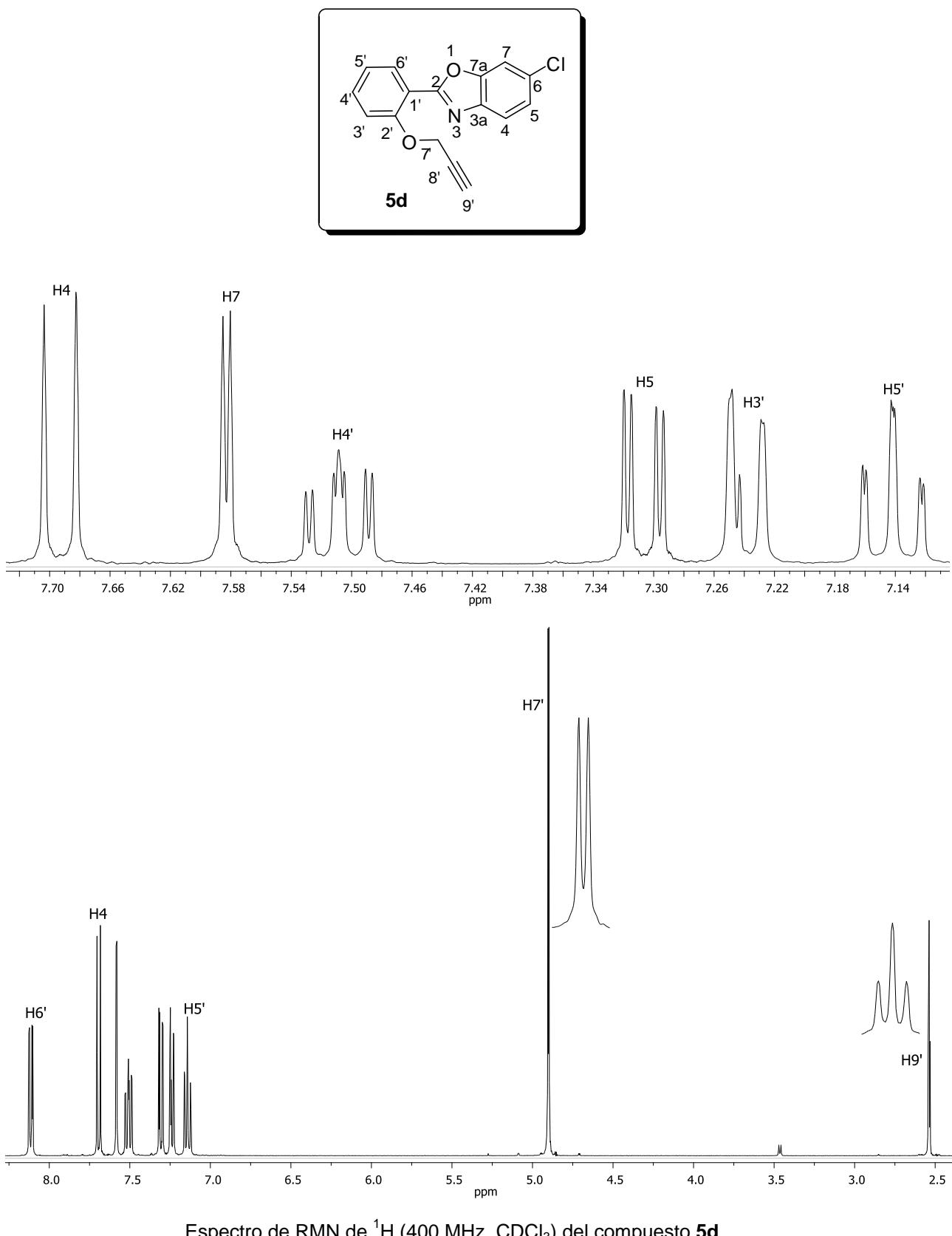
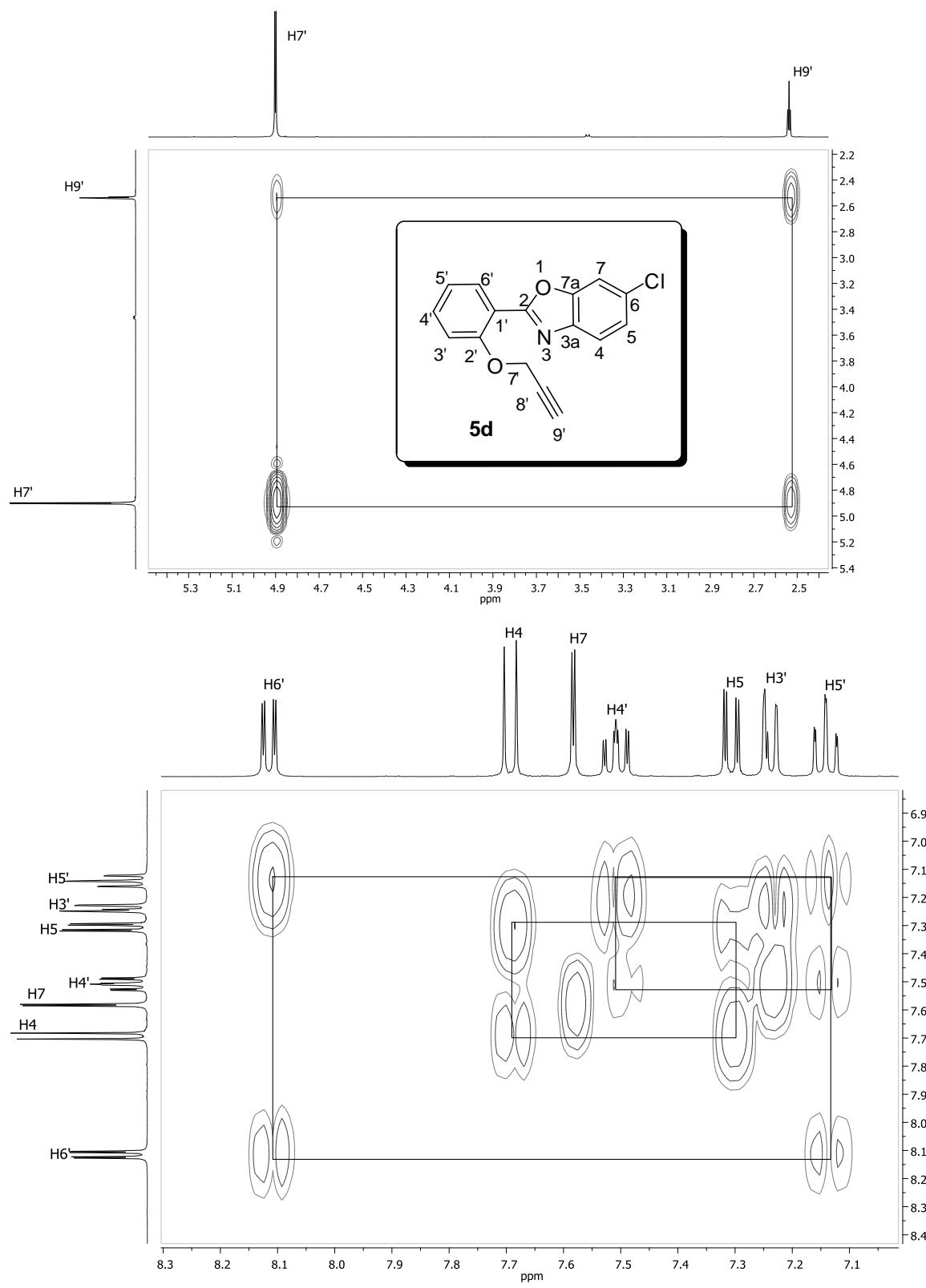
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **5d**

Figura 23

Espectro COSY del compuesto **5d****Figura 24**

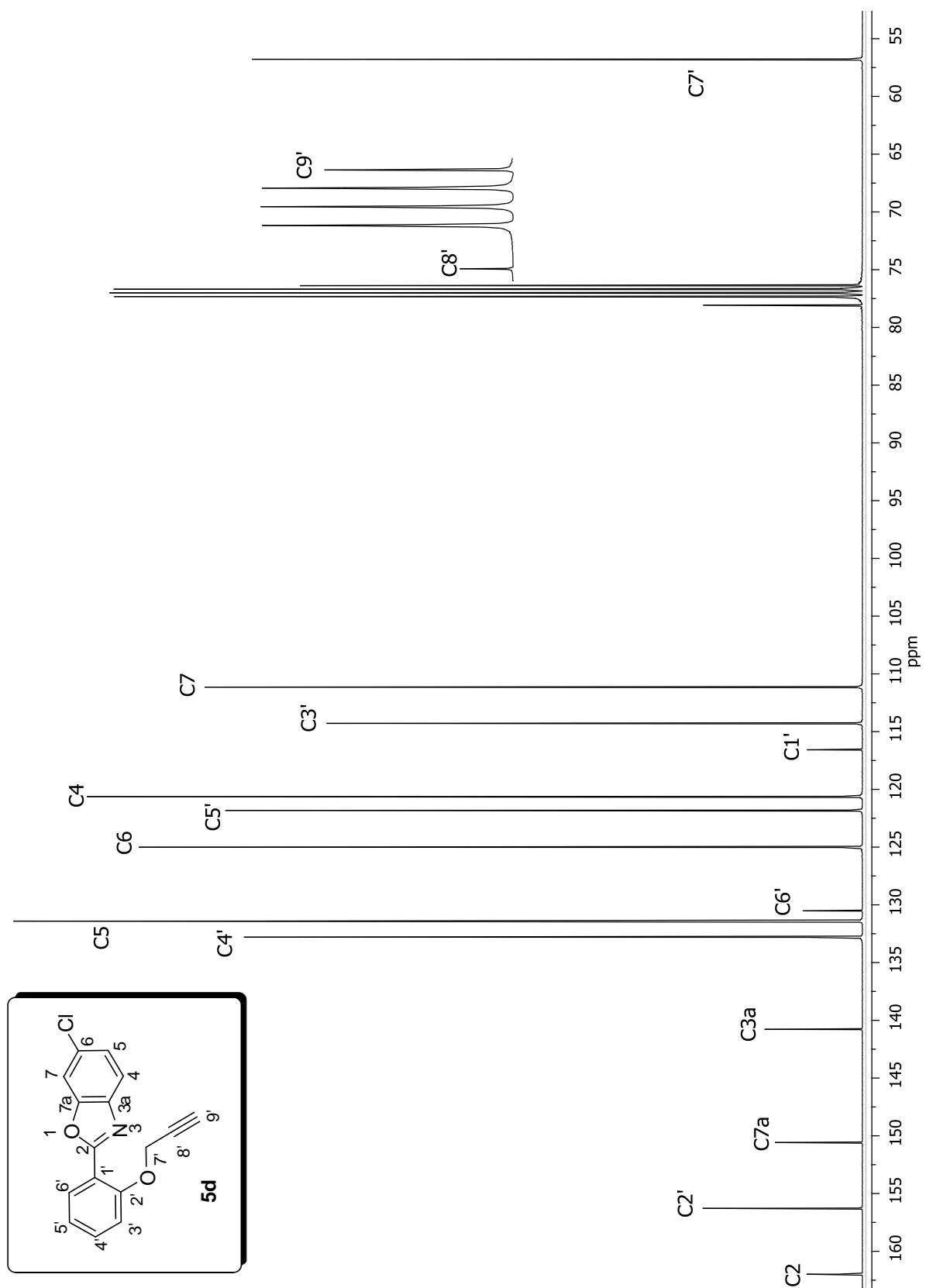


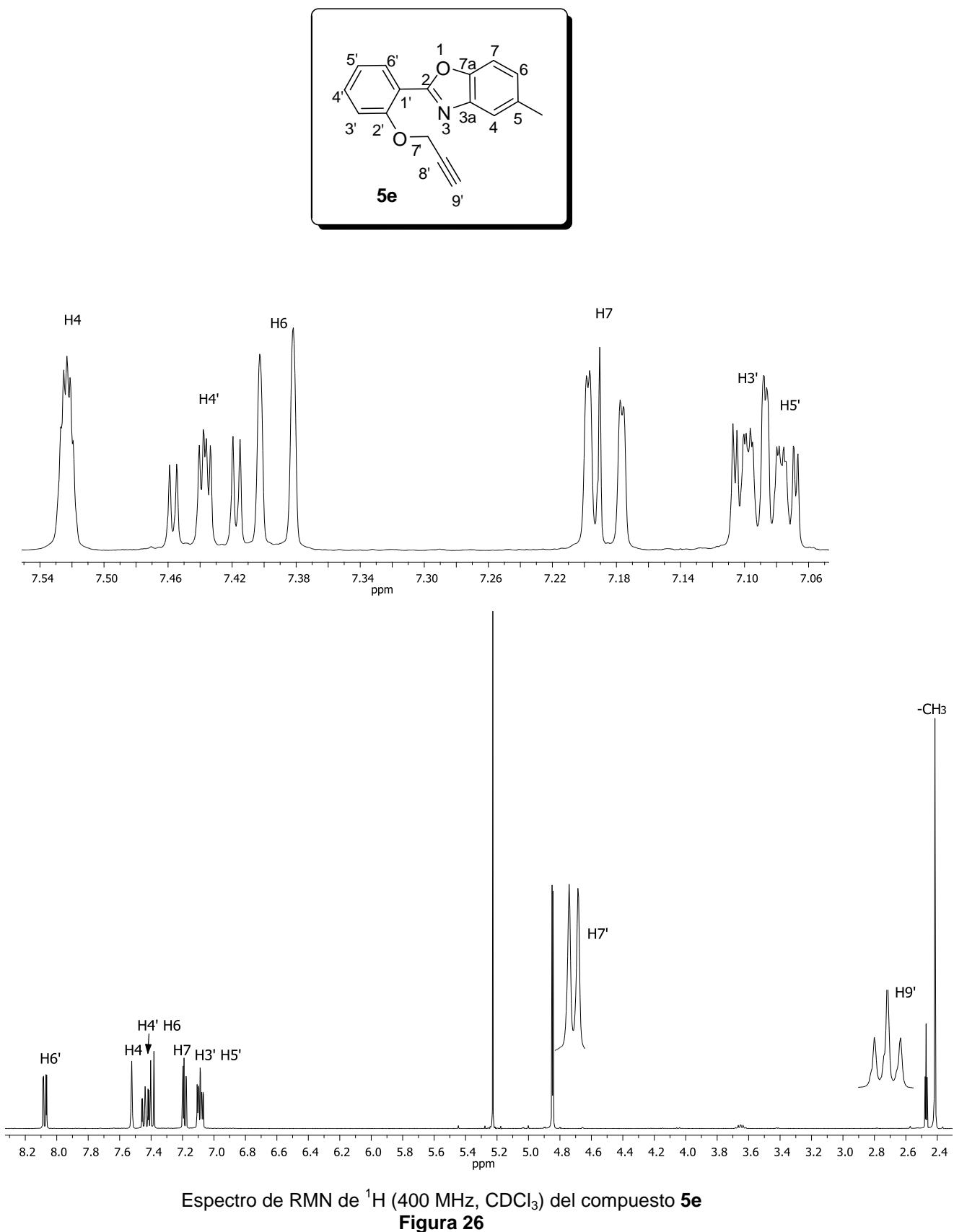
Figura 25

5.7. Caracterización del compuesto **5e**.

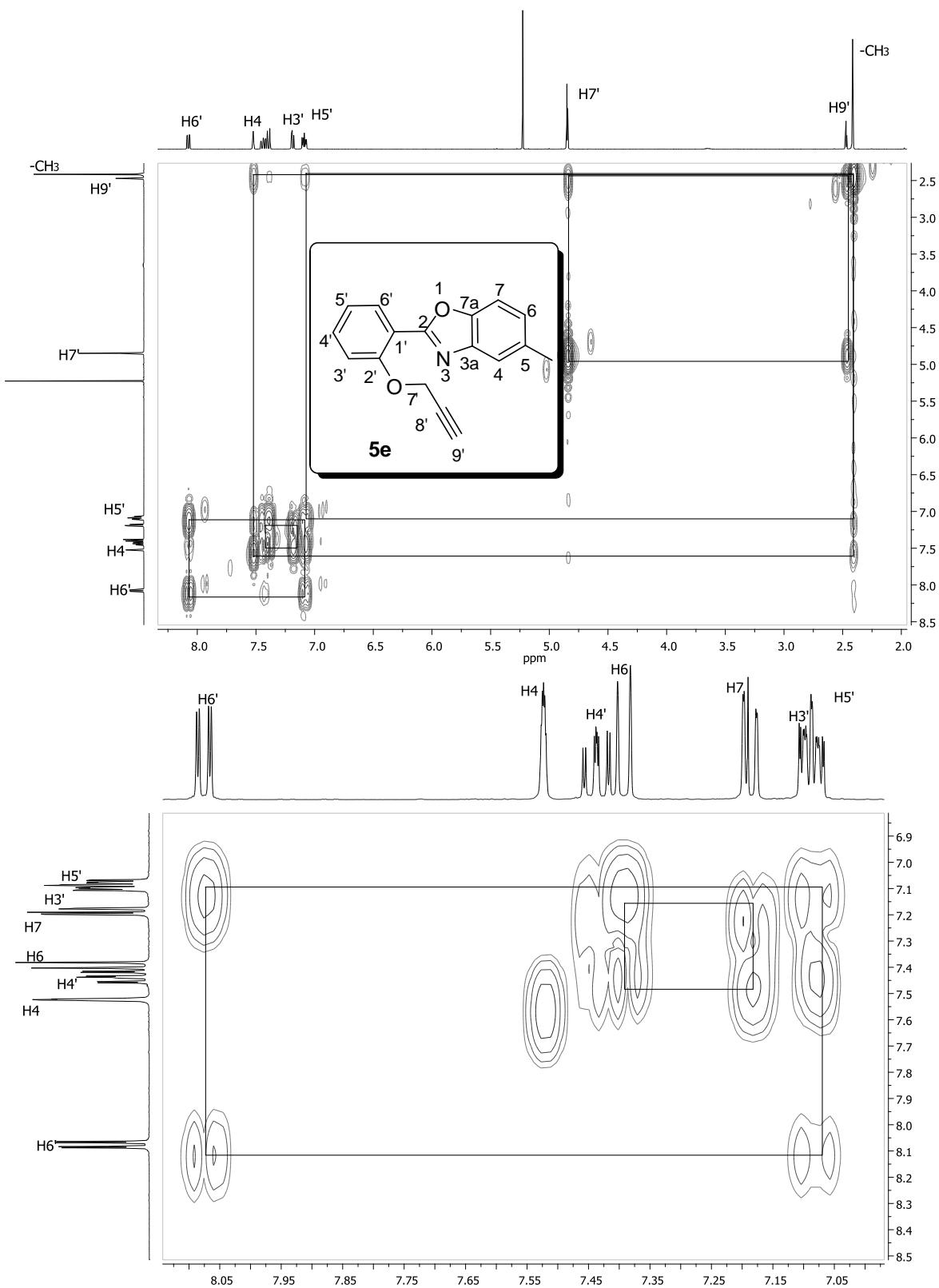
En el espectro de RMN de ^1H (Figura 26) para el compuesto **5e** en la región de los aromáticos se observó una señal doble de doble a 8.07 ppm ($J = 8.0 \text{ Hz}, J = 1.6 \text{ Hz}$) correspondiente a H-6', en 7.52 ppm una señal ancha asignada como H-4, la señal doble de doble de dobles a 7.43 ppm ($J = 8.4 \text{ Hz}, J = 7.2 \text{ Hz}, J = 2.0 \text{ Hz}$) se asignó como H-4', para H-6 se observó en 7.39 ppm una señal doble ($J = 7.4 \text{ Hz}$), la señal doble de doble en 7.18 ppm ($J = 0.8 \text{ Hz}, J = 8.8 \text{ Hz}$) se asignó a H-7, en 7.09-7.06 ppm se observó una señal múltiple para dos protones correspondientes a H-3' y H-5'. A frecuencias bajas se observó una señal doble ($J = 2.4 \text{ Hz}$) en 4.85 ppm asignada a H-7' y una señal triple ($J = 2.4 \text{ Hz}$) a 2.47 ppm para H-9', correspondientes a los protones del grupo propargilo, y en 2.41 ppm la señal simple se asignó a los tres protones del grupo metilo.

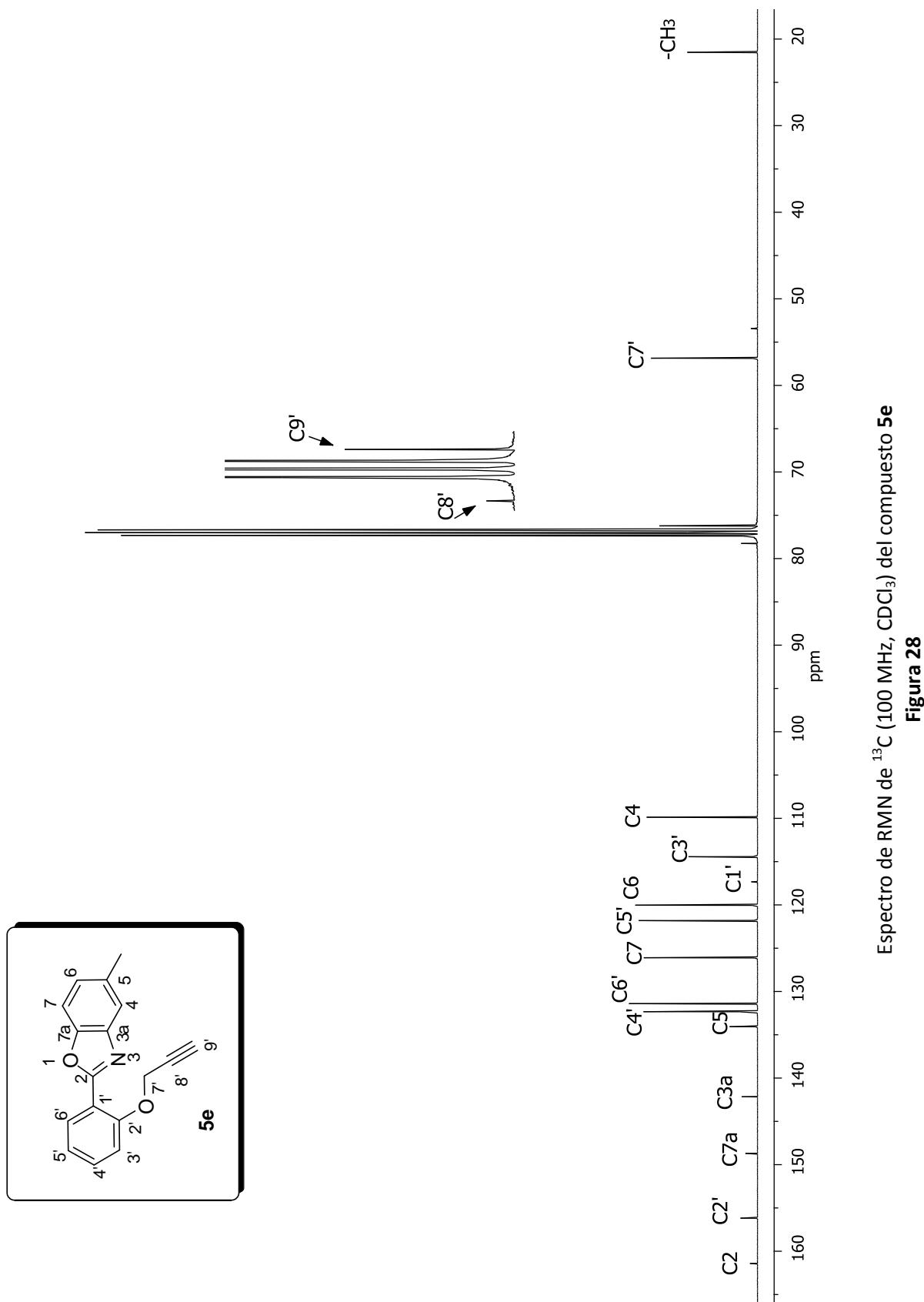
La asignación y confirmación de las señales del espectro de ^1H se realizó con la ayuda de un espectro COSY (Figura 27), observando la correlación entre protones. La señal en 8.07 ppm correspondiente a H-6' presentó una correlación con H-5' en 7.09-7.06 ppm. La señal en 7.39 ppm asignada a H-6 presentó una correlación con H-7 en 7.18 ppm. Así mismo H-7' en 4.85 ppm presentó una correlación con H-9' en 2.47 ppm. Los protones del grupo metilo en 2.41 ppm presentó una correlación con H-4 en 7.52 ppm.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 28) para el compuesto **5e**, se observaron 17 señales. A frecuencias altas se observaron las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios en 161.4, 156.2, 148.7, 142.2 y 134.1 ppm, asignadas a C-2, C-2', C-7a, C-3a, C-5 respectivamente; en 132.3 ppm la señal para C-4', en 131.4 ppm la señal asignada a C-6', en 126.1 ppm la señal correspondiente a C-7, en 121.8 ppm la señal para C-5', en 120.1 ppm la señal para C-6, la señal de otro carbono cuaternario en 117.3 ppm para C-1', la señal de C-3' se observó en 114.5 ppm, la señal de C-4 en 109.9 ppm. Las señales para el grupo propargilo se observaron a frecuencias bajas en 78.3 ppm la señal correspondiente a C-2'', en 76.2 ppm la señal asignada a C-3'' y en 56.9 ppm la señal para C1'', por último la señal en 21.5 ppm correspondió al carbono del grupo metilo.



Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **5e**
Figura 26

Espectro COSY del compuesto **5e****Figura 27**

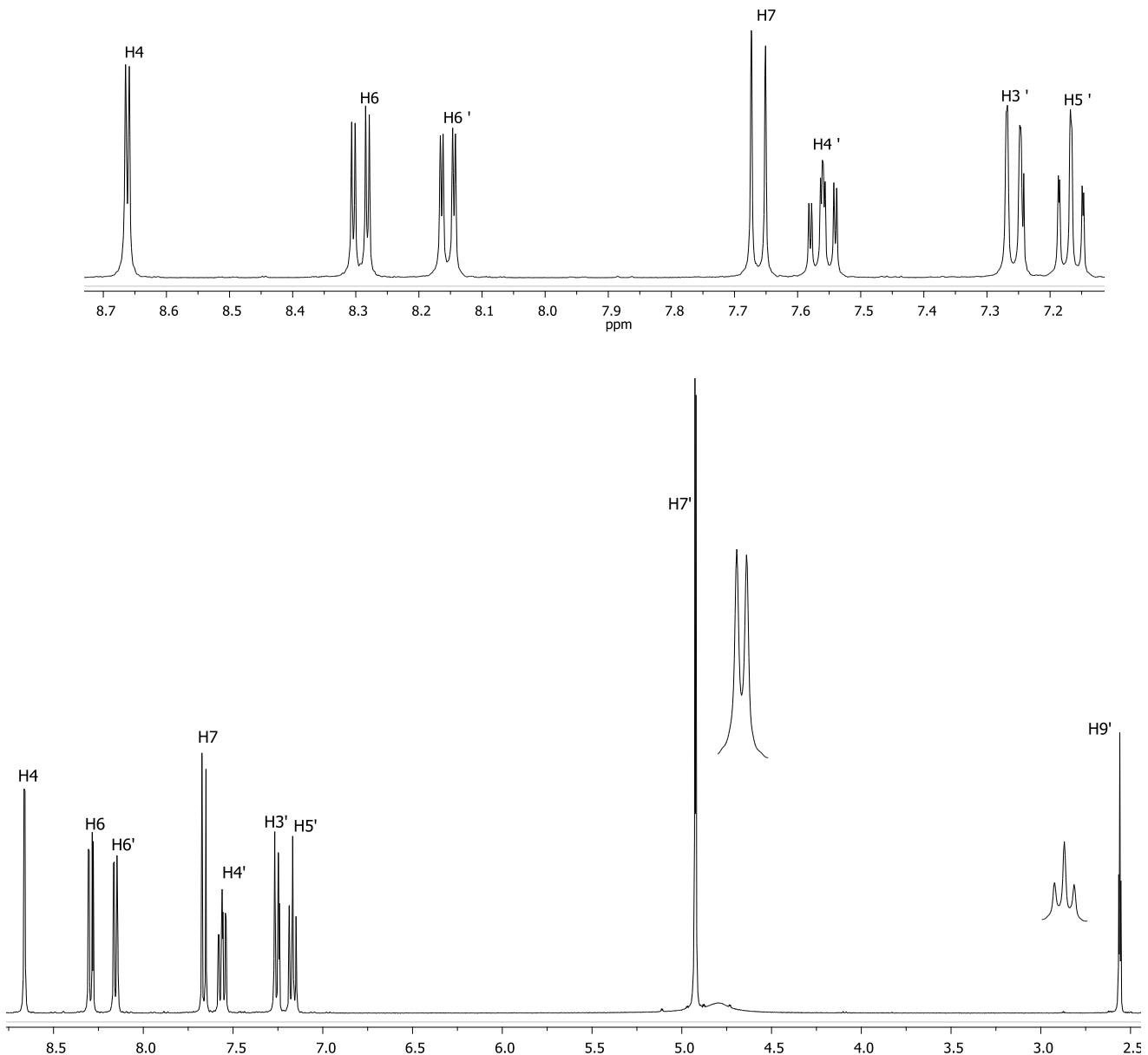
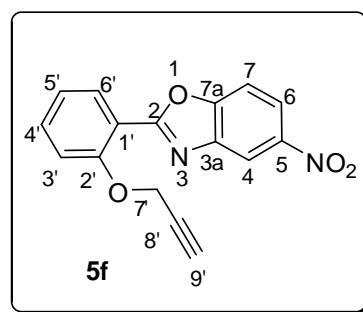


5.8. Caracterización del compuesto **5f**.

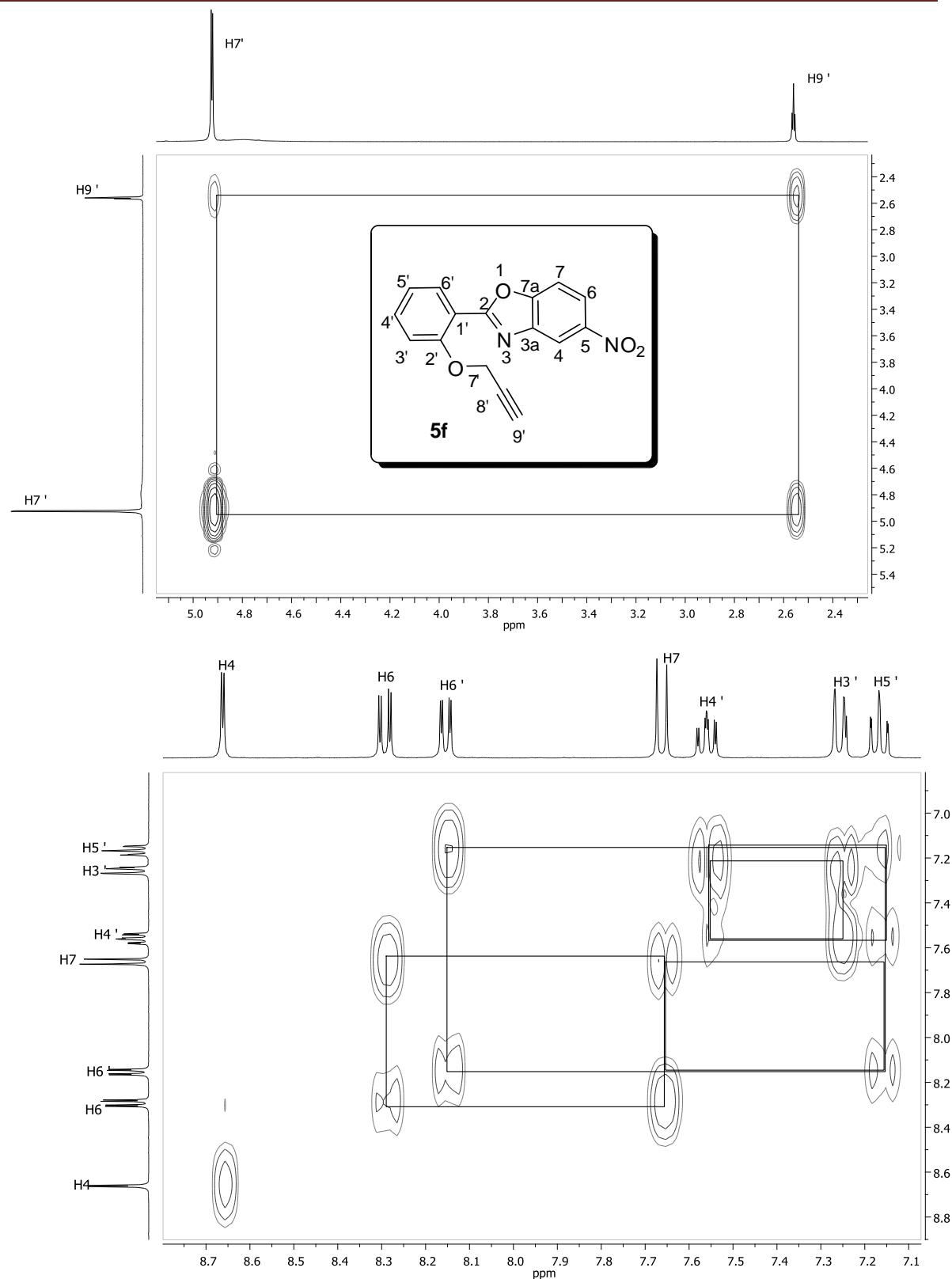
En el espectro de RMN de ^1H (Figura 29) para el compuesto **5f**, se observó a frecuencia altas en el rango de aromáticos, una señal doble a 8.66 ppm ($J = 2.2$ Hz) para H-4, la señal doble de dobles ($J = 8.9$ Hz, $J = 2.2$ Hz) en 8.29 ppm asignada a H-6, la señal doble de dobles con $J = 7.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz en 8.15 ppm se asignó para H-6', la señal doble con $J = 8.9$ Hz en 7.66 ppm asignada como H-7, la señal doble de doble de dobles ($J = 8.6$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.7$ Hz) en 7.56 ppm se asignó como H-4', en 7.25 ppm la señal doble de doble correspondiente a H-3' y se asignó a H5' la señal triple de dobles ($J = 7.7$ Hz, $J = 0.9$ Hz,) en 7.16 ppm, la señal doble con $J = 2.4$ Hz en 4.92 y la señal triple con $J = 2.4$ Hz en 2.55 ppm, corresponden a los protones del grupo propargilo H-7' y H-9' respectivamente.

La asignación de las señales de ^1H se realizó con la ayuda del experimento COSY (Figura 30), en donde se observó que la señal de H-4 mostró una correlación con la señal en 8.29 ppm asignada a H-6 la cual se correlaciona también con H-7 en 7.66 ppm. Así mismo la señal de H-5' en 7.16 ppm presentó una correlación con H-6' en 8.15 ppm y con H-4' en 7.56 ppm y esta señal a su vez mostró otra correlación con la señal en 7.25 ppm asignada a H-3'. Los protones del grupo propargilo H-7' en 4.92 ppm mostró una correlación con H-9' en 2.55 ppm.

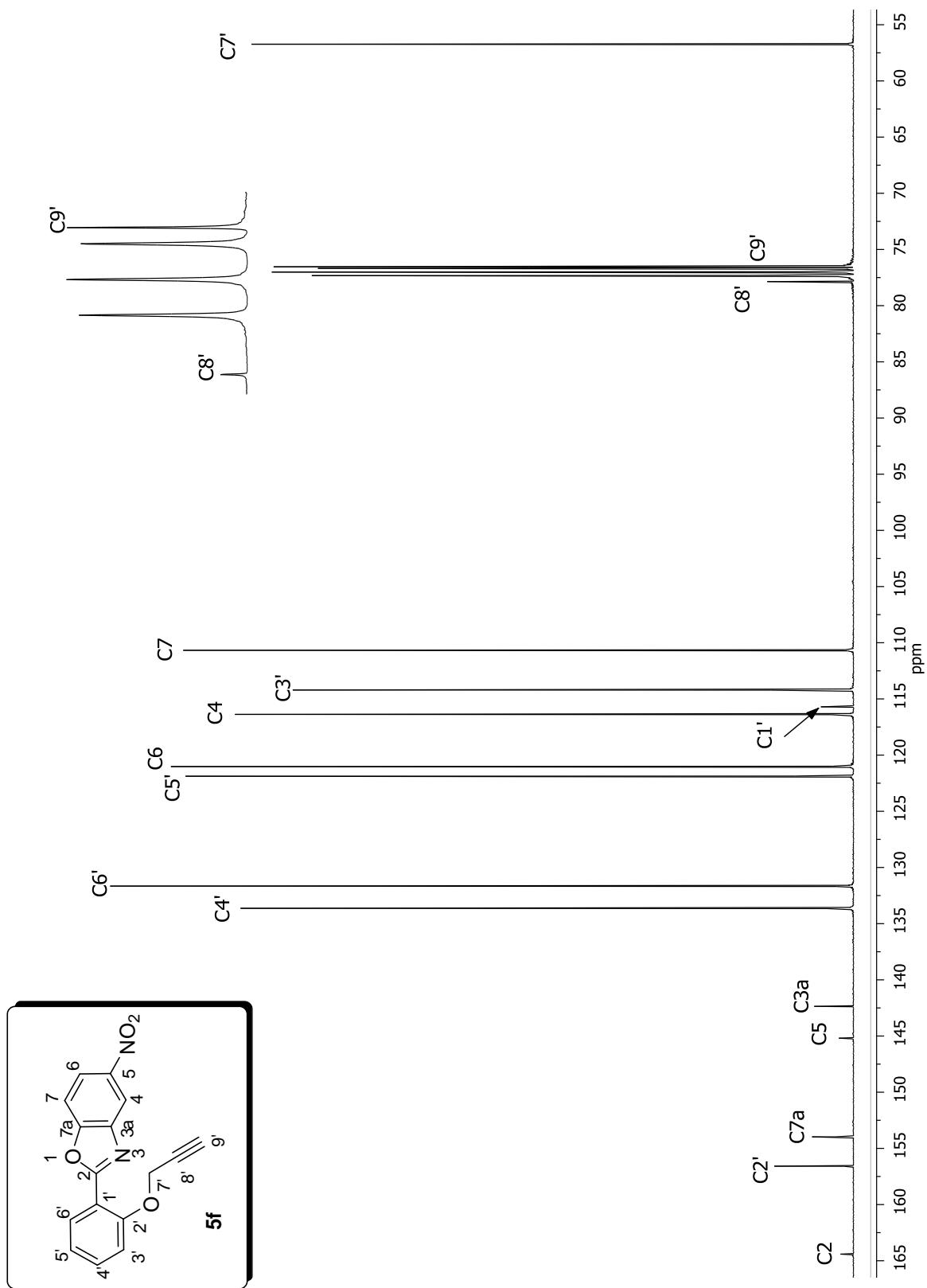
En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 31) del compuesto **5f**, se observaron a frecuencias altas en 164.4, 156.6, 154.0, 145.2 y 142.4 ppm se observaron las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios C-2, C-2', C-7a, C-5 y C-3a respectivamente, en 133.6 ppm la señal asignada a C-4', las señales para los carbonos de los metinos C-6', C-5', C-6, C-4, C-3' y C-7 se observaron en 131.7, 121.9, 121.0, 116.4, 114.2 y 110.7 ppm respectivamente, en 115.7 ppm se observó la señal para C-1' y en 77.9, 76.5 y 56.7 ppm las señales correspondientes a los carbonos del grupo propargilo C-8', C-9' y C-7'.



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **5f**
Figura 29



Espectro COSY del compuesto **5f**
Figura 30



Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **5f**

Figura 31

5.9. Caracterización del compuesto **5g**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 32) para el compuesto **5g**, en la región de aromáticos se observó en 8.10 ppm una señal doble de dobles ($J = 8.4 \text{ Hz}$, $J = 2.0 \text{ Hz}$) y una señal simple asignadas a H-6' y H-7 respectivamente, una señal simple a 7.83 ppm para el protón H-4, en 7.52 ppm se observó una señal doble de doble de dobles ($J = 8.4 \text{ Hz}$, $J = 7.2 \text{ Hz}$, $J = 2.0 \text{ Hz}$) para H-4', en 7.19 ppm una señal doble de dobles ($J = 8.8 \text{ Hz}$, $J = 0.8 \text{ Hz}$) asignada como H-3', la señal triple de dobles ($J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 1.2 \text{ Hz}$) en 7.11 ppm se asignó como H-5'. A frecuencias bajas se observaron las señales para el grupo propargilo; en 4.86 ppm una señal doble ($J = 2.4 \text{ Hz}$) y en 2.51 ppm una señal triple ($J = 2.4 \text{ Hz}$) asignadas como H-7' y H-9' correspondientemente.

La asignación del espectro de RMN de ^1H , se realizó con ayuda del experimento de dos dimensiones COSY (Figura 33), donde observamos la correlación entre las señales de los protones H-7' en 4.86 ppm con la señal de H-9' en 2.51 ppm, la señal en 7.11 ppm correspondiente al protón H-5' con la señal de H-6' en 8.10 ppm y la señal de H-4' en 7.52 ppm, la señal de H-4' también mostró correlación con la señal en 7.19 ppm asignada a H-3'.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 34) para el compuesto **5g**, se observaron a frecuencias altas en 166.5, 156.8, 147.9, 145.8 y 144.4 ppm se observaron las señales para los carbonos cuaternarios C-2, C-2', C-7a, C-3a y C-6 respectivamente, en 134.2 y 131.9 ppm se observaron las señales para C-4' y C-6', en 123.6, 122.4, 121.9, 115.3, 114.2 y 108.7 ppm se observaron las señales correspondientes para los carbonos C-5, C-4, C-5', C-1', C-3' y C-7.

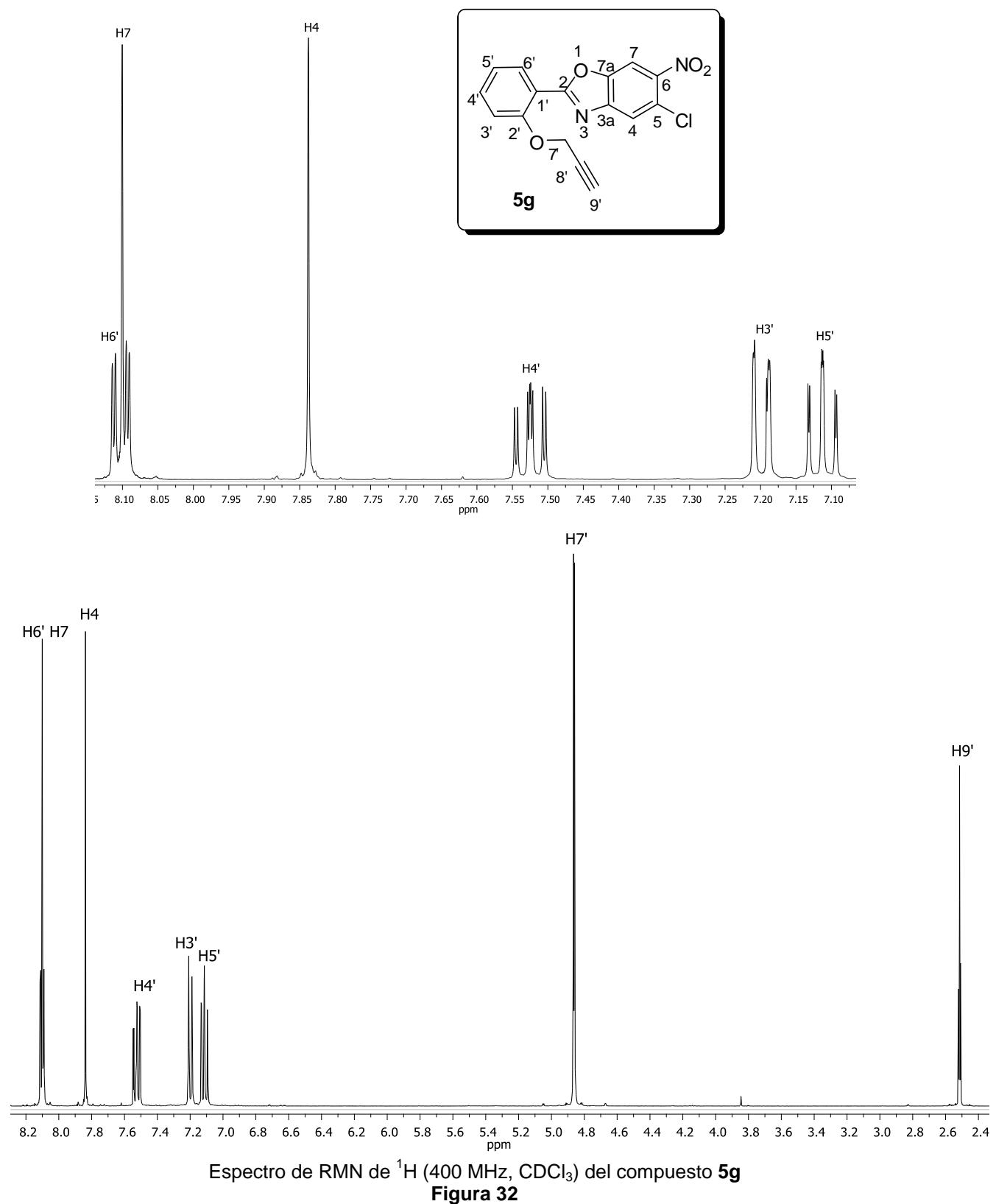
En 77.7, 76.7 y 56.7 ppm se observaron las señales correspondientes a los carbonos del grupo propargilo C-8', C-9' y C-7' respectivamente.

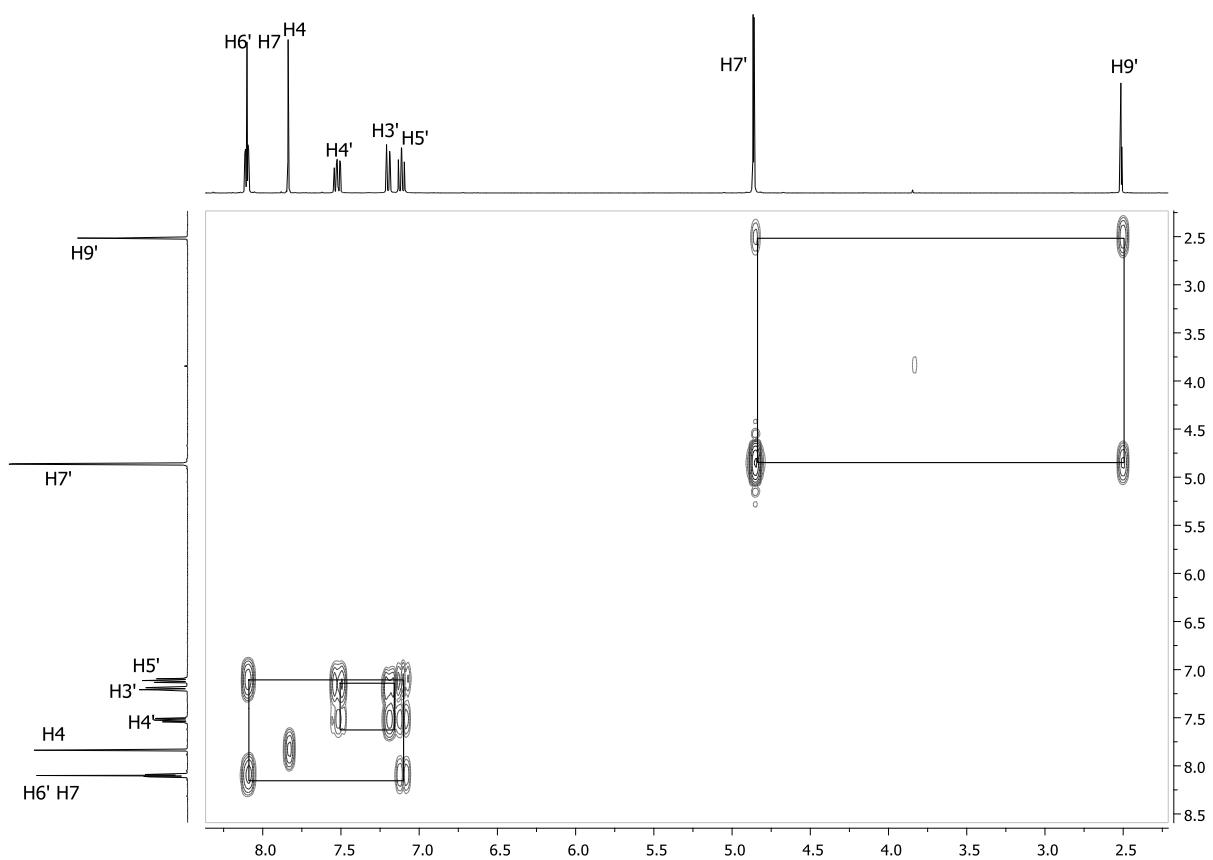
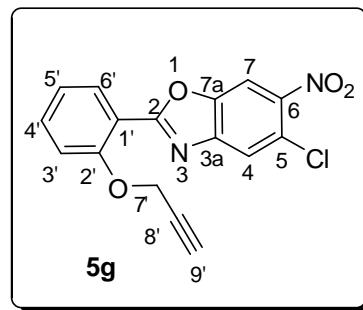
La asignación de las señales del espectro de ^{13}C se llevó a cabo a través de experimentos en dos dimensiones como el HSQC (Figura 35) y HMBC (Figura 36).

El experimento HSQC permitió observar la correlación heteronuclear entre protón y carbono, para asignar las señales de los carbonos unidos a protones. La señal en 4.86 ppm correspondiente a H-7' se correlacionó con la señal en 56.7 ppm asignada a C-7', la señal en 8.10 asignada a H-7 se correlacionó con la señal en 108.7 ppm para C-7, la señal de H-3' en 7.19 ppm se correlacionó con la señal de C-3' en 114.2

ppm, la señal en 7.11 ppm asignada a H-5' presentó una correlación con C-5' en 121.9 ppm. La señal en 7.52 ppm para H-4 presentó una correlación con la señal en 122.4 ppm asignada a C-4, la señal de H-6' en 8.10 ppm mostró una correlación con la señal en 131.9 ppm y finalmente se observó la correlación entre la señal de H-4' en 7.52 ppm con la señal en 134.2 ppm asignada a C-4'.

En el experimento HMBC, se observó las señales en 8.10 y 7.52 ppm correspondientes a H-6' y H-4' mostraron una correlación a tres enlaces con la señal asignada a C-2' en 156.8 ppm. La señal de H-6' en 8.10 ppm también se correlaciona a tres enlaces con la señal en 166.5 ppm asignada a C-2'. Así mismo se observó la correlación de la señal en 7.83 ppm de H-4 a tres enlaces con la señal en 147.8 ppm asignada a C-7a. La señal en 144.4 ppm se asignó a C-6 por la correlación que presentó con la señal en 7.83 ppm asignada a H-4.





Espectro COSY del compuesto **5g**
Figura 33

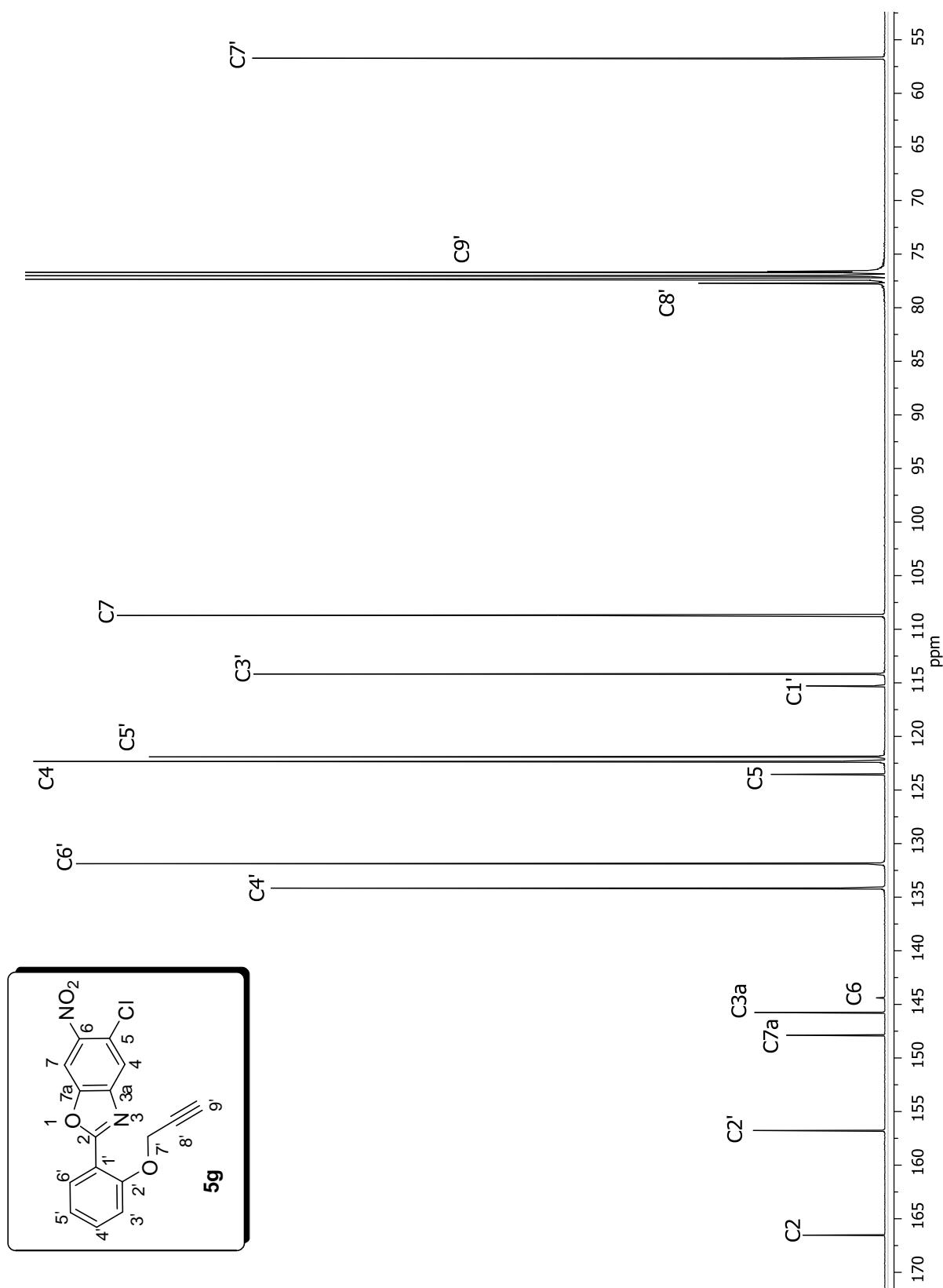
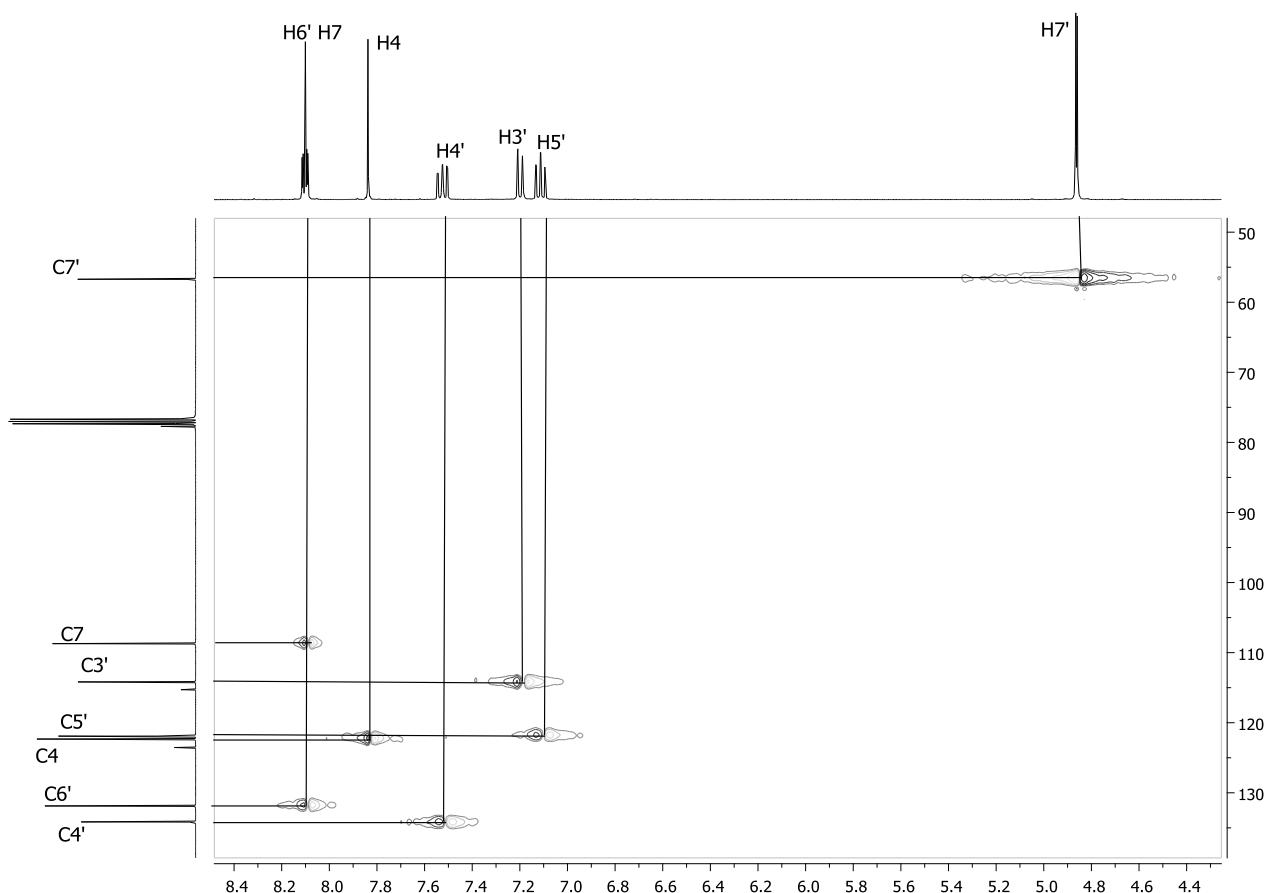
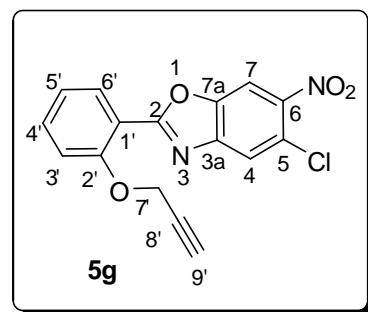
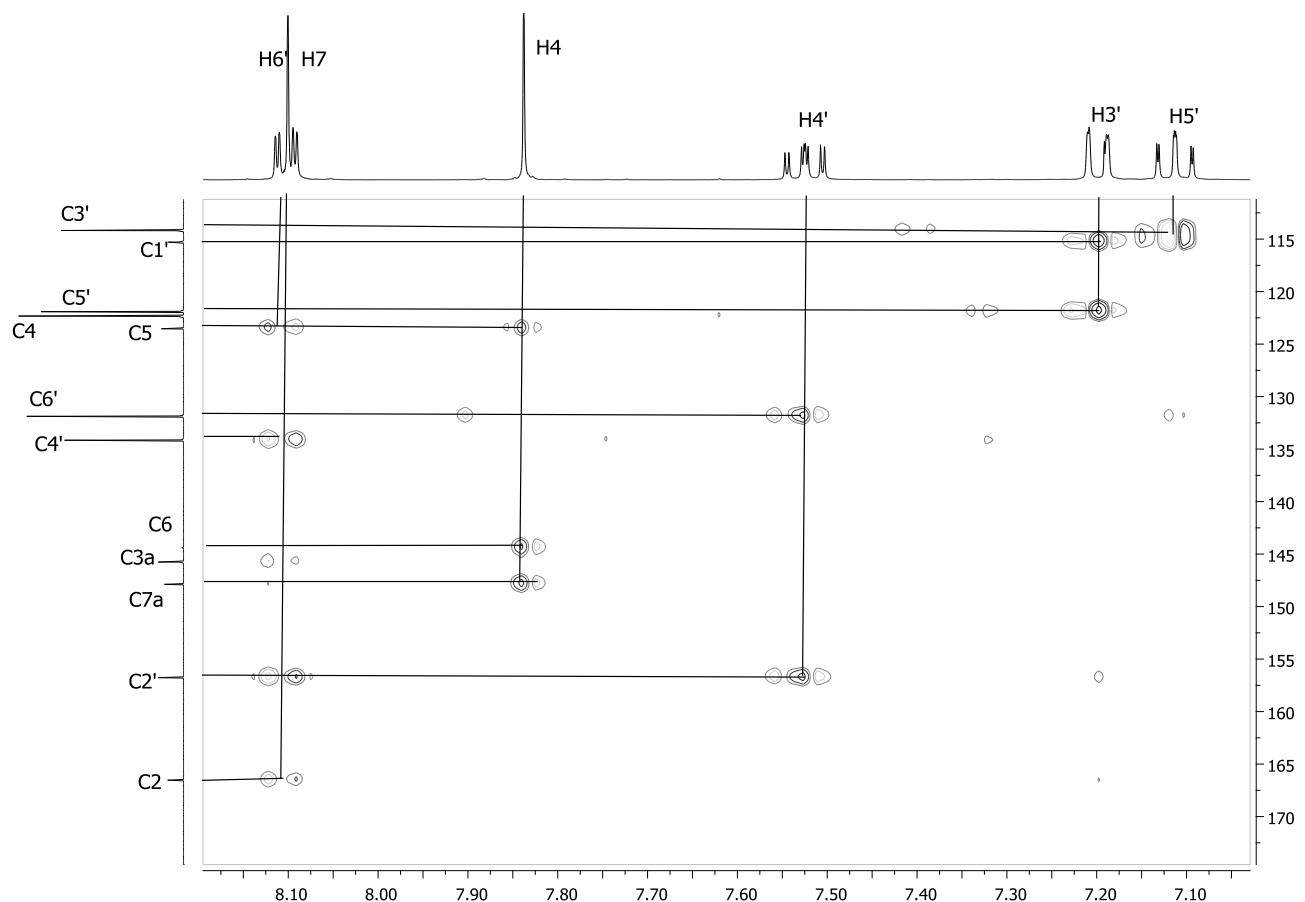
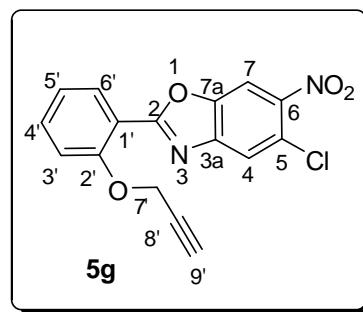
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **5g**

Figura 34



Espectro HSQC del compuesto **5g**
Figura 35



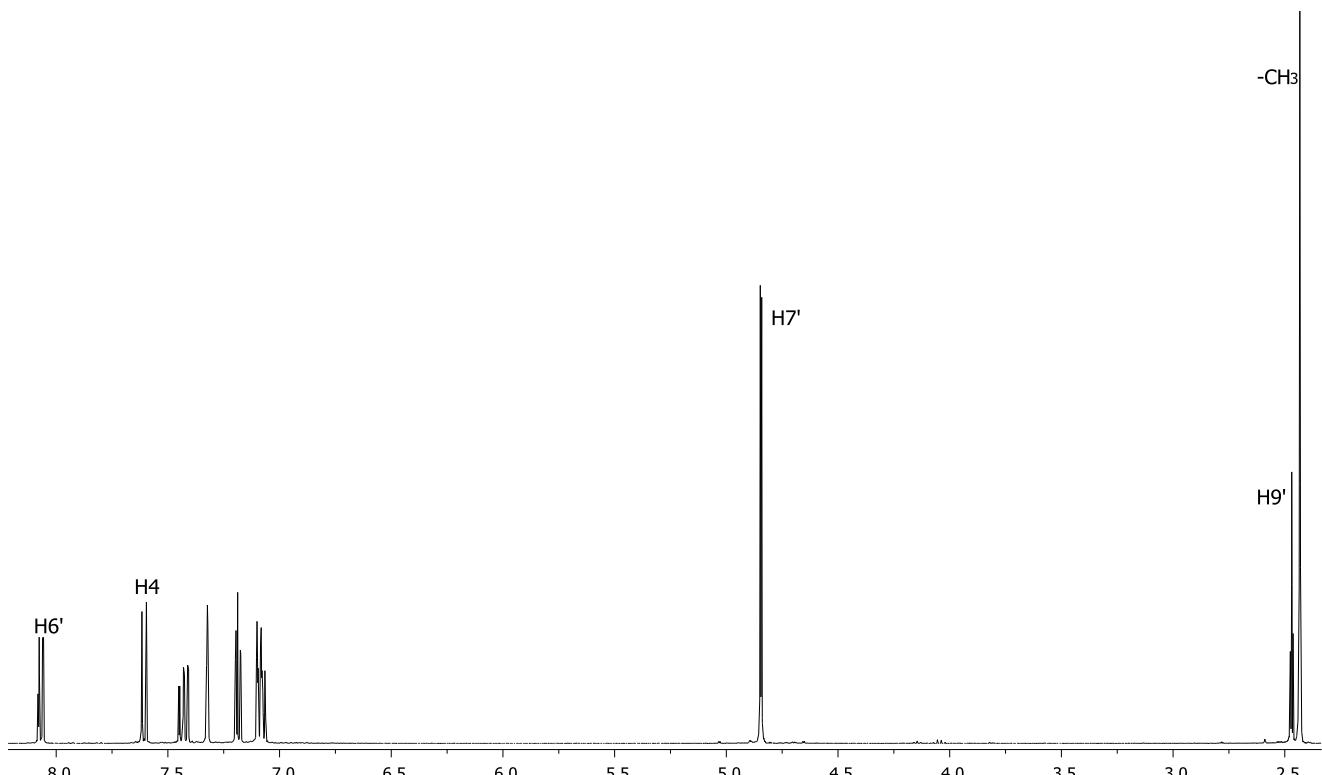
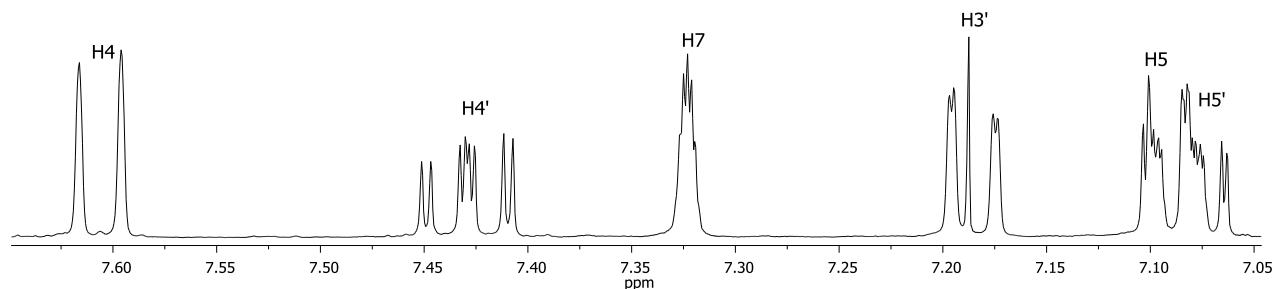
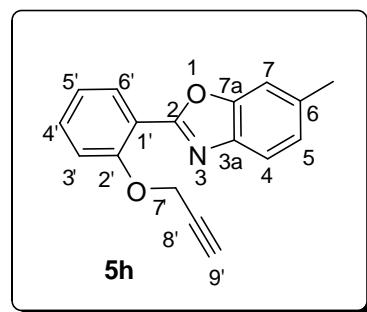
Espectro HMBC del compuesto **5g**
Figura 36

5.10. Caracterización del compuesto **5h**.

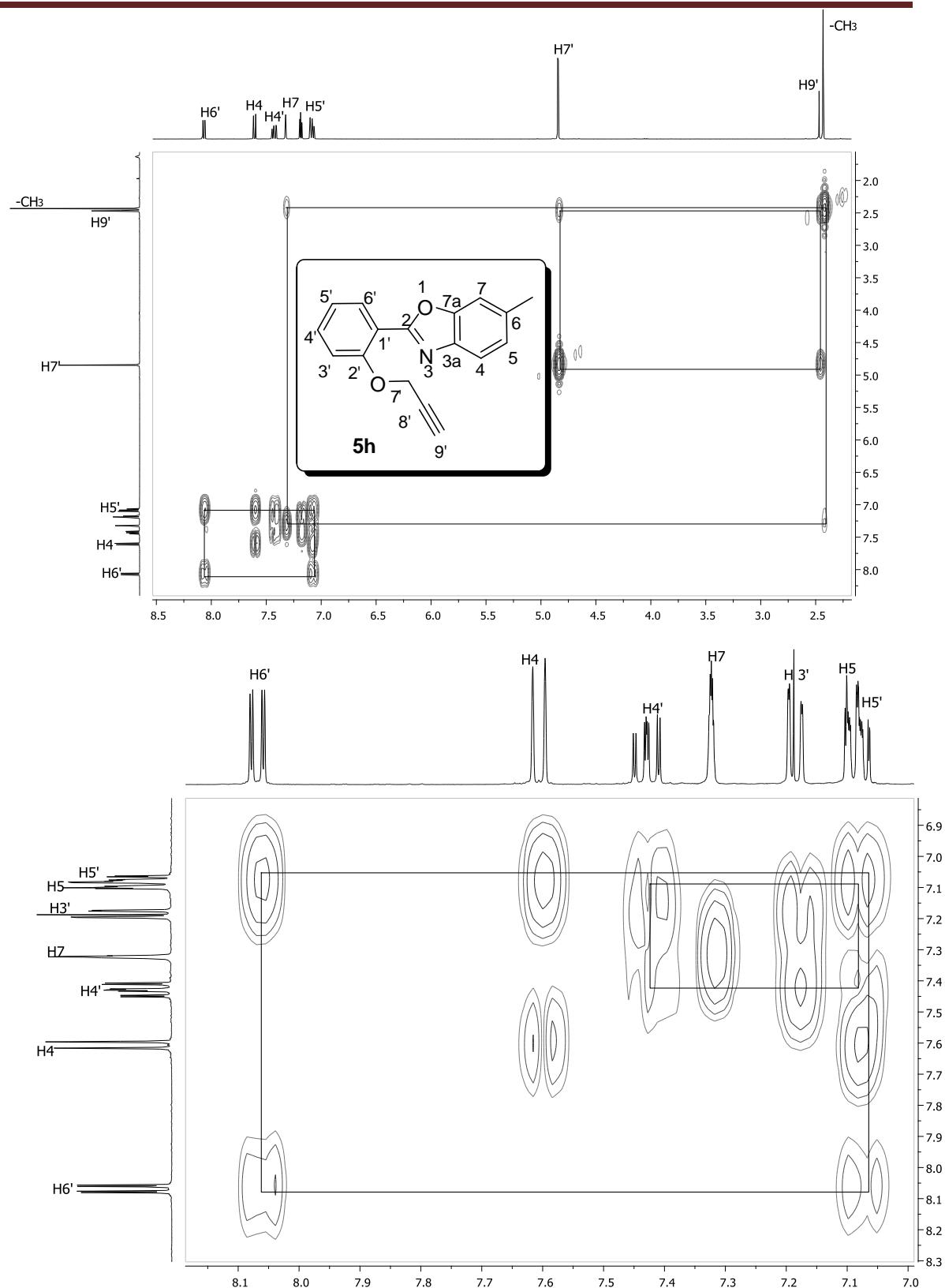
En el espectro de RMN de ^1H (Figura 37) para el compuesto **5h**, en la región de los aromáticos se observó en 8.06 ppm una señal doble de dobles ($J = 7.8 \text{ Hz}, J = 1.7 \text{ Hz}$) asignada como H-6', en 7.70 ppm se observó una señal doble ($J = 8.1 \text{ Hz}$) correspondiente a H-4, en 7.43 ppm se observó como una señal doble de dobles ($J = 9.1 \text{ Hz}, J = 7.4 \text{ Hz}, J = 1.7 \text{ Hz}$) asignada a H-4', en 7.32-7.31 ppm se observó una señal múltiple correspondiente a H-7, en 7.18 ppm la señal doble de dobles ($J = 8.4 \text{ Hz}, J = 0.8 \text{ Hz}$) asignada como H-3', la señal múltiple observada entre 7.10-7.06 ppm corresponde a los dos protones H-5 y H-5', en 4.84 y 2.47 ppm una señal doble con $J = 2.4 \text{ Hz}$ y una señal triple ($J = 2.4 \text{ Hz}$) asignadas a H-7' y H-9' respectivamente y en 2.43 la señal correspondiente al grupo metilo.

El experimento COSY (Figura 38) nos permitió observar los acoplamientos entre protones, de esta forma se observó que la señal en 2.49 ppm mostró una correlación con la señal en 4.84 ppm por lo que se asignaron a H-7' y H-9'; así mismo a través de este experimento fue posible asignar a H-7, ya que se observa un acoplamiento entre los hidrógenos del CH_3 y H-7, la señal en 7.10-7.06 correspondiente a H-5' muestra una correlación con H-6' en 8.06 ppm y con H-4' en 7.43 ppm.

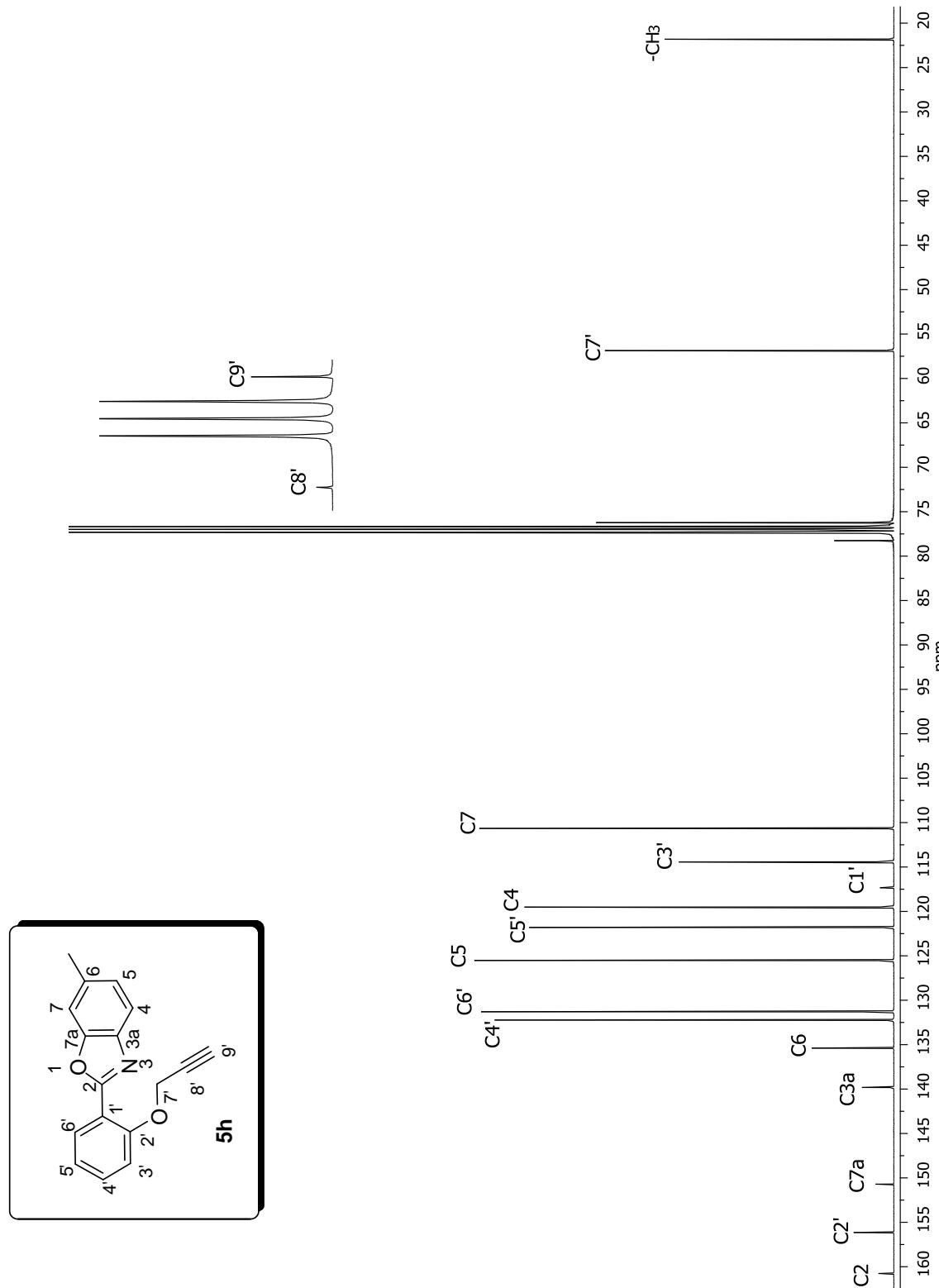
En el espectro de ^{13}C (Figura 39) para el compuesto **5h**, se observaron a frecuencias altas en 160.8, 156.2, 150.7, 139.8 y 135.4 ppm las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios C-2, C-2', C-7a, C-3a y C-6 respectivamente, en 132.2 ppm se observó la señal correspondiente a C-4', en 131.3, 125.5, 121.8 y 119.5 ppm las señales para los carbonos metílicos C-6', C-5, C-5' y C-4 respectivamente, el carbono cuaternario C-1' en 117.3 ppm, las señales en 114.4, 110.7, 78.3, 76.2, 56.9 y 21.8 ppm corresponden a los carbonos C-3', C-7, C-8', C-9', C-7' y $-\text{CH}_3$.



Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **5h**
Figura 37



Espectro HMBC del compuesto **5h**
Figura 38



Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **5h**
Figura 39

5.11. Caracterización del compuesto **5i**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 40) para el compuesto **5i**, se observó a frecuencias altas en la región de aromáticos en 8.33 ppm una señal doble ($J = 2.0$ Hz) que corresponde a H-7, en 8.16 ppm una señal doble de dobles ($J = 8.76$ Hz, $J = 2.1$ Hz) que se asignó a H-5, en 8.05 ppm la señal doble ($J = 8.8$ Hz) que corresponde a H-6', en 7.69 ppm la señal doble ($J = 8.8$ Hz) asignada a H-4, en 6.68 ppm la señal doble ($J = 2.2$ Hz) correspondiente a H-3', en 6.60 ppm la señal doble de dobles ($J = 8.8$ Hz, $J = 2.2$ Hz) que se asignó como H-5'. A frecuencias bajas se observaron las dos señales del grupo propargilo, la señal doble en 4.82 ppm ($J = 2.4$ Hz) se asignó a H-7' y la señal triple en 2.54 ppm ($J = 2.4$ Hz) se asignó a H-9' y la señal simple en 3.86 ppm se asignó al grupo metoxilo.

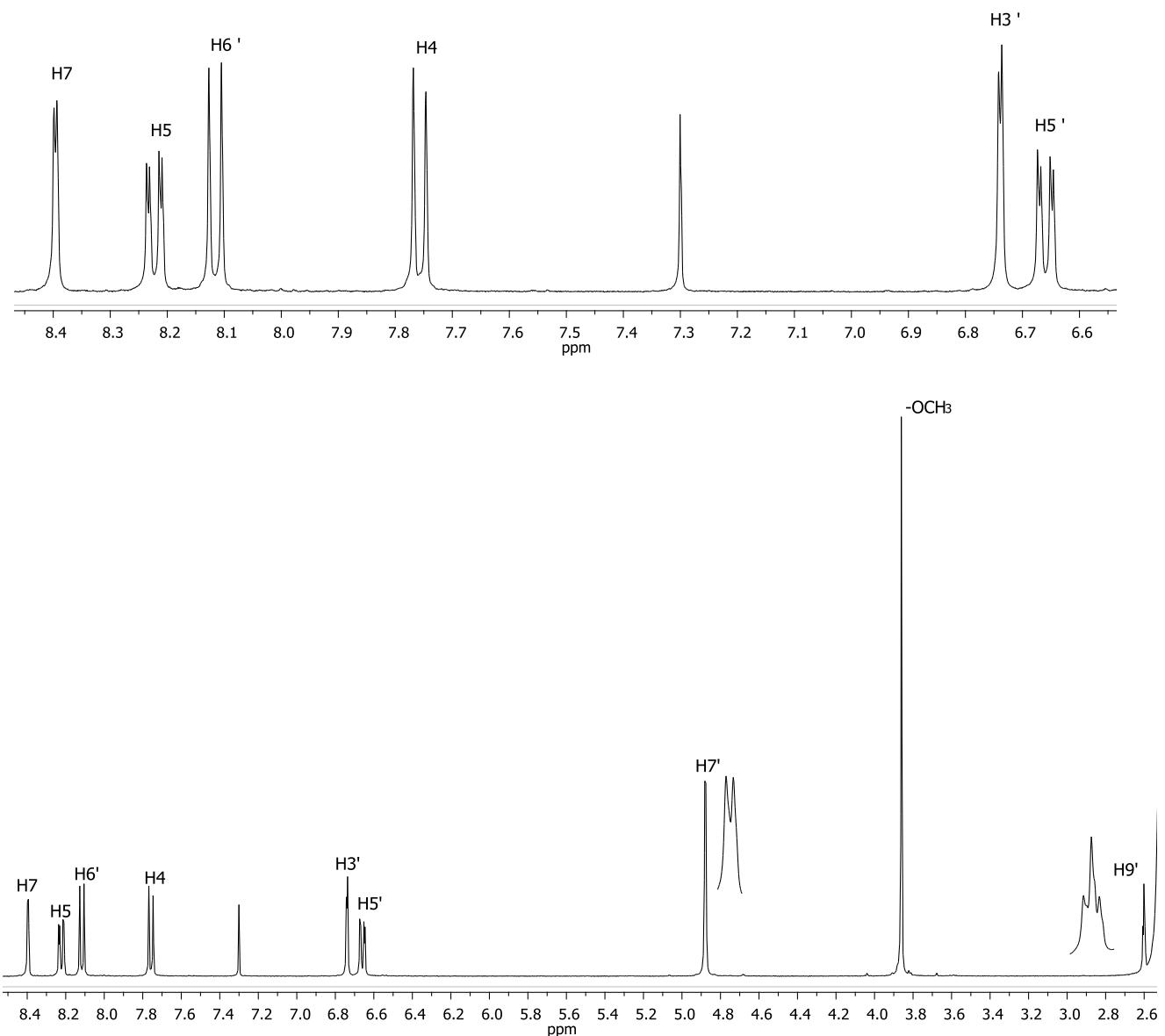
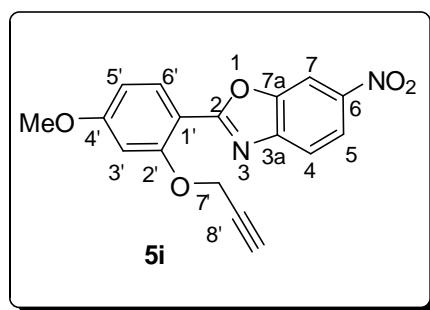
En el experimento COSY (Figura 41) se observaron los acoplamientos entre las señales asignadas a los protones H-9' en 4.82 ppm con H-7' en 4.82 ppm, la señal en 8.05 ppm asignada a H-6' con H-5' en 6.60 ppm, así mismo la señal de H-4 en 7.69 ppm con H-5 en 8.16.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 42) para el compuesto **5i**, se observaron 17 señales. A frecuencias altas se observaron en 166.1, 164.3, 158.3, 149.3, 147.6 y 144.4 ppm las señales de los carbonos cuaternarios C-2, C-4', C-2', C-7a, C-6 y C-3a respectivamente; en 133.1 ppm se observó la señal para el C-6', en 120.4 ppm se observó la señal de C-5, en 119.2 ppm la señal asignada a C-4, la señal en 108.2 ppm para C-1', las señales en 107.0, 106.8 y 100.8 ppm se asignaron para los carbonos metínicos C-5', C-7, C-3' respectivamente.

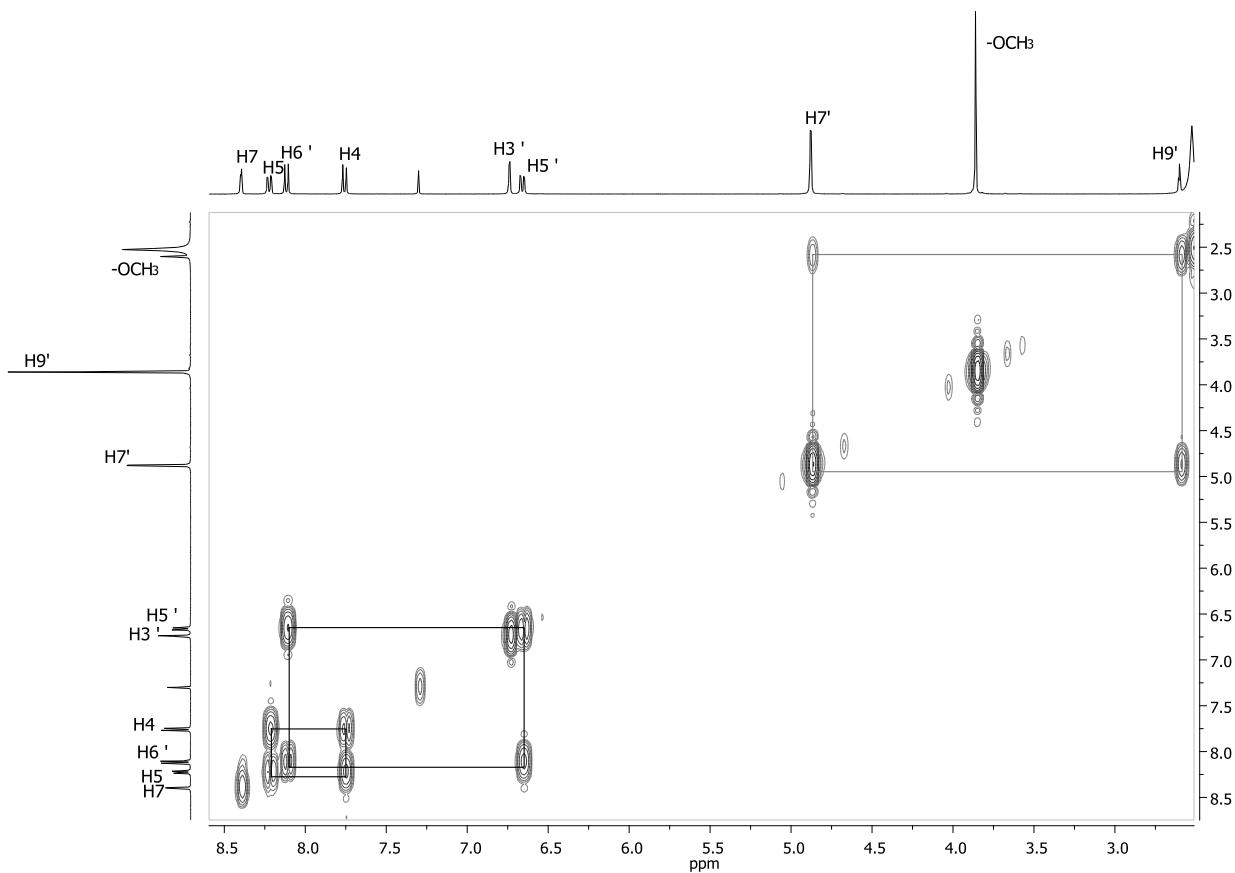
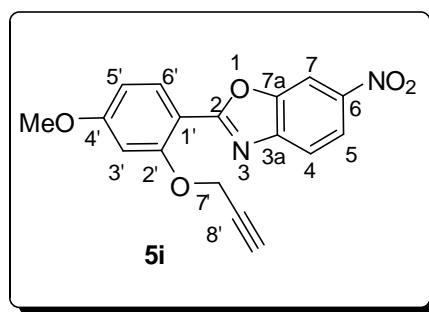
Las señales para los carbonos del grupo propargilo se observaron en 77.6 ppm para C-8', en 76.8 ppm C-9' y en 56.7 ppm la señal correspondiente a C-7', finalmente la señal del grupo metoxilo se observó en 55.7 ppm.

El experimento HSQC (Figura 43) permitió asignar las señales de los carbonos metínicos. La señal de H-7 en 8.33 ppm se correlaciona con la señal en 106.8 ppm asignada a C-7, la señal en 4.82 pm asignada a H-7' mostró una correlación con la señal en 56.7 ppm asignada al carbono C-7'. Así mismo la señal de H-9' en 2.54 ppm presentó una correlación con C-9' en 76.8 ppm.

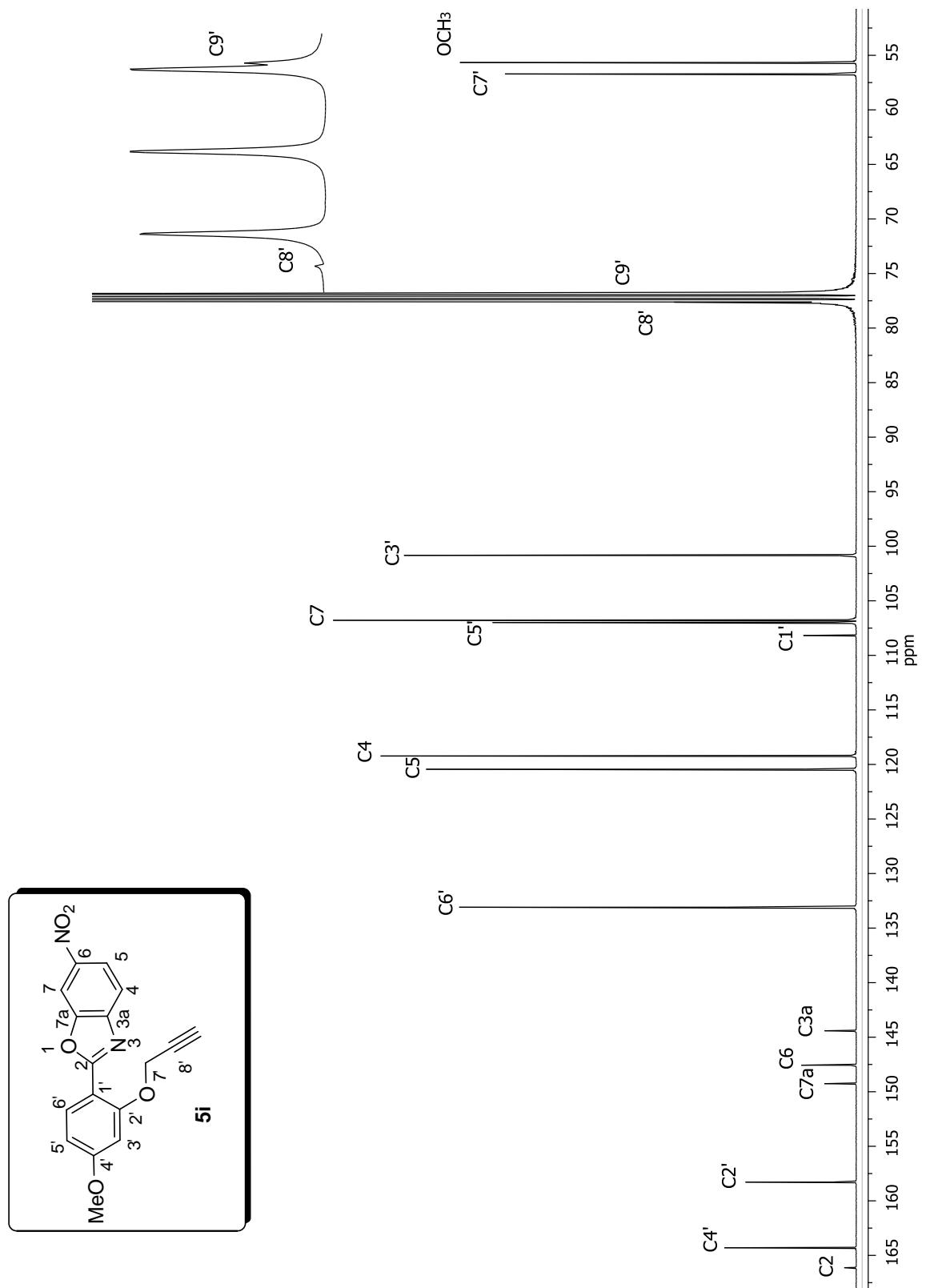
Para la asignación de los carbonos cuaternarios se realizó un experimento HMBC (Figura 44), donde la señal de H-6' en 8.05 ppm y H-3' en 6.68 ppm mostraron una correlación a tres y dos enlaces con la señal en 164.3 la cual se asignó a C-4', para la asignación de C-2 se observó la correlación a tres enlaces del protón H-6' en 8.05 ppm con la señal en 166.1 ppm, la señal en 8.05, 6.68 y 4.82 ppm correspondiente a los protones H-6', H-3' y H-7' respectivamente, presentaron una correlación a tres y dos enlaces con la señal en 158.3 ppm asignada a C-2'. Así mismo las señales en 8.33 y 7.69 ppm asignadas para H-7 y H-4 mostraron un acoplamiento a dos y tres enlaces respectivamente con C-7a en 149.3 ppm. Las señales de H-7 en 8.33 ppm y H-5 en 8.16 ppm mostraron un acoplamiento a tres enlaces con C-3a en 144.4 ppm.



Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **5i**
Figura 40

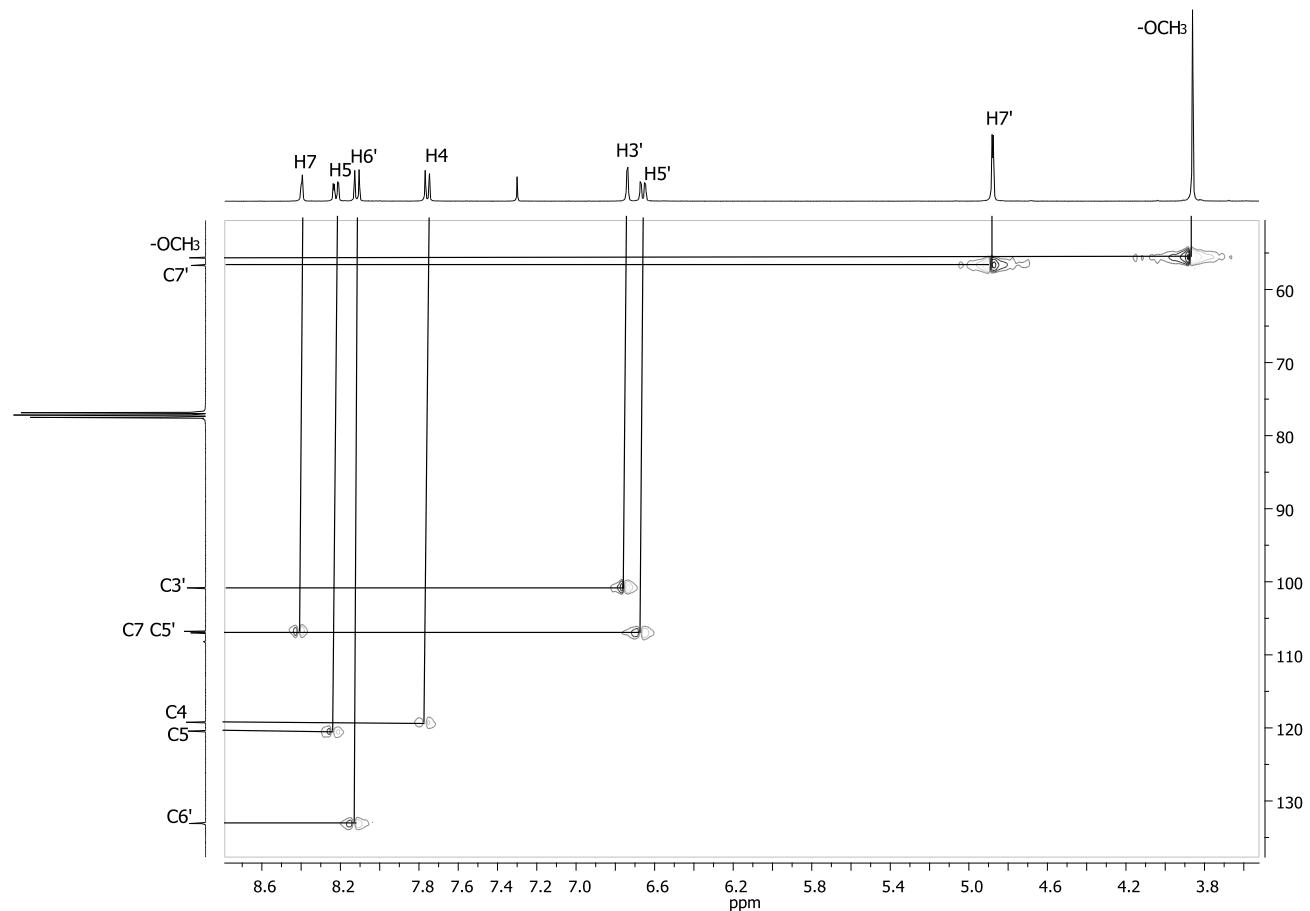
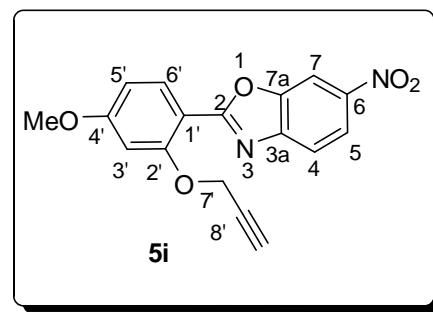


Espectro COSY del compuesto **5i**
Figura 41

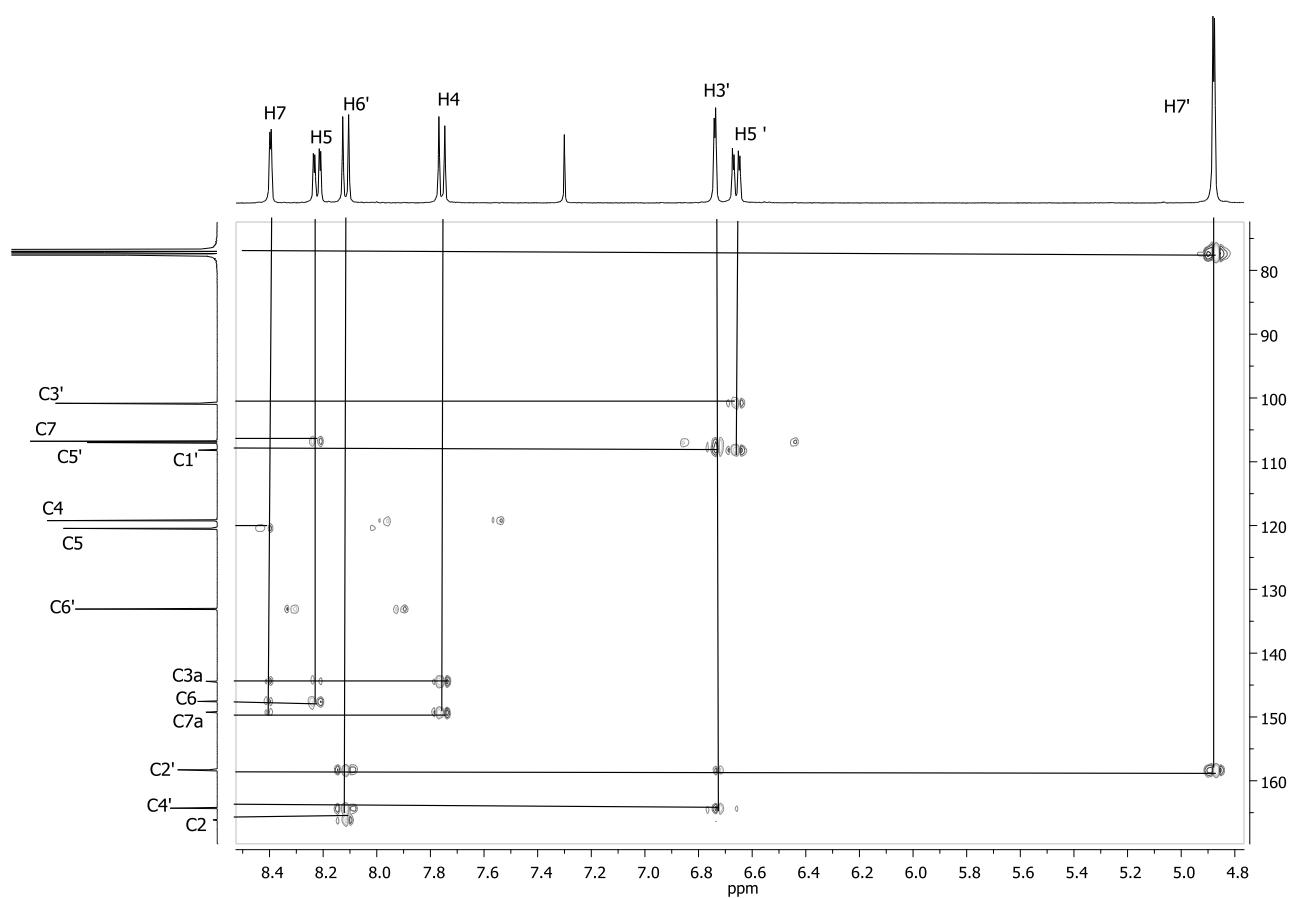
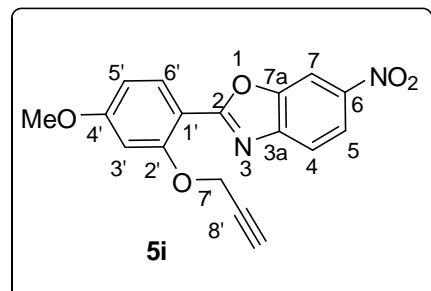


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **5i**

Figura 42



Espectro HSQC del compuesto **5i**
Figura 43

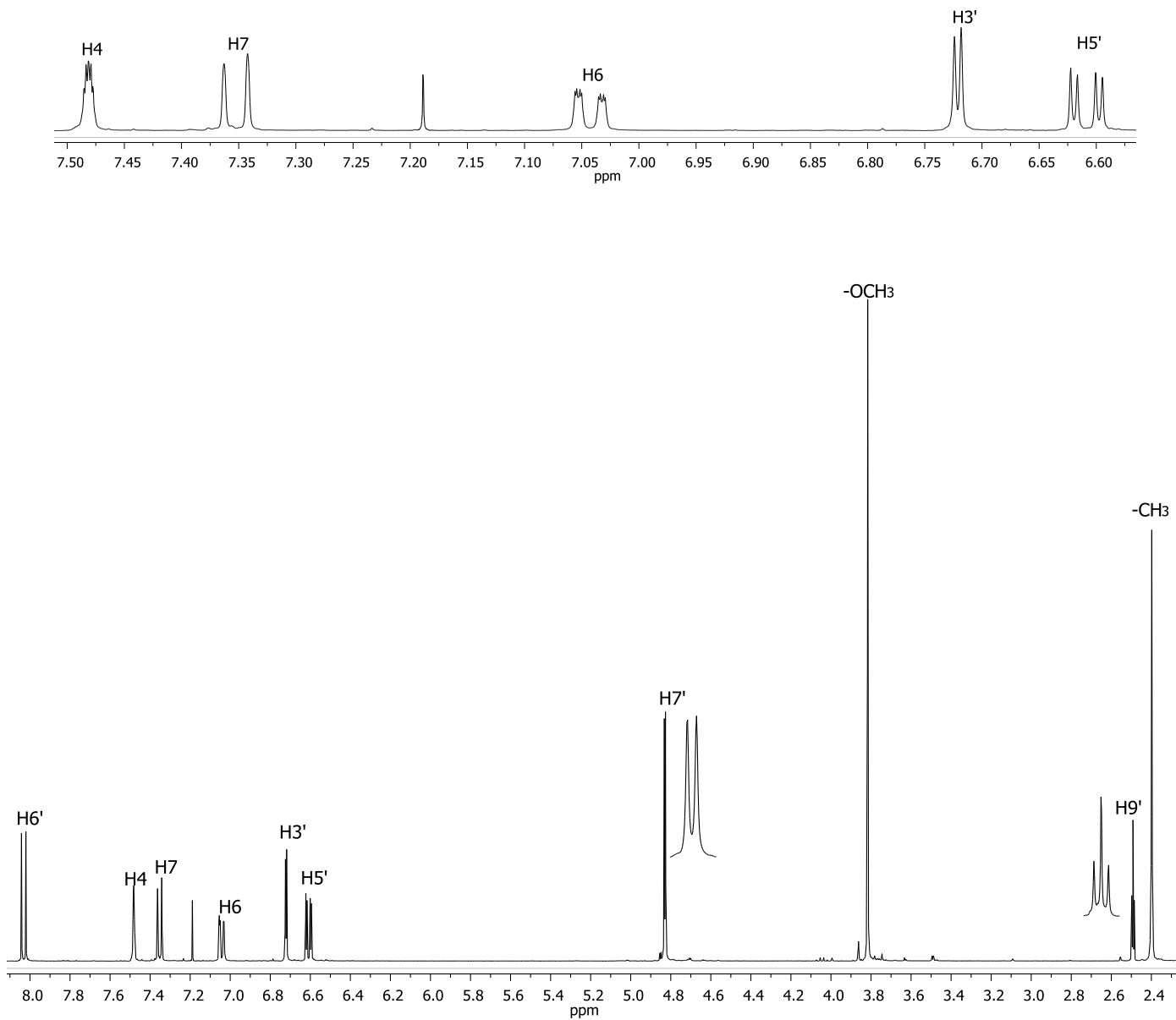
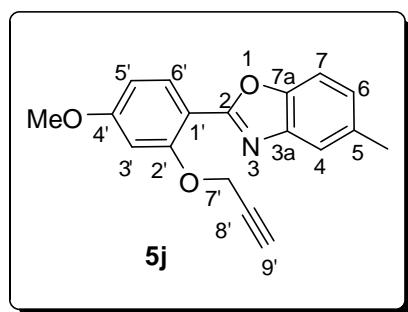


Espectro HMBC del compuesto **5g**
Figura 44

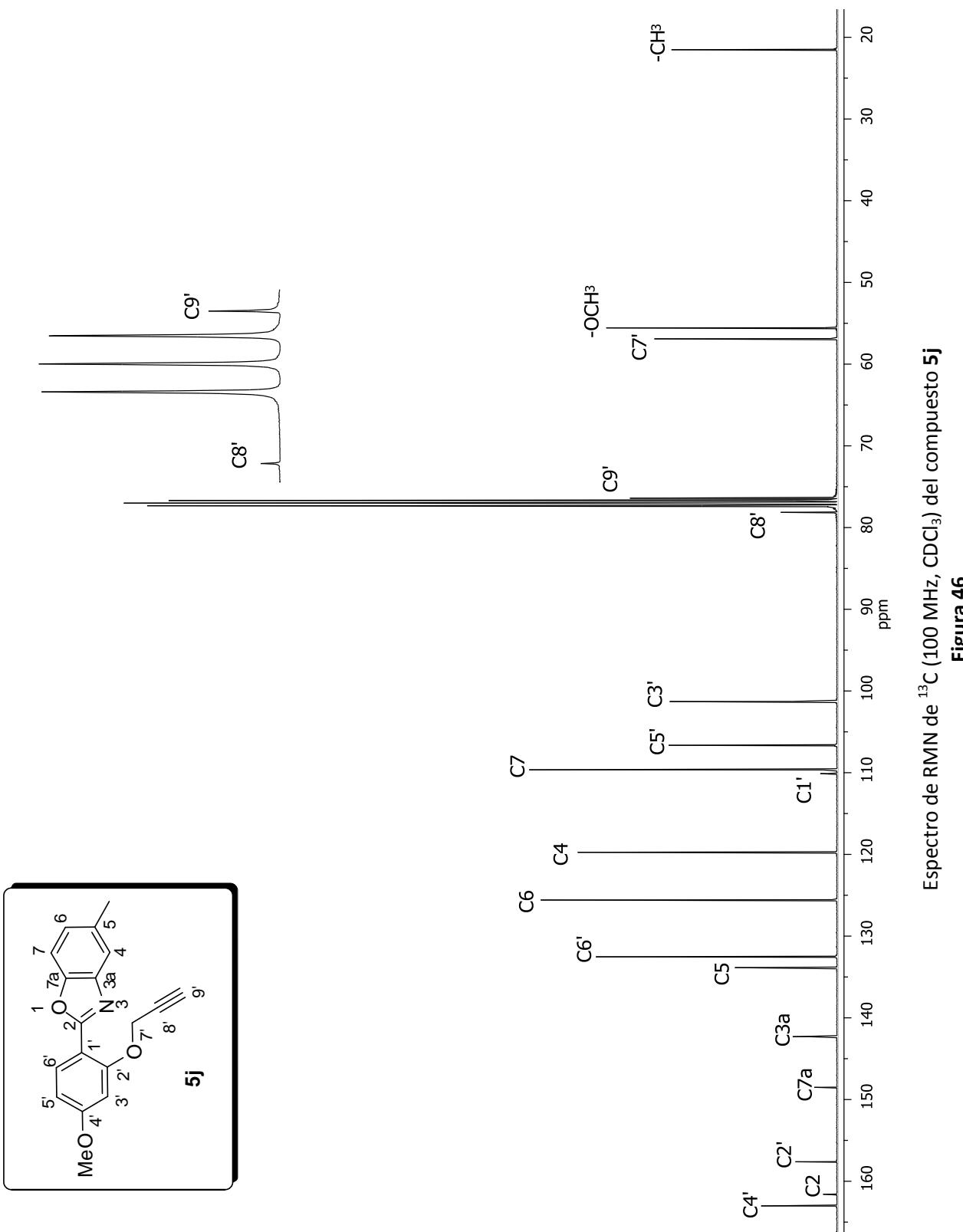
5.12. Caracterización del compuesto **5j**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 45) para el compuesto **5j**, en la región de los aromáticos en 8.03 ppm se observó una señal doble ($J = 8.8$ Hz) asignada como H-6', en 7.49-7.48 ppm la señal múltiple corresponde a H-4, en 7.35 ppm se observó una señal doble ($J = 8.0$ Hz) correspondiente a H-7, en 7.04 ppm se observó una señal doble de cuádruples ($J = 8.0$ Hz, $J = 0.56$ Hz) para H-6, en 6.72 ppm se observó una señal doble ($J = 2.4$ Hz) asignada como H-3', en 6.60 ppm se observó una señal doble de dobles ($J = 8.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz) asignada a H-5', las señales de los protones correspondientes al grupo propargilo se observaron en 4.83 ppm una señal doble ($J = 2.4$ Hz) y en 2.49 ppm una señal triple ($J = 2.4$ Hz), asignados como H-7' y H-9', respectivamente, la señal simple en 3.81 ppm corresponde a los protones del grupo metoxilo y en 2.39 ppm una señal simple correspondiente al grupo metilo.

En el espectro de ^{13}C (Figura 46) para el compuesto **5j**, se observaron 18 señales. A frecuencias altas en 163.0, 161.6, 157.6, 148.5, 142.3 y 133.9 ppm se observaron las señales de los carbonos cuaternarios C-4', C-2, C-2', C-7a, C-3a y C-5 respectivamente, en 132.6 ppm se observó la señal correspondiente a C-6', en 125.6 y 119.8 ppm las señales para los carbonos metínicos C-6 y C-4, respectivamente, en 110.1 ppm la señal para el carbono cuaternario C-1', las señales en 109.7, 106.7, 101.3, 78.1, 76.4, 56.9, 55.6 y 21.5 ppm corresponden a los carbonos C-7, C-5', C-3', C-8', C-9', C-7', -OCH₃ y -CH₃ respectivamente.



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **5j**
Figura 45



5.13. Caracterización del compuesto **6a**.

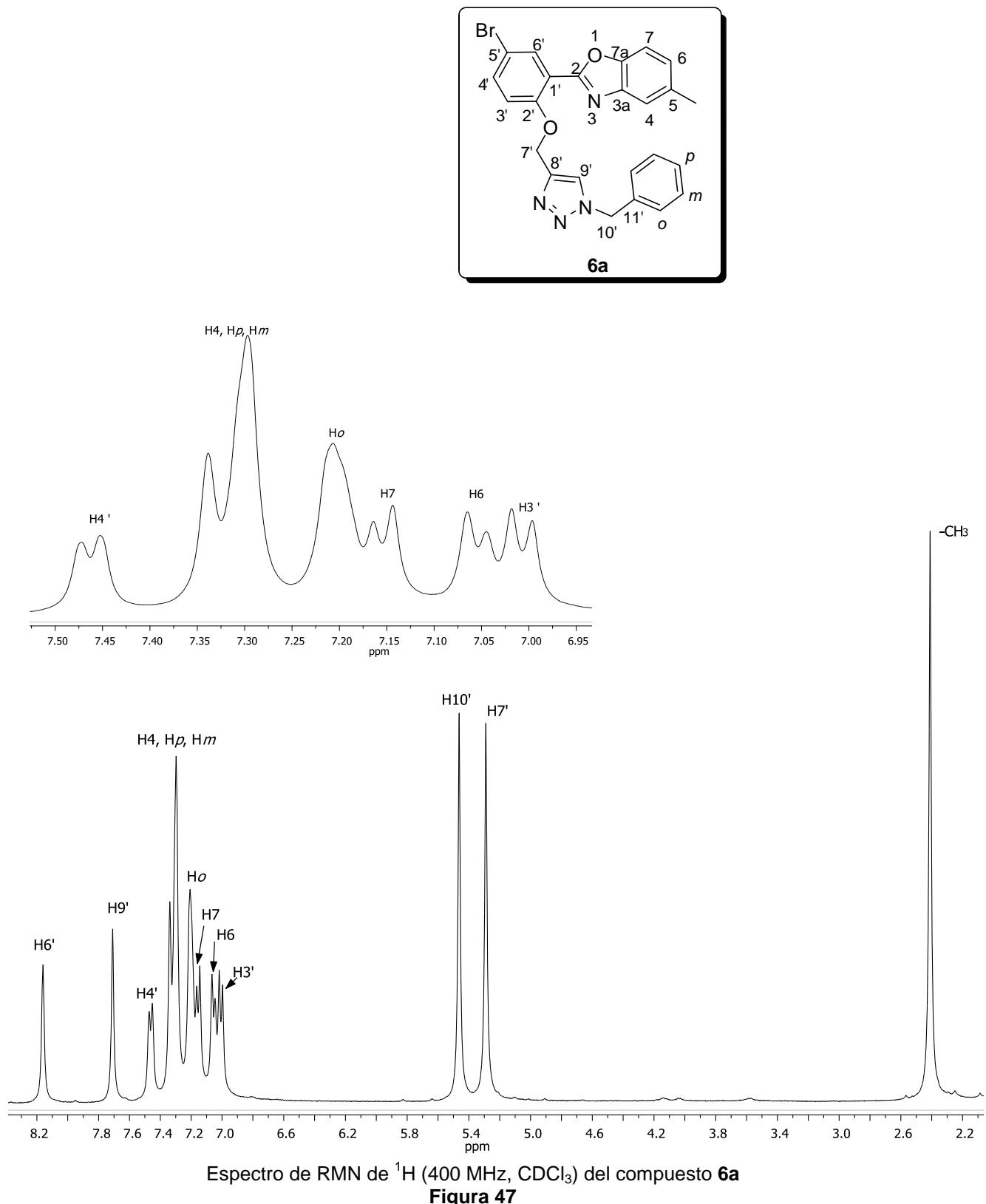
En el espectro de RMN de ^1H (Figura 47) para el compuesto **6a**, se observó a frecuencia altas en el rango de los aromáticos, una señal simple en 8.16 ppm asignada a H-6', en 7.70 ppm una señal simple que se asignó al protón correspondiente del triazol H-9', en 7.46 ppm una señal doble ($J = 8.0$ Hz) corresponde a H-4', entre 7.33-7.29 ppm se observan dos señales que integraron para 4 protones, los que se asignaron a H-4, H-p y los dos protones en H-m, entre 7.20-7.14 ppm se observó otra señal múltiple que integró para 3 protones, que se asignaron a los dos protones H-o y H-7, una señal doble en 7.05 ppm ($J = 8.0$ Hz) se asignó para H-6, la señal doble en 7.01 ppm ($J = 8.0$ Hz) correspondiente a H-3'. A frecuencias bajas en 5.46 ppm se observó una señal simple que corresponde a los dos protones H-10', en 5.29 ppm la señal simple corresponde a los dos protones H-7' y en 2.41 ppm la señal simple corresponde a los protones del grupo metilo.

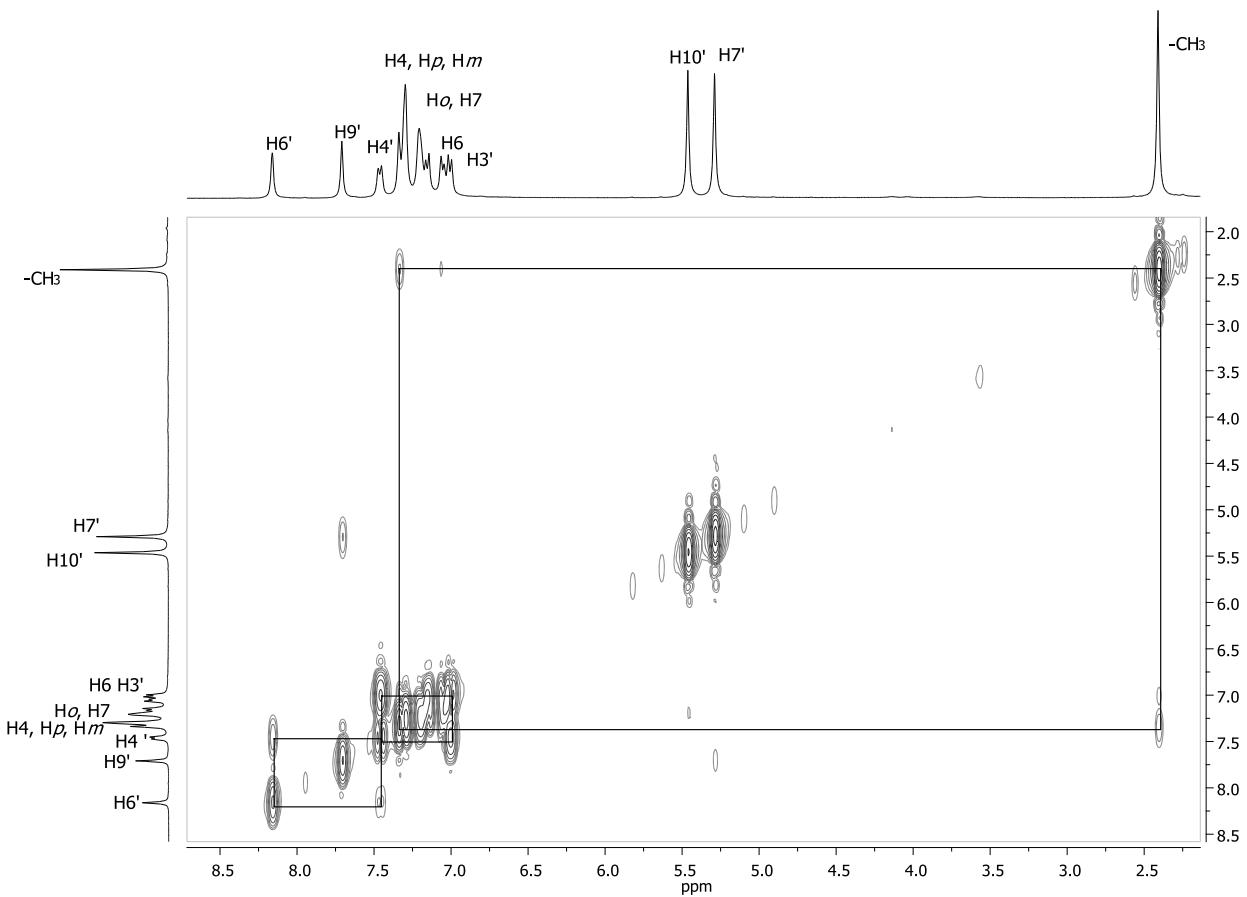
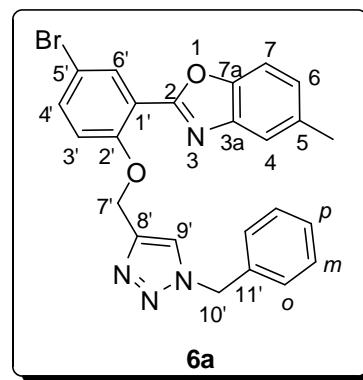
La asignación del espectro de ^1H se realizó con ayuda de un experimento COSY, (Figura 48). La señal en 7.46 ppm asignada a H-4' mostró una correlación con las señales en 8.16 y 7.01 ppm correspondientes a H-6' y H-3', así también la señal en 7.05 ppm asignada a H-6 presentó una correlación con la señal en 2.41 ppm de los protones del grupo metilo.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 49) para el compuesto **6a**, se observaron 22 señales. A frecuencias altas en 160.0, 155.8, 148.5, 144.5, 141.9, 135.1 y 134.4 ppm se observaron las señales asignadas a los carbonos C-2, C-2', C-7a, C-8', C-3a, C-4' y C-11' respectivamente, en 134.3 ppm la señal para C-5, en 133.5 ppm la señal asignada a C-6', en 129.1 ppm la señal correspondiente a C-m, en 128.8 ppm la señal asignada a C-p y en 128.1 ppm la señal para C-o, en 126.5, 122.8, 119.9, 118.6, 115.8, 113.7, 109.7, 64.02, 54.31 y 21.5 ppm, se observaron las señales correspondientes a los carbonos C-6, C-9', C-4, C-1', C-3', C-5', C-7, C-7' y el carbono del grupo metilo, respectivamente.

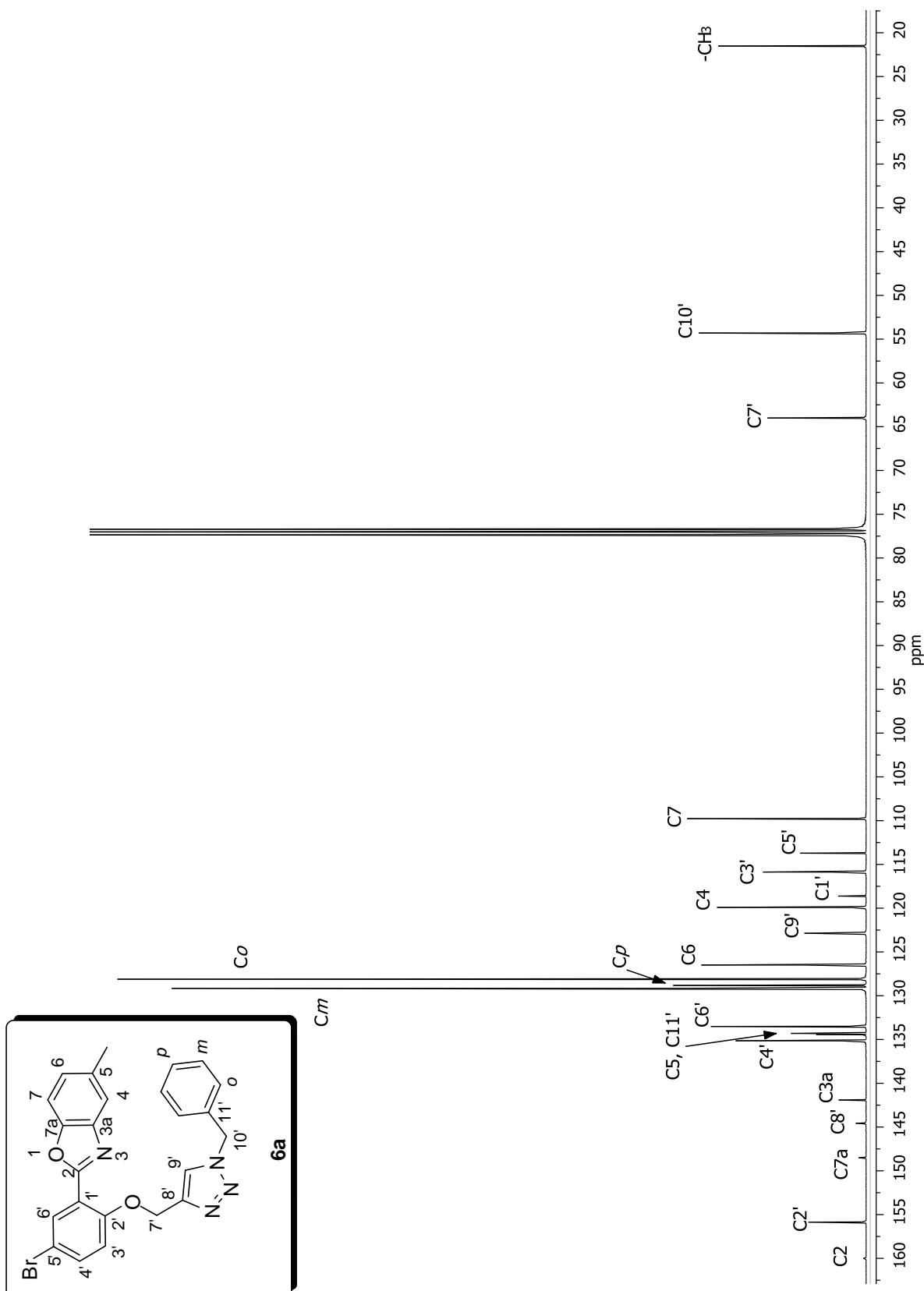
La asignación de las señales de ^{13}C se realizó con ayuda del experimento HSQC (Figura 50) y HMBC (Figura 51). Con ayuda del experimento HSQC se asignaron las señales de los carbonos unidos a protones, por ejemplo el protón del triazol H-9' correlaciona con la señal que se observó en 126.5 ppm asignándola como C-9', H-6' se correlacionó con la señal en 134.3 ppm asignada como C-6'.

El experimento HMBC permitió asignar los carbonos ipso, la señal en 2.41 correspondiente a los protones del grupo metilo se correlacionan a tres enlaces con C-4 en 119.9 ppm y C-6 en 126.5 ppm, la señal asignada a H-7' en 5.29 ppm mostró una correlación a dos enlaces con C-8' en 144.5 y a tres enlaces con C-9' en 122.8 ppm y con C-2' en 155.8, la señal en 5.46 ppm asignada a H-10' mostró una correlación a dos enlaces con la señal en 134.4 ppm asignándola a C-11', también se observó la correlación de H-10' con la señal en 128.1 ppm asignada a C-o, la señal de H-7' en 5.29 ppm se correlacionó con dos señales en 148.5 y 141.9 ppm asignadas a C-7a y C-3a.



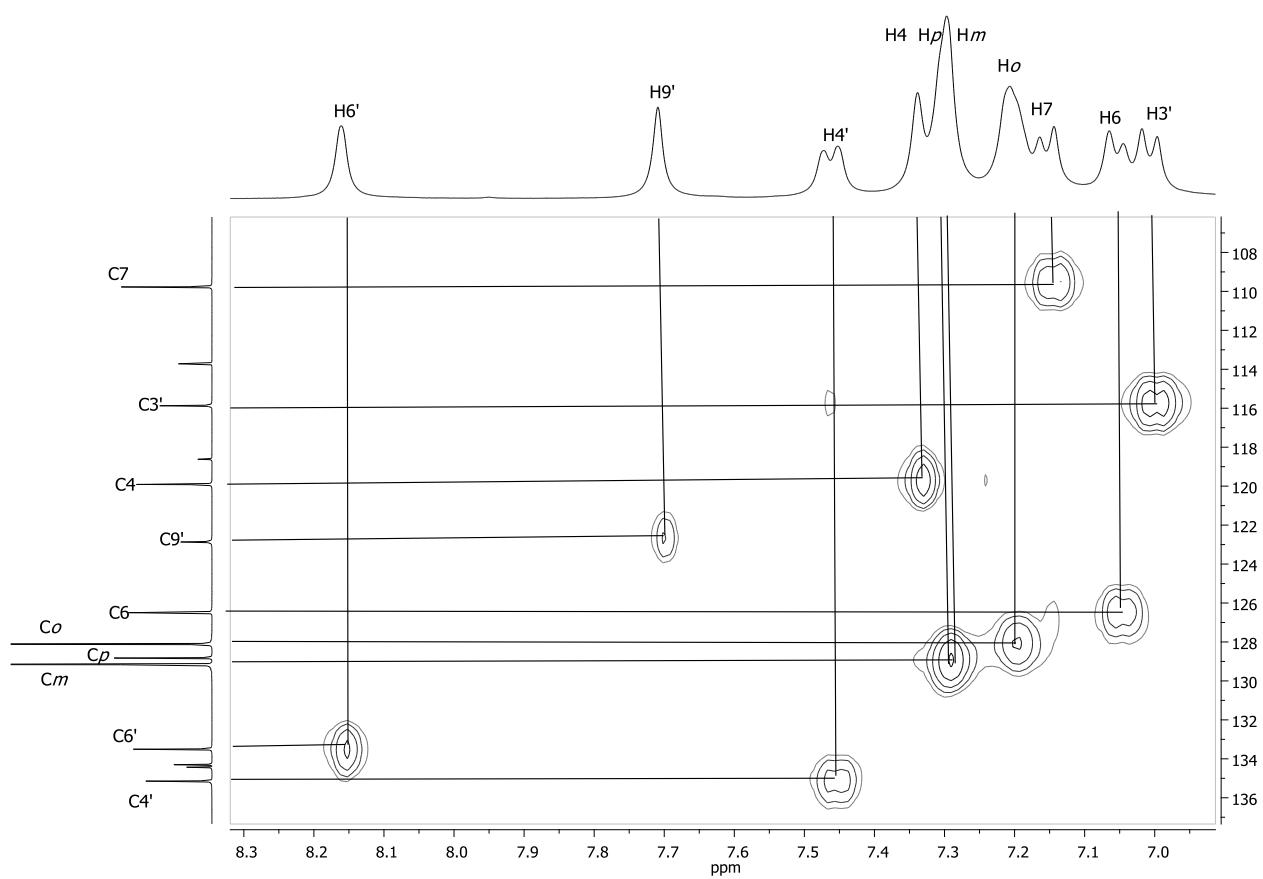
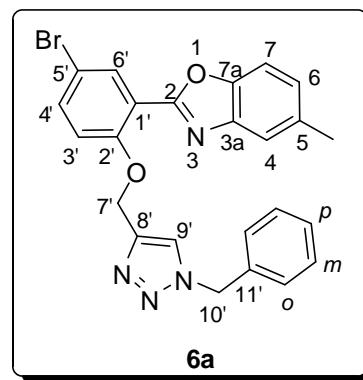


Espectro COSY del compuesto **6a**
Figura 48

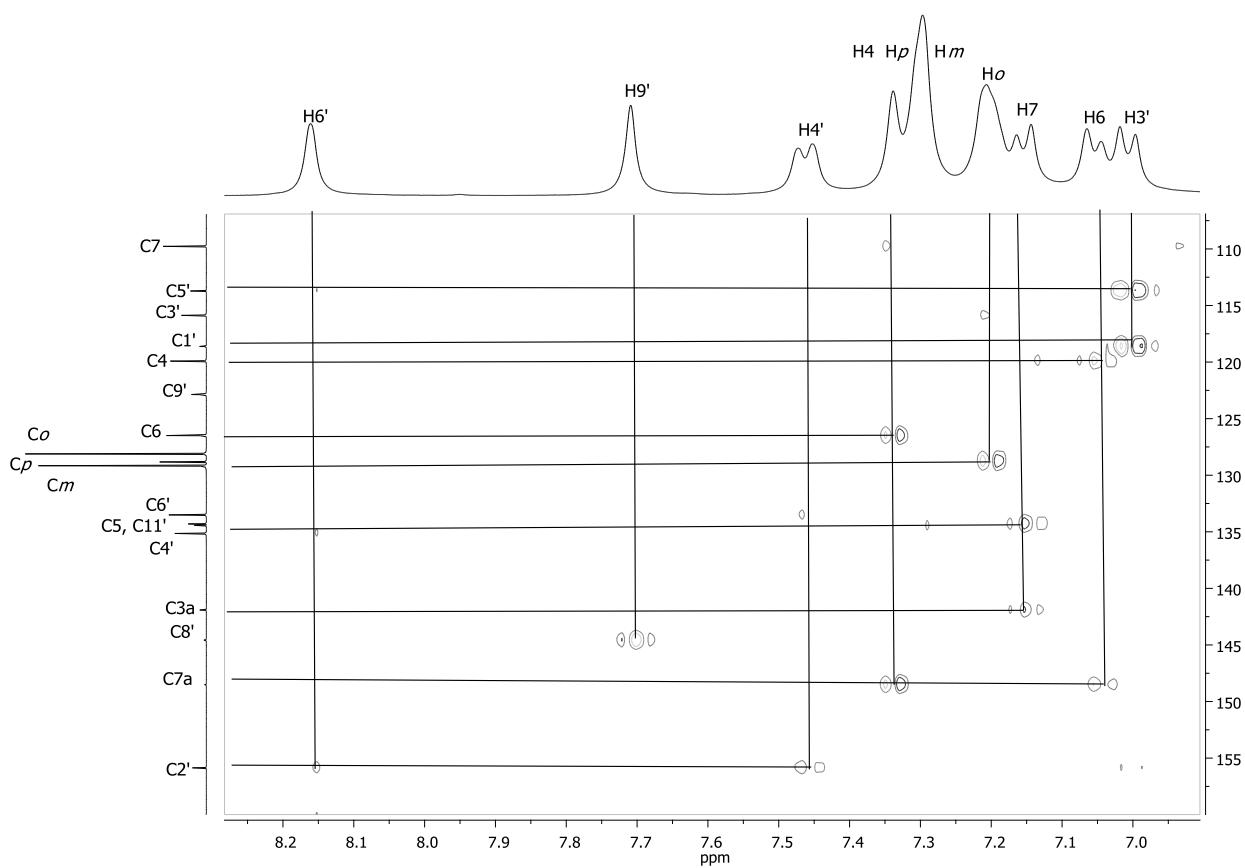
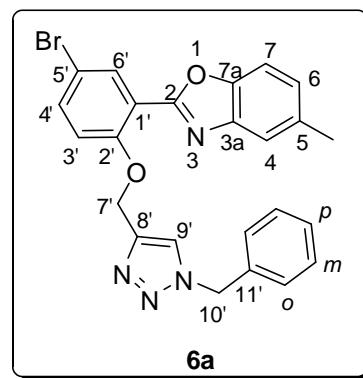


Especro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto 6a

Figura 49



Espectro HSQC del compuesto **6a**
Figura 50



Espectro HMBC del compuesto **6a**
Figura 51

5.14. Caracterización del compuesto **6b**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 52) para el compuesto **6b**, se observó a frecuencia altas en el rango de aromáticos, en 8.18 ppm una señal doble ($J = 2.0$ Hz) asignada como H-6', en 7.70 ppm se observó una señal simple para el protón H-9' del triazol, en 7.56 ppm una señal doble de doble de dobles ($J = 7.5$ Hz, $J = 3.0$ Hz, $J = 0.6$ Hz) corresponde a H-4, en 7.48 ppm una señal doble de dobles ($J = 8.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz) que se asignó como H-4', en 7.27 ppm se observó una señal múltiple la cual integra para 6 protones correspondientes a H-*p*, 2 H-*m*, H-7, 2 H-*o*, entre 7.22-7.19 ppm se observó otra señal múltiple para los dos protones H-6 y H-5, en 7.03 ppm se observó H-3' como una señal doble ($J = 8.9$ Hz). A frecuencias bajas 5.46 ppm se observó una señal simple que corresponde a los dos protones H-10' y en 5.30 ppm la señal simple corresponde a los dos protones H-7'.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 53) para el compuesto **6b**, se observaron 21 señales. A frecuencias altas en 160.0, 156.0, 150.3, 144.5, 141.7, 135.3 y 134.4 ppm se observaron las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios C-2, C-2', C-7a, C-8', C-3a, C-4', C-11' respectivamente, en 133.6, 129.2, 128.9, 128.2, 125.4, 124.5, 122.9 y 120.1 ppm, las señales correspondientes a los carbonos metínicos C-6', C-*o*, C-*p*, C-*m*, C-5, C-6, C-9' y C-4, en 118.5 ppm se observó la señal correspondiente a C-1', en 116.0 ppm la señal para C-3', en 113.8 ppm la señal de C-5', en 110.4 ppm la señal asignada a C-7, en 64.0 y 54.3 ppm las señales para C-7' y C-10' respectivamente.

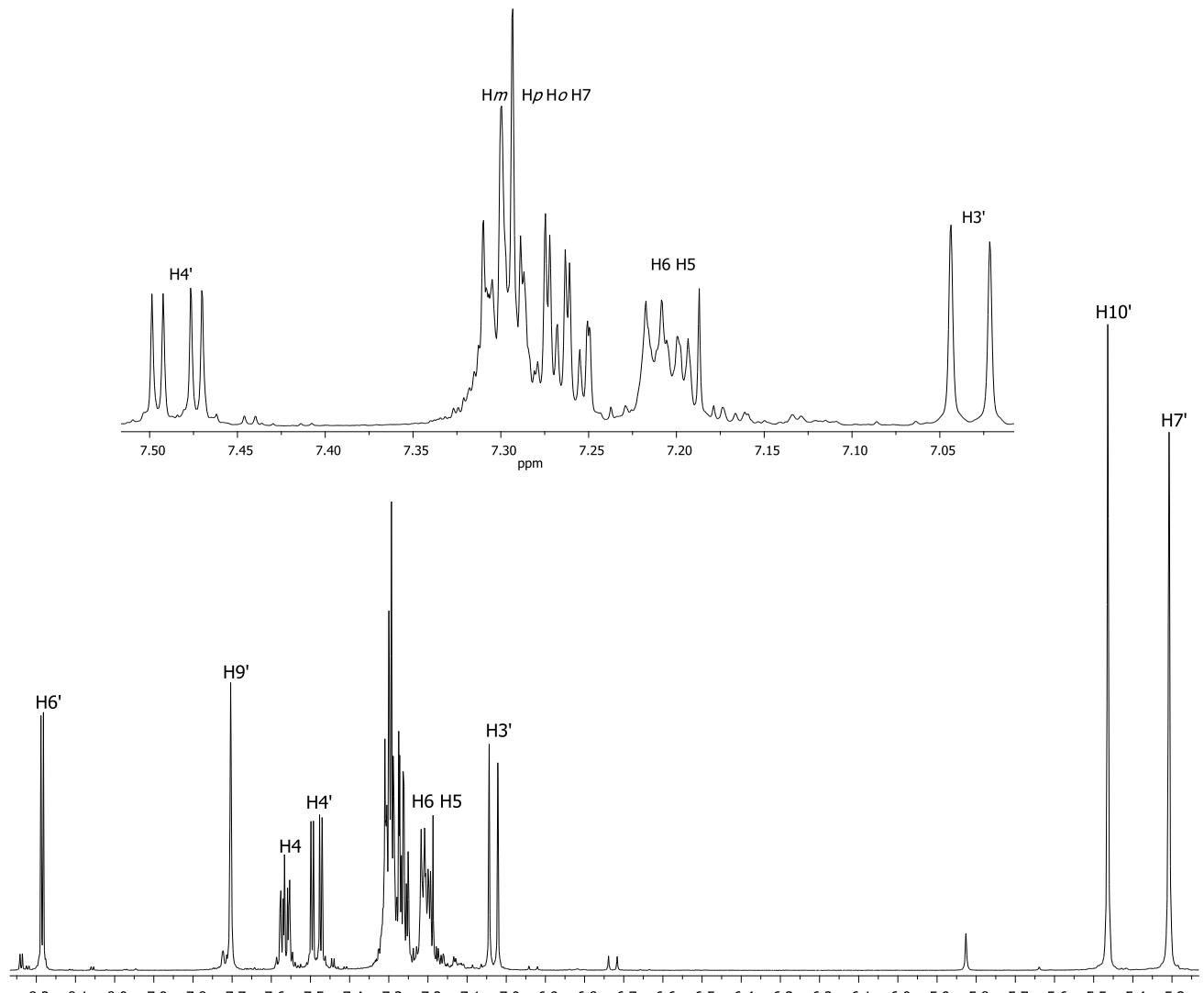
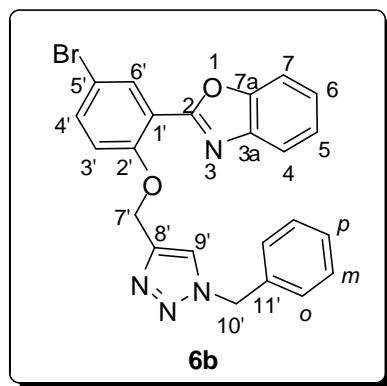


Figura 52

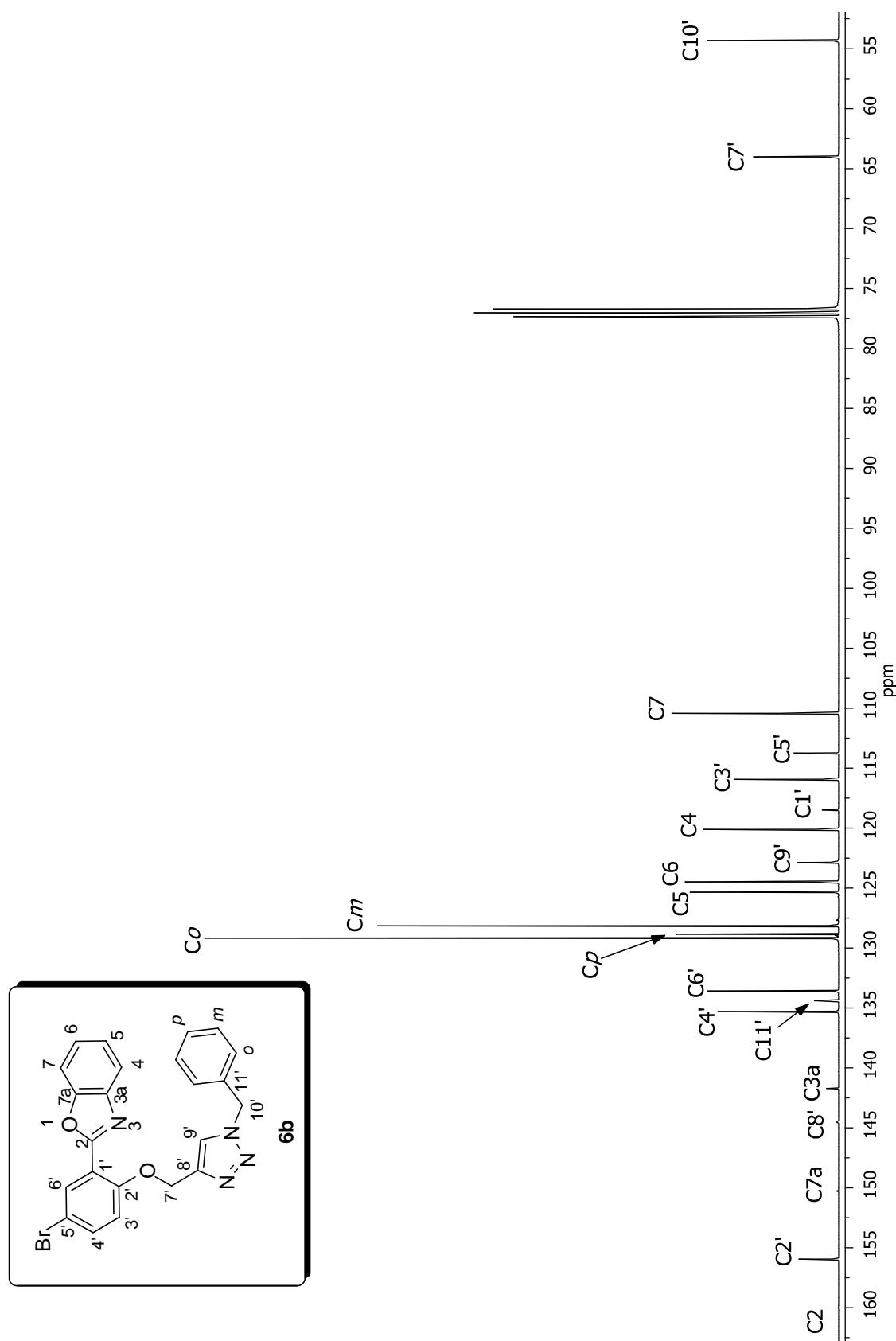
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **6b**

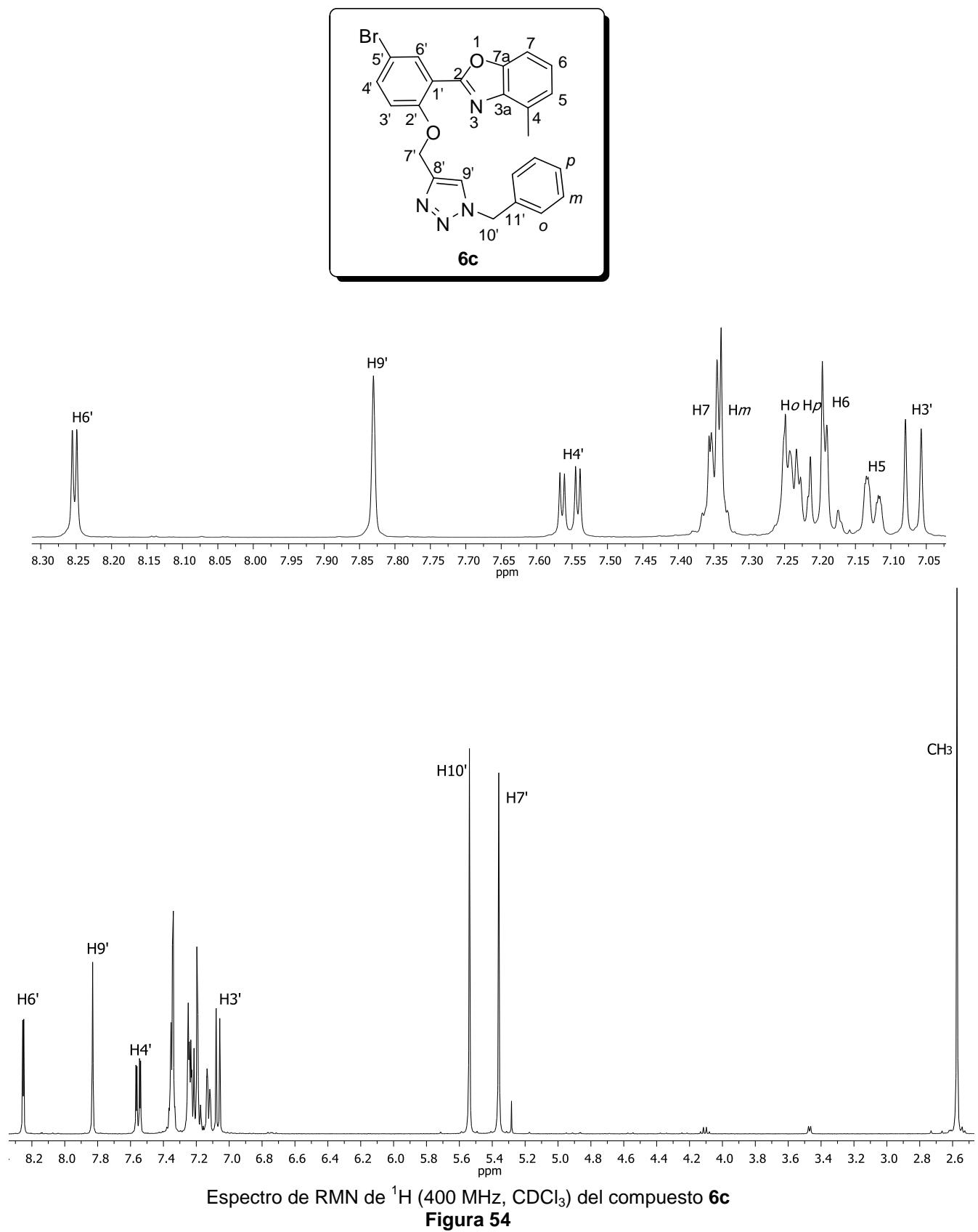
Figura 53

5.15. Caracterización del compuesto **6c**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 54) para el compuesto **6c**, se observó a frecuencias altas en el rango de aromáticos, una señal doble en 8.25 ppm para H-6', en 7.83 ppm una señal simple para el protón H-9' del triazol, en 7.55 ppm la señal doble de dobles ($J= 9.2 \text{ Hz}$, $J= 2.8 \text{ Hz}$) corresponde a H-4', en el rango de 7.35-7.34 ppm una señal múltiple que integró para 3 protones que corresponden a H-7 y los dos protones H-*m*, entre 7.24-7.19 ppm otra señal múltiple que integran para 4 protones y se asignaron a dos protones H-*o*, H-*p* y H-6, la señal doble de doble en 7.12 ppm ($J= 6.4 \text{ Hz}$, $J= 0.8 \text{ Hz}$) se asignó para H-5, en 7.06 ppm la señal doble ($J= 9.2 \text{ Hz}$) se asignó a H-3'.

A frecuencias bajas en 5.46 ppm se observó una señal simple que corresponde a los dos protones H-10', en 5.29 ppm la señal simple corresponde a los dos protones H-7' y en 2.41 ppm se observó una señal simple correspondiente a los protones del grupo metilo.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 55) para el compuesto **6c**, se observaron 22 señales. A frecuencias altas en 159.2, 155.9, 150.1, 144.7, 141.1, 134.5, 130.5, 118.7 y 113.8 ppm se observaron las señales para los carbonos cuaternarios C-2, C-2', C-7a, C-8', C-3a, C-11', C-4, C-1' y C-5' respectivamente, en 135.2, 133.7, 125.0, 129.2, 128.8, 128.0, 125.1, 122.8, 115.7 y 107.8 ppm se observaron las señales correspondientes a los carbonos metílicos C-4', C-6', C-5, C-*o*, C-*p*, C-*m*, C-6, C-9', C-3' y C-7, a frecuencias bajas en 64.1 ppm, 54.3 y 16.6 ppm se observaron las señales para los carbonos C-7', C-10' y la señal del grupo metilo.



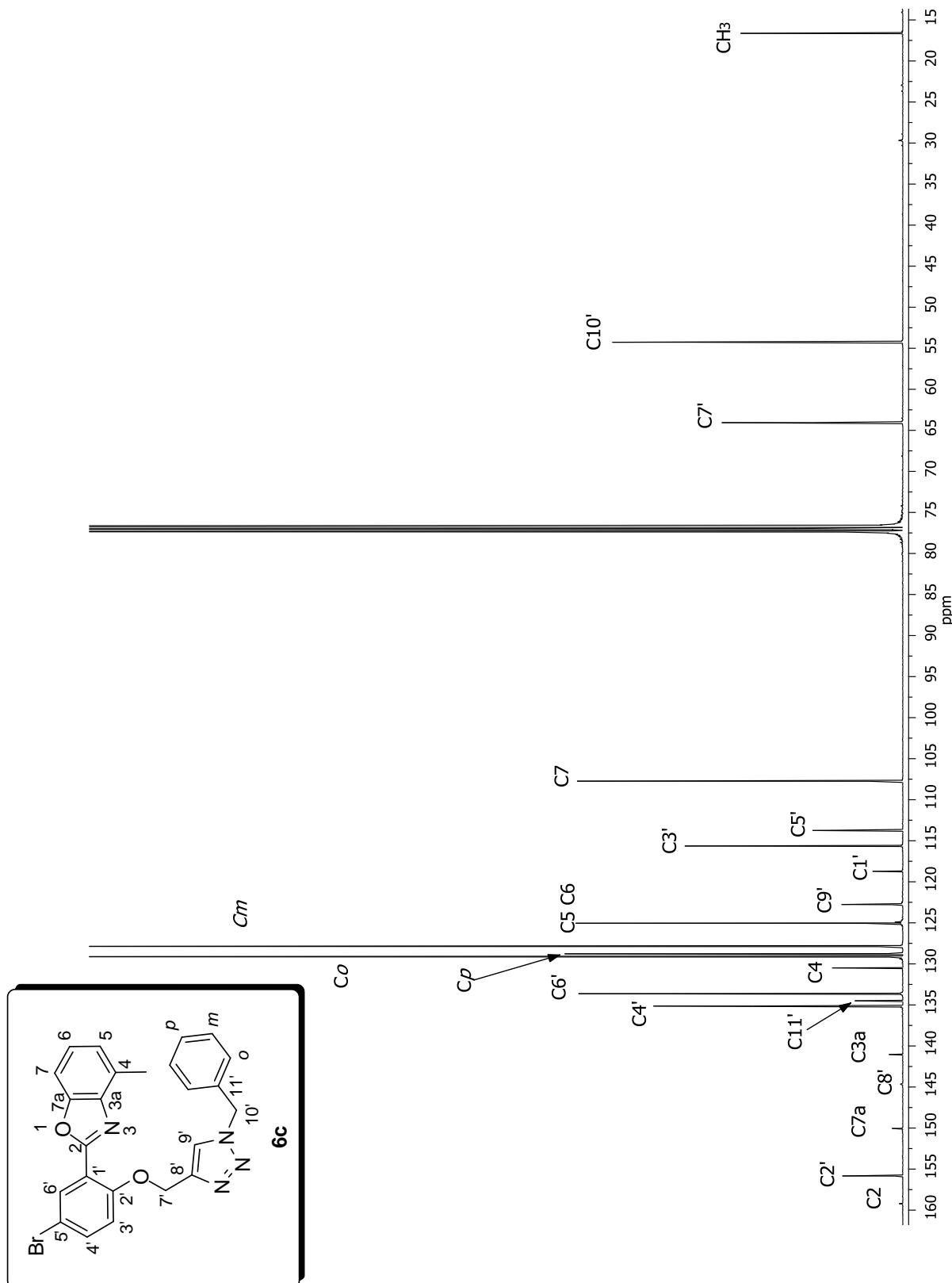
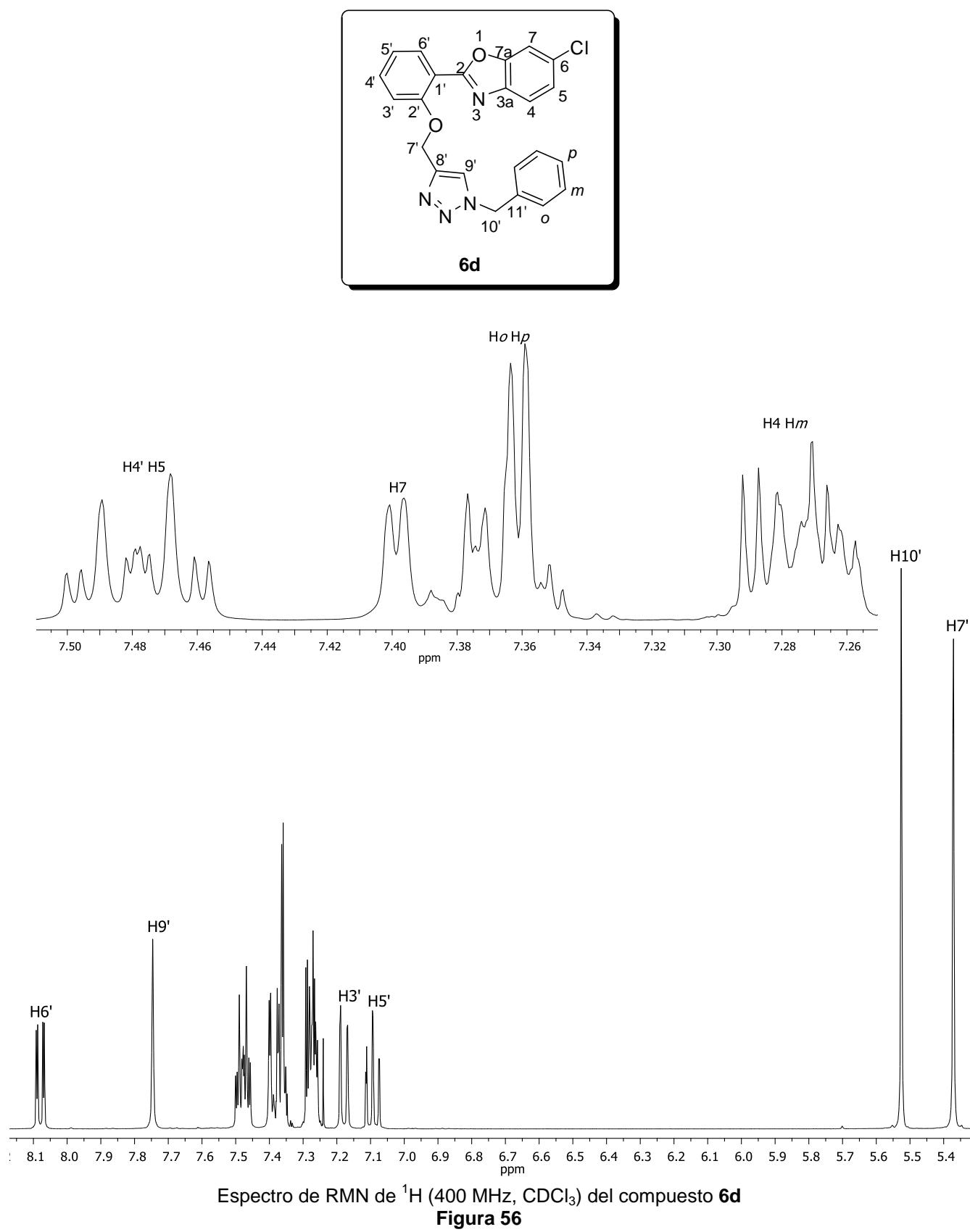
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **6c**

Figura 55

5.16. Caracterización del compuesto **6d**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 56) para el compuesto **6d**, se observó a frecuencia altas en el rango de aromáticos, en 8.07 ppm una señal doble de dobles ($J = 7.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz) asignada como H-6', en 7.74 ppm una señal simple correspondiente a H-9', la señal doble de doble de dobles ($J = 7.3$ Hz, $J = 1.7$ Hz) en 7.47 ppm se asignó como H-4', para H-5 se observó una señal doble ($J = 8.4$ Hz) en 7.47 ppm, en 7.39 ppm una señal doble ($J = 1.8$ Hz) asignada como H-7, una señal múltiple en 7.38-7.36 ppm para tres protones H-*p* y 2 H-*o*, en 7.29-7.26 se observó una señal múltiple para tres protones H-4 y 2 H-*m*, la señal doble de dobles ($J = 8.4$ Hz, $J = 0.7$ Hz) en 7.17 ppm se asignó como H-3', en 7.09 ppm se observó como una señal triple de dobles ($J = 7.7$ Hz, $J = 1.0$ Hz) asignada a H-5'. A frecuencias bajas 5.53 ppm se observó una señal simple que corresponde a los dos protones H-10', a 5.37 ppm la señal simple corresponde a los dos protones H-7'.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 57) para el compuesto **6d**, se observaron 21 señales. A frecuencias altas en 162.2, 157.0, 150.5, 144.9, 140.7 y 134.4 ppm se observaron las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios C-2, C-2', C-7a, C-8', C-3a y C-11' respectivamente, en 133.2 ppm se observó una señal asignada a C-4', en 131.3 ppm la señal para C-6', en 130.5, 129.2, 128.9, 128.2, 125.0, 122.7, 121.5, 120.4, 116.2, 113.9, 110.9, 63.8 y 54.3 ppm, las señales asignadas a los carbonos C-6, C-*m*, C-*p*, C-*o*, C-4, C-9', C-5', C-5, C-1', C-3', C-7, C-7' y C-10', respectivamente.



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **6d**
Figura 56

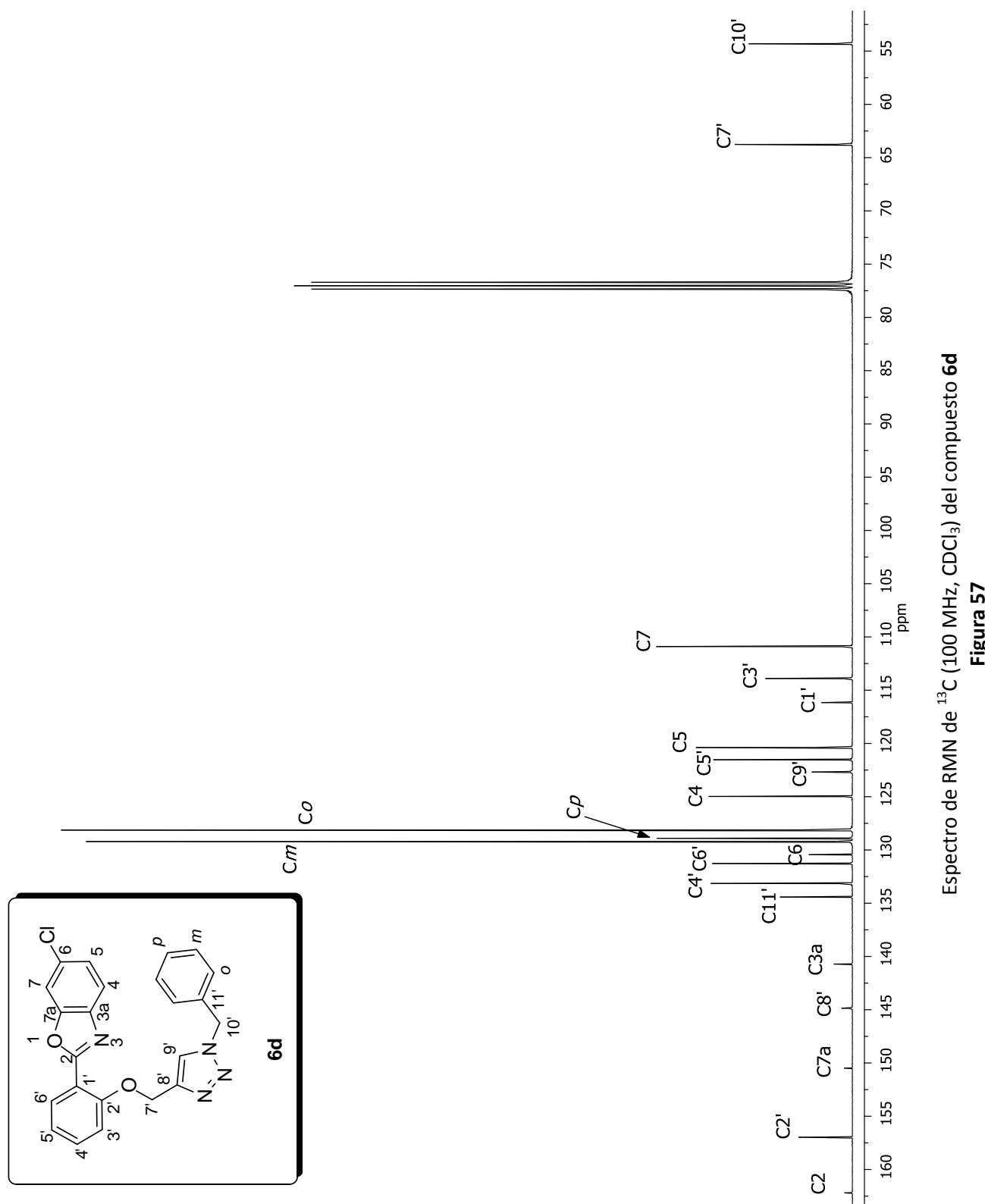
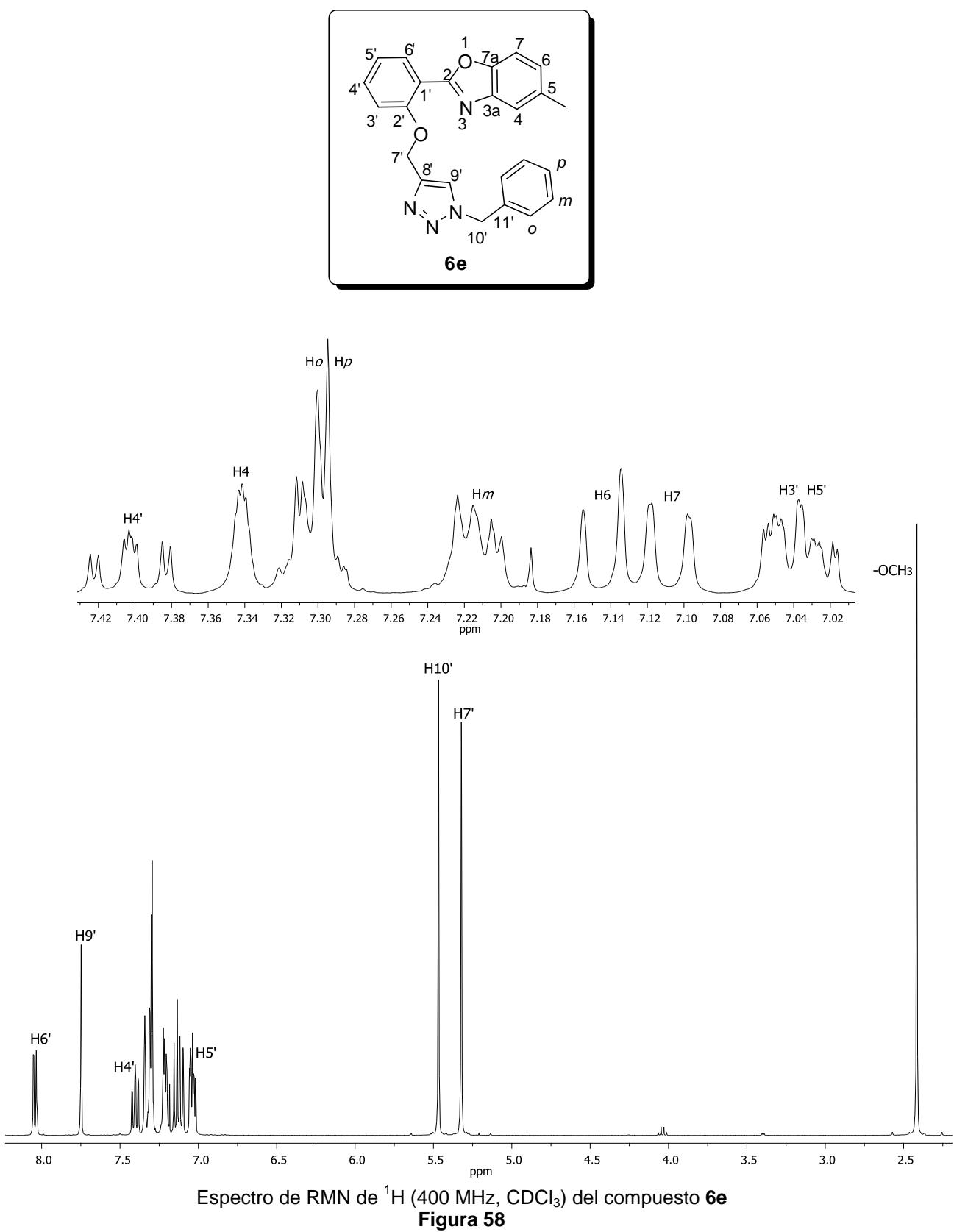
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **6d**

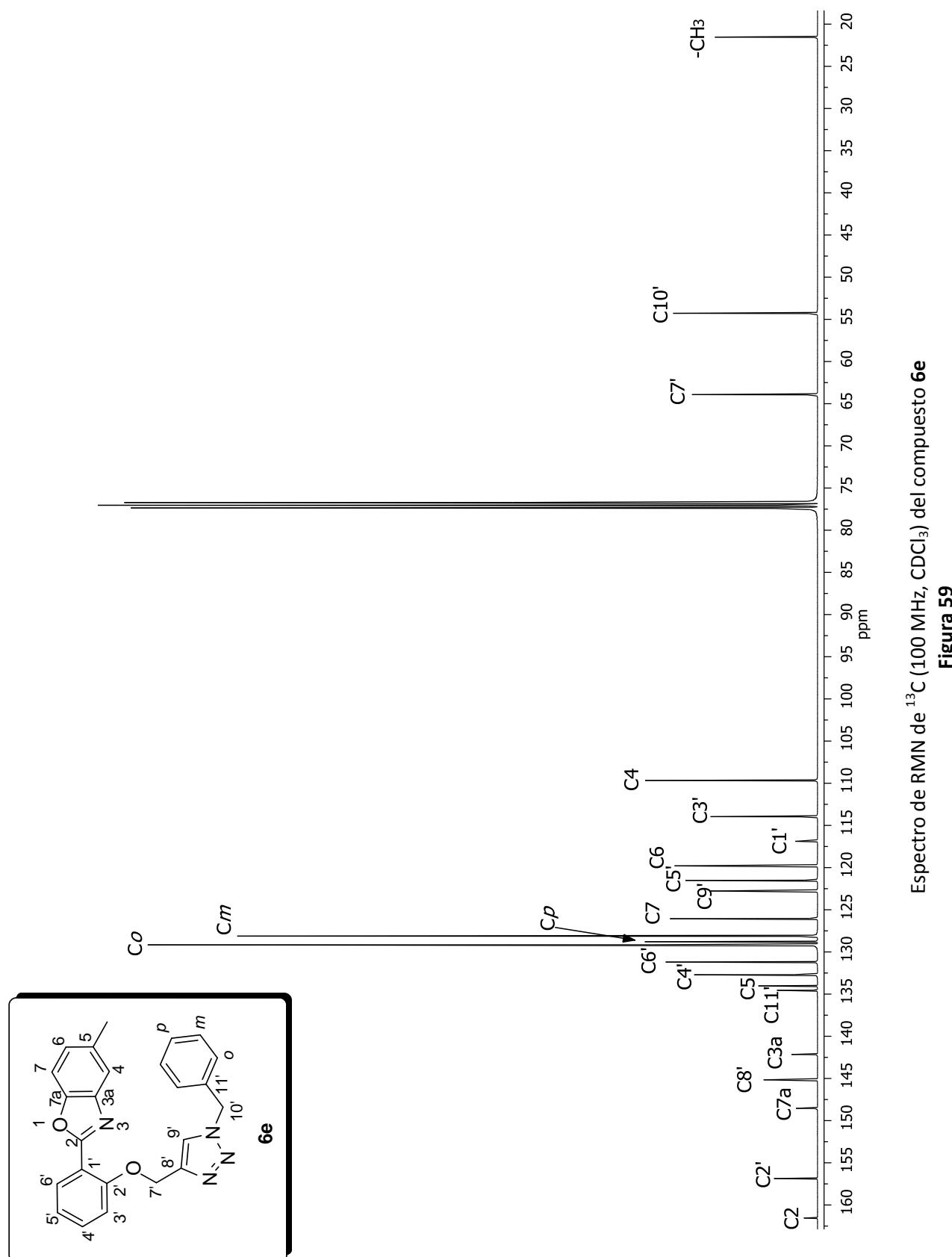
Figura 57

5.17. Caracterización del compuesto **6e**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 58) para el compuesto **6e**, se observó a frecuencias altas en 8.04 ppm una señal doble de dobles ($J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 2.0 \text{ Hz}$) asignada como H-6', en 7.74 ppm una señal simple asignada al protón H-9' perteneciente al triazol, en 7.40 ppm se observó una señal doble de doble de dobles ($J = 8.4 \text{ Hz}$, $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 2.0 \text{ Hz}$) correspondiente a H-4', en 7.34 ppm una señal múltiple asignada como H-4, entre 7.31-7.28 ppm una señal múltiple que se asignó a los dos protones H-*o* y a H-*p*, una señal múltiple entre 7.22-7.20 ppm para los dos protones H-*m*, en 7.14 ppm se observó una señal doble con $J = 8.4 \text{ Hz}$ para H-6, en 7.10 ppm la señal doble con $J = 8.0 \text{ Hz}$ se asignó como H-7, la señal múltiple en 7.05-7.02 corresponde a H3' y H-5'. A frecuencias bajas se observaron en 5.46 ppm una señal simple para los dos protones H-10', en 5.32 ppm la señal simple para los dos protones H-7', en 2.41 ppm se observó una señal simple para los tres protones del grupo metilo.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 59) para el compuesto **6e**, se observaron 22 señales. A frecuencias altas en 161.6, 156.9, 148.6, 145.2, 142.2, 134.6 y 134.0 ppm se observaron las señales para los carbonos cuaternarios C-2, C-2', C-7a, C-8', C-3a, C-11' y C-5 respectivamente, en 132.7, 131.2, 129.2, 128.8, 128.1, 126.1, 122.8, 121.5 y 119.8 ppm, las señales para los carbonos metínicos C-4', C-6', C-*o*, C-*p*, C-*m*, C-7, C-9', C-5' y C-6 respectivamente, en 116.9 ppm se observó la señal para C-1', en 114.0, 109.7, 63.9, 54.3 y 21.5 ppm se observaron las señales de los carbonos correspondientes a C-3', C-4, C-7', C-10' y los tres protones del metilo.





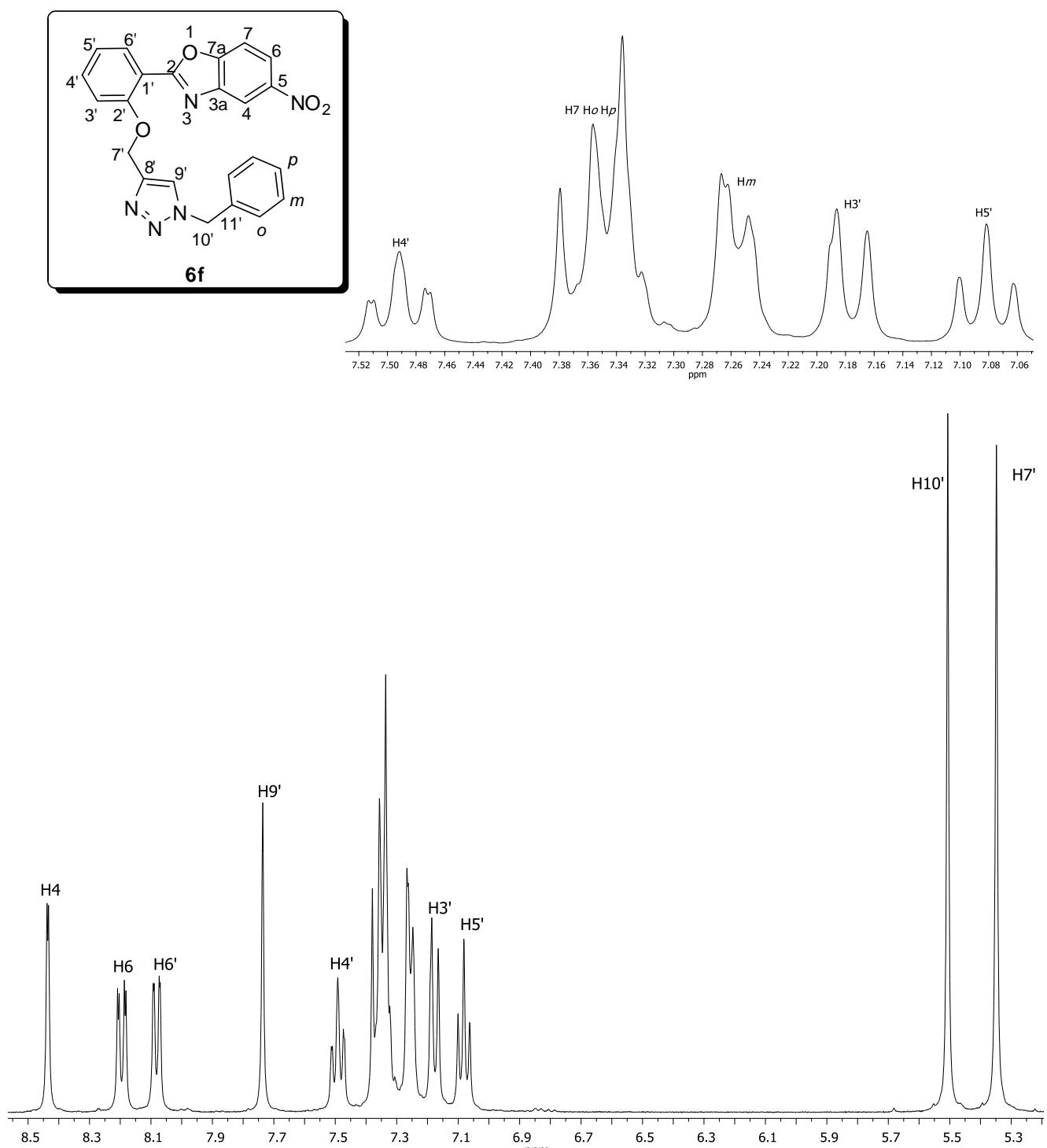
5.18. Caracterización del compuesto **6f**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 60) para el compuesto **6f**, se observó a frecuencias altas en 8.43 ppm una señal doble ($J = 2.4$ Hz) asignada como H-4, en 8.19 ppm una señal doble de dobles ($J = 9.2$ Hz, $J = 2.0$ Hz) asignada como H-6, en 8.08 ppm una señal doble de dobles ($J = 7.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz) asignada como H-6', en 7.73 ppm la señal simple del protón H-9' perteneciente al triazol, en 7.49 ppm se observó una señal triple de dobles ($J = 8.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz) correspondiente a H-4', entre 7.38-7.32 ppm una señal múltiple para cuatro protones asignados como H-7, H-*p* y los dos protones H-*o*, entre 7.26-7.24 ppm otra señal múltiple para los dos protones *m*, en 7.17 ppm se observó como una señal doble con $J = 8.4$ Hz asignada a H-3', la señal triple ($J = 7.6$ Hz) en 7.08 ppm se asignó como H-5'.

A frecuencias bajas se observaron en 5.50 ppm una señal simple para los dos protones H-10' y en 5.34 ppm para los dos protones H-7'.

La asignación del espectro de RMN de ^1H , se realizó con ayuda del experimento de dos dimensiones COSY (Figura 61), donde observamos la correlación entre las señales de los protones H-6 en 8.19 ppm con la señal de H-7 en 7.38-7.32 ppm, la señal en 8.08 ppm correspondiente al protón H-6' con la señal de H-5' en 7.08 ppm, la señal de H-4' en 7.49 ppm mostró una correlación con la señal en 7.17 para H-3', la señal simple de H-9' en 7.73 ppm mostró correlación con la señal en 5.34 ppm asignada a H-7'.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 62) para el compuesto **6f**, se observaron 21 señales. A frecuencias altas en 164.4, 157.4, 153.8, 145.2, 144.8, 142.5 y 134.4 ppm se observaron las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios C-2, C-2', C-7a, C-5, C-8', C-3a y C-11', respectivamente, en 134.0, 131.4, 129.3, 129.0, 128.2, 122.7, 121.6, 121.0 y 116.1 ppm se observaron las señales para los carbonos metínicos C-4', C-6', C-*m*, C-*p*, C-*o*, C-9', C-5', C-6 y C-4, respectivamente, en 115.3 ppm se observó la señal asignada a C-1', en 113.9, 110.5, 63.7 y 54.4 ppm se observaron las señales de los carbonos correspondientes a C-3', C-7, C-7' y C-10'.



Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **6f**
Figura 60

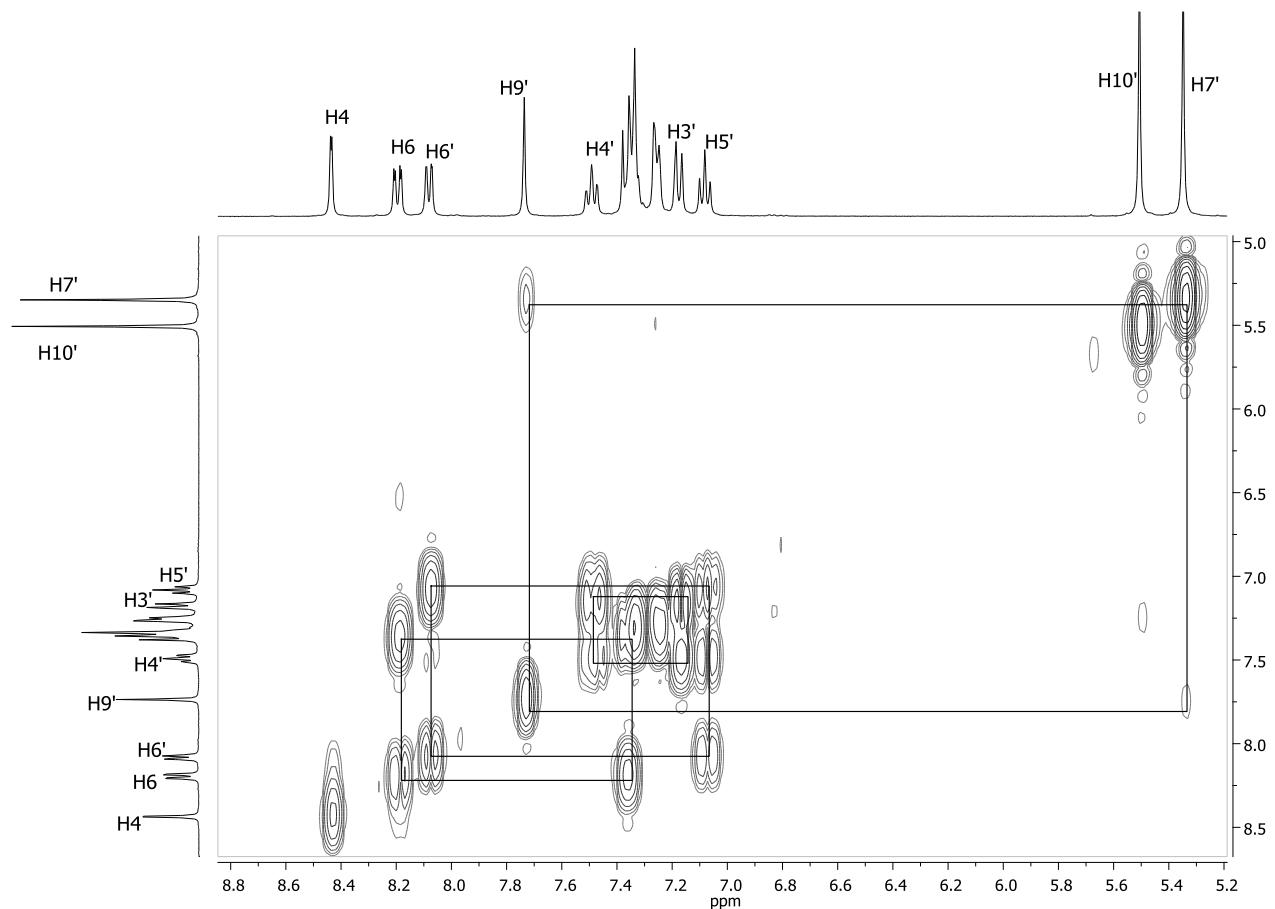
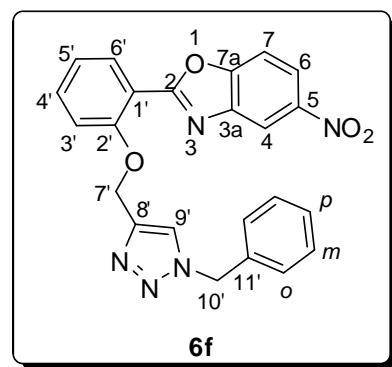
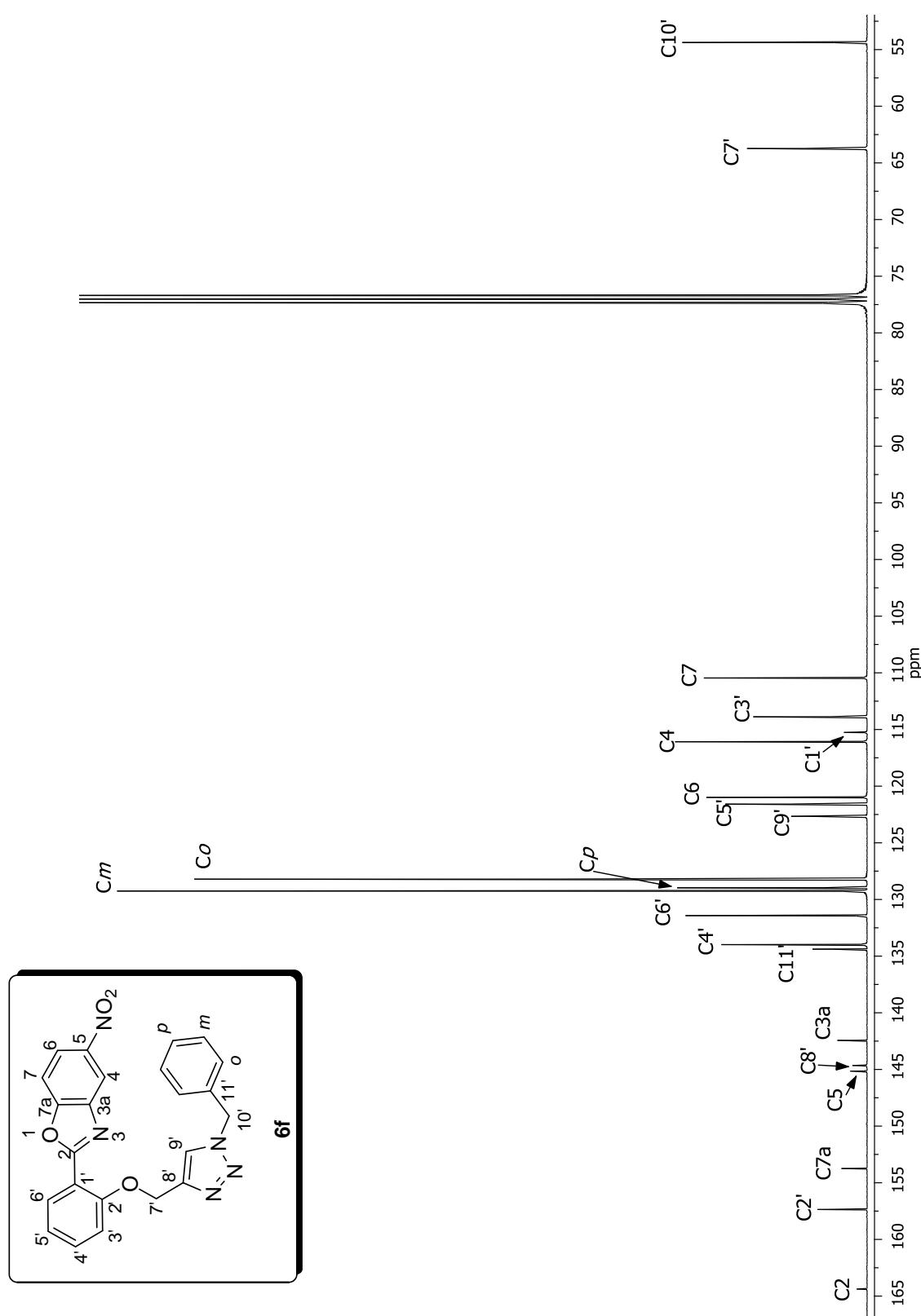
Espectro COSY del compuesto **6f**

Figura 61

Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **6f****Figura 62**

5.19 Caracterización del compuesto **6g**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 63) para el compuesto **6g**, se observó a frecuencias altas en 8.07 ppm una señal doble de dobles ($J = 8.0 \text{ Hz}$, $J = 2.0 \text{ Hz}$) asignada H-6', en 7.89 una señal simple para H-7, en 7.67 ppm una señal simple para el protón H-9' perteneciente al triazol, en 7.60 ppm se observó una señal simple para H-4, en 7.50 una señal doble de doble de dobles ($J = 8.8 \text{ Hz}$, $J = 7.2 \text{ Hz}$, $J = 1.6 \text{ Hz}$) correspondiente a H-4', entre 7.34-7.31 ppm una señal múltiple para tres protones asignados como H-*p* y los dos H-*m*, en 7.23 ppm una señal doble de dobles con $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 2.8 \text{ Hz}$ para los dos protones H-*o*, en 7.18 ppm se observó una señal doble ($J = 7.6 \text{ Hz}$) asignada a H-3', en 7.07 ppm una señal triple de dobles ($J = 8.4 \text{ Hz}$, $J = 7.6 \text{ Hz}$) que se asignó como H-5'.

A frecuencias bajas se observaron en 5.50 ppm una señal simple para los dos protones H-10' y en 5.33 ppm la señal para los dos protones H-7'.

En el experimento COSY (Figura 64) se observaron los acoplamientos entre las señales asignadas a los protones H-6' en 8.07 ppm con H-5' en 7.07 ppm, la señal en 7.34-7.31 ppm asignada a los protones H-*o* con H-10' en 5.50 ppm, así mismo la señal de H-9' en 7.67 ppm con H-7' en 5.33.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 65) para el compuesto **6g**, se observaron 21 señales. A frecuencias altas en 166.5, 157.6, 147.7, 145.8, 144.4, 144.4 y 134.3 ppm se observaron las señales para los carbonos cuaternarios C-2, C-2', C-7a, C-3a, C-8', C-6 y C-11' respectivamente, en 134.5, 131.7, 129.3, 129.1, 128.2, 122.0 y 121.6 ppm las señales correspondientes a los carbonos metínicos C-4', C-6', C-*m*, C-*p*, C-*o*, C-4 y C-5', en 122.6 ppm se observó la señal asignada a C-9', en 114.8 ppm se observó la señal para C-1', en 113.9, 108.4, 63.6 y 54.4 ppm se observaron las señales de los carbonos correspondientes a C-3', C-7, C-7' y C-10'.

La asignación de las señales del espectro de RMN de ^{13}C se realizó con ayuda de los experimentos HSQC (Figura 66) y HMBC (Figura 67).

Con ayuda del experimento HSQC se asignaron las señales de los carbonos metínicos, donde la señal en 7.89 ppm asignada a H-7 se correlacionó con la señal en 108.4 ppm asignada al carbono correspondiente C-7, la señal en 7.67 ppm asignada a H-9' mostró una correlación con la señal en 122.6 ppm correspondiente a

C-9', así mismo la señal en 7.60 ppm que se asignó a H-4 presentó una correlación con la señal en 122.0 ppm asignada al carbono correspondiente C-4, las señales en 7.34-7.31 y 7.23 ppm correspondientes a los protones H-*p*, H-*m* y H-*o*, mostraron correlación con las señales en 129.1, 129.3 y 128.2 ppm asignadas a C-*p*, C-*m* y C-*o* respectivamente. La señal en 5.50 ppm asignada a los protones H-10' presentó una correlación con la señal en 54.4 ppm asignada al carbono correspondiente a C-10'. El experimento HMBC (Figura 81) permitió asignar las señales de los carbonos ipso, observando las correlaciones entre protón y carbono, a dos y tres enlaces. Las señales en 8.07, 7.50 y 5.33 ppm para H-6', H-4' y H-7' mostraron una correlación con la señal en 157.6 ppm asignada a C-2', para asignar la señal en 166.5 ppm como C-2 se observó la correlación a tres enlaces con la señal en 8.07 ppm asignada a H-6', la señal en 7.60 ppm para H-4 mostró una correlación a tres enlaces con las señales en 144.4 ppm asignada a C-6 y a dos enlaces con la señal en 145.8 ppm asignada a C-3a. Así mismo las señales de H-9' y H-7' en 7.67 y 5.33 ppm presentaron una correlación con la señal en 144.4 ppm asignada a C-8'.

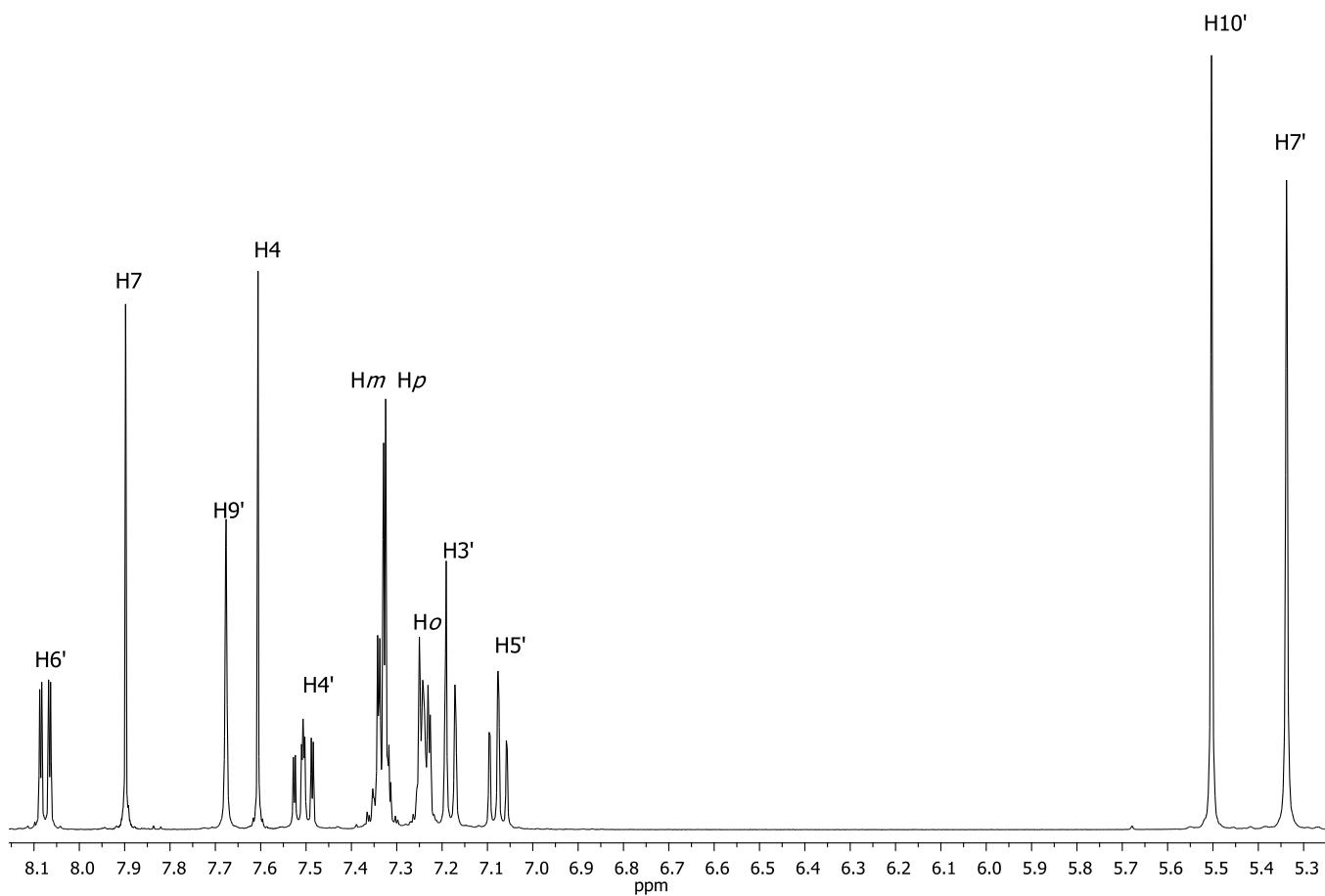
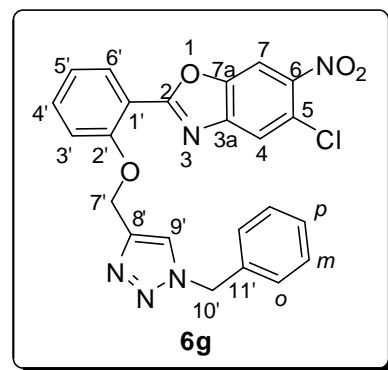
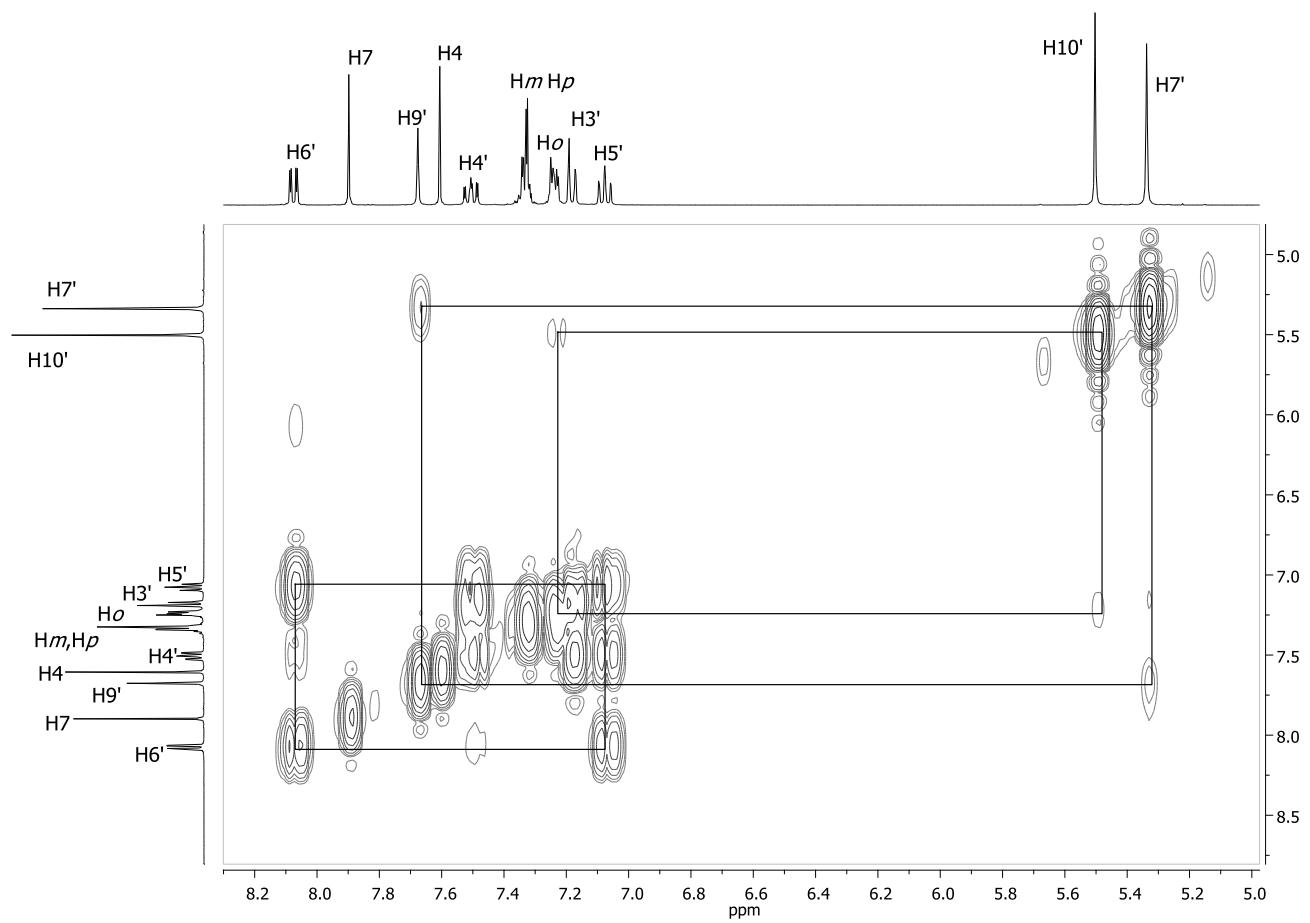
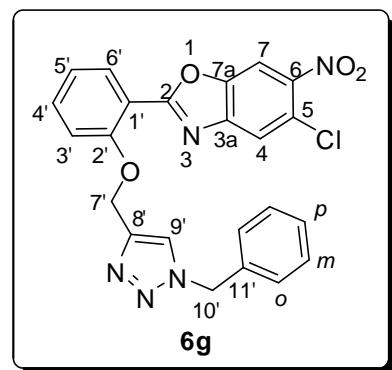
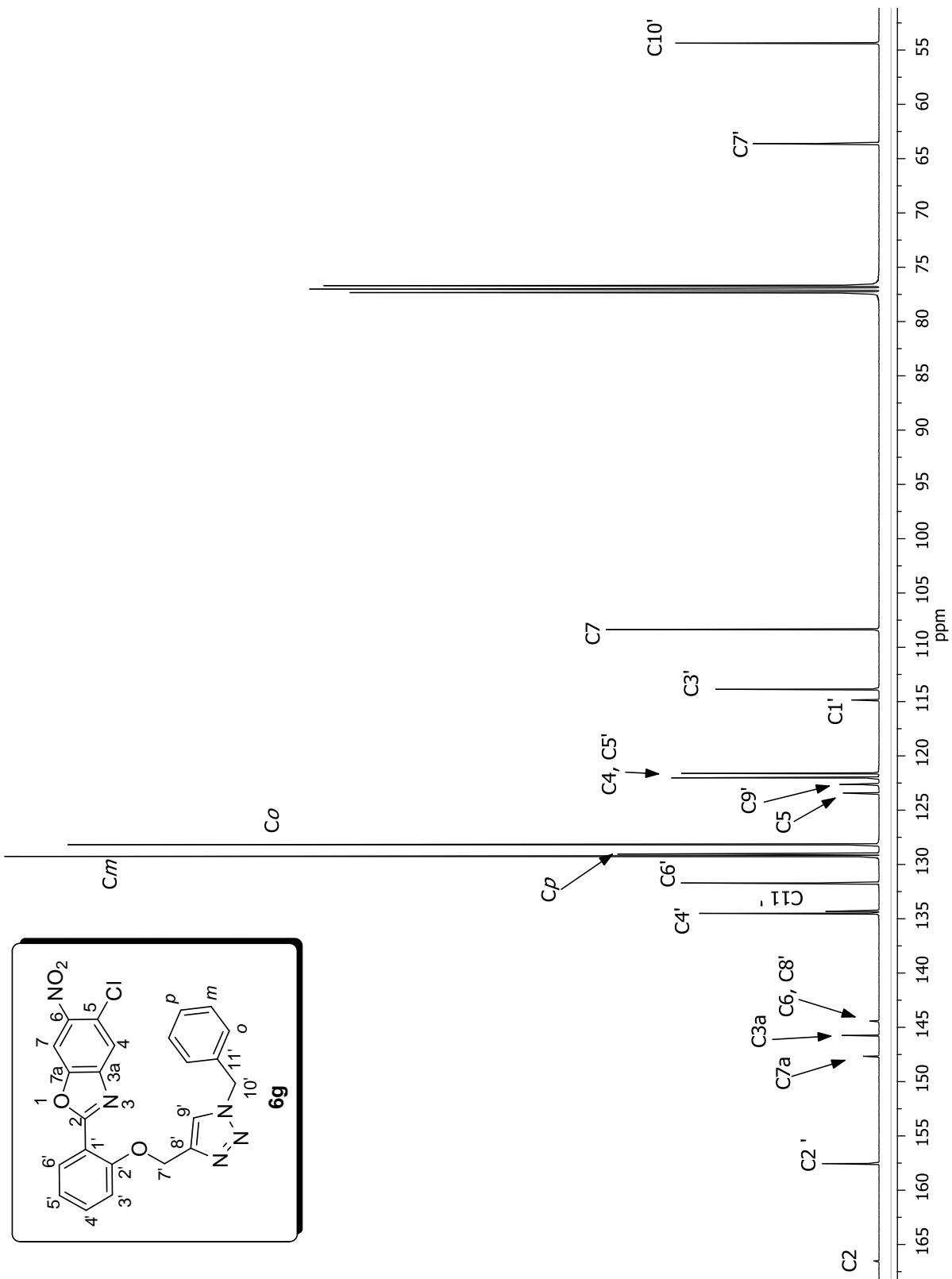
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **6g**

Figura 63

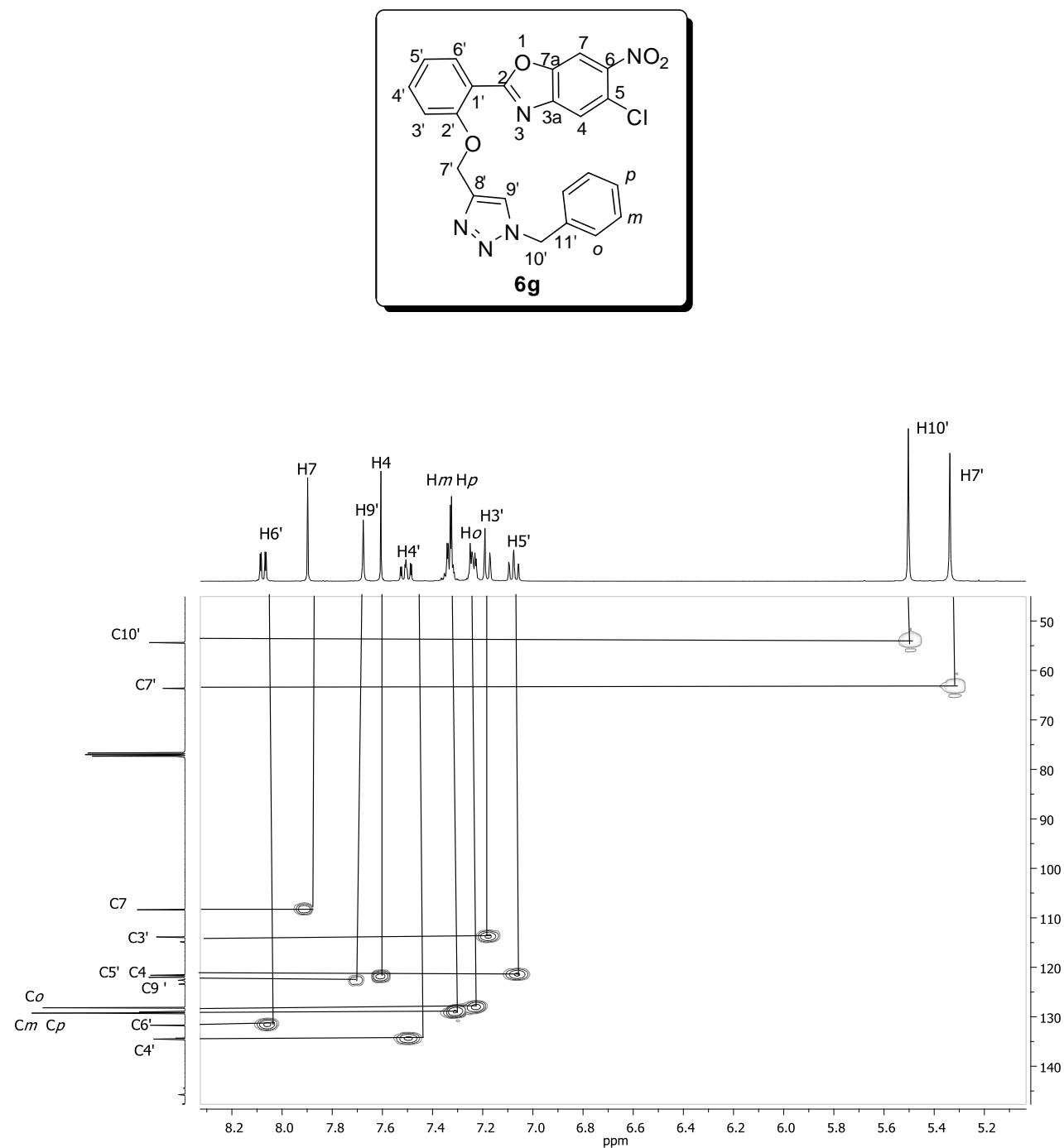


Espectro COSY del compuesto **6g**
Figura 64

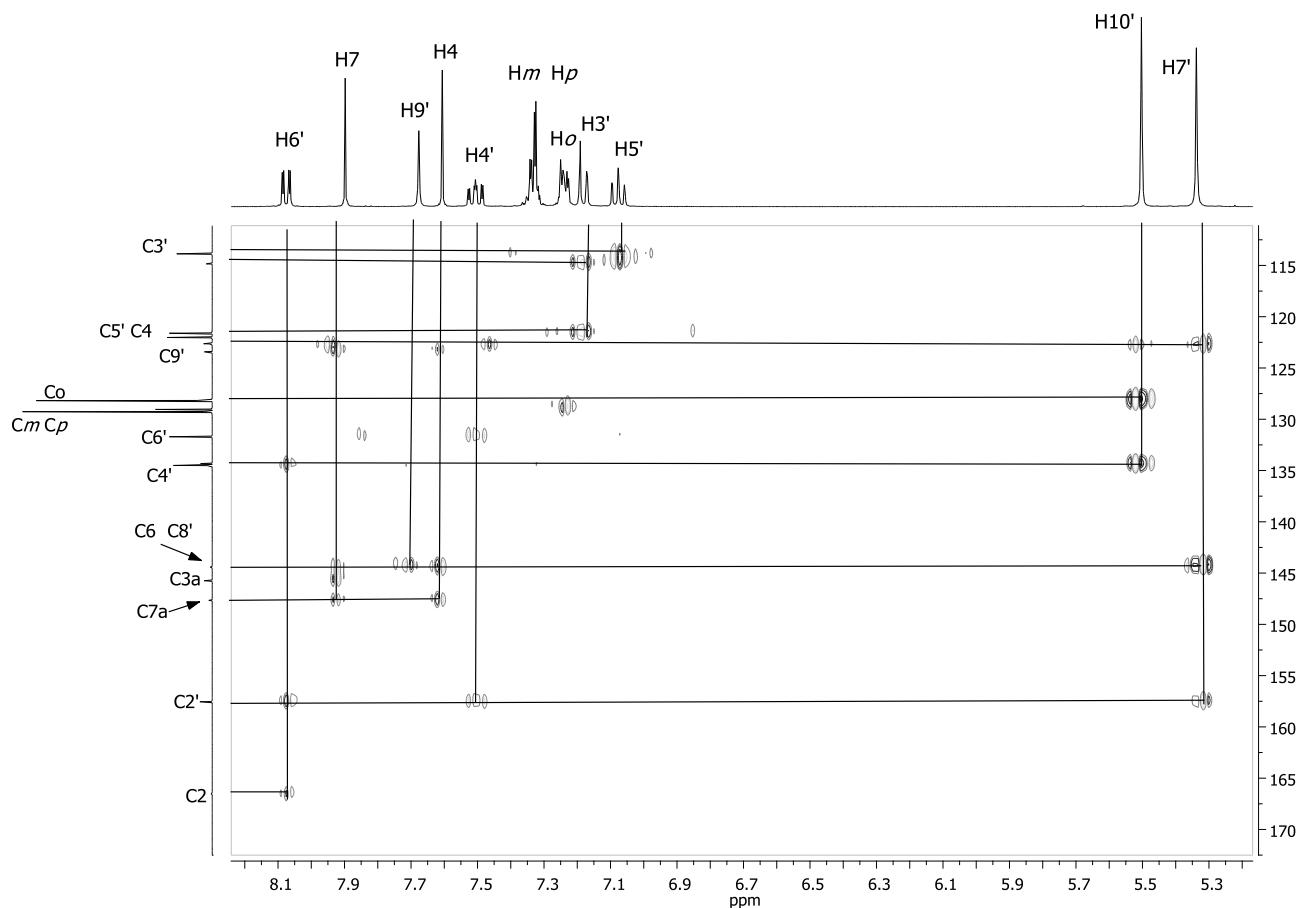
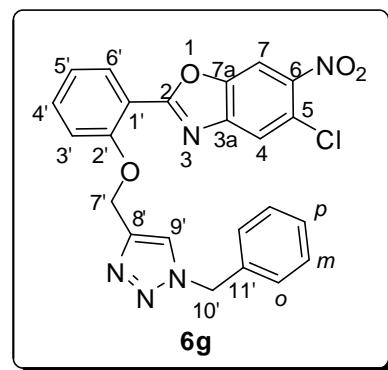


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **6g**

Figura 65



Espectro HSQC del compuesto **6g**
Figura 66



Espectro HMBC del compuesto **6g**
Figura 67

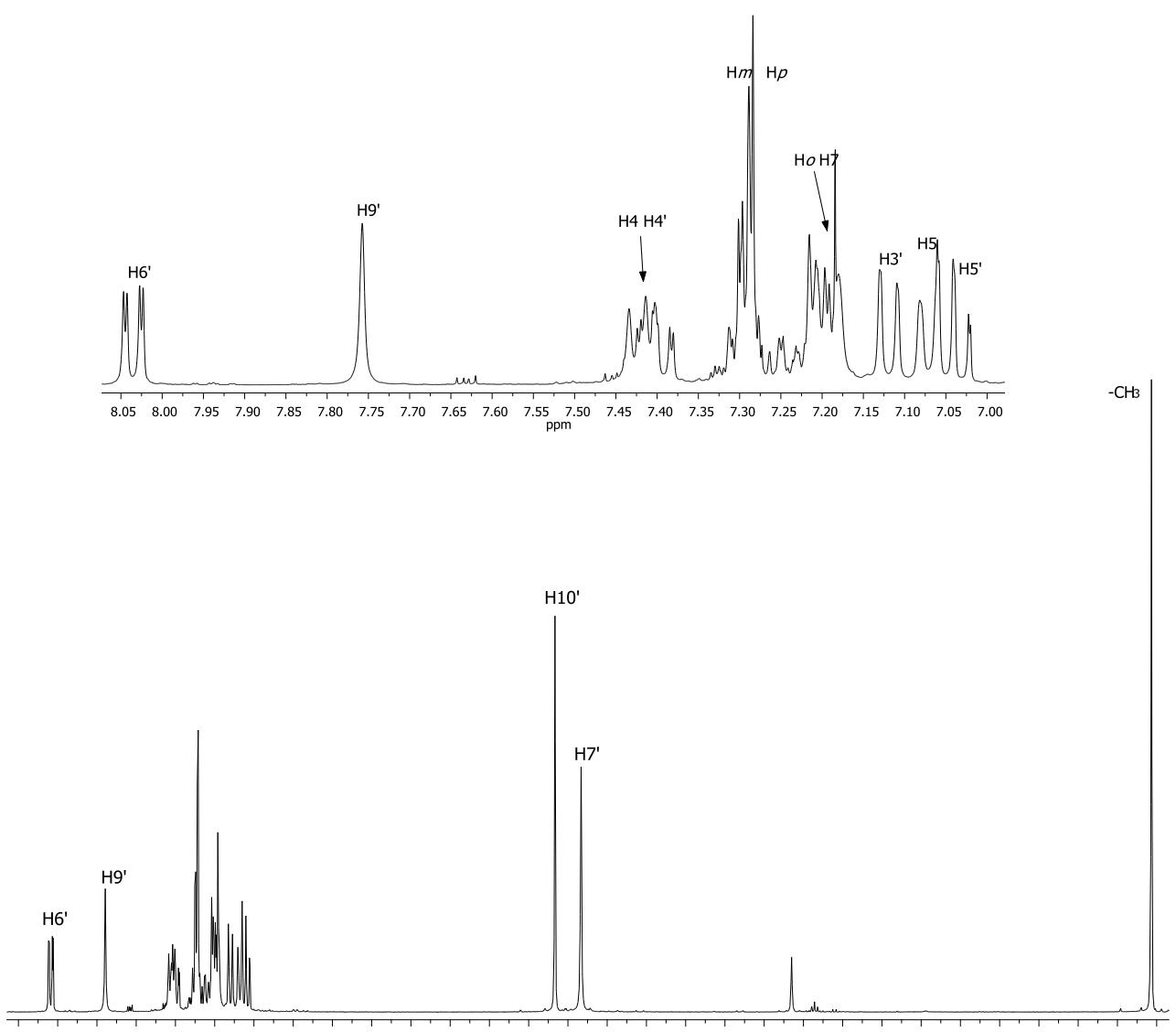
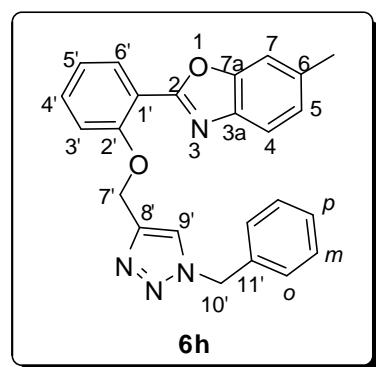
5.20. Caracterización del compuesto **6h**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 68) para el compuesto **6h**, se observó a frecuencias altas en 8.03 ppm una señal doble de dobles ($J = 7.8 \text{ Hz}$, $J = 1.7 \text{ Hz}$) asignada H-6', en 7.75 ppm la señal simple para el protón H-9' perteneciente al triazol, entre 7.43-7.38 ppm se observó una señal múltiple correspondiente a los dos protones H-4 y H-4', entre 7.30-7.28 ppm una señal múltiple para los tres protones asignados como H-*p* y 2 H-*m*, entre 7.21-7.18 ppm una señal múltiple para los dos protones H-*o* y H-7, en 7.11 ppm se observó una señal doble con $J = 8.4 \text{ Hz}$ para H-3', en 7.07 ppm se observó la señal doble ($J = 8.5 \text{ Hz}$) asignada como H-5, en 7.03 ppm la señal doble ($J = 7.4 \text{ Hz}$) se asignó como H-5'.

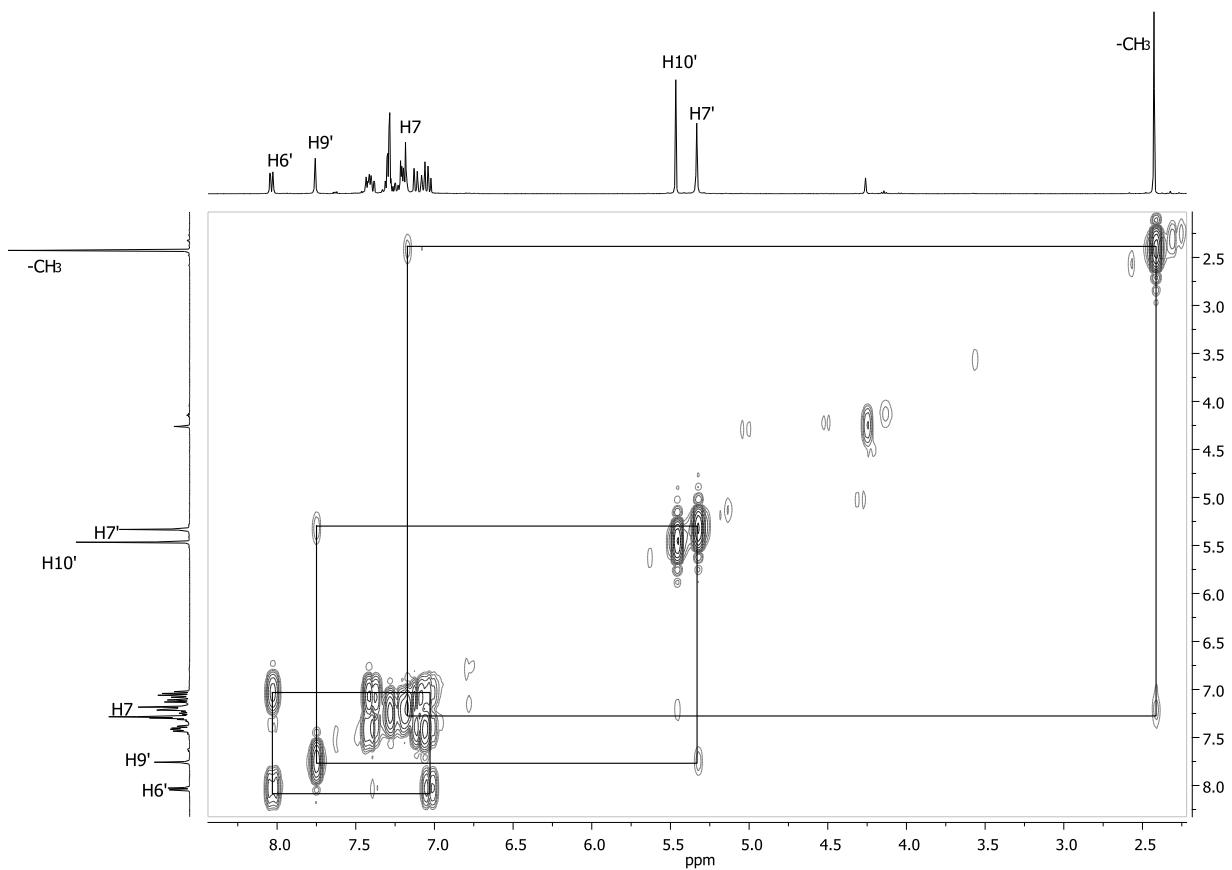
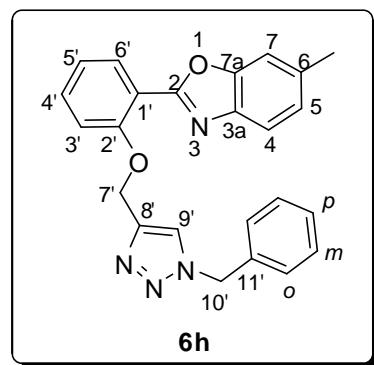
A frecuencias bajas se observaron en 5.46 ppm una señal simple para los dos protones H-10' y en 5.33 ppm para los dos protones H-7', la señal simple en 2.42 ppm se asignó para los protones del grupo metilo.

La asignación de las señales del espectro de RMN de ^1H , se realizó con la ayuda del experimento COSY (Figura 69), donde la señal en 8.03 ppm correspondiente al protón H-6' mostró una correlación con la señal en 7.03 ppm. Así mismo la señal en 7.75 ppm para H-9' presentó una correlación con H-7' en 5.33 ppm. La señal en 7.21-7.18 ppm para H-7 mostró una correlación con la señal en 2.42 ppm asignada al grupo metilo.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 70) para el compuesto **6h**, se observaron 22 señales. A frecuencias altas en 160.8, 156.8, 150.6, 145.1, 139.8, 135.4 y 134.5 ppm se observaron las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios C-2, C-2', C-7a, C-8', C-3a, C-6 y C-11' respectivamente, en 132.6, 131.1, 129.1, 128.8, 128.1, 125.5, 122.9, 121.5 y 119.3 ppm los carbonos metílicos C-4', C-6', C-*m*, C-*p*, C-*o*, C-5, C-9', C-5' y C-4 respectivamente, en 116.9 ppm se observó C-1', en 114.0, 110.5, 64.0 y 54.3 ppm se observaron las señales de los carbonos correspondientes a C-3', C-7, C-7' y C-10', a frecuencias bajas en 21.8 ppm se observó la señal correspondiente al carbono del grupo metilo.



Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **6h**
Figura 68



Espectro COSY del compuesto **6h**
Figura 69

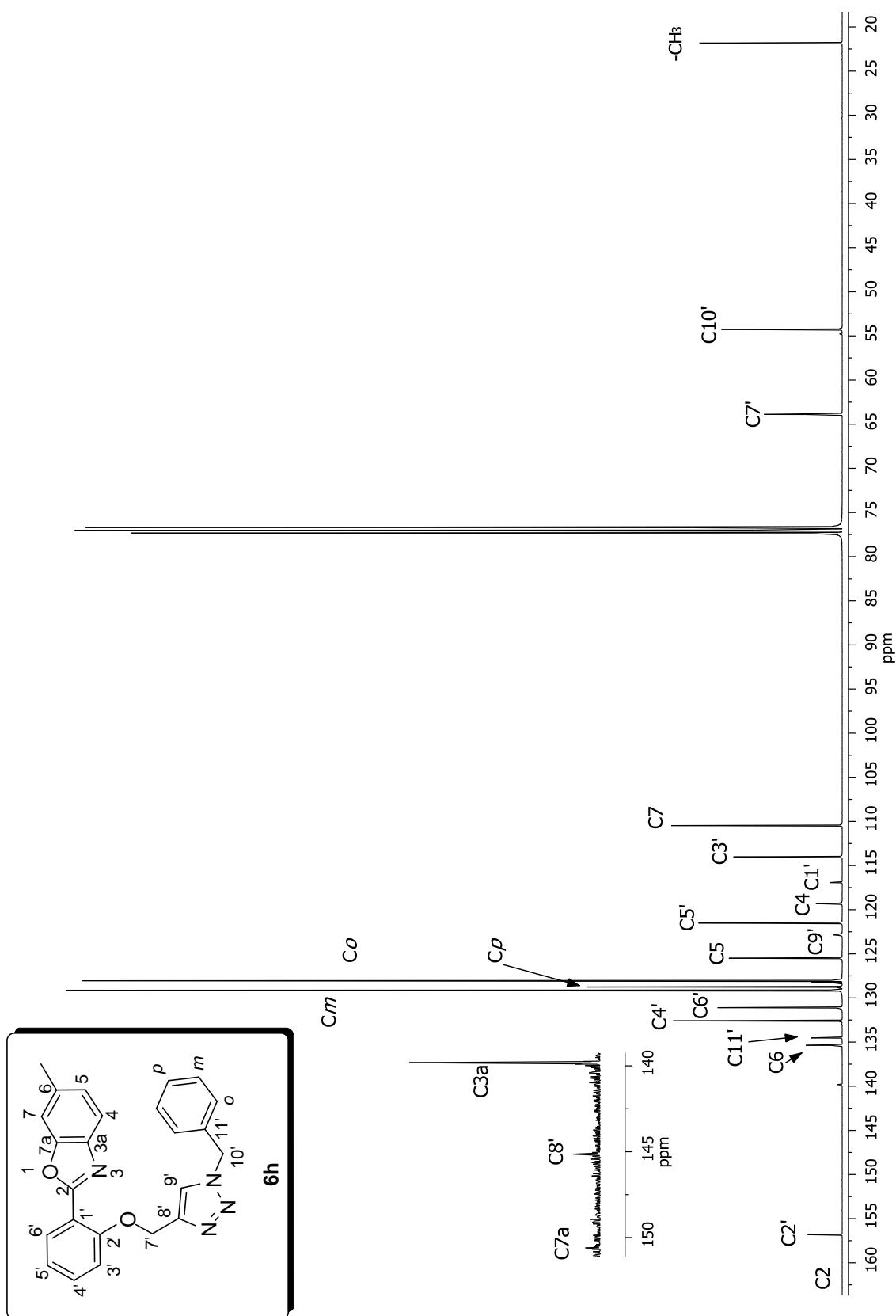
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **6h**

Figura 70

5.21. Caracterización del compuesto **6i**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 71) para el compuesto **6i**, se observó a frecuencias altas en el rango de aromáticos en 8.10 ppm una señal doble ($J = 2.0$ Hz) asignada como H-7, la señal doble de dobles ($J = 8.7$ Hz, $J = 2.1$ Hz) en 8.01 ppm corresponde a H-5, en 7.89 ppm una señal doble ($J = 8.8$ Hz) asignada como H-6', en 7.68 ppm una señal simple para el protón H-9' del triazol, en 7.37 ppm una señal doble ($J = 8.7$ Hz) asignada a H-4, entre 7.16-7.13 ppm se observó una señal múltiple la cual integra para tres protones correspondientes a H-*p* y los protones H-*m*, en 7.10-7.07 ppm se observó otra señal múltiple para los dos protones H-*o*, en 6.57 ppm se observó H-3' como una señal doble ($J = 2.2$ Hz), la señal doble de dobles ($J = 8.8$ Hz, $J = 2.2$ Hz) en 6.44 ppm se asignó como H-5'.

A frecuencias bajas 5.36 ppm se observó una señal simple que corresponde a los dos protones H-10', en 5.16 ppm la señal simple corresponde a los dos protones H-7' y en 3.67 una señal simple correspondiente a los tres protones del grupo metoxilo.

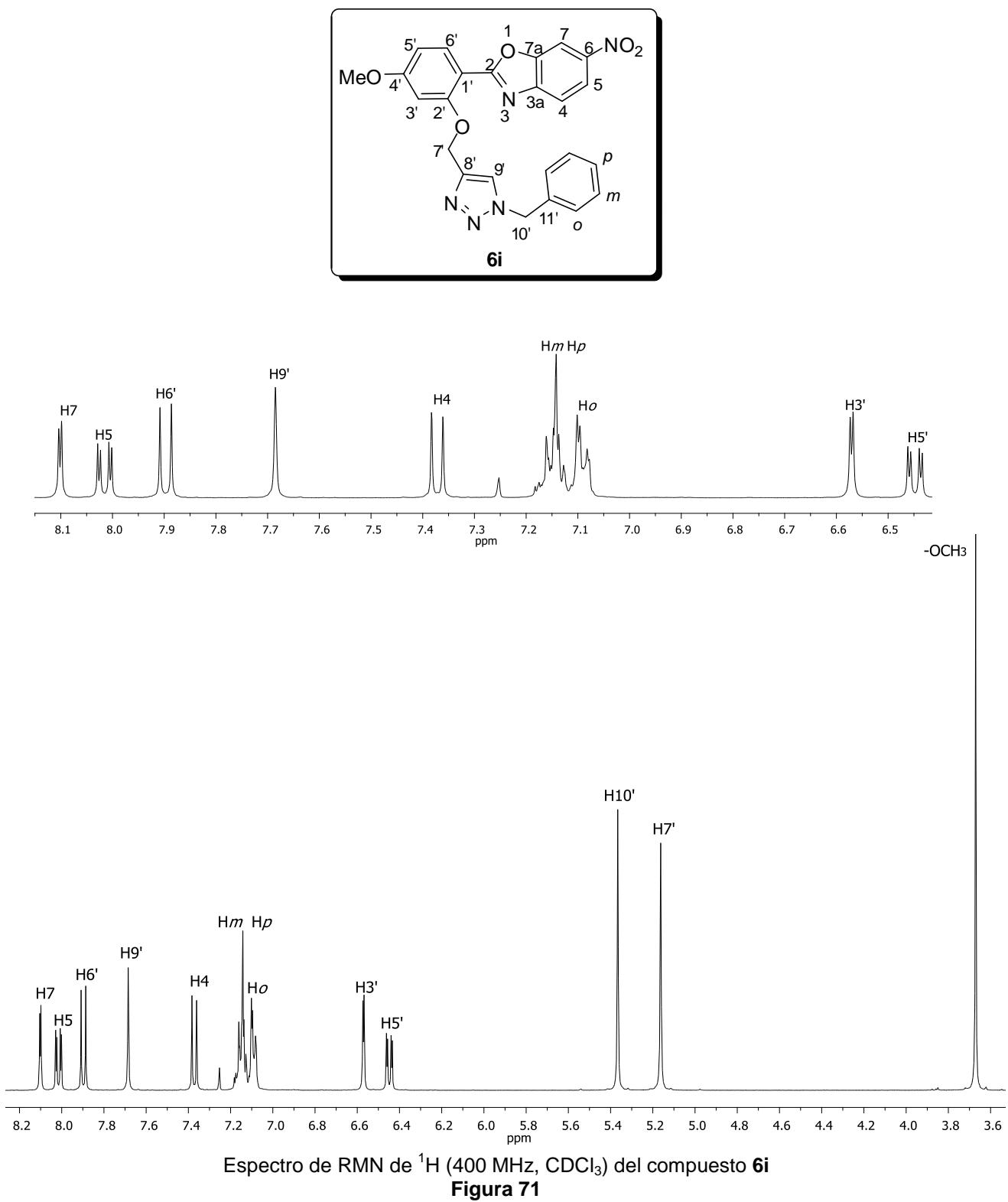
La asignación de las señales del espectro de RMN de ^1H , se realizó con la ayuda del experimento COSY (Figura 72), donde se observan los acoplamientos entre protones. Se observa el acoplamiento de los protones H-7' en 5.16 ppm con H-9' en 7.68 ppm, la señal de H-10' en 5.36 ppm con el protón H-*o* en 7.10-7.07 ppm, así la señal de H-6' en 7.89 ppm con H-5' en 6.44 ppm y la señal de H-7 en 8.10 ppm con la señal en 7.37 ppm asignada como H-4.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 73) para el compuesto **6i**, se observan 22 señales. A frecuencias altas en 166.2, 164.4, 159.0, 149.0, 147.5, 144.2, 144.0 y 134.5 ppm se observaron las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios C-2, C-4', C-2', C-7a, C-3a, C-6, C-8' y C-11' respectivamente, en 132.8, 129.0, 128.6, 127.9, 123.1, 120.3 y 118.9 ppm las señales de los carbonos metílicos C-6', C-*m*, C-*p*, C-*o*, C-9', C5 y C-4 correspondientemente, en 107.7 ppm se observó la señal correspondiente a C-1', en 107.0 ppm la señal asignada a C-5', en 106.5 ppm la señal para C-7, en 100.3, 63.3, 54.0 y 55.6 ppm las señales para C-3', C-7', C-10' y el carbono del grupo metoxilo.

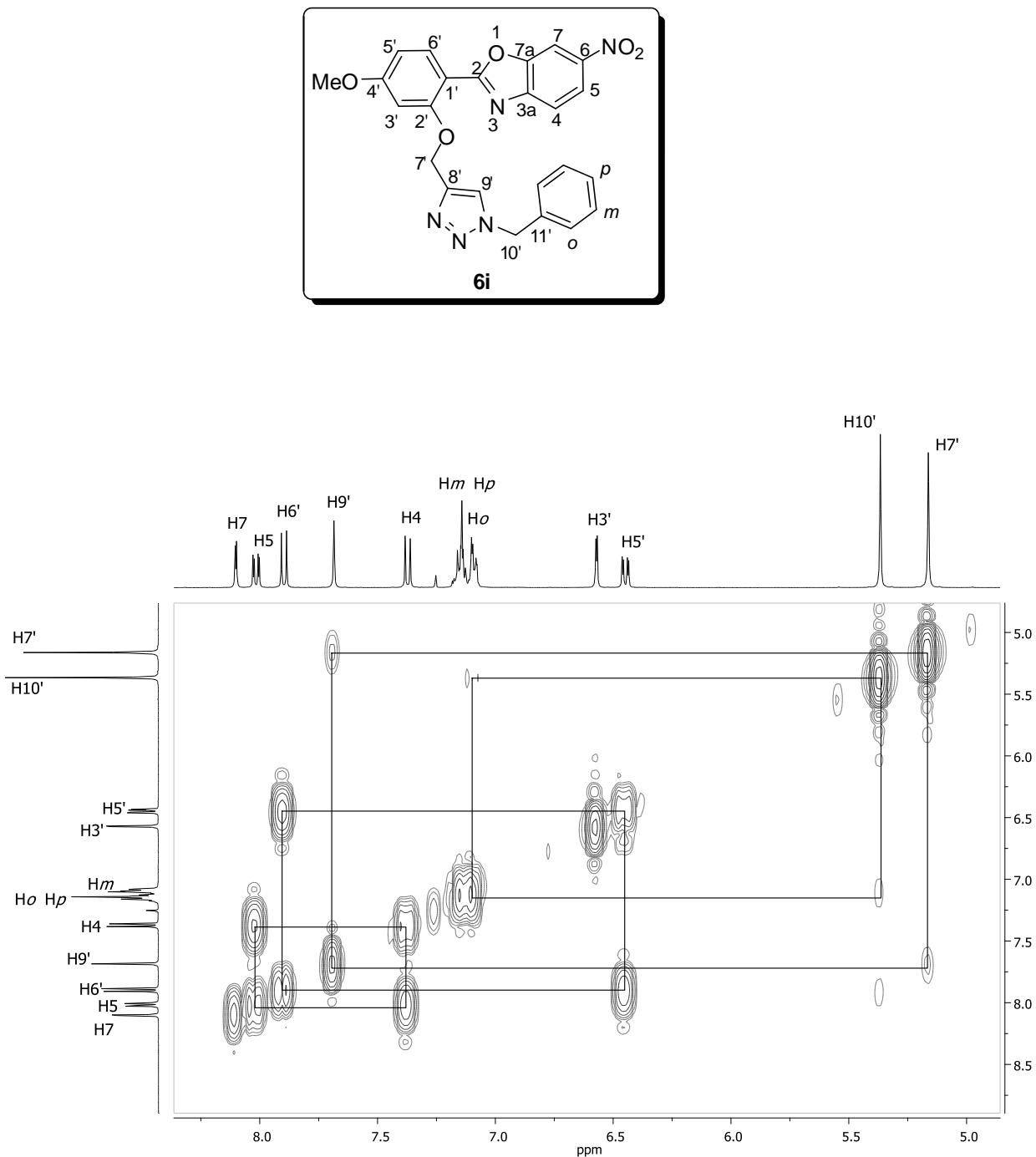
La asignación de las señales de los carbonos metílicos se llevó a cabo por medio del experimento HSQC (Figura 74). La señal del protón del triazol H-9' en 7.68 ppm mostró una correlación con la señal que se observó en 123.1 ppm asignándola como

C-9', H-6' en 7.89 ppm se correlacionó con la señal en 134.3 ppm asignada como C-6', la señal en 5.36 ppm correspondiente a los protones de H-10' presentó una correlación con la señal en 54.0 ppm asignada a C-10'.

El experimento HMBC (Figura 75) nos permitió asignar los carbonos ipso, observando las correlaciones entre protón y carbono a dos y tres enlaces. El protón H-7' en 5.16 ppm se acopla a tres enlaces con la señal de C-9' en 123.1 ppm, con la señal de C-2' en 159.0 ppm y a dos enlaces con C-8' en 144.0 ppm, la señal en 5.36 ppm asignada a H-10' mostró una correlación con las señales en 123.1, 134.5 y 127.9 ppm asignadas a C-9', C-11' y C-o respectivamente, la señal en 6.44 ppm que corresponde a H-5' mostró correlaciones con las señales en 54.0, 107.7 y 164.4 ppm asignadas a los carbonos C-3', C-1' y C-4' respectivamente, la señal en 7.37 ppm para H-4 mostró una correlación a tres enlaces con la señal asignada a C-7a en 149.0 y finalmente la señal de H-5 y H-7 en 8.10 y 8.01 ppm mostraron un acoplamiento con la señal de C-3a en 147.5 ppm.

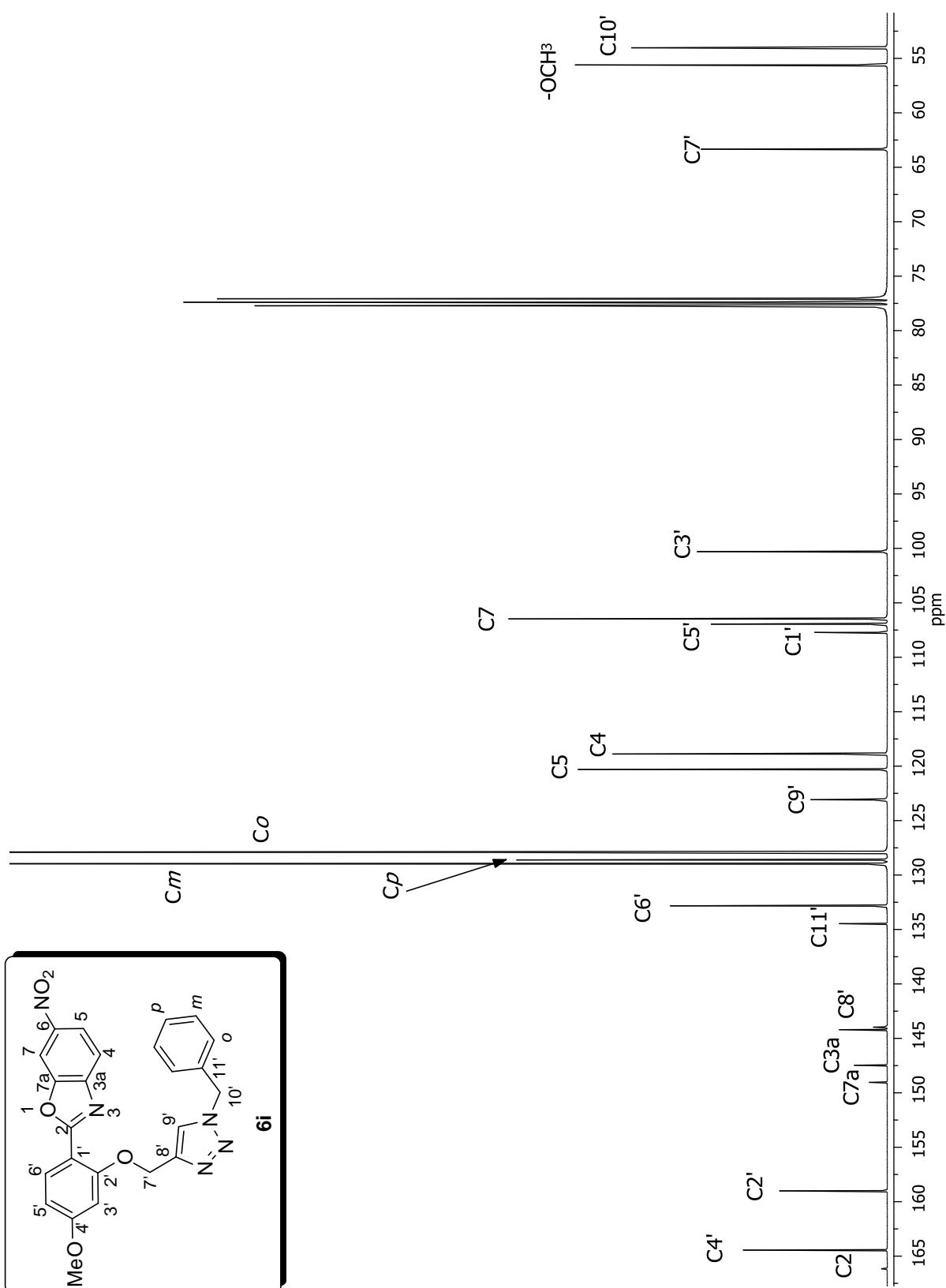


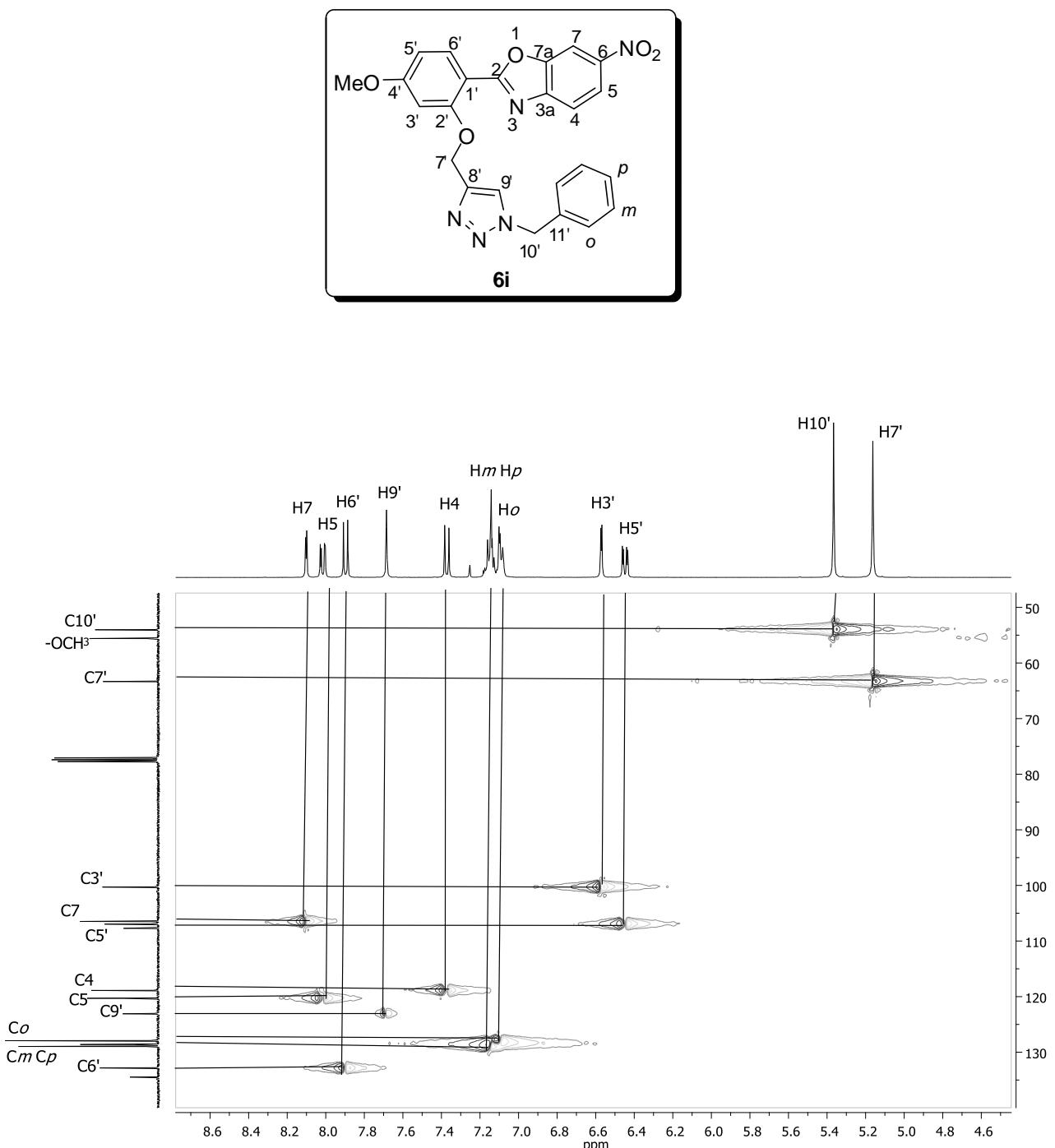
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **6i**
Figura 71



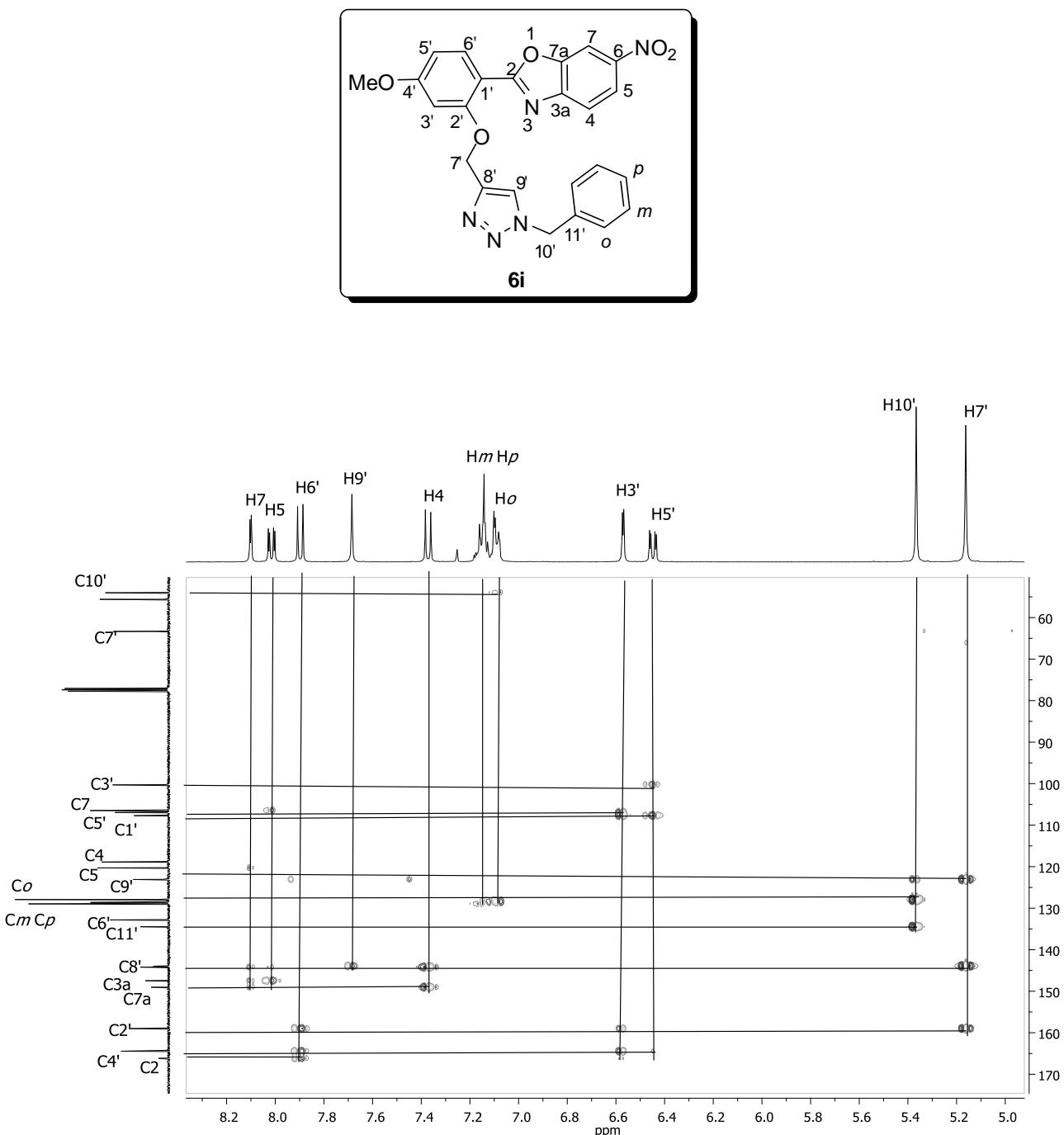
Espectro COSY del compuesto 6i

Figura 72

Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **6i****Figura 73**



Espectro HSQC del compuesto **6i**
Figura 74



Espectro HMBC del compuesto **6i**
Figura 75

5.22. Caracterización del compuesto **6j**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 76) para el compuesto **6j**, se observó a frecuencias altas en 8.05 ppm una señal doble ($J = 8.8$ Hz) que corresponde al protón H-6', una señal simple en 7.84 ppm para el protón H-9' perteneciente al triazol, entre 7.38-7.35 ppm una señal múltiple corresponde a los cuatro protones asignados como H-4, *p* y 2 *m*, en 7.28 ppm se observó una señal múltiple para los dos protones *o*, en 7.16 ppm una señal doble ($J = 8.4$ Hz) que se asignó a H-7, en 7.05 la señal doble de dobles ($J = 8.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz) corresponde a H-6, en 6.69 ppm se observó una señal doble ($J = 2.0$ Hz) para H-3', la señal doble de dobles ($J = 8.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz) en 6.62 ppm se asignó como H-5'. A frecuencias bajas se observaron en 5.53 ppm una señal simple para los dos protones H-10', en 5.36 ppm para los dos protones H-7', en 3.85 ppm la señal para los protones del grupo metoxilo y en 2.46 ppm la señal que se asignó al grupo metilo.

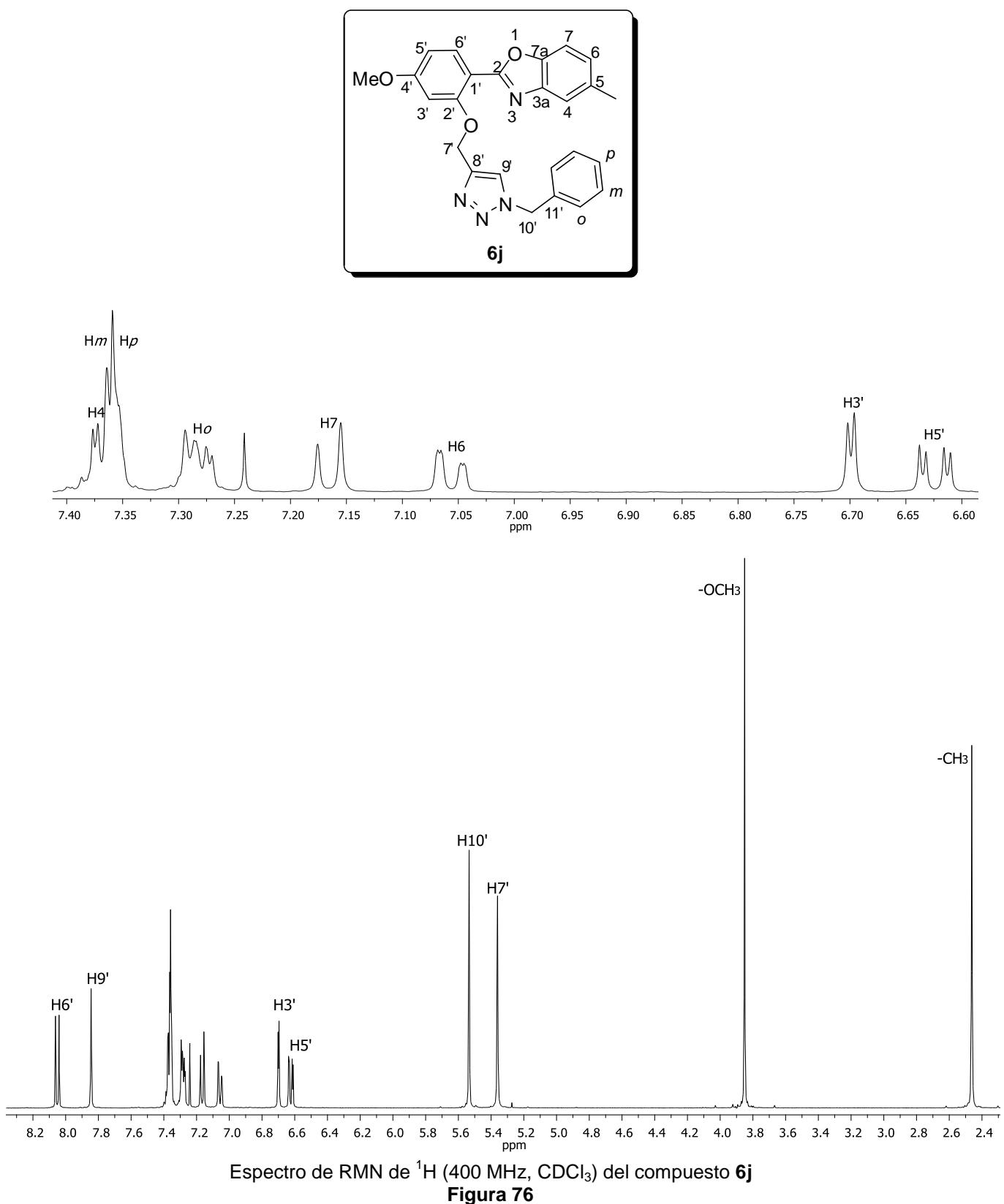
La asignación del espectro de RMN de ^1H se realizó con la ayuda del experimento de dos dimensiones COSY (Figura 77), donde se observó el acoplamiento entre los protones del grupo metilo en 2.46 ppm con el protón H-4 entre 7.38-7.35, la señal en 5.36 ppm asignada a H-7' mostró una correlación con la señal en 7.84 ppm correspondiente a H-9' y así mismo la señal en 8.05 ppm asignada a H-6' presentó una correlación con la señal en 6.62 ppm que se asignó a H-5'.

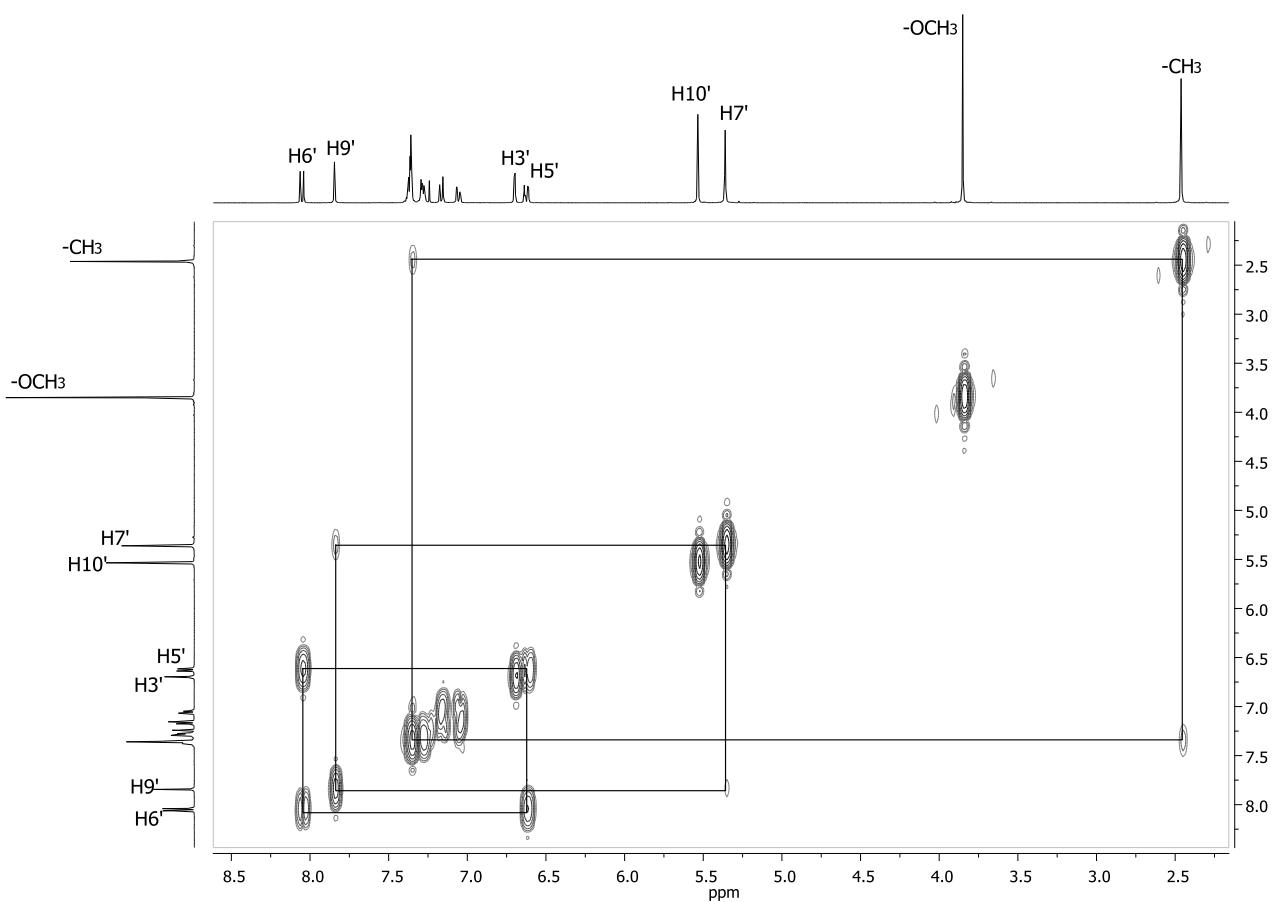
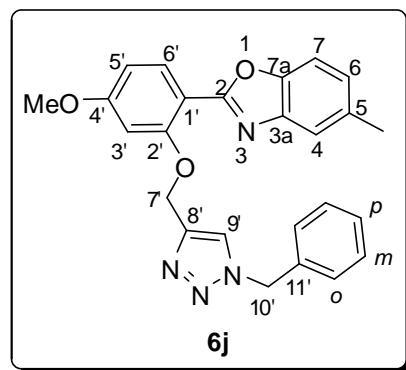
En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 78) para el compuesto **6j**, se observaron 23 señales. A frecuencias altas en 163.3, 161.8, 158.3, 148.3, 145.1, 142.3, 134.5 y 133.8 ppm se observaron las señales de los carbonos cuaternarios C-4', C-2, C-2', C-7a, C-8', C-3a, C-11' y C-5 respectivamente, en 132.3, 129.2, 128.8, 128.2, 125.5, 122.8 y 119.5 ppm los carbonos metílicos C-6', C-*m*, C-*p*, C-*o*, C-6, C-9' y C-4, , respectivamente, en 109.6 ppm se observó la señal de C-1', en 109.4, 106.7, 100.5, 63.9 y 54.3 ppm se observaron las señales de los carbonos correspondientes a C-7, C-5', C-3', C-7' y C-10', a frecuencias bajas en 55.9 y 21.5 ppm se observaron también las señales para los grupos metoxilo y metilo respectivamente.

La asignación de las señales de los carbonos metílicos se llevó a cabo por medio del experimento HSQC (Figura 79), donde la señal en 7.84 ppm asignada a H-9' se correlacionó con la señal en 122.8 ppm asignada al carbono correspondiente C-9',

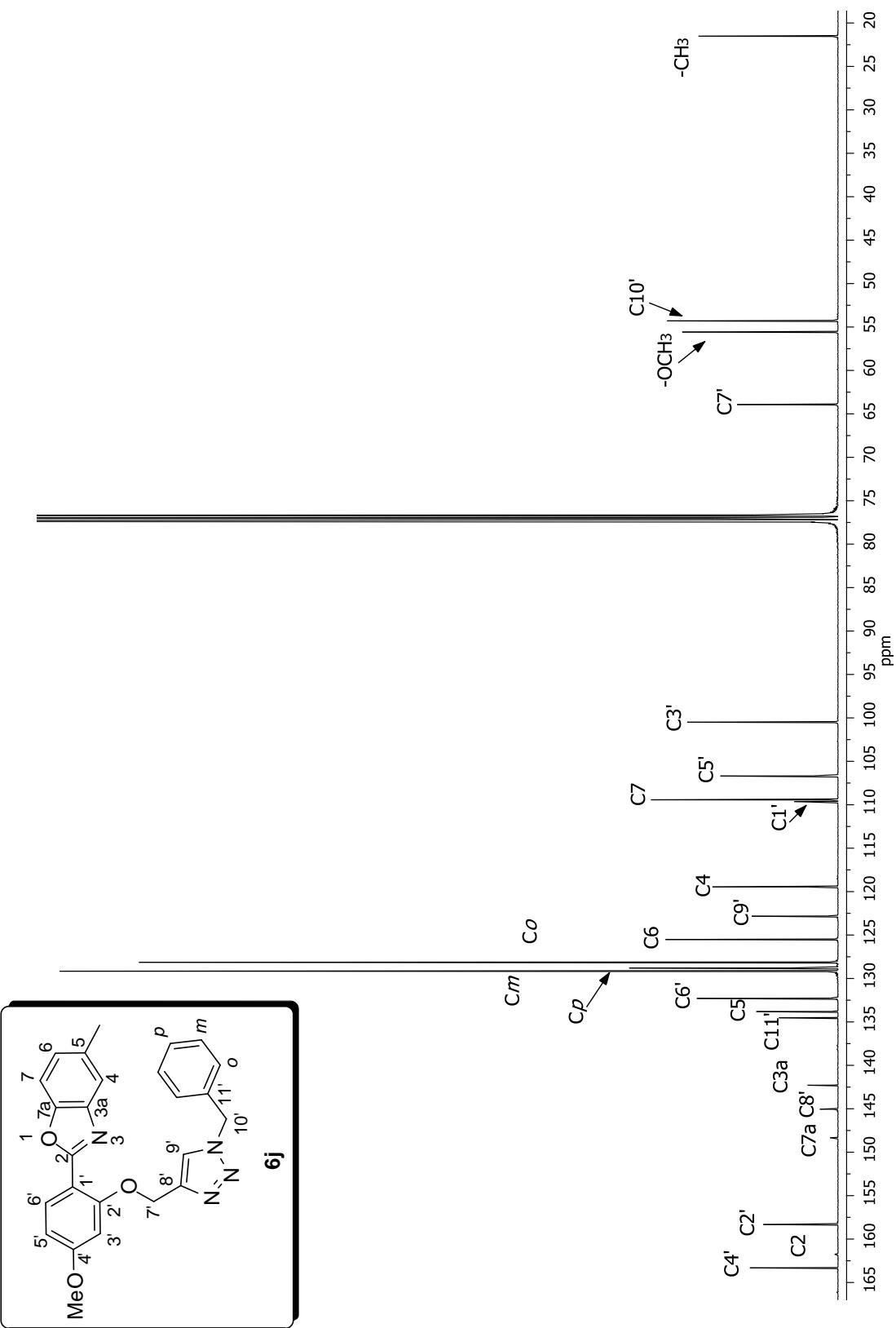
las señales en 7.38-7.35 y 7.28 ppm correspondientes a los protones H-4, H-*p*, H-*m* y H-*o*, mostraron correlación con las señales en 119.5, 128.8, 129.2 y 128.2 ppm asignadas a C-4, C-*p*, C-*m* y C-*o* respectivamente.

El experimento HMBC (Figura 80) permitió asignar las señales de los carbonos ipso, observando las correlaciones entre protón y carbono, a dos y tres enlaces. Las señales en 8.05, 6.69 y 3.85 ppm para H-6', H-3' y OCH₃ mostraron una correlación con la señal en 163.3 ppm asignada a C-4', para asignar la señal en 161.8 ppm como C-2 se observó la correlación con H-6' a tres enlaces, la señal en 5.36 ppm para H-7' mostró una correlación a tres enlaces con las señales en 158.3 ppm asignada a C-2' y a dos enlaces con la señal en 145.1 ppm asignada a C-8'. Así mismo la señal de H-7 en 7.16 ppm presentó una correlación con la señal en 142.3 ppm asignada a C-3a.





Espectro COSY del compuesto **6j**
Figura 77



Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **6j**

Figura 78

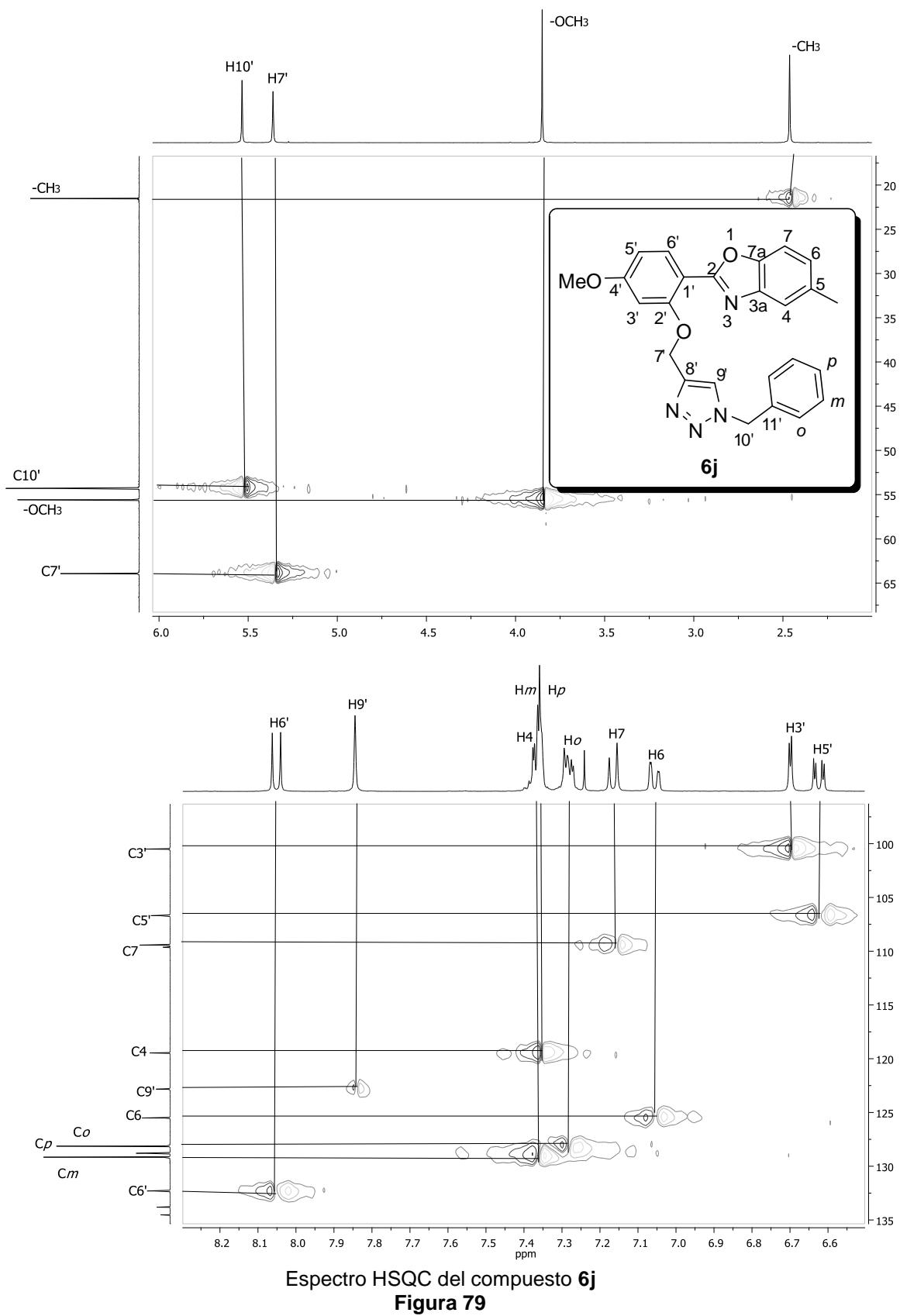
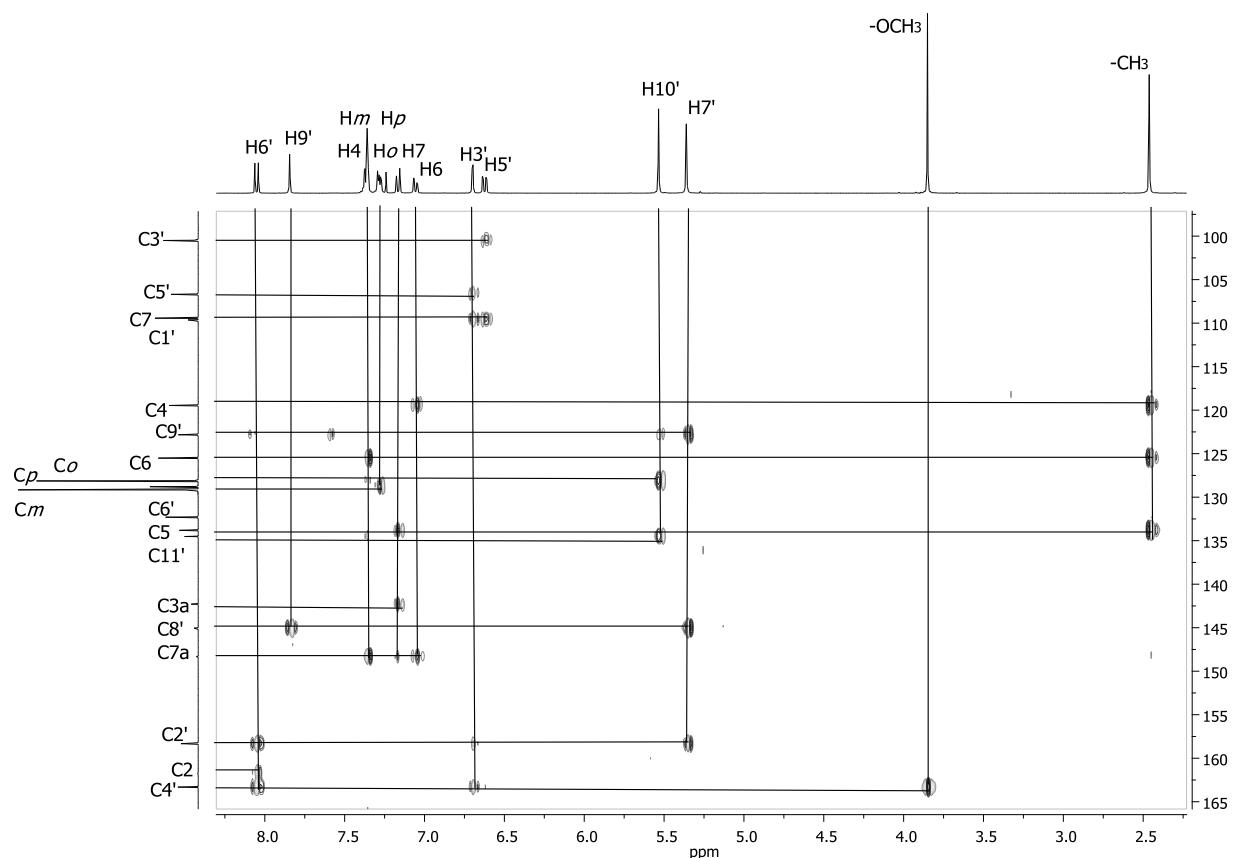
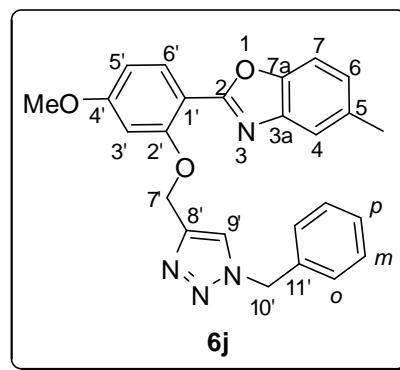
Espectro HSQC del compuesto **6j**

Figura 79



Espectro HMBC del compuesto **6j**
Figura 80

6. CONCLUSIONES

La reacción de multicomponentes entre diferentes aminofenoles y derivados de salicilaldehído condujo a la formación de diez benzoxazoles con rendimientos moderados, observando que la reacción es general y tolera una gran variedad de grupos funcionales. Estos compuestos tienen la ventaja de que no requieren ser purificados por cromatografía para ser usados en reacciones posteriores.

Una vez sintetizados los benzoxazoles se llevó a cabo la preparación de alquinos terminales por medio de una sustitución nucleofílica con bromuro de propargilo. Observando que las condiciones de síntesis permiten la obtención de los compuestos con buenos rendimientos químicos. Su purificación se llevó a cabo por recristalización. Dentro de estos compuestos para el compuesto **5j** se llevó a cabo el estudio por medio de difracción de rayos X, donde se observó dentro de la unidad asimétrica dos moléculas con diferente orientaciones para los grupos metoxilo, propargilo y el anillo del benzoxazol, probablemente estas orientaciones se generaron debido a las interacciones sigma-pi y puentes de hidrógeno.

Se estudió la reacción de cicloadición de Huisgen catalizada por nanopartículas de grafito recubiertas con CuO₂ para la obtención de 1,2,3-triazoles, observando que la reacción es fácil de llevar a cabo, tolera una amplia variedad de grupos funcionales, es insensible al agua, la etapa de aislamiento del producto es sencilla y nos permite obtener solo el regioisómero 1,4 con rendimientos buenos. La purificación de los diez nuevos 2-arylbenzoxazoles funcionalizados con 1,2,3-triazol se llevó a cabo mediante cromatografía flash o recristalización. Se obtuvieron cristales adecuados para el compuesto **6a** y se llevó a cabo el estudio de difracción por rayos X donde se confirmó la regioselectividad de la reacción.

En este trabajo se desarrolló una metodología fácil y eficiente que permitió la funcionalización de 2-arylbenzoxazoles con 1,2,3-triazoles mediante reacciones de tipo Click, debido a las bondades de la metodología se obtuvo una biblioteca de compuestos, los cuales son excelentes candidatos para realizar pruebas de actividad biológica y posteriormente realizar correlaciones estructura-reactividad.

7. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Los reactivos y disolventes empleados en las reacciones fueron adquiridos de Sigma-Aldrich, Reactivo Analítico y J.T. Baker.

Los compuestos sintetizados fueron caracterizados por medio de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), espectroscopía de Infrarrojo (IR), análisis elemental y difracción de rayos X.

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , se obtuvieron en un equipo Varian VNMR de 400 MHz usando CDCl_3 como disolvente y TMS como estándar interno; los valores de desplazamiento químico (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) se describen en Hertz (Hz).

Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Spectrum GX por transformadas de Fourier, los valores se describen en cm^{-1} .

El análisis elemental de cada compuesto se llevó a cabo en un Analizador Perkin-Elmer Series II CHNS/O 2400, los resultados se expresan en porcentaje (%).

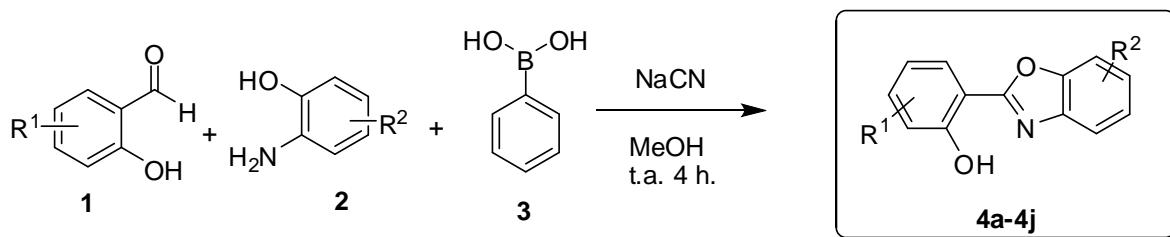
Los puntos de fusión fueron tomados en un aparato BÜCHI Melting Point B-540, en tubos capilares abiertos.

La difracción de rayos X se llevó a cabo en un difractómetro Oxford Gemini CCD usando una irradiación de $\text{Cu}-\text{K}\alpha$ (1.54118 Å).

El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina con cromatoplacas comerciales de gel de sílice 60, usando una lámpara de UV.

Método general para la preparación de los 2-(benzoxazol-2-il) fenoles **4a-4j**.

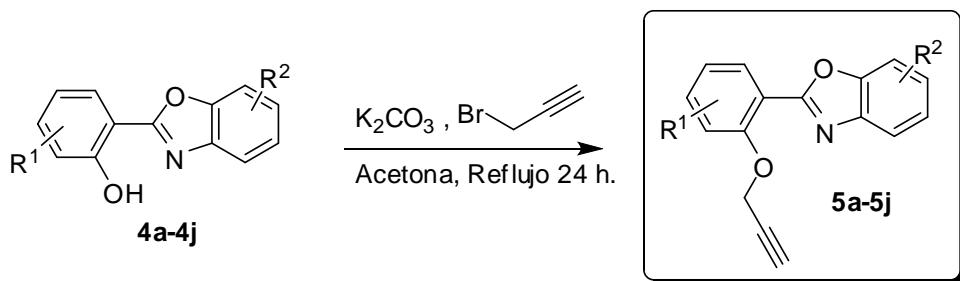
Los 2-arylbenzoxazoles se obtuvieron por medio de una reacción de multicomponentes. En un matraz de 100 mL limpio y seco, se hizo reaccionar un equivalente del correspondiente salicilaldehído **1**, un equivalente del correspondiente aminofenol **2**, 10% mol de ácido fenilbóronico **3** en 55 mL de MeOH, después de 5 minutos en agitación, se agregó un equivalente de cianuro de sodio disuelto en 1 mL de agua, la reacción se dejó a temperatura ambiente y en agitación durante 4 horas (Esquema 32). Después de este tiempo, el crudo de reacción se filtró en un embudo de fibra de vidrio y se lavó con 10 mL de MeOH frío.



Esquema 32

Método general para la preparación de los 2-arylbenzoxazoles-O-alquilados **5a-5j**

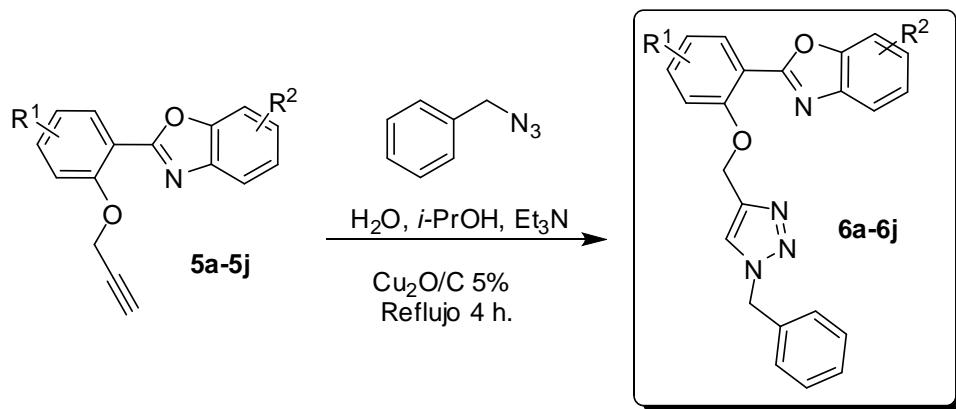
Para la obtención de los 2-arylbenzoxazoles-O-alquilados, en un matraz de 100 mL se hicieron reaccionar un equivalente del correspondiente benzoxazol **4a-4j** en 50 mL de acetona, después de una disolución total se agregó un equivalente de carbonato de potasio, una vez disuelto se agregaron 5 equivalentes de bromuro de propargilo, la mezcla de reacción se mantuvo a refluo por 24 horas (Esquema 33). Una vez terminado el tiempo de reacción, se agregaron 20 mL de agua, el precipitado se filtró en un embudo de fibra de vidrio.



Esquema 33

Método general para la preparación de los 1,2,3-triazoles 6a-6j.

Obtenidos los 2-ariabenzoazoles-O-alquilados, se hizo reaccionar un equivalente de bencilazida, en una mezcla 1:1 de isopropanol:agua, con un equivalente de los 2-ariabenzoazoles-O-alquilados (5a-5j), 5% de catalizador de nanopartículas de grafito recubiertas de Cu_2O ($\text{Cu}_2\text{O}/\text{C}$), en presencia de Et_3N , a refluro durante 4 horas (Esquema 34). Posteriormente a la reacción se le agregaron 15 mL de AcOEt , se dejó en calentamiento durante 3 minutos, se extrajo con diclorometano (30 mL) y una solución de NH_4OH (3x25 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evaporó. La purificación de los compuestos se llevó por medio de recristalización con hexano y acetato de etilo fríos.

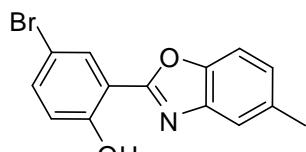


Esquema 34

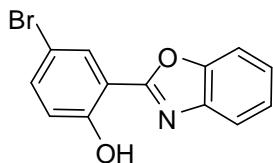
Obtención de los 2-(benzoxazol-2-il) fenoles 4a-4h.

Siguiendo la metodología general para la preparación de benzoxazoles, se hizo reaccionar 1 equivalente del correspondiente salicilaldehído, 1 equivalente del correspondiente aminofenol, 10% mol de ácido fenilbóronico y 1 equivalente de cianuro de potasio en 55 mL de MeOH.

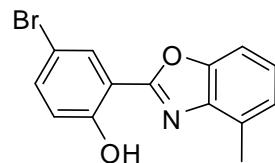
Estos compuestos fueron caracterizados por nuestro grupo de trabajo⁵, a través de RMN de ¹H y ¹³C.

**4a**

0.59 g (2.93 mmol)
Sólido rosa
PM 304.14 g/mol
P.F. 166-167°C
Rendimiento 70%

**4b**

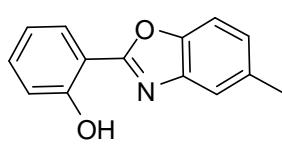
0.29 g (0.99 mmol)
Sólido morado
PM 290.11 g/mol
P.F. 160-161°C
Rendimiento 56%

**4c**

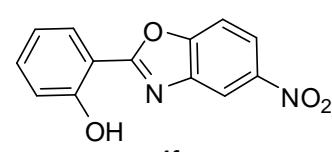
0.59 g (2.93 mmol)
Sólido rosa
PM 304.14 g/mol
P.F. 166-167°C
Rendimiento 70%

**4d**

0.57 g (2.32 mmol)
Sólido crema
PM 245.66 g/mol
P.F. 152-153°C
Rendimiento 57%

**4e**

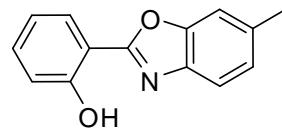
0.77 g (3.41 mmol)
Sólido amarillo
PM 225.24 g/mol
P.F. 138-140°C
Rendimiento 81%

**4f**

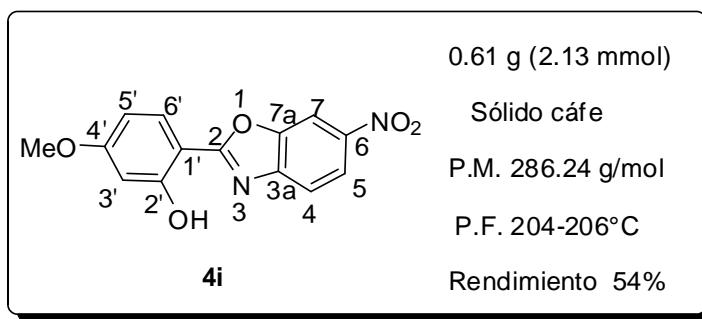
0.81 g (3.16 mmol)
Sólido gris
PM 256.21 g/mol
P.F. 222-223°C
Rendimiento 70%

**4g**

0.98 g (3.36 mmol)
Sólido blanco
PM 290.66 g/mol
P.F. 190-192°C
Rendimiento 69%

**4h**

0.62 g (3.36 mmol)
Sólido amarillo
PM 225.24 g/mol
P.F. 132-134°C
Rendimiento 67%

Obtención de 4i.

De acuerdo al procedimiento general para la obtención de los benzoxazoles se hicieron reaccionar 0.60 g (3.94 mmol) de 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído, 0.60 g (3.89 mmol) de 2-amino-4-nitrofenol, 0.04 g (0.32 mmol) de ácido fenilbóronico, 0.19 g (3.87 mmol) de NaCN en 55 mL de MeOH.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ

11.21 (s, 1H, -OH), 8.44 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-7), 8.31 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.0 Hz, H-5), 7.90 (d, 1H, J = 9.6 Hz, H-6'), 7.72 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H-4), 6.62-6.59 (m, 2H, H-3', H-5'), 3.87 (s, 1H, OCH_3) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ

167.3 (C-2), 165.4 (C-4'), 161.5 (C-2'), 148.2 (C-7a), 145.6 (C-6), 144.7 (C-3a), 128.9 (C-6'), 121.3 (C-5), 118.3 (C-4), 108.6 (C-5'), 106.9 (C-7), 102.5 (C-1'), 101.2 (C-3'), 55.6 (OCH_3) ppm.

IR ν_{max} (KBr):

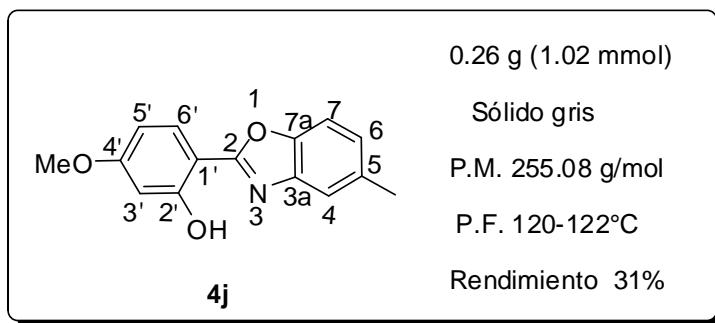
3706 (O-H), 3115, 1620 (C=N), 1584 (O-C=N), 1537 (NO₂), 1268 (C-O-C)cm⁻¹.

Análisis elemental C₁₄H₁₀N₂O₅:

Teórico C, 58.74; H, 3.52; N, 9.79 %

Encontrado: C, 58.27; H, 3.41; N, 10.14 %

Obtención de 4j.



De acuerdo al procedimiento general para la obtención de los 2-arylbenzoxazoles se hicieron reaccionar 0.50 g (3.28 mmol) de 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído, 0.40 g (3.24 mmol) de 2-amino-*p*-cresol, 0.04 g (0.32 mmol) de ácido fenilbóronico, 0.16 g (3.26 mmol) de NaCN en 55 mL de MeOH.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ

11.67 (s, 1H, -OH), 7.87 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H-6'), 7.44-7.40 (m, 2H, H-4, H-7), 7.11 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, J = 1.0 Hz, H-6), 6.60 (d, 1H, J = 2.8 Hz, H-3'), 6.55 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz, H-5'), 3.84 (s, 1H, OCH₃), 2.46 (s, 1H, CH₃) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ

164.0 (C-4'), 163.2 (C-2), 160.1 (C-2'), 147.2 (C-7a), 140.2 (C-3a), 134.7 (C-5), 128.2 (C-6'), 125.8 (C-6), 118.8 (C-4), 109.8 (C-7), 107.6 (C-5'), 103.9 (C-1'), 101.1 (C-3'), 55.5 (OCH₃), 21.5 (CH₃) ppm.

IR ν_{max} (KBr):

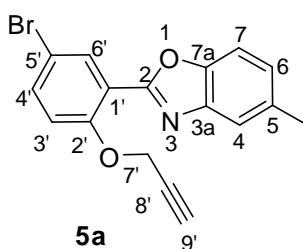
3650, 2970, 1632 (C=N), 1594 (O-C=N), 1268 (C-O-C) cm⁻¹.

Análisis elemental C₁₅H₁₃NO₃:

Teórico C, 70.58; H, 5.13 %

Encontrado: C, 70.23; H, 4.91%

Obtención de 5a.



0.52 g (1.71 mmol)

Sólido blanco

P.M. 342.17 g/mol

P.F. 151-152°C

Rendimiento 93%

Siguiendo la metodología general para la preparación de los 2-arylbenzoxazoles-O-alquilados, se hizo reaccionar 0.50 g (1.64 mmol) de **4a**, 0.70 mL (8.2 mmol) de bromuro de propargilo, 0.23 g (1.64 mmol) de K_2CO_3 en 50 mL de acetona.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ

8.21 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H-6'), 7.53-7.50 (m, 2H, H-4', H-4), 7.39 (d, 1H, $J = 8.32$ Hz, H-7), 7.10 (dd, 1H, $J = 1.2, 1.2$ Hz, H-6), 7.07 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-3'), 4.83 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-7'), 2.48 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-9'), 2.41 (s, 3H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ

159.9 (C-2), 155.2 (C-2'), 148.7 (C-7a), 142.0 (C-3a), 134.9 (C-4'), 134.4 (C-5), 133.8 (C-6'), 126.6 (C-6), 120.2 (C-4), 119.1 (C-1'), 116.3 (C-3'), 114.1 (C-5'), 110.0 (C-7), 77.7 (C-8'), 76.7 (C-9'), 57.1 (C-7'), 21.5 (CH_3) ppm.

IR ν_{max} (KBr):

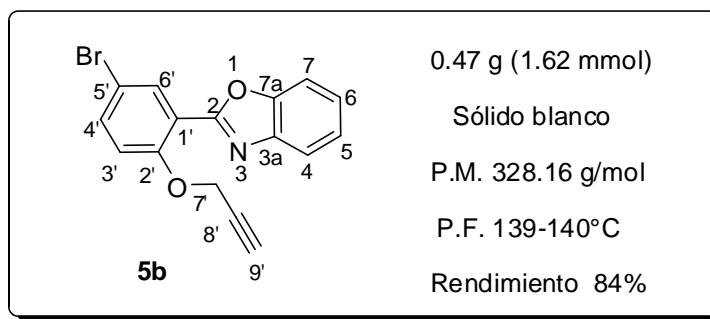
3440, 2848, 1549 (C=N), 3331, 2108 (C≡C), 1029 (C-O-C), 2917, 1480 (C-H), 648 (C-Br) cm^{-1} .

Análisis elemental $C_{17}H_{12}BrNO_2$:

Teórico C, 59.67; H, 3.53 %

Encontrado: C, 60.00; H, 3.59 %

Obtención de 5b.



Siguiendo la metodología general para la preparación de los 2-arylbenzoxazoles-O-alquilados, se hizo reaccionar 0.50 g (1.72 mmol) de **4a**, 0.70 mL (8.6 mmol) de bromuro de propargilo, 0.23 g (1.72 mmol) de K_2CO_3 , en 50 mL de acetona.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ

8.23 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-6'), 7.76-7.73 (m, 1H, H-5), 7.54-7.51 (m, 2H, H-4' y H-7), 7.31-7.28 (m, 2H, H-6 y H-4), 7.08 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-3'), 4.84 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-7'), 2.49 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-9') ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ

159.8 (C-2), 155.3 (C-2'), 150.4 (C-7a), 141.8 (C-3a), 135.0 (C-4'), 133.8 (C-6'), 125.4 (C-5), 124.5 (C-6), 120.4 (C-4), 118.9 (C-1'), 116.3 (C-3'), 114.1 (C-5'), 110.6 (C-7), 77.7 (C-8'), 76.7 (C-9'), 57.1 (C-7') ppm.

IR ν_{max} (KBr):

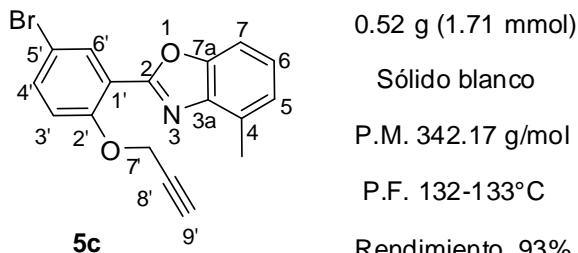
3447, 2917, 1549 (C=N), 3164, 2103 (C≡C), 1029 (C-O-C), 2851, 1496 (C-H), 623 (C-Br) cm^{-1} .

Análisis elemental $C_{16}H_{10}BrNO_2$:

Teórico C, 58.56; H, 3.07; N, 4.27 %

Encontrado: C, 58.32; H, 3.04; N, 4.20 %

Obtención de 5c.



Siguiendo la metodología general para la preparación de los 2-arylbenzoxazoles-O-alquilados, se hizo reaccionar 0.50 g (1.64 mmol) de **4c**, 0.70 mL (8.2 mmol) de bromuro de propargilo, 0.23 g (1.64 mmol) de K_2CO_3 , en 50 mL de acetona.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ

8.20 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H-6'), 7.49 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.8$ Hz, H-4'), 7.33 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-7), 7.17 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-6), 7.07 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-5), 7.03 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-3'), 4.79 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-7'), 2.59 (s, 3H, CH_3), 2.48 (s, 1H, H-9') ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ

159.3 (C-2), 155.2 (C-2'), 150.4 (C-7a), 141.0 (C-3a), 134.8 (C-4'), 133.9 (C-6'), 130.8 (C-4), 125.0 (C-5), 125.0 (C-6), 119.4 (C-1'), 116.5 (C-3'), 114.2 (C-5'), 107.9 (C-7), 77.8 (C-8'), 76.6 (C-9'), 57.2 (C-7') 16.6 (CH_3) ppm.

IR ν_{max} (KBr):

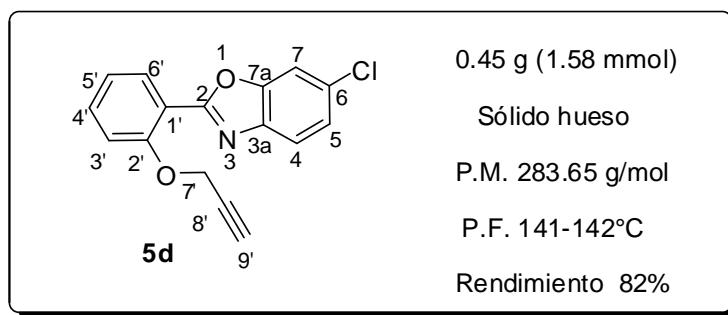
3486, 2854, 1608 (C=N), 3292, 2118 (C≡C), 1011 (C-O-C), 2922, 1492 (C-H), 623 (C-Br) cm^{-1} .

Análisis elemental $C_{17}H_{12}BrNO_2$:

Teórico C, 59.67; H, 3.53; N, 4.09 %

Encontrado: C, 59.79; H, 3.39; N, 4.31 %

Obtención de 5d.



Siguiendo la metodología general para la preparación de los 2-arylbenzoxazoles-O-alquilados, se hizo reaccionar 0.47 g (1.92 mmol) de **4d**, 0.83 mL (9.6 mmol) de bromuro de propargilo, 0.26 g (1.92 mmol) de K₂CO₃, en 50 mL de acetona.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

8.11 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, H-6'), 7.70 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-4), 7.58 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, H-7), 7.50 (ddd, 1H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 2.0 Hz, H-4'), 7.30 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.0 Hz, H-5), 7.23 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-3'), 7.14 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, H-5'), 4.90 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H-7'), 2.53 (t, *J* = 2.0 Hz, H-9') ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ

162.0 (C-2), 156.3 (C-2'), 150.6 (C-7a), 140.8 (C-3a), 132.8 (C-4'), 131.4 (C-5), 130.5 (C-6'), 125.0 (C-6), 121.8 (C-5'), 120.6 (C-4), 116.6 (C-1'), 114.3 (C-3'), 111.2 (C-7), 78.1 (C-8'), 76.4 (C-9'), 56.8 (C-7') ppm.

IR ν_{max} (KBr):

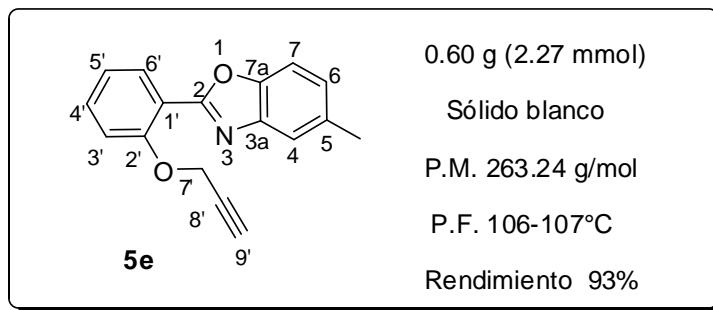
3440, 2848, 1546 (C=N), 3164, 2104 (C≡C), 1029 (C-O-C), 2914, 1460 (C-H), 805 (C-Cl) cm⁻¹.

Análisis elemental C₁₇H₁₂ClNO₂:

Teórico C, 67.74; H, 3.55; N, 4.94 %

Encontrado: C, 67.63; H, 3.34; N, 5.02 %

Obtención de 5e.



Siguiendo la metodología general para la preparación de los 2-arylbenzoxazoles-O-alquilados, se hizo reaccionar 0.55 g (2.44 mmol) de **4e**, 1.05 mL (12.2 mmol) de bromuro de propargilo, 0.34 g (2.44 mmol) de K_2CO_3 , en 50 mL de acetona.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ

8.07 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, H-6'), 7.52 (a, 1H, H-4), 7.43 (ddd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 2.0$ Hz, H-4'), 7.39 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-6), 7.18 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 0.8$ Hz, H-7), 7.09-7.06 (m, 2H, H-3', H-5'), 4.85 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-7'), 2.47 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-9'), 2.41 (s, 1H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ

161.4 (C-2), 156.2 (C-2'), 148.7 (C-7a), 142.2 (C-3a), 134.1 (C-5), 132.3 (C-4'), 131.4 (C-6'), 126.1 (C-7), 121.8 (C-5'), 120.1 (C-6), 117.3 (C-1'), 114.5 (C-3'), 109.9 (C-4), 78.3 (C-8'), 76.2 (C-9'), 56.9 (C-7'), 21.5 (CH_3) ppm.

IR ν_{max} (KBr):

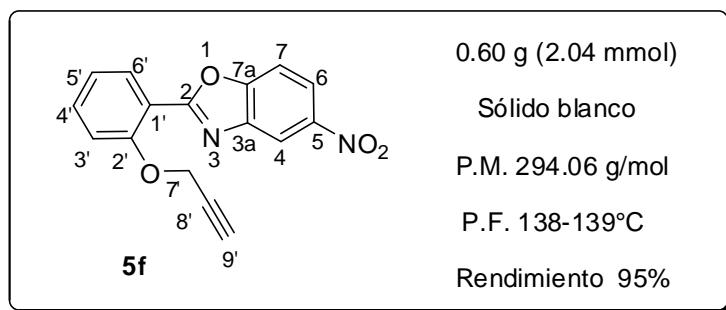
3437, 1578 (C=N), 3161, 2105 (C≡C), 1220, 1026 (C-O-C), 2914 (C-H) cm^{-1} .

Análisis elemental $C_{17}H_{13}NO_2$:

Teórico C, 77.55; H, 4.98 %

Encontrado: C, 77.16; H, 4.84 %

Obtención de **5f**.



Siguiendo la metodología general para la preparación de los 2-arylbenzoxazoles-O-alquilados, se hizo reaccionar 0.55 g (2.15 mmol) de **4f**, 0.9 mL (10.74 mmol) de bromuro de propargilo, 0.30 g (2.15 mmol) de K_2CO_3 , en 50 mL de acetona.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ

8.66 (d, 1H, J = 2.2 Hz, H-4), 8.29 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, J = 2.2 Hz, H-6), 8.15 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, J = 1.7 Hz, H-6'), 7.66 (d, 1H, J = 8.9 Hz, H-7), 7.56 (ddd, 1H, J = 8.6 Hz, J = 7.4 Hz, J = 1.7 Hz, H-4'), 7.25 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, J = 0.52 Hz, H-3'), 7.16 (td, 1H, J = 7.7 Hz, J = 0.9 Hz, H-5'), 4.92 (d, 1H, J = 2.4 Hz H-7'), 2.55 (t, 1H, J = 2.4 Hz, H-9') ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ

164.4 (C-2), 156.6 (C-2'), 154.0 (C-7a), 145.2 (C-5), 142.4 (C-3a), 133.6 (C-4'), 131.7 (C-6'), 121.9 (C-5'), 121.0 (C-6), 116.4 (C-4), 115.7 (C-1'), 114.2 (C-3'), 110.7 (C-7), 77.9 (C-8'), 76.5 (C-9'), 56.7 (C-7') ppm.

IR ν_{max} (KBr):

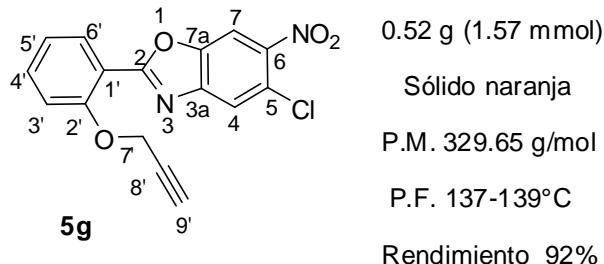
3401, 2845, 1526 (C=N), 3261, 2126 (C≡C), 1023 (C-O-C), 2921, 1348 (C-H) cm^{-1} .

Análisis elemental $C_{16}H_{10}N_2O_4$:

Teórico C, 65.31; H, 3.43; N, 9.52 %

Encontrado: C, 64.75; H, 3.47; N, 9.55 %

Obtención de 5g.



Siguiendo la metodología general para la preparación de los 2-arylbenzoxazoles-O-alquilados, se hizo reaccionar 0.50 g (1.72 mmol) de **4g**, 0.73 mL (8.43 mmol) de bromuro de propargilo y 0.23 g (1.68 mmol) de K_2CO_3 , en 50 mL de acetona.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ

8.10 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, H-6'), 8.10 (s, 1H, H-7), 7.83 (s, 1H, H-4), 7.52 (ddd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 2.0$ Hz, H-4'), 7.19 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 0.8$ Hz, H-3'), 7.11 (td, 1H, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz, H-5'), 4.86 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-7'), 2.51 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-9') ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ

166.5 (C-2), 156.8 (C-2'), 147.9 (C-7a), 145.8 (C-3a), 144.4 (C-6), 134.2 (C-4'), 131.9 (C-6'), 123.6 (C-5), 122.4 (C-4), 121.9 (C-5'), 115.3 (C-1'), 114.2 (C-3'), 108.7 (C-7), 77.7 (C-8'), 76.7 (C-9'), 56.7 (C-7') ppm.

IR ν_{max} (KBr):

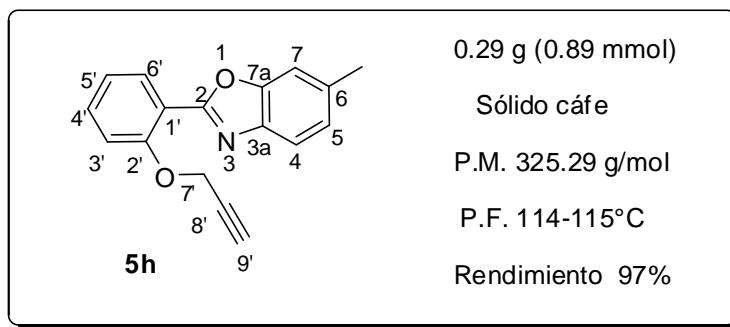
3486, 2363, 1608 (C=N), 3115, 2130 (C≡C), 1011 (C-O-C), 2941, 1348 (C-H) cm^{-1} .

Análisis elemental $C_{16}H_9ClN_2O_4$:

Teórico C, 58.46; H, 2.76; N, 8.52 %.

Encontrado: C, 57.95; H, 2.69; N, 8.13 %

Obtención de 5h.



Siguiendo la metodología general para la preparación de los 2-arylbenzoxazoles-O-alquilados, se hizo reaccionar 0.25 g (0.87 mmol) de **4h**, 0.37 mL (4.38 mmol) de bromuro de propargilo, 0.12 g (0.87 mmol) de K_2CO_3 , en 50 mL de acetona.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ

8.06 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz, H-6'), 7.70 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-4), 7.43 (ddd, 1H, $J = 9.1$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.7$ Hz, H-4'), 7.32-7.31 (m, 1H, H-7), 7.18 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 0.8$ Hz, H-3'), 7.10-7.06 (m, 2H, H-5, H-5'), 4.84 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, H-7'), 2.47 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-9'), 2.43 (s, 3H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ

160.8 (C-2), 156.2 (C-2'), 150.7 (C-7a), 139.8 (C-3a), 135.4 (C-6), 132.2 (C-4'), 131.3 (C-6'), 125.5 (C-5), 121.8 (C-5'), 119.5 (C-4), 117.3 (C-1'), 114.4 (C-3'), 110.7 (C-7), 78.3 (C-8'), 76.2 (C-9'), 56.9 (C-7'), 21.8 (CH_3) ppm.

IR ν_{max} (KBr):

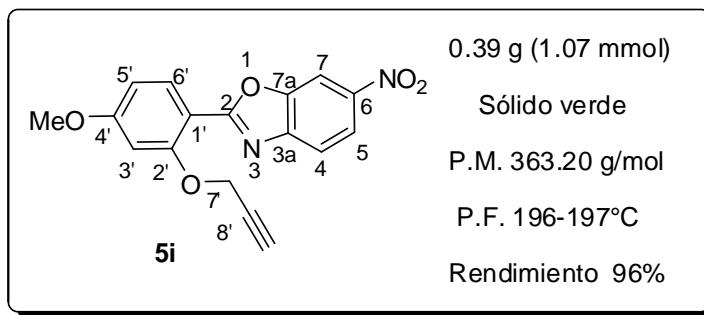
3462, 2845, 1526 (C=N), 3166, 2103 (C \equiv C), 1023 (C-O-C), 2922, 1348 (C-H) cm^{-1} .

Análisis elemental $C_{17}H_{13}NO_2$:

Teórico C, 77.55; H, 4.98; N, 5.32 %

Encontrado: C, 77.52; H, 4.82; N, 5.46 %

Obtención de 5i.



Siguiendo la metodología general para la preparación de los 2-arylbenzoxazoles-O-alquilados, se hizo reaccionar 0.35 g (1.08 mmol) de **4i**, 0.5 mL (5.42 mmol) de bromuro de propargilo y 0.15 g (1.08 mmol) de K_2CO_3 , en 50 mL de acetona.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ

8.33 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-7), 8.16 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz, H-5), 8.05 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-6'), 7.69 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-4), 6.68 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H-3'), 6.60 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.2$ Hz, H-5'), 4.82 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-7'), 3.86 (s, 1H, OCH_3), 2.54 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz H-9') ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ

166.1 (C-2), 164.3 (C-4'), 158.3 (C-2'), 149.3 (C-7a), 147.6 (C-6), 144.4 (C-3a), 133.1 (C-6'), 120.4 (C-5), 119.2 (C-4), 108.2 (C-1'), 107.0 (C-5'), 106.8 (C-7), 100.8 (C-3'), 77.6 (C-8'), 76.8 (C-9'), 56.7 (C-7'), 55.7 (OCH_3) ppm.

IR ν_{max} (KBr):

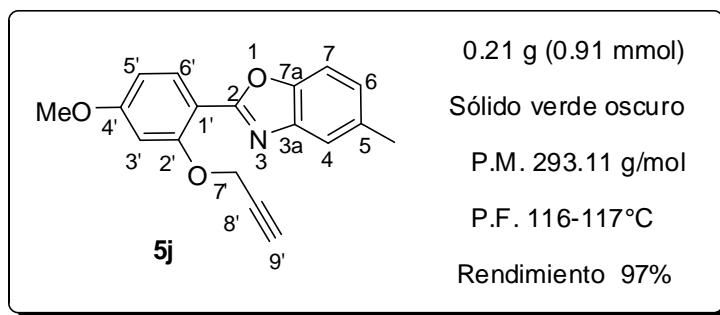
3458, 2349, 1609 (C=N), 3128, 2131 (C \equiv C), 1018 (C-O-C), 2930 (C-H), 1345 (NO_2) cm^{-1} .

Análisis elemental $C_{17}H_{12}N_2O_5$:

Teórico C, 62.96; H, 3.73; N, 8.60 %

Encontrado: C, 63.20; H, 3.58; N, 8.57 %

Obtención de 5j.



Siguiendo la metodología general para la preparación de los 2-arylbenzoxazoles-O-alquilados, se hizo reaccionar 0.19 g (0.74 mmol) de **4j**, 0.31 mL (3.66 mmol) de bromuro de propargilo, 0.10 g (0.74 mmol) de K₂CO₃, en 50 mL de acetona.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

8.03 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H-6'), 7.49-7.48 (m, 1H, H-4), 7.35 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-7), 7.04 (dq, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 0.56 Hz H-6), 6.72 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H-3'), 6.60 (dd, 1H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, H-5'), 4.83 (s, 2H, H-7'), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.49 (t, 1H, H-9'), 2.39 (s, 3H, CH₃) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ

163.0 (C-4'), 161.6 (C-2), 157.6 (C-2'), 148.5 (C7a), 142.3 (C-3a), 133.9 (C-5), 132.6 (C-6'), 125.6 (C-6), 119.8 (C-4), 110.1 (C-1'), 109.7 (C-7), 106.7 (C-5'), 101.3 (C-3'), 78.1 (C-8'), 76.4 (C-9'), 56.9 (C-7'), 55.6 (OCH₃), 21.5 (CH₃) ppm.

IR ν_{max} (KBr):

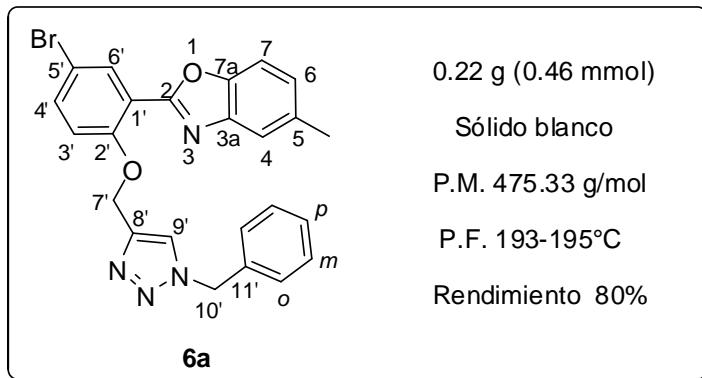
3447, 1578 (C=N), 3128, 2111 (C≡C), 1049 (C-O-C), 2917, 1348 (C-H) cm⁻¹.

Análisis elemental C₁₈H₁₅NO₃:

Teórico C, 73.71; H, 5.15; N, 4.78 %

Encontrado: C, 73.74; H, 5.57; N, 4.38 %

Obtención de 2-(2'-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-5'-bromofenil)-5-metilbenzoxazol (6a).



De acuerdo a la metodología general para preparar los 1,2,3-triazoles se hizo reaccionar 0.08 g (0.58 mmol) de bencilazida, 2 mL de *i*-PrOH, 2 mL de H₂O, 0.20 g (0.58 mmol) de **5a**, en presencia de 2.2 mL (15.79 mmol) de Et₃N y (5 % mol) de catalizador de Cu(I) (Cu₂O/C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

8.16 (s, 1H, H-6'), 7.70 (s, 1H, H-9'), 7.46 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H4'), 7.33-7.29 (m, 4H, H-4, H-*p*, 2H-*m*), 7.20-7.14 (m, 3H, 2H-*o*, H-7), 7.05 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-6), 7.01 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-3'), 5.46 (s, 2H, H-10'), 5.29 (s, 2H, H-7'), 2.41 (s, 3H, CH₃) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ

160.0 (C-2), 155.8 (C-2'), 148.5 (C-7a), 144.5 (C-8'), 141.9 (C-3a), 135.1 (C-4'), 134.4 (C-11'), 134.3 (C-5), 133.5 (C-6'), 129.17 (C-*m*), 128.8 (C-*p*), 128.1 (C-*o*), 126.5 (C-6), 122.8 (C-9'), 119.9 (C-4), 118.6 (C-1'), 115.8 (C-3'), 113.7 (C-5'), 109.7 (C-7), 64.0 (C-7'), 54.3 (C-10'), 21.5 (CH₃) ppm.

IR *v*max (KBr):

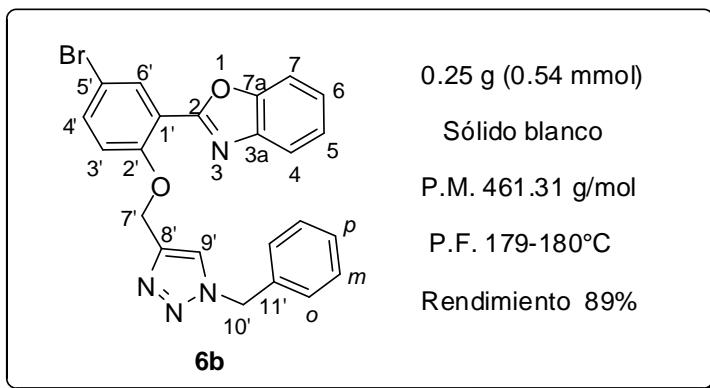
3440, 2345, 1592 (C=N), 1594 (C=C), 1033 (C-O-C), 2919 (C-H), 757 (C-Br) cm⁻¹.

Análisis elemental C₂₄H₁₉BrN₄O₂:

Teórico: C, 60.64; H, 4.04; N, 11.79 %

Encontrado: C, 60.66; H, 3.64; N, 11.46 %

Obtención de 2-(2'-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-5'-bromofenil)benzoxazol (6b).



De acuerdo a la metodología general para preparar los 1,2,3-triazoles se hizo reaccionar 0.09 g (0.66 mmol) de bencilazida, 2 mL de *i*-PrOH, 2 mL de H₂O, 0.20 g (0.61 mmol) de **5b** en presencia de 2.2 mL (15.79 mmol) de Et₃N, y (5 % mol) de catalizador de Cu(I) (Cu₂O/C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

8.18 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-6'), 7.70 (s, 1H, H-9'), 7.56 (ddd, 1H, *J* = 7.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, *J* = 0.6 Hz, H-4), 7.48 (dd, 1H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, H-4'), 7.27 (m, 6H, 2H-*m*, H-*p*, 2H-*o*, H-7), 7.22-7.19 (m, 2H, H-6, H-5), 7.03 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-3'), 5.46 (s, 2H, H-10'), 5.30 (s, 2H, H-7') ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ

160.0 (C-2), 156.0 (C-2'), 150.3 (C-7a), 144.5 (C-8'), 141.7 (C-3a), 135.3 (C-4'), 134.4 (C-11'), 133.6 (C-6'), 129.2 (C-*o*), 128.9 (C-*p*), 128.2 (C-*m*), 125.4 (C-5), 124.5 (C-6), 122.9 (C-9'), 120.1 (C-4), 118.5 (C-1'), 116.0 (C-3'), 113.8 (C-5'), 110.4 (C-7), 64.0 (C-7'), 54.3 (C-10') ppm.

IR ν_{max} (KBr):

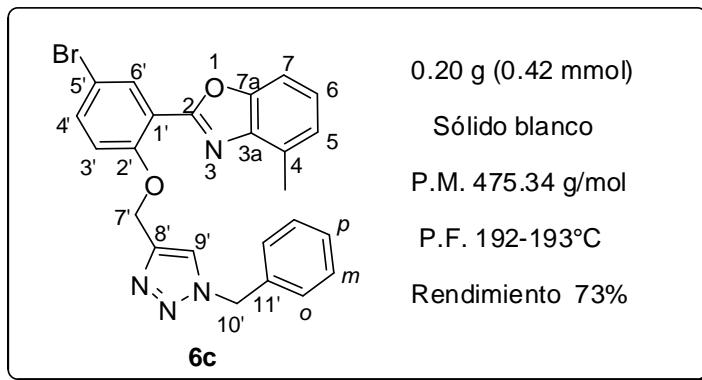
3440, 2341, 1541 (C=N), 1613 (C=C), 1033 (C-O-C), 2926 (C-H), 739 (C-Br) cm⁻¹.

Análisis elemental C₂₃H₁₇BrN₄O₂:

Teórico: C, 59.88; H, 3.71; N, 12.15 %

Encontrado: C, 59.86; H, 3.78; N, 11.84 %

Obtención de 2-(2'-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-5'-bromofenil)-4-metilbenzoxazol (6c).



De acuerdo a la metodología general para preparar los 1,2,3-triazoles se hizo reaccionar 0.08 g (0.58 mmol) de bencilazida, 2 mL de *i*-PrOH, 2 mL de H₂O, 0.20 g (0.58 mmol) de **5c**, en presencia de 2.2 mL (15.79 mmol) de Et₃N y (5 % mol) de catalizador de Cu(I) (Cu₂O/C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

8.25 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, H6'), 7.83 (s, 1H, H-9'), 7.55 (dd, 1H, *J* = 9.2 Hz, *J* = 2.8 Hz, H-4'), 7.35-7.34 (m, 3H, H-7, 2H-*m*), 7.24-7.19 (m, 4H, 2H-*o*, H-*p*, H-6), 7.12 (dd, 1H, *J* = 6.4 Hz, *J* = 0.8 Hz, H-5), 7.06 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-3'), 5.46 (s, 2H, H-10'), 5.29 (s, 2H, H-7'), 2.41 (s, 3H, CH₃) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ

159.2 (C-2), 155.9 (C-2'), 150.1 (C-7a), 144.7 (C-8'), 141.1 (C-3a), 135.2 (C-4'), 134.5 (C-11'), 133.7 (C-6'), 130.5 (C-4), 129.2 (C-*o*), 128.8 (C-*p*), 128.0 (C-*m*), 125.1 (C-6), 125.0 (C-5), 122.8 (C-9'), 118.7 (C-1'), 115.7 (C-3'), 113.8 (C-5'), 107.8 (C-7), 64.1 (C-7'), 54.3 (C-10'), 16.6 (CH₃) ppm.

IR ν_{max} (KBr):

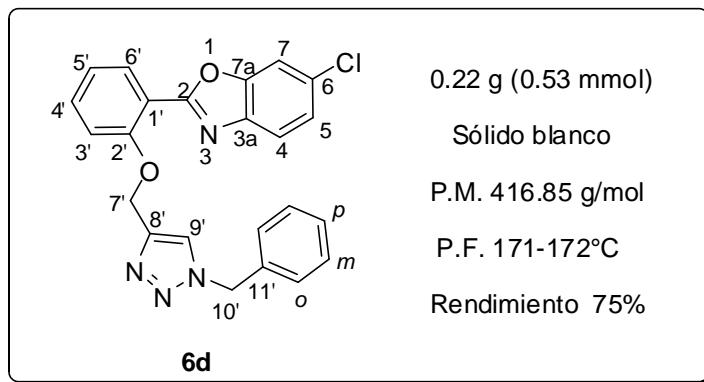
3484, 2366, 1497 (C=N), 1609 (C=C), 1040 (C-O-C), 2922 (C-H), 756 (C-Br) cm⁻¹.

Análisis elemental C₂₄H₁₉BrN₄O₂:

Teórico: C, 60.64; H, 4.03; N, 11.79 %

Encontrado: C, 60.35; H, 3.96; N, 12.11%

Obtención de 2-(2'-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-6-clorobenzoxazol (6d).



De acuerdo a la metodología general para preparar los 1,2,3-triazoles se hizo reaccionar 0.10 g (0.73 mmol) de bencilazida, 2 mL de *i*-PrOH, 2 mL de H₂O, 0.20 g (0.71 mmol) de **5d**, en presencia de 2.2 mL (15.79 mmol) de Et₃N y (5 % mol) de catalizador de Cu(I) (Cu₂O/C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

8.07 (dd, 1H, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.7 Hz, H-6'), 7.74 (s, 1H, H-9'), 7.47 (ddd, 1H, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.7 Hz, H-4'), 7.47 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-5), 7.39 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-7), 7.38-7.36 (m, 3H, H-*p*, 2H-*o*), 7.29-7.26. (m, 3H, H-4, 2H-*m*), 7.17 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 0.7 Hz, H-3'), 7.09 (td, 1H, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.0 Hz, H-5'), 5.53 (s, 2H, H-10'), 5.37 (s, 2H, H-7') ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ

162.2 (C-2), 157.0 (C-2'), 150.5 (C-7a), 144.9 (C-8'), 140.7 (C-3a), 134.4 (C-11'), 133.2 (C-4'), 131.3 (C-6'), 130.5 (C-6), 129.2 (C-*m*), 128.9 (C-*p*), 128.2 (C-*o*), 125.0 (C-4), 122.7 (C-9'), 121.5 (C-5'), 120.4 (C-5), 116.2 (C-1'), 113.9 (C-3'), 110.9 (C-7), 63.8 (C-7'), 54.3 (C-10') ppm.

IR ν_{max} (KBr):

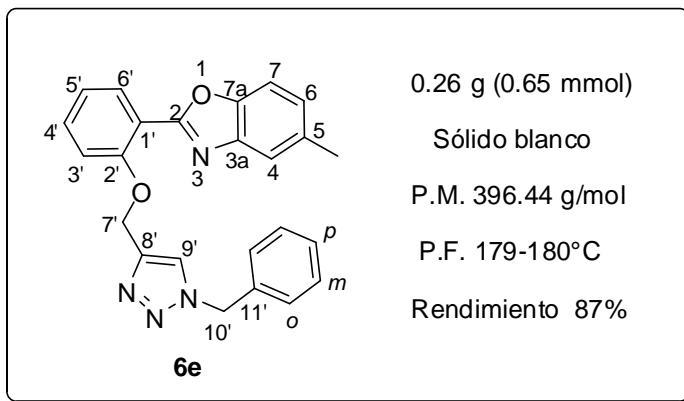
3453, 2346, 1452 (C=N), 1598 (C=C), 133.2 (C-O-C), 2920 (C-H), 763 (C-Cl) cm⁻¹.

Análisis elemental C₂₃H₁₇ClN₄O₂:

Teórico C, 66.27; H, 4.11; N, 13.44 %

Encontrado: C, 66.25; H, 4.02; N, 13.47 %

Obtención de 2-(2'-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5-metilbenzoxazol (6e).



De acuerdo a la metodología general para preparar los 1,2,3-triazoles se hizo reaccionar 0.10 g (0.73 mmol) de bencilazida, 2 mL de *i*-PrOH, 2 mL de H₂O, 0.20 g (0.76 mmol) de **5e**, en presencia de 2.2 mL (15.79 mmol) de Et₃N y (5% mol) de catalizador de Cu(I) (Cu₂O/C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

8.04 (dd, 1H, *J* = 7.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, H-6'), 7.74 (s, 1H, H-9'), 7.40 (ddd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, H-4'), 7.34 (m, 1H, H-4), 7.31-7.28 (m, 3H, 2H-*o*, H-*p*), 7.22-7.20 (m, 2H, 2H-*m*), 7.14 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-6), 7.10 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-7), 7.05-7.02 (m, 2H, H3', H-5'), 5.46 (s, 2H, H-10'), 5.32 (s, 2H, H-7'), 2.41 (s, 3H, CH₃) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ

161.6 (C-2), 156.9 (C-2'), 148.6 (C-7a), 145.2 (C-8'), 142.2 (C-3a), 134.6 (C-11'), 134.0 (C-5), 132.7 (C-4'), 131.2 (C-6'), 129.2 (C-*o*), 128.8 (C-*p*), 128.1 (C-*m*), 126.1 (C-7), 122.8 (C-9'), 121.5 (C-5'), 119.8 (C-6), 116.9 (C-1'), 114.0 (C-3'), 109.7 (C-4), 63.9 (C-7'), 54.3 (C-10'), 21.5 (CH₃) ppm.

IR ν_{max} (KBr):

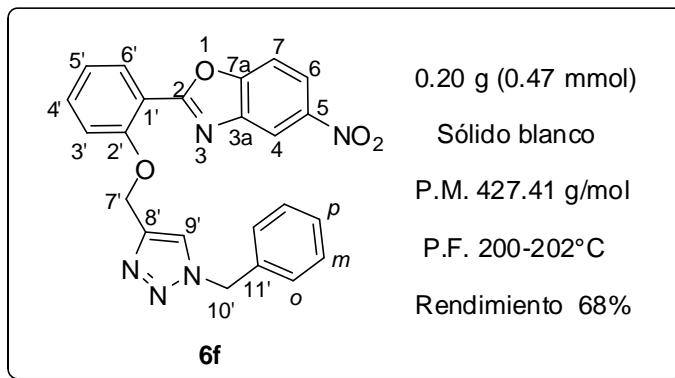
3412, 2346, 1585 (C=N), 1603 (C=C), 1033 (O-C=N), 2918 (C-H) cm⁻¹.

Análisis elemental C₂₄H₂₀N₄O₂:

Teórico: C, 72.71; H, 5.08; N, 14.13 %

Encontrado: C, 72.43; H, 5.09; N, 14.16 %

Obtención de 2-(2'-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5-nitrobenzoxazol (6f).



De acuerdo a la metodología general para preparar los 1,2,3-triazoles se hizo reaccionar 0.09 g (0.68 mmol) de bencilazida, 2 mL de *i*-PrOH, 2 mL de H₂O, 0.20 g (0.68 mmol) de **5f**, en presencia de 2.2 mL (15.79 mmol) de Et₃N y (5% mol) de catalizador de Cu(I) (Cu₂O/C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

8.43 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H-4), 8.19 (dd, 1H, *J* = 9.2 Hz, *J* = 2.0 Hz, H-6), 8.08 (dd, 1H, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.2 Hz, H-6'), 7.73 (s, 1H, H-9'), 7.49 (td, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, H-4'), 7.38-7.32 (m, 4H, H-7, H-*p*, 2H-*o*), 7.26-7.24 (m, 2H, 2H-*m*), 7.17 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-3'), 7.08 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H-5'), 5.50 (s, 2H, H-10'), 5.34 (s, 2H, H-7') ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ

164.4 (C-2), 157.4 (C-2'), 153.8 (C7a), 145.2 (C-5), 144.8 (C-8'), 142.5 (C-3a), 134.4 (C-11'), 134.0 (C-4'), 131.4 (C-6'), 129.3 (C-*m*), 129.0 (C-*p*), 128.2 (C-*o*), 122.7 (C-9'), 121.6 (C-5'), 121.0 (C-6), 116.1 (C-4), 115.3 (C-1'), 113.9 (C-3'), 110.5 (C-7), 63.7 (C-7'), 54.4 (C-10') ppm.

IR ν_{max} (KBr):

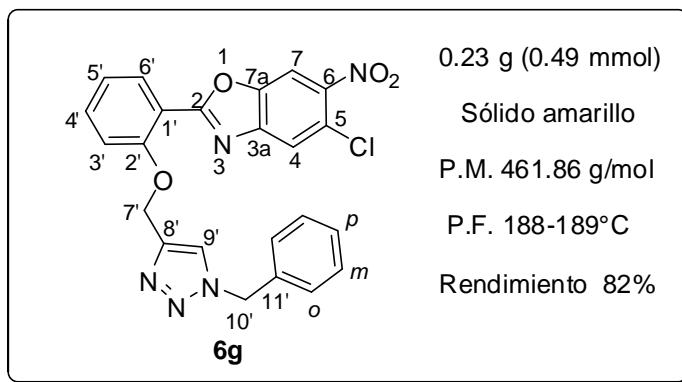
3401, 2845, 1526 (C=N), 1611 (C=C), 1023 (O-C=N), 2921 (C-H), 1348 (NO₂) cm⁻¹.

Análisis elemental C₂₃H₁₇N₅O₄:

Teórico: C, 64.63; H, 4.01; N, 16.39 %

Encontrado: C 64.33; H 4.02; N 16.74 %

Obtención de 2-(2'-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-5-cloro-6-nitrobenzoxazol (6g).



De acuerdo a la metodología general para preparar los 1,2,3-triazoles se hizo reaccionar 0.08 g (0.61 mmol) de bencilazida, 2 mL de *i*-PrOH, 2 mL de H₂O, 0.20 g (0.61 mmol) de **5g**, en presencia de 2.2 mL (15.79 mmol) de Et₃N y (5 % mol) de catalizador de Cu(I) (Cu₂O/C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

8.07 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, H-6'), 7.89 (s, 1H, H-7), 7.67 (s, 1H, H-9'), 7.60 (s, 1H, H-4), 7.50 (ddd, 1H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, H-4'), 7.34-7.31 (m, 3H, H-*m*, H-*p*), 7.23 (dd, 2H, *J* = 7.6 Hz, *J* = 2.8 Hz, 2H-*o*), 7.18 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H-3'), 7.07 (td, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.6 Hz, H-5'), 5.50 (s, 2H, H-10'), 5.33 (s, 2H, H-7') ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ

166.5 (C-2), 157.6 (C-2'), 147.7 (C-7a), 145.8 (C-3a), 144.4 (C-8' y C-6), 134.5 (C-4'), 134.3 (C-11'), 131.7 (C-6'), 129.3 (C-*m*), 129.1 (C-*p*), 128.2 (C-*o*), 123.4 (C-5), 122.6 (C-9'), 122.0 (C-4), 121.6 (C-5'), 114.9 (C-1'), 113.9 (C-3'), 108.4 (C-7), 63.6 (C-7'), 54.4 (C-10') ppm.

IR ν_{max} (KBr):

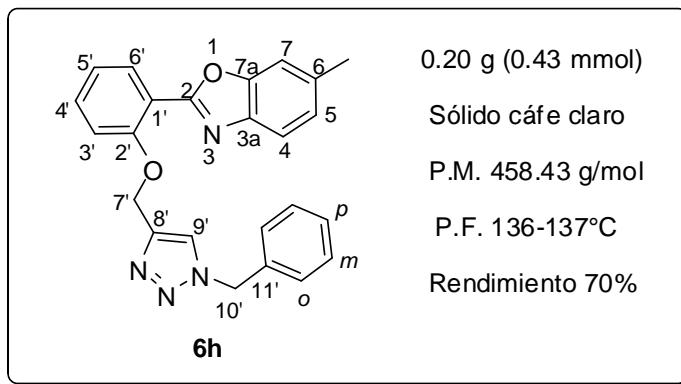
757.1 (C-Cl), 3450, 2338, 1539 (C=N), 1602 (C=C), 1019 (O-C=N), 2921 (C-H), 1325 (NO₂) cm⁻¹.

Análisis elemental C₂₃H₁₆ClN₅O₄:

Teórico: C, 59.81; H, 3.49; N, 15.16 %

Encontrado: C, 59.58; H, 3.29; N, 14.78 %

Obtención de 2-(2'-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)fenil)-6-metilbenzoxazol (6h).



De acuerdo a la metodología general para preparar los 1,2,3-triazoles se hizo reaccionar 0.08 g (0.61 mmol) de bencilazida, 2 mL de *i*-PrOH, 2 mL de H₂O, 0.20 g (0.61 mmol) de **5h**, en presencia de 2.2 mL (15.79 mmol) de Et₃N y (5 % mol) de catalizador de Cu(I) (Cu₂O/C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

8.03 (dd, 1H, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.7 Hz, H-6'), 7.75 (s, 1H, H-9'), 7.43-7.38 (m, 2H, H-4, H-4'), 7.30-7.28 (m, 3H, 2H-*m*, H-*p*), 7.21-7.18 (m, 3H, 2H-*o*, H-7), 7.11 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-3'), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, H-5), 7.03 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-5'), 5.46 (s, 2H, H-10'), 5.33 (s, 2H, H-7'), 2.42 (s, 3H, CH₃) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ

160.8 (C-2), 156.8 (C-2'), 150.6 (C-7a), 145.1 (C-8'), 139.8 (C-3a), 135.4 (C-6), 134.5 (C-11'), 132.6 (C-4'), 131.1 (C-6'), 129.1 (C-*m*), 128.8 (C-*p*), 128.1 (C-*o*), 125.5 (C-5), 122.9 (C-9'), 121.5 (C-5'), 119.3 (C-4), 116.9 (C-1'), 114.0 (C-3'), 110.5 (C-7), 64.0 (C-7'), 54.3 (C-10'), 21.8 (CH₃) ppm.

IR ν_{max} (KBr):

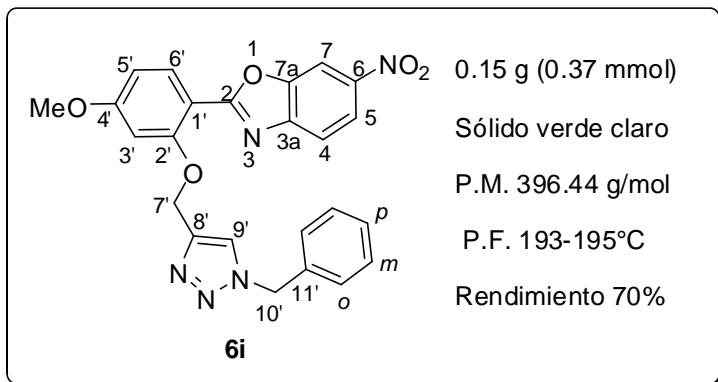
3494, 2373, 1638 (C=N), 1641 (C=C), 1034 (O-C=N), 2909 (C-H) cm⁻¹.

Análisis elemental C₂₄H₂₀N₄O₂:

Teórico: C, 72.71; H, 5.08; N, 14.13 %

Encontrado: C, 72.54; H, 5.47; N, 14.26 %

Obtención de 2-(2'-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-3'-metoxifenil)-6-nitrobenzoxazol (5i).



De acuerdo a la metodología general para preparar los 1,2,3-triazoles se hizo reaccionar 0.08 g (0.61 mmol) de bencilazida, 2 mL de *i*-PrOH, 2 mL de H₂O, 0.20 g (0.61 mmol) de **5i**, en presencia de 2.2 mL (15.79 mmol) de Et₃N y (5 % mol) de catalizador de Cu(I) (Cu₂O/C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

8.10 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-7), 8.01 (dd, 1H, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.1 Hz, H-5), 7.89 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H-6'), 7.68 (s, 1H, H-9'), 7.37 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H-4), 7.16-7.13 (m, 3H, 2H-*m*, H-*p*), 7.10-7.07 (m, 2H, 2H-*o*), 6.57 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H-3'), 6.44 (dd, 1H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.2 Hz, H-5'), 5.36 (s, 2H, H-10'), 5.16 (s, 2H, H-7'), 3.67 (s, 3H, OCH₃) ppm.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ

166.2 (C-2), 164.4 (C-4'), 159.0 (C-2'), 149.0 (C-7a), 147.5 (C-3a), 144.2 (C-6), 144.0 (C-8'), 134.5 (C-11'), 132.8 (C-6'), 129.0 (C-*m*), 128.6 (C-*p*), 127.9 (C-*o*), 123.1 (C-9'), 120.3 (C-5), 118.9 (C-4), 107.7 (C-1'), 107.0 (C-5'), 106.5 (C-7), 100.3 (C-3'), 63.3 (C-7'), 55.6 (OCH₃), 54.0 (C-10') ppm.

IR ν_{max} (KBr):

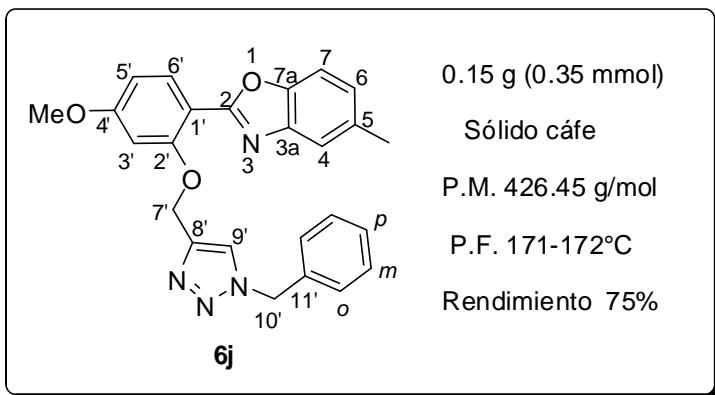
3458, 2349, 1609 (C=N), 1625 (C=C), 1011 (O-C=N), 2930 (C-H), 1345 (NO₂) cm⁻¹.

Análisis elemental C₂₄H₁₉N₅O₅:

Teórico: C, 63.03; H, 4.19; N, 15.31 %

Encontrado: C, 62.81; H, 4.02; N, 15.56 %

Obtención de 2-(2'-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-3'-metoxifenil)-5-metilbenzoxazol (5i).



De acuerdo a la metodología general para preparar los 1,2,3-triazoles se hizo reaccionar 0.09 g (0.69 mmol) de bencilazida, 2 mL de *i*-PrOH, 2 mL de H₂O, 0.20 g (0.69 mmol) de **5j**, en presencia de 2.2 mL (15.79 mmol) de Et₃N y (5% mol) de catalizador de Cu(I) (Cu₂O/C).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ

8.05 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H-6'), 7.84 (s, 1H, H-9'), 7.38-7.35 (m, 4H, H-4, H-*p*, 2H-*m*), 7.28 (m, 2H, 2H-*o*), 7.16 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H-7), 7.05 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, J = 1.2 Hz, H-6), 6.69 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-3'), 6.62 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, J = 2.4 Hz, H-5'), 5.53 (s, 2H, H-10'), 5.36 (s, 2H, H-7'), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.46 (s, 3H, CH₃) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ

163.3 (C-4'), 161.8 (C-2), 158.3 (C-2'), 148.3 (C-7a), 145.1 (C-8'), 142.3 (C-3a), 134.5 (C-11'), 133.8 (C-5), 132.3 (C-6'), 129.2 (C-*m*), 128.8 (C-*p*), 128.2 (C-*o*), 125.5 (C-6), 122.8 (C-9'), 119.5 (C-4), 109.6 (C1'), 109.4 (C-7), 106.7 (C-5'), 100.5 (C-3'), 63.9 (C-7'), 55.9 (OCH₃), 54.3 (C-10'), 21.5 (CH₃) ppm.

IR ν_{max} (KBr):

3447, 2345, 1578 (C=N), 1621 (C=C), 1019 (O-C=N), 2917 (C-H) cm^{-1} .

Análisis elemental C₂₅H₂₂N₄O₃:

Teórico: C. 70.41; H. 5.20; N. 13.14 %

Encontrado: C. 70.21: H. 5.26: N. 12.64 %

8. BIBLIOGRAFÍA

- ^{1a} León-Cedoño, F. *Educación Química*, **2009**, 20 (4), 441-446.
- ^{1b} Oro, L. A. *An. Quím.*, **2011**, 107 (1), 8-9.
- ² Díaz, D. D.; Finn, M. G.; Sharpless, B.; Fokin, V. V.; Hawker, C. J. *An. Quím.* **2008**, 104 (3), 173-180.
- ³ Castelaín, M.; Salavagione, H. J.; Martínez, G. *Rev. Iberoam. Polim.* **2011**, 12 (4), 239-254.
- ⁴ Bracca, A.B.; Panizzo, Z. E. A.; Labadie, G. R. Síntesis eficiente de 1,2,3 triazolooxazinas y triazolooxazepinas con posible actividad biológica, Argentina.
- ⁵ López-Ruiz, H.; Briseño-Ortega, H.; Rojas-Lima, S.; Santillan, R.; Farfán, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4308-4312.
- ⁶ Carballido, R. R. Síntesis asistida por microondas de compuestos de interés biológico e industrial: haloarenos, fulvenos, tricloropirrolidinas, azoles y flavonoides. Modelado de espectros de absorción electrónica de flavonoides. Facultad de Química. Universidad de Santiago de Compostela, pág.147.
- ⁷ Dunwell, D. W.; Evans, D. *J. Med. Chem.* **1977**, 20 (6).
- ⁸ Kusumi, T.; Ooi, T.; Walchli, M. R.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2954-2958.
- ⁹ Easmon, J.; Prüstinger, G.; Thies, K. S.; Heinisch, G.; Hofmann, J. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6343-6350.
- ¹⁰ Cruz-Cruz, E.M.; Aguilar-Castro, L. M.; Tapia-Benavides, A. R. *Revista Cubana de Química*, **2003**, 15, 89-97.
- ¹¹ Chen, F.; Shen, C.; Yang, D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2128-2131.
- ¹² Kumar, A.; Maurya R. A.; Ahmad P. *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 198-201.
- ¹³ De Luca, M. R.; Kerwin, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 199-202.
- ¹⁴ Evans, D. A.; Sacks, C. E.; Kleschick, W. A.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6789-6791.
- ¹⁵ Mangion, I. K.; Sherry, B. D.; Yin, J.; Fleitz, F. J. *Organic Lett.* **2012**, 14 (13), 3458-3461.
- ¹⁶ Priscila Franken Dick. Preparación de marcadores moleculares fluorescentes para bicapas lipídicas. Universidad del Sur de Rio Grande, Porto Alegre, **2010**.

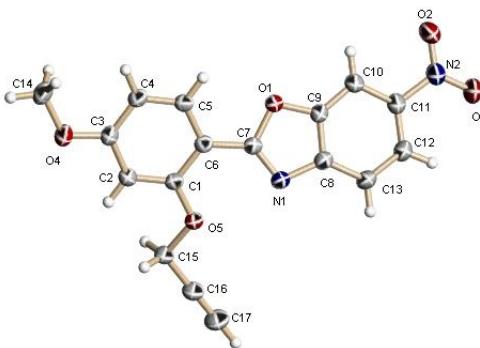
- ¹⁷ Puig-Basagoiti, F.; Qig, M.; Dong, H.; Zhang, B.; Zou, G.; Yuan, Z.; Shi, P. Y. *Antiviral Res.* **2009**, 83, 71-79.
- ¹⁸ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Folkin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596-2599.
- ¹⁹ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057-3064.
- ²⁰. Thompson, M. L. Antifúngicos, *Rev. Chil. Infectol.* **2002**, 19.
- ²¹. Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1802-1808.
- ²². Terashima, M.; Ishii, M. *Synthesis*, **1981**, 484-485
- ²³. Kawashita, Y.; Nakamichi, N.; Kawabata, H.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3713-3715.
- ²⁴. Pottorf, R. S.; Chadha, N. K.; Katkevics, M.; Ozola, V.; Suna, E.; Ghane, H.; Regberg, T.; Player, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 175-178.
- ²⁵. Sridhar, M.; Narsaiah, C.; Venkata, S. V.; Kondal, R. G.; Raveendra, J.; Kumar, R. M. K.; China, R. R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6103-6107.
- ²⁶. Lee, J. J.; Kim, J.; Jun, Y. M.; Lee, B. M.; Kim, B. H. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 8821-8831.
- ²⁷. Praveen, C.; Hemanth, K. K.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 2369-2374.
- ²⁸. Kidwai, M.; Bansal, V.; Saxena, A.; Aerry, S.; Mozumdar, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8049-8053.
- ²⁹. López-Ruiz, H.; Briseño-Ortega, H.; Rojas-Lima, S.; Santillan, R.; Farfán, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2633-2635.
- ³⁰. Viirre, R. D.; Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3452-3459.
- ³¹. Majumdar, K. C.; Ganai, S.; Kumar, N. R.; Ray, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1553-1557.
- ³². Tron, G. C.; Prali, T.; Billington, R.A.; Canonico, P.L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *Medical Research Reviews*, **2008**, 28, 278-308.
- ³³ Wade, L. G. Química Organica, Pearson, 5^a edición, 2004, Madrid, pág. 382-383.
- ³⁴. Odlo, K.; Hoydahl, E. A.; Hansen, T. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2097-2099.
- ³⁵. Sreedhar, B.; Reddy, S. P.; Kumar, S. N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3055-3058.
- ³⁶. De la Cerda-Pedro, J. E. Proyecto de tesis doctoral, UAEH.

- ^{37.} Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2358-2362.
- ^{38.} Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; H. H. ; Sun, Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.
- ^{39.} Kwok, A. W.; Fotsing, J. R.; Fraser, R. J.; Rodionov, V. O.; Fokin, V.V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4217-4219.
- ^{40.} Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev V. V.; Noddleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.
- ^{41.} Desiraju, G. R.; Steiner, T. The Weak Hydrogen bond in Structural Chemistry and Biology, 2006, Vol.9, IUCr Monographs on Crystallography. Oxford University.

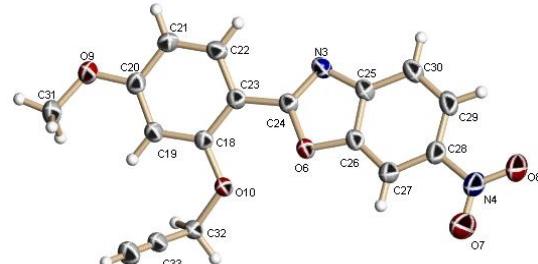
9. APÉNDICE

Tablas de rayos X

Dentro de este apéndice se observaran los datos cristalográficos, longitudes y ángulos de enlace para los compuestos **5i** y **6a**.



Molécula 1



Molécula 2

Tabla 7. Datos cristalográficos y refinamiento estructural para 2-(2'-(2''-propiniloxi)-4'-metoxifenil)-6-nitrobenzoxazol **5i**.

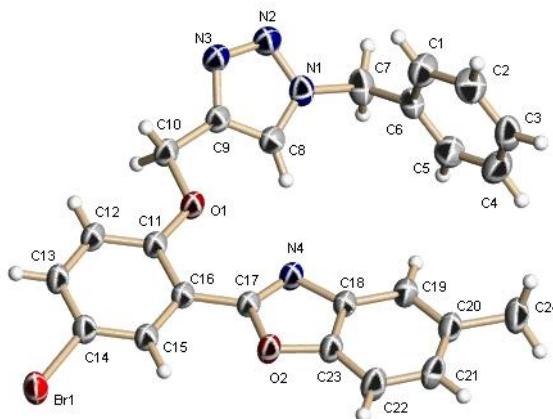
Formula empírica	C₁₇H₁₂N₂O₅		
Peso molecular	324.29		
Temperatura	293 (2) K		
Sistema cristalino	Monoclínico		
Grupo espacial	C2/c		
Tamaño del cristal	0.55 x 0.36 x 0.20 mm ³		
Dimensiones de la celda unitaria	a = 27.8288 (4) Å	α = 90.0	
	b = 15.6366 (2) Å	β = 99.8	
	c = 13.9242 (3) Å	γ = 90.0	
Volumen	5968.87 (19) Å ³		
Z	16		
Densidad (calculada)	1.443 mg/m ³		
Coeficiente de adsorción	0.912 mm ⁻¹		
F (000)	2688.0		
Θ Rango ()	6.44 - 134.14		
Intervalos de índice	-33 ≤ h ≤ 33, -18 ≤ k ≤ 18, -13 ≤ l ≤ 16		
Reflexiones colectadas	27559		
Reflexiones independientes [R _{int}]	5336 [0.0220]		
Datos/ restricciones/ parámetros	5336/ 0/ 435		
Bondad de ajuste	1.044		
Índices finales de R [I>2σ (I)]	R ₁ =0.0398	wR ₂ =0.1081	
Índices R (todos los datos)	R ₁ =0.0460	wR ₂ =0.1146	
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.21 y -0.18 eÅ ⁻³		

Tabla 8. Longitudes de enlace del compuesto **5i**.

Enlaces Molécula 1	Distancia de enlace (Å)	Enlaces Molécula 2	Distancia de enlace (Å)
O(1) - C(7)	1.3838(16)	O(6) – C(24)	1.3708(17)
O(1) – C(9)	1.3663(17)	O(6) – C(26)	1.3689(17)
O(2) – N(2)	1.214(2)	O(7) – N(4)	1.217(3)
O(3) – N(2)	1.207(2)	O(8) – N(4)	1.215(2)
O(4) – C(3)	1.3595(18)	O(9) – C(20)	1.3552(18)
O(4) – C(14)	1.424(2)	O(9) – C(31)	1.428(2)
O(5) – C(1)	1.3645(16)	O(10) – C(18)	1.3585(16)
O(5) – C(15)	1.4293(18)	O(10) – C(32)	1.4283(17)
N(1) – C(7)	1.2940(18)	N(3) – C(24)	1.2993(18)
N(1) – C(8)	1.391(2)	N(3) – C(25)	1.384(2)
N(2) – C(11)	1.460(2)	N(4) – C(28)	1.457(2)
C(1) – C(2)	1.383(2)	C(18) – C(19)	1.389(2)
C(1) – C(6)	1.4091(19)	C(18) – C(23)	1.4038(19)
C(2) – C(3)	1.390(2)	C(19) – C(20)	1.383(2)
C(3) – C(4)	1.384(2)	C(20) – C(21)	1.394(2)
C(4) – C(5)	1.372(2)	C(21) – C(22)	1.369(2)
C(5) – C(6)	1.3940(19)	C(22) – C(23)	1.396(2)
C(6) – C(7)	1.452(2)	C(23) – C(24)	1.4533(19)
C(8) – C(9)	1.383(2)	C(25) – C(26)	1.386(2)
C(8) – C(13)	1.391(2)	C(25) – C(30)	1.399(2)
C(9) – C(10)	1.367(2)	C(26) – C(27)	1.367(2)
C(10) – C(11)	1.384(2)	C(27) – C(28)	1.381(2)
C(11) – C(12)	1.392(2)	C(28) – C(29)	1.389(3)
C(12) – C(13)	1.375(2)	C(29) – C(30)	1.372(3)
C(15) – C(16)	1.458(2)	C(32) – C(33)	1.460(2)
C(16) – C(17)	1.171(3)	C(33) – C(34)	1.167(3)

Tabla 9. Ángulos de enlace del compuesto 5i.

Ángulos de enlace (°)	Molécula 1	Ángulos de enlace (°)	Molécula 2
C(9)-O(1)-C(7)	104.37(11)	C(26)-O(6)-C(24)	104.20(11)
C(3)-O(4)-C(14)	117.66(13)	C(20)-O(9)-C(31)	118.54(13)
C(1)-O(5)-C(15)	117.13(11)	C(18)-O(10)-C(32)	118.63(11)
C(7)-N(1)-C(8)	104.84(12)	C(24)-N(3)-C(25)	104.54(12)
O(2)-N(2)-C(11)	118.05(15)	O(7)-N(4)-C(28)	118.84(17)
O(3)-N(2)-O(2)	122.73(17)	O(8)-N(4)-O(7)	122.66(19)
O(3)-N(2)-C(11)	119.22(17)	O(8)-N(4)-C(28)	118.5(2)
O(5)-C(1)-C(2)	123.29(12)	O(10)-C(18)-C(19)	122.68(12)
O(5)-C(1)-C(6)	116.61(12)	O(10)-C(18)-C(23)	116.88(12)
C(2)-C(1)-C(6)	120.10(12)	C(19)-C(18)-C(23)	120.43(13)
C(1)-C(2)-C(3)	120.41(13)	C(20)-C(19)-C(18)	120.01(13)
O(4)-C(3)-C(2)	115.19(13)	O(9)-C(20)-C(19)	123.58(14)
O(4)-C(3)-C(4)	124.41(13)	O(9)-C(20)-C(21)	116.04(13)
C(4)-C(3)-C(2)	120.40(14)	C(19)-C(20)-C(21)	120.39(14)
C(5)-C(4)-C(3)	118.70(13)	C(22)-C(21)-C(20)	119.11(13)
C(4)-C(5)-C(6)	122.85(13)	C(21)-C(22)-C(23)	122.21(14)
C(1)-C(6)-C(7)	123.62(12)	C(18)-C(23)-C(24)	124.54(12)
C(5)-C(6)-C(1)	117.51(13)	C(22)-C(23)-C(18)	117.82(13)
C(5)-C(6)-C(7)	118.87(12)	C(22)-C(23)-C(24)	117.64(12)
O(1)-C(7)-C(6)	114.48(11)	O(6)-C(24)-C(23)	118.77(11)
N(1)-C(7)-O(1)	114.19(12)	N(3)-C(24)-O(6)	114.73(12)
N(1)-C(7)-C(6)	131.33(13)	N(3)-C(24)-C(23)	126.47(13)
N(1)-C(8)-C(13)	131.60(14)	N(3)-C(25)-C(26)	108.98(12)
C(9)-C(8)-N(1)	108.95(13)	N(3)-C(25)-C(30)	131.59(15)
C(9)-C(8)-C(13)	119.44(15)	C(26)-C(25)-C(30)	119.43(15)
O(1)-C(9)-C(8)	107.64(13)	O(6)-C(26)-C(25)	107.54(13)
O(1)-C(9)-C(10)	127.59(13)	C(27)-C(26)-O(6)	127.68(14)
C(10)-C(9)-C(8)	124.72(14)	C(27)-C(26)-C(25)	124.75(14)
C(9)-C(10)-C(11)	114.19(14)	C(26)-C(27)-C(28)	113.91(16)
C(10)-C(11)-N(2)	117.91(15)	C(27)-C(28)-N(4)	117.93(17)
C(10)-C(11)-C(12)	123.59(15)	C(27)-C(28)-C(29)	124.02(16)
C(12)-C(11)-N(2)	118.50(15)	C(29)-C(28)-N(4)	118.02(16)
C(13)-C(12)-C(11)	120.11(15)	C(30)-C(29)-C(28)	120.31(15)
C(12)-C(13)-C(8)	117.93(15)	C(29)-C(30)-C(25)	117.53(15)
O(5)-C(15)-C(16)	107.21(13)	O(10)-C(32)-C(33)	112.68(14)
C(17)-C(16)-C(15)	179.0(2)	C(34)-C(33)-C(32)	178.33(19)

Tabla 10. Datos cristalográficos y refinamiento estructural 2-(2'-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-5'-bromofenil)-5-metilbenzoxazol **6a**.

Formula empírica	$C_{24}H_{19}N_4O_2Br$
Peso molecular	475.34
Temperatura	293 (2) K
Sistema cristalino	Triclinico
Grupo espacial	P-1
Tamaño del cristal	$1.0 \times 0.8 \times 0.58 \text{ mm}^3$
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 4.9225 (2) \text{ \AA}$ $\alpha = 72.04$ $b = 12.5805 (5) \text{ \AA}$ $\beta = 89.59$ $c = 18.1872 (8) \text{ \AA}$ $\gamma = 78.82$
Volumen	$1049.45 (8) \text{ \AA}^3$
Z	2
Densidad (calculada)	1.504 mg/m^3
Coeficiente de adsorción	2.910 mm^{-1}
F (000)	484.0
Θ Rango (°)	7.54 - 134.14
Intervalos de índice	$-5 \leq h \leq 5, -15 \leq k \leq 15, -21 \leq l \leq 21$
Reflexiones colectadas	10370
Reflexiones independientes [R_{int}]	3655 [0.0294]
Datos/ restricciones/ parámetros	3655/ 0/ 281
Bondad de ajuste	1.034
Índices finales de R [$I > 2\sigma (I)$]	$R_1=0.0398$ $wR_2=0.1081$
Índices R (todos los datos)	$R_1=0.0437$ $wR_2=0.1138$
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.30 y -0.53 $e\text{\AA}^{-3}$

Tabla 11 Longitudes de enlace del compuesto **6a**.

Distancia de enlace (Å)	Distancia de enlace (Å)
Br1-C14	1.896(3)
C1-C2	1.387(4)
C1-C6	1.369(4)
C2-C3	1.369(5)
C3-C4	1.353(5)
C4-C5	1.379(5)
C5-C6	1.378(4)
C6-C7	1.502(4)
C7-N1	1.458(4)
C8-C9	1.350(3)
C8-N1	1.345(3)
C9-C10	1.482(4)
C9-N3	1.353(3)
C10-O1	1.429(3)
C11-C12	1.387(3)
C11-C16	1.407(3)
C11-O1	1.352(3)
C12-C13	1.375(4)
C13-C14	1.380(3)
C14-C15	1.377(3)
C15-C16	1.392(3)
C16-C17	1.462(3)
C17-N4	1.291(3)
C17-O2	1.373(3)
C18-C19	1.396(3)
C18-C23	1.367(4)
C18-N4	1.396(3)
C19-C20	1.384(4)
C20-C21	1.384(4)
C20-C24	1.518(4)
C21-C22	1.377(4)
C22-C23	1.376(4)
C23-O2	1.376(3)
N1-N2	1.340(3)
N2-N3	1.311(3)

Tabla 12. Ángulos de enlace del compuesto **6a**.

Ángulos de enlace (°)	Ángulos de enlace (°)	Ángulos de enlace (°)			
C6-C1-C2	120.7(3)	C13-C12-C11	120.6(2)	C19-C20-C24	120.3(3)
C3-C2-C1	119.7(3)	C12-C13-C14	119.6(2)	C21-C20-C24	120.0(3)
C4-C3-C2	120.2(3)	C13-C14-Br1	119.58(18)	C22-C21-C20	123.2(3)
C3-C4-C5	120.1(3)	C15-C14-Br1	119.71(19)	C23-C22-C21	115.4(3)
C6-C5-C4	120.8(3)	C15-C14-C13	120.7(2)	C18-C23-C22	123.8(3)
C1-C6-C5	118.5(3)	C14-C15-C16	120.5(2)	C18-C23-O2	107.8(2)
C1-C6-C7	121.6(3)	C11-C16-C17	122.5(2)	C22-C23-O2	128.4(3)
C5-C6-C7	119.9(3)	C15-C16-C11	118.5(2)	C8-N1-C7	129.1(2)
N1-C7-C6	113.0(2)	C15-C16-C17	118.9(2)	N2-N1-C7	120.5(2)
N1-C8-C9	105.3(2)	N4-C17-C16	130.8(2)	N2-N1-C8	110.3(2)
C8-C9-C10	129.9(2)	N4-C17-O2	114.4(2)	N3-N2-N1	107.0(2)
C8-C9-N3	108.4(2)	O2-C17-C16	114.8(2)	N2-N3-C9	109.0(2)
N3-C9-C10	121.8(2)	C19-C18-N4	131.4(3)	C17-N4-C18	104.7(2)
O1-C10-C9	105.12(18)	C23-C18-C19	119.7(2)	C11-O1-C10	118.21(18)
C12-C11-C16	119.9(2)	C23-C18-N4	108.9(2)	C17-O2-C23	104.13(19)
O1-C11-C12	123.7(2)	C20-C19-C18	118.2(3)		
O1-C11-C16	116.4(2)	C19-C20-C21	119.7(2)		