



---

---

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO**

**INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA**

**ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA**

**Síntesis y funcionalización de 2-arilbenzoxazoles con 1,2,3-triazoles  
vía reacción tipo click**

**TESIS**

**Que para obtener el título de:**

**LIC. EN QUÍMICA**

**Presenta:**

**Jovana Pérez Pérez**

**Asesores:**

**Dr. Heraclio López Ruiz**

**Dra. Susana Rojas Lima**

**Mineral de la Reforma, Hidalgo.**

**2014.**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA  
Licenciatura en Química

M. en A. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO,  
DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DE LA U.A.E.H.,  
Presente:

Por este medio le comunico que el Jurado asignado a la pasante de Licenciatura en Química, **Jovana Pérez Pérez** quien presenta el trabajo de titulación "**Síntesis y funcionalización de 2-arilbenzoxazoles con 1,2,3-triazoles vía reacción tipo click**" después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación firman de conformidad los integrantes del Jurado:

|                   |                                       |
|-------------------|---------------------------------------|
| PRESIDENTE:       | Dra. Noemi Andrade López              |
| PRIMER VOCAL:     | Dr. Heraclio López Ruiz               |
| SEGUNDO VOCAL:    | Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia   |
| TERCER VOCAL:     | Dra. Susana Rojas Lima                |
| SECRETARIO:       | Dr. José Guadalupe Alvarado Rodríguez |
| PRIMER SUPLENTE:  | Dra. Gloria Sánchez Cabrera           |
| SEGUNDO SUPLENTE: | Dra. Elena María Otazo Sánchez        |

Sin otro particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

ATENTAMENTE  
"Amor, Orden y Progreso"  
Mineral de la Reforma, Hidalgo a 9 de Diciembre de 2013.

M. en C. Araceli Sierra Zenteno.  
Coordinadora Adjunta de la Lic. en Química.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE HIDALGO



CENTRO DE INVESTIGACIONES

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería,  
Carretera Pachuca - Tulancingo Km. 4.5, Ciudad del Conocimiento,  
Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México, C.P. 42184  
Tel. +52 771 7172000 ext. 2218  
asierra@uah.edu.mx



## *Dedicatorías*

*A mis padres, María y Macario por el cariño y amor incondicional que me dan, por el apoyo brindado, por ser un ejemplo de fortaleza, porque me demostraron que si quieres algo lo puedes conseguir, este logro también es de ustedes.*

*A mis hermanos, Adriana, Eduardo, Clara, Imelda, Oscar y Humberto, por estar siempre a mi lado y por ser un gran ejemplo para mí.*

*A mis sobrinos Miguel, Macario, Eduardo y Ariadna, por todos los momentos de alegría que me dan.*

## **Agradecimientos**

A Dios, por todas las bendiciones recibidas y por permitirme culminar esta etapa de mi vida.

A mis padres y hermanos por el cariño y amor incondicional que me dan, por todo el apoyo brindado.

A Imelda, porque además de ser mi hermana, fuiste mi compañera y maestra en el laboratorio, por toda tu paciencia, porque gracias a tu apoyo estoy culminando esta etapa de mi vida.

Al Dr. Diego Martínez Otero, por ayudarme a la obtención de las estructuras cristalinas de los compuestos mediante difracción de rayos X de monocristal y por su valiosa ayuda en la corrección de las tesis.

A la Dra. Yolanda Marmolejo Santillán, por el apoyo brindado para la obtención de los espectros de infrarrojo y Raman.

A la Dra. Susana Rojas Lima y al Dr. Heraclio López Ruiz, por abrirme las puertas del laboratorio y por todo el apoyo brindado para la realización de este trabajo.

A mis sinodales, Dra. Noemí Andrade López, Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia, Dr. Guadalupe Alvarado Rodríguez, Dra. Elena María Otazo Sánchez y Dra. Gloria Sánchez Cabrera por sus valiosos comentarios y correcciones.

A mis compañeros de laboratorio, Mayra, Yoarhy, Lizbeth, Brianda, Jennifer, Emilio, Horacio, Alejandro y César, por todos los momentos que pasamos juntos.

A mis amigos. A Cristina, por ser mi amiga y mi confidente, por escucharme y apoyarme, por todas tus palabras de aliento que me dieron la fortaleza para salir adelante. A Reina, por todo el apoyo brindado. A David y a Gabriela porque a pesar de la distancia nunca han dejado de estar a mi lado.

A mis amigos de la licenciatura Daniel, Jesús, David, Viridiana y Yazmín, por los momentos que pasé con cada uno de ustedes y por todo el apoyo que me brindaron.

El presente trabajo se realizó bajo la dirección del Dr. Heraclio López Ruiz y de la Dra. Susana Rojas Lima en el laboratorio 7 del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, con el financiamiento del proyecto de investigación CONACYT “Diseño y síntesis de moléculas orgánicas con potencial actividad en reacciones organocatalíticas asimétricas” clave CB-2012-01/182415. Así mismo, con el apoyo económico de una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) como asistente de proyecto nivel I, para estudiantes de licenciatura con No. de becario 19863.

Este trabajo ha sido presentado en la 9ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica del 26 al 29 de abril del 2013 en Boca del Río, Veracruz.  
*“Funcionalización de 2-arilbenzoxazoles con 1,2,3-triazoles vía reacción de tipo click”.*

Este trabajo generó la siguiente publicación:

*A Cu(I) catalyzed mild and general synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles from terminal acetylenes and in situ generated alkyl azides.*

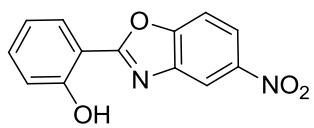
José Emilio de la Cerda-Pedro, Yoarhy Alejandro Amador-Sánchez, Mayra Cortés-Hernández, Jovana Pérez-Pérez, Susana Rojas-Lima, Heraclio López-Ruiz, *Heterocycles*, Vol. 89, No. 1, 2014.

## Lista de símbolos, abreviaturas y acrónimos.

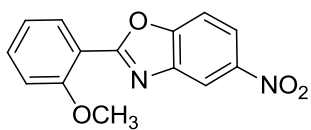
|   |  |
|---|--|
| <b>RMN</b>                                      | Resonancia magnética nuclear   |
| <b><math>\delta</math></b>                      | Desplazamiento químico   |
| <b><math>^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}</math></b> | Espectro de carbono trece desacoplado de protón  |
| <b><math>^1\text{H}</math></b>                  | Espectro de protón   |
| <b>COSY</b>                                     | Espectroscopía de correlación homonuclear (del inglés Correlation Spectroscopy)                    |
| <b>HSQC</b>                                     | Coherencia heteronuclear cuántica simple (del inglés Heteronuclear Single Quantum Coherence)       |
| <b>HMBC</b>                                     | Correlación heteronuclear a múltiples enlaces (del inglés Heteronuclear Multiple-Bond Correlation) |
| <b><i>J</i></b>                                 | Constante de acoplamiento  |
| <b>ppm</b>                                      | Partes por millón  |
| <b>IR</b>                                       | Infrarrojo   |
| <b>ORTEP</b>                                    | Gráfico Oak Ridge de elipsoides térmicas (del inglés Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot)             |
| <b>DMF</b>                                      | Dimetilformamida   |
| <b>DIPEA</b>                                    | Diisopropiletilamina   |
| <b><i>i</i>-Pr-</b>                             | Isopropilo   |
| <b>Ph</b>                                       | Fenilo   |
| <b>Me</b>                                       | Metilo   |
| <b>Et</b>                                       | Etilo  |
| <b>R</b>  | Grupo alquilo  |
| <b>PSI</b>                                      | Libra-fuerza por pulgada cuadrada, (del inglés pounds per square inch)                             |
| <b>p.f.</b>                                     | Punto de fusión  |
| <b>d</b>  | Doble  |
| <b>t</b>  | Triple   |
| <b>dd</b>                                       | Doble de doble   |
| <b>ddd</b>                                      | Doble de doble de doble  |

|                          |                      |
|--------------------------|----------------------|
| <b>PM</b>                | Peso molecular       |
| <b><math>\rho</math></b> | Densidad             |
| <b>t. a.</b>             | Temperatura ambiente |
| <b>Hz</b>                | Hertz                |
| <b>MHz</b>               | Megahertz            |
| <b><math>\nu</math></b>  | Frecuencia           |
| <b>DMSO</b>              | Dimetilsulfóxido     |
| <b>Bz</b>                | Benzoílo             |
| <b><i>t</i>-Bu</b>       | <i>terc</i> -butilo  |

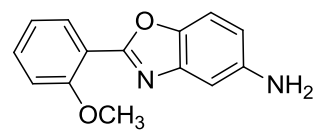
## COMPUESTOS SINTETIZADOS



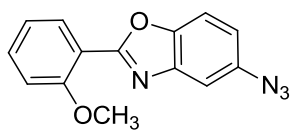
**3**



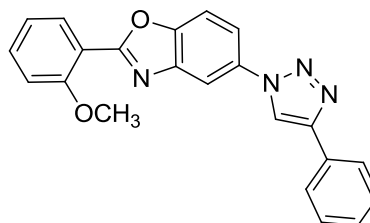
**4**



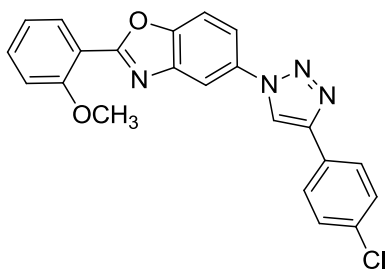
**5**



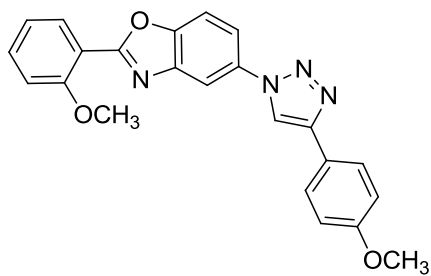
**6**



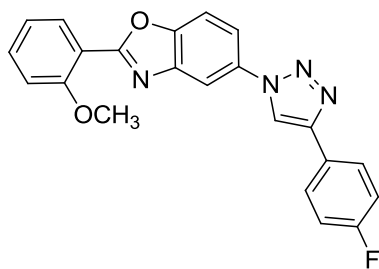
**8a**



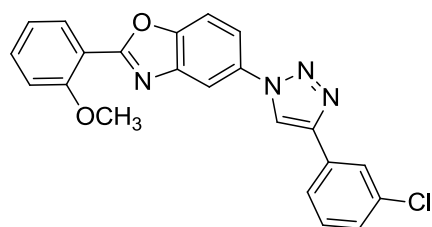
**8b**



**8c**



**8d**



**8e**

## Índice

|   |    |
|---|----|
| 1. Introducción.....  | 1  |
| 1.1 Benzoxazoles .....  | 1  |
| 1.2 Arilazidas .....  | 2  |
| 1.3 Química “click” .....   | 3  |
| 1.4 1,2,3-triazoles .....   | 5  |
| 2. Antecedentes .....   | 7  |
| 3. Objetivos .....  | 15 |
| 3.1 Objetivo general.....   | 15 |
| 3.2 Objetivos específicos .....   | 15 |
| 4. Resultados y discusión.....  | 17 |
| 4.1 Síntesis y funcionalización de 2-arilbenzoxazoles .....                                     | 17 |
| 4.1.1 Obtención de 2-(2-hidroxifenil)-5-nitrobenzoxazol ( <b>3</b> ). .....                     | 17 |
| 4.1.2 Obtención de 2-(2-metoxifenil)-5-nitrobenzoxazol ( <b>4</b> ). .....                      | 18 |
| 4.1.3 Obtención de 5-amino-2-(2-metoxifenil)benzoxazol ( <b>5</b> ). .....                      | 19 |
| 4.1.4 Obtención de 5-azido-2-(2-metoxifenil)benzoxazol ( <b>6</b> ).....                        | 20 |
| 4.1.5 Síntesis de 2-(2-metoxifenil)-5-(4-(aril)-1,2,3-triazol)benzoxazoles ( <b>8a-e</b> )..... | 21 |
| 4.2 Mecanismo de reacción propuesto .....   | 23 |
| 4.3 Caracterización espectroscópica por RMN de los compuestos sintetizados. ....                | 25 |
| 4.3.1 2-(2-metoxifenil)-5-nitrobenzoxazol ( <b>4</b> ). .....                                   | 25 |
| 4.3.2 5-amino-2-(2-metoxifenil)benzoxazol ( <b>5</b> ). .....                                   | 33 |
| 4.3.3 5-azido-2-(2-metoxifenil)benzoxazol ( <b>6</b> ).....                                     | 36 |
| 4.3.4 5-(4-fenil)-2-(2-metoxifenil)-1,2,3-triazol)benzoxazol ( <b>8a</b> ).....                 | 39 |
| 4.3.5 5-(4-(4-clorofenil)-1,2,3-triazol)-2-(2-metoxifenil)benzoxazol ( <b>8b</b> ). ...         | 47 |
| 4.3.6 2-(2-metoxifenil)-5-(4-(4-metoxifenil)-1,2,3-triazol)benzoxazol ( <b>8c</b> ). 51         |    |
| 4.3.7 5-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3-triazol)-2-(2-metoxifenil)benzoxazol ( <b>8d</b> ). ...        | 55 |
| 4.3.8 5-(4-(3-clorofenil)-1,2,3-triazol)-(2-metoxifenil)benzoxazol ( <b>8e</b> ). .....         | 59 |
| 4.4 Efecto de los sustituyentes en RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .....                  | 67 |

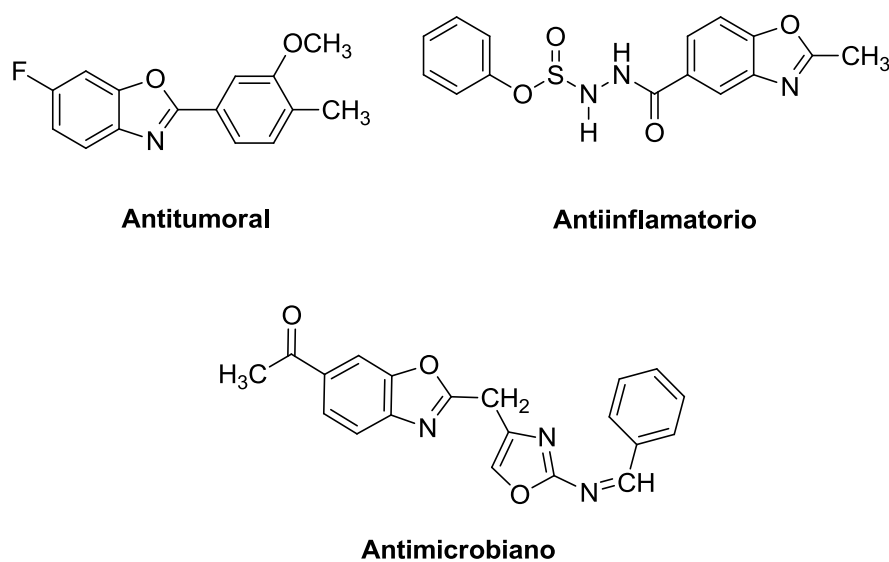
|   |     |
|---|-----|
| 4.5 Difracción de rayos X.....  | 73  |
| 5. Conclusiones.....  | 82  |
| 6. Parte Experimental.....  | 84  |
| 6.1 Preparación de 2-(2-metoxifenil)-5-nitro-benzoxazol ( <b>4</b> ). ....                                | 85  |
| 6.2 Preparación del 5-amino-2-(2-metoxifenil)benzoxazol ( <b>5</b> ). ....                                | 87  |
| 6.3 Preparación de 5-azido-2-(2-metoxifenil)benzoxazol ( <b>6</b> ). ....                                 | 88  |
| 6.4 Procedimiento general para la síntesis de 1,2,3-triazoles .....                                       | 89  |
| 6.4.1 Preparación de 5-(4-(fenil)-1,2,3-triazol)-2-(2-metoxifenil)benzoxazol ( <b>8a</b> ).....           | 90  |
| 6.4.2 Preparación de 5-(4-(4-clorofenil) 1,2,3-triazol)- 2-(2-metoxifenil)benzoxazol ( <b>8b</b> ).....   | 91  |
| 6.4.3 Preparación de 2-(2-metoxifenil)-5-(4-(4-metoxifenil), 1,2,3-triazol)benzoxazol ( <b>8c</b> ). .... | 92  |
| 6.4.4 Preparación de 5-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3-triazol)-2-(2-metoxifenil)benzoxazol ( <b>8d</b> ).....   | 93  |
| 6.4.5 Preparación de 5-(4-(3-clorofenil)-1,2,3-triazol)-2-(2-metoxifenil)benzoxazol ( <b>8e</b> ).....    | 94  |
| 7. Referencias .....  | 95  |
| 8. Anexos.....  | 98  |
| 8.1 Anexo 1. Espectros de IR y Raman .....  | 98  |
| 8.2 Anexo 2. Tablas de difracción de rayos X de monocristal .....   | 103 |

# 1.Introducción

## 1.1 Benzoxazoles

La química heterocíclica es una rama de la química orgánica de gran importancia e interés debido a que los compuestos heterocíclicos se encuentran distribuidos ampliamente en la naturaleza y desempeñan un papel importante en varios procesos bioquímicos.<sup>1,2</sup>

Los 2-arilbenzoxazoles, han mostrado un rango amplio de aplicaciones farmacéuticas como agentes antitumorales, antiinflamatorios, antimicrobianos, entre otros; algunos ejemplos se muestran en la figura 1.<sup>3</sup>



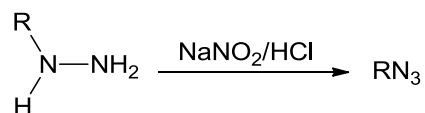
**Figura 1.** Compuestos derivados de 2-arilbenzoxazoles con propiedades biológicas.

## 1.2 Arilazidas

Las azidas orgánicas poseen un papel importante en la síntesis química; este tipo de compuestos es utilizado como precursor de aminas, nitrocompuestos y de sistemas heterocíclicos tales como: aziridinas, azetinas, pirrolidinas, oxazoles, indoles y triazoles.<sup>4,5</sup>

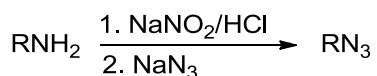
Las azidas del tipo aromático presentan estabilidad química mayor que las alquilazidas debido a la conjugación que tienen con el sistema aromático.<sup>5</sup> Existen diversos métodos para la introducción de un grupo azida en una molécula orgánica; entre los principales métodos para la preparación de azidas aromáticas se encuentran:

1.- Reacción de arilhidrazinas con ácido nitroso generado *in situ* a partir de ácido clorhídrico y nitrito de sodio (Esquema 1).<sup>6,7</sup>



**Esquema 1.** Síntesis de arilazidas a partir de arilhidrazinas.

2.- Diazotización de arilaminas con ácido nitroso (al igual que en el método anterior se genera *in situ* por ácido clorhídrico y nitrito de sodio); para llevar a cabo una reacción posterior con azida de sodio (Esquema 2).<sup>7,8</sup> La azida formada se separa fácilmente mediante un proceso de extracción y lavado.



**Esquema 2.** Síntesis de arilazidas a partir de arilaminas.

### 1.3 Química “click”

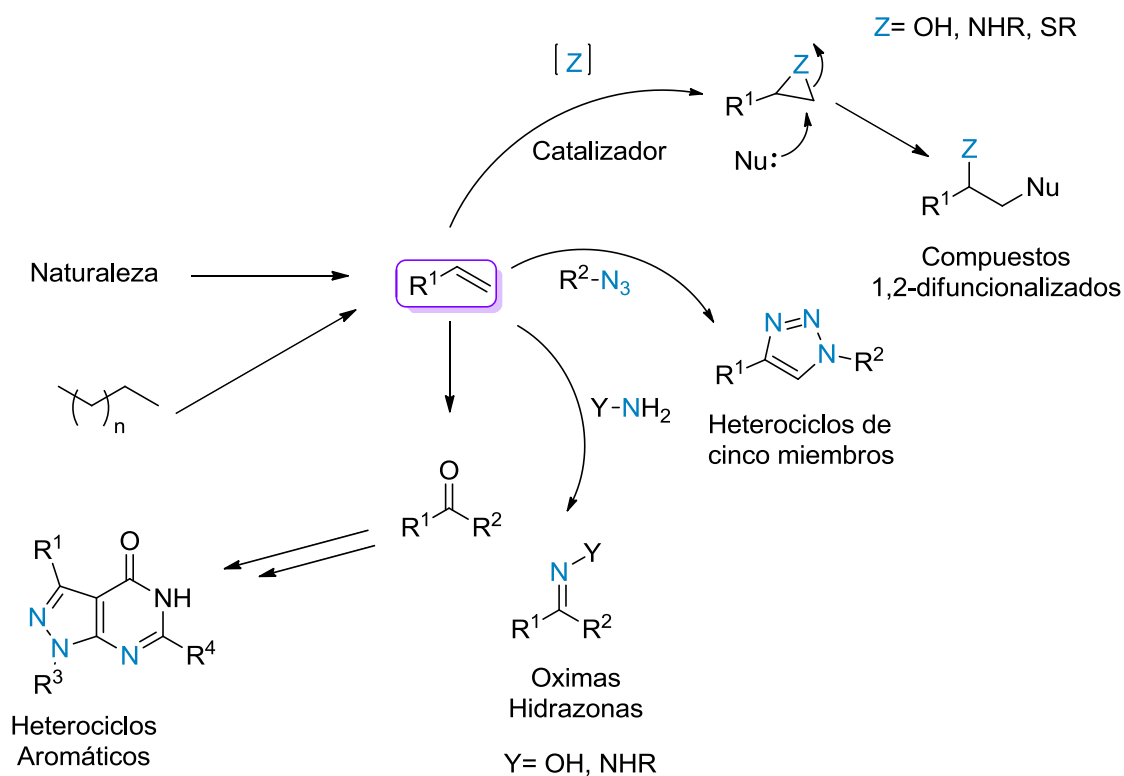
El descubrimiento y selección de métodos sintéticos más simples y eficientes es una tarea esencial en la química orgánica, debido a lo anterior surge una filosofía y disciplina científica llamada química “click”, concepto introducido por el profesor Sharpless en el año 2001.<sup>9</sup> Este tipo de reacciones se ha convertido en una de las herramientas más importantes para el desarrollo de compuestos novedosos con aplicaciones en áreas como medicina, materiales e investigaciones biológicas, ya que permiten la preparación de una gran diversidad de estructuras complejas a partir de la unión, vía enlace carbono-heteroátomo de una serie de moléculas más pequeñas mediante un número selecto de reacciones muy eficientes.<sup>7</sup>

Los criterios requeridos para que una reacción pueda ser considerada del tipo “click” son: <sup>10</sup>

- Fácil de llevar a cabo experimentalmente mediante el uso de reactivos disponibles.
- Tolerante a una gran variedad de grupos funcionales y condiciones de reacción.
- Altamente selectiva y regioespecífica.
- Tolerante al oxígeno y al agua.
- El producto final se puede aislar de manera sencilla, en algunas ocasiones incluso sin necesidad de una purificación cromatográfica.

Aunque existe un gran número de reacciones que pueden encajar en el marco de la química “click”, las más destacadas provienen de cuatro grandes clases de reacciones químicas (ver esquema 3): <sup>7,11</sup>

1. Reacciones de cicloadición, especialmente las 1,3 dipolares, así como las transformaciones del tipo Diels-Alder.
2. Reacciones de sustitución nucleofílica, particularmente las de apertura del anillo de heterociclos electrófilos tales como: epóxidos, iones aziridinio y aziridinas.
3. Reacciones del grupo carbonilo (no aldólicas), como la formación de ureas, tioureas, oximas, hidrazonas y heterociclos aromáticos.
4. Reacciones de adición a enlaces múltiples, especialmente reacciones de epoxidación, dihidroxilación, aziridinación.

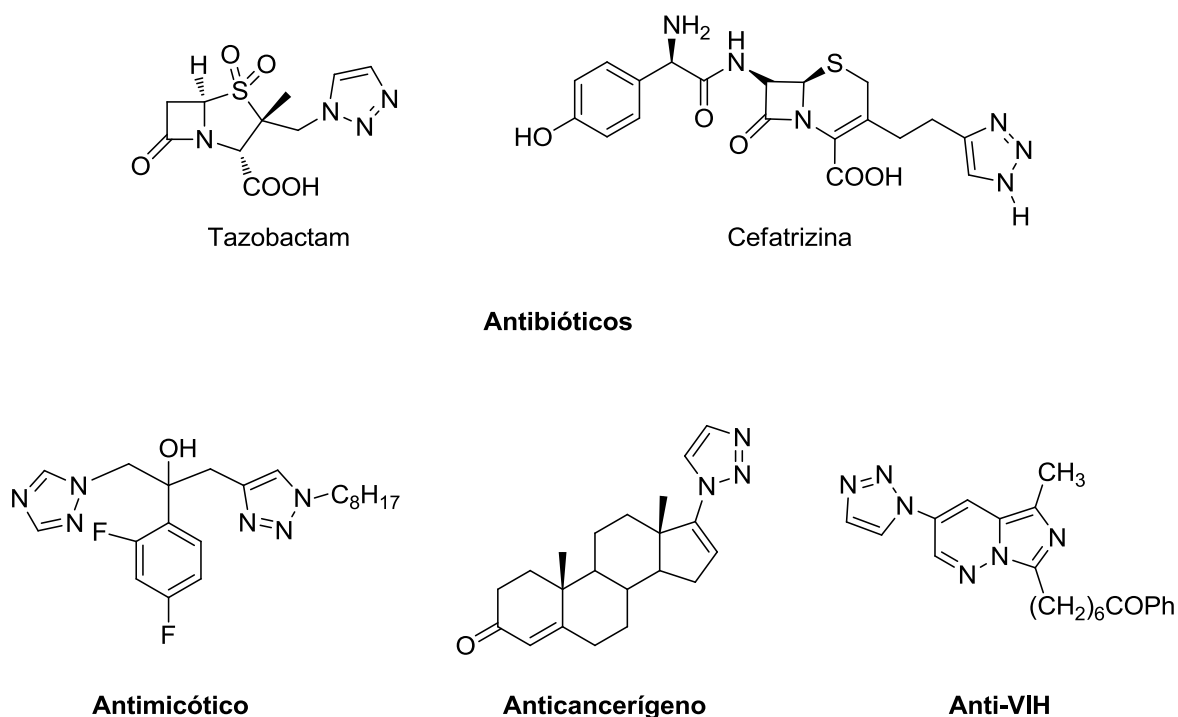


**Esquema 3.** Reacciones de tipo "click".

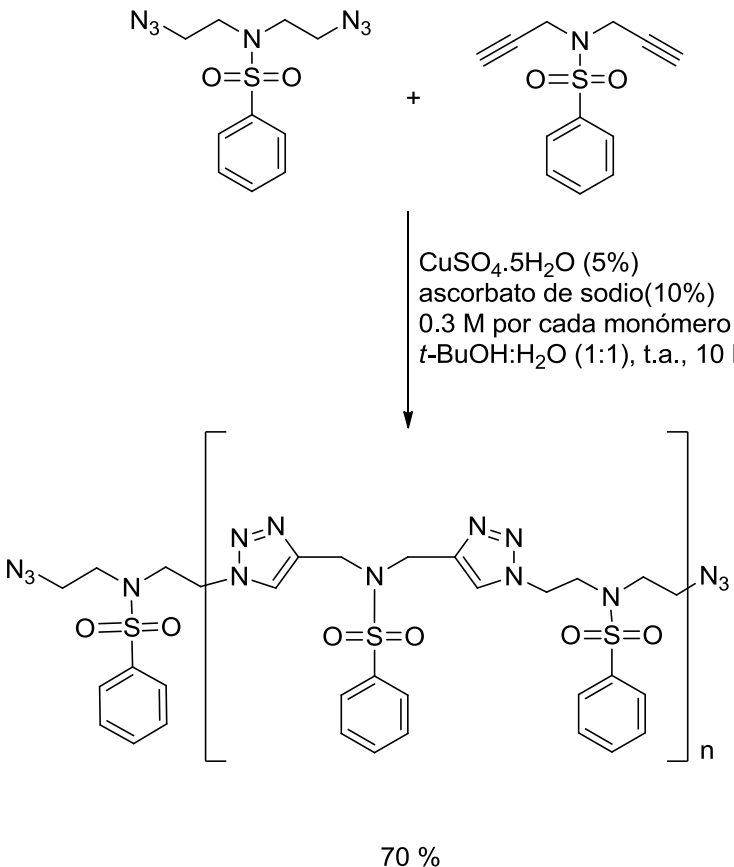
## 1.4 1,2,3-triazoles

La cicloadición 1,3-dipolar es una de las reacciones más representativas dentro de la química “click” y constituye una ruta eficiente para sintetizar 1,2,3-triazoles a partir de azidas orgánicas y alquinos terminales utilizando Cu(I) como catalizador.<sup>7</sup>

Los 1,2,3-triazoles son considerados de gran interés desde el punto de vista biológico, debido a las aplicaciones farmacéuticas importantes que presentan como agentes antivirales, antibacteriales, anticancerígenos y antimicóticos, algunos ejemplos se muestran en la figura 2.<sup>12</sup>



**Figura 2.** Compuestos con propiedades biológicas, que contienen en su estructura 1,2,3-triazoles.



**Esquema 4.** Proceso de polimerización catalizado por Cu(I) entre azidas y alquinos terminales.

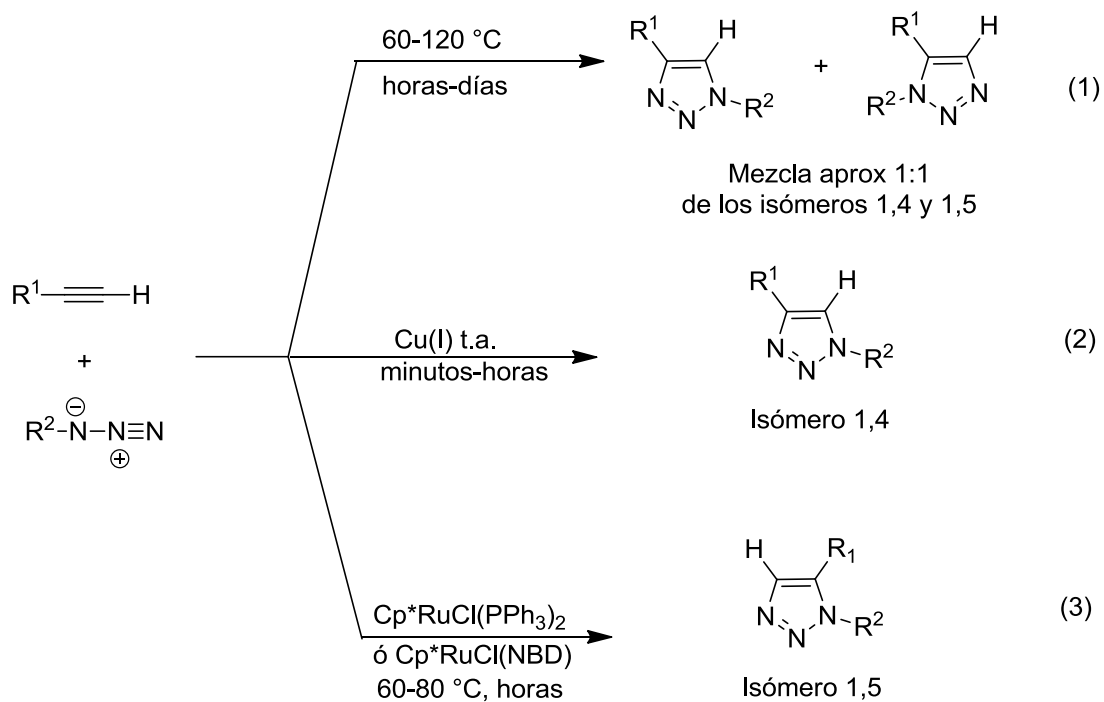
## 2. Antecedentes

La primer ruta de síntesis de 1,2,3-triazoles fue descrita por Huisgen en 1960.<sup>15</sup> Esta reacción se llevó a cabo utilizando temperaturas elevadas, en condiciones de reflujo en disolventes como tolueno o tetracloruro de carbono y periodos de reacción prolongados, obteniendo como productos de reacción los regioisómeros 1,4 y 1,5 disustituidos (Esquema 5, ecuación 1).<sup>16</sup>

Sin embargo, bajo determinadas condiciones la reacción se puede llevar a cabo con regioselectividad. El proceso catalizado por Cu(I), da lugar a la formación exclusiva del regioisómero 1,4 (Esquema 5, ecuación 2) y presenta múltiples ventajas en comparación con la reacción descrita por Huisgen, entre las que podemos citar: a) tiempos de reacción cortos que van desde minutos hasta horas, b) condiciones de temperatura ambiente, c) tolerancia al oxígeno y al agua.<sup>17</sup>

De los tres estados de oxidación de cobre (0, 1+, 2+), el  $\text{Cu}^{1+}$  es el más inestable debido a que dismuta fácilmente a  $\text{Cu}^0$  o  $\text{Cu}^{2+}$ . La presencia de Cu(I) en el medio de reacción se puede obtener mediante procedimientos sencillos a partir de tres fuentes diferentes: 1) reducción *in situ* de sales de Cu(II), 2) oxidación de cobre metálico, 3) adición de sales de Cu(I).<sup>7</sup>

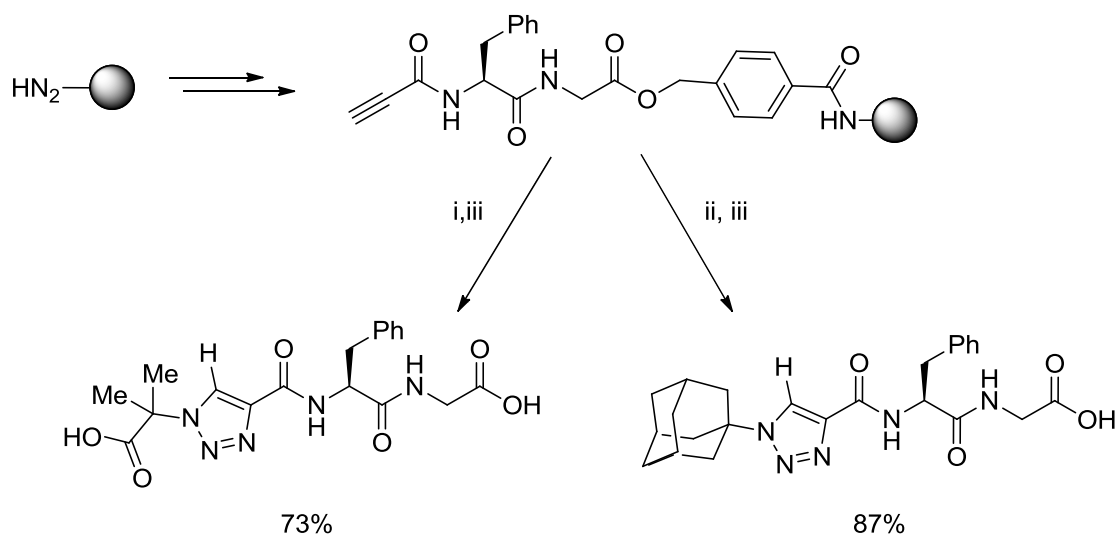
Por otro lado, Sharpless y colaboradores<sup>18</sup> describieron una metodología mediante la utilización de complejos de rutenio para obtener exclusivamente triazoles 1,5-disustituidos a partir de azidas y alquinos. Esta reacción requiere la utilización de temperaturas en el rango de 60-80 °C y del uso de benceno como disolvente (Esquema 5, ecuación 3). La metodología anterior complementa la síntesis regioselectiva de triazoles permitiendo así la preparación del isómero 1,5-disustituido.



**Esquema 5.** Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales en

1) Condiciones térmicas, 2) Catálisis de Cu(I) y 3) Catálisis de rutenio.

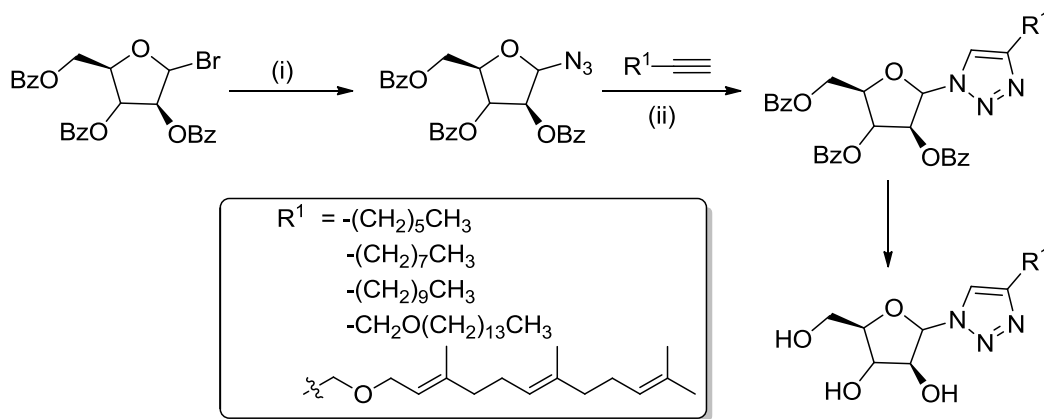
Meldal y colaboradores describieron una metodología eficiente para la obtención de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos utilizando alquinos inmovilizados en fase sólida, para lo cual emplearon CuI y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), mediante una reacción regioselectiva y con buenos rendimientos químicos (Esquema 6).<sup>19</sup>



(i) Ácido 2-azido-2-metilpropanóico, DIPEA, CuI; (ii) 1-azidoadamantano, DIPEA, CuI; (iii) NaOH 0.1 M

**Esquema 6.** Síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos.

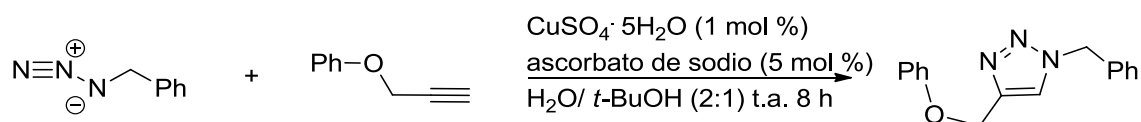
Fairbanks y colaboradores<sup>20</sup> aplicaron la metodología descrita por Meldal para la síntesis de moléculas con propiedades biológicas (Esquema 7). Estos compuestos presentaron actividad antimicótica y antibacteriana moderada contra *Mycobacterium bovis* BCG.



i)  $NaN_3$  (5.0 equiv),  $BuNH_4SO_4$  (1.0 equiv), 1:1 DCM- $NaHCO_3$  (ac), 43%; ii)  $CuI$  (1.0 equiv),  $DIPEA$  (1.0 equiv),  $110\text{ }^\circ\text{C}$ , 72–92%; iii)  $NaOCH_3$  (0.4 equiv),  $CH_3OH$ -THF (2:1 v/v), 92–100%.

**Esquema 7.** Síntesis de 1,2,3-triazoles con actividad antimicótica y antibacteriana.

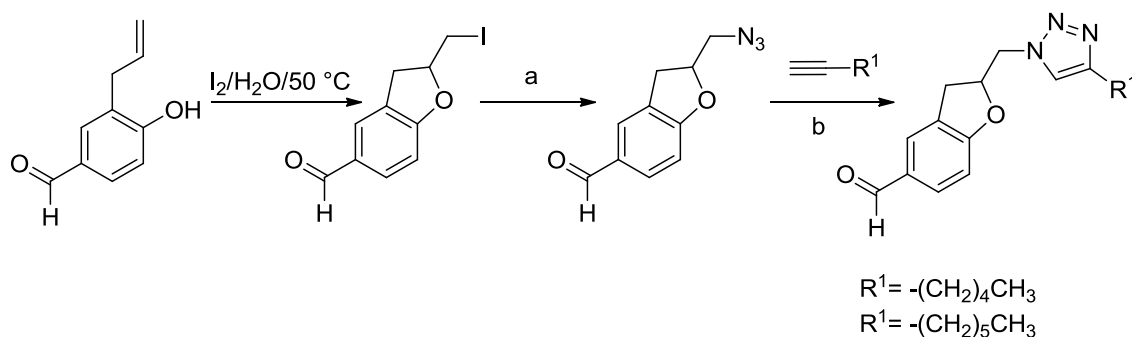
Sharpless, Fokin y colaboradores encontraron que la obtención de 1,2,3-triazoles proporcionaba mejores resultados si el Cu(I) se preparaba *in situ* por la reducción de sales de cobre(II). Así, proponen una metodología utilizando sulfato de cobre pentahidratado y ascorbato de sodio como agente reductor (Esquema 8).<sup>17</sup>



**Esquema 8.** Ruta de síntesis de 1,2,3-triazoles catalizada por Cu(I) generado *in situ* por reducción de Cu(II).

La regioselectividad absoluta, la facilidad de purificación, así como la tolerancia a oxígeno o al agua, han hecho de esta reacción uno de los métodos más útiles y versátiles para llevar a cabo de forma rápida y eficiente la unión entre azidas y alquinos terminales, dos bloques moleculares de distinta naturaleza.

Tripathi y colaboradores<sup>21,22</sup> aplicaron esta metodología para la síntesis de compuestos con actividad biológica contra *Mycobacterium tuberculosis*, como se muestra en el esquema 9.



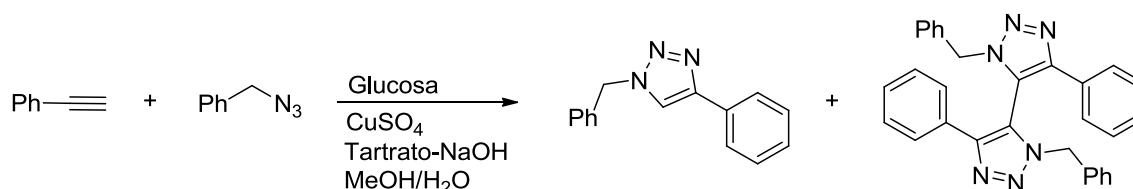
a)  $NaN_3$ , cobre en polvo, 90 °C, DMF; b) ascorbato de sodio (5 mol %), *t*-BuOH/ $H_2O$ , 2:1,  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  (1 mol), 90°, 4 h.

**Esquema 9.** Síntesis de compuestos con actividad biológica contra *Mycobacterium tuberculosis*.

Otro agente reductor que ha sido usado para generar Cu(I) es el reactivo de Fehling.<sup>23</sup>

Cuevas y colaboradores desarrollaron una metodología para la síntesis de 1,2,3-triazoles basada en la reacción de Fehling, un proceso en el que el tartrato de cobre es reducido por azúcares (Esquema 10).<sup>23</sup>

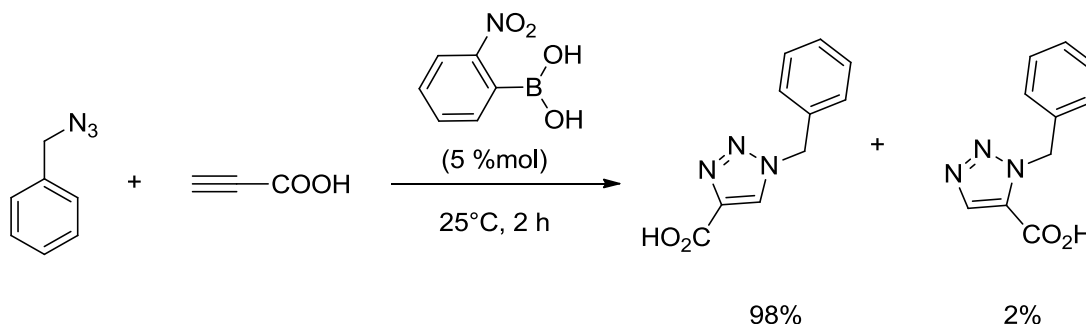
La síntesis de 1,2,3-triazoles se llevó a cabo partiendo de bencilazida, la cual fue preparada a partir de cloruro de bencilo y azida de sodio; posteriormente la bencilazida se hizo reaccionar en presencia de fenilacetileno a temperatura ambiente, utilizando un sistema catalítico en el cual se generó la especie catalítica Cu(I) mediante una adición sucesiva de glucosa y soluciones de Fehling A (tartrato de sodio e hidróxido de sodio) y Fehling B (sulfato de cobre), observando la formación del bistriazol como subproducto de reacción.



**Esquema 10.** Síntesis de 1,2,3-triazoles catalizada por Cu(I) generado a partir de glucosa y reactivo de Fehling.

Recientemente, Hall y colaboradores<sup>24</sup> realizaron estudios con ácidos fenilborónicos *orto*-sustituidos con el objetivo de evaluar su actividad catalítica en la reacción de cicloadición de Huisgen entre azidas y alquinos terminales unidos a un ácido carboxílico, en ausencia de catalizador de cobre.

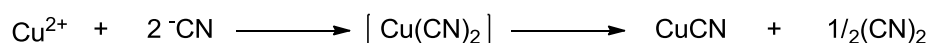
Entre los ácidos fenilborónicos utilizados, se observó que el que presentó mayor actividad catalítica (5% mol) fue el ácido *orto*-nitrofenilborónico (Esquema 11); se obtuvieron rendimientos del 92 %, en condiciones de temperatura ambiente, durante 2 horas, y se observó una regioselectividad de 98:2 (Isómero 1,4: Isómero 1,5).<sup>25</sup>



**Esquema 11.** Reacción de tipo “click” catalizada por ácido *o*-nitrofenilborónico.

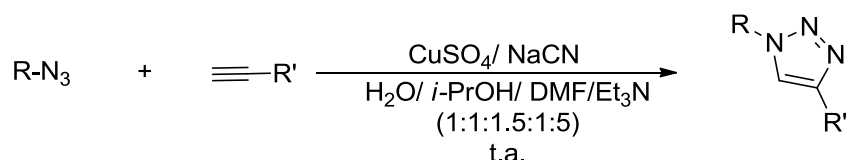
Aunque el uso de ácidos fenilborónicos como catalizadores para la síntesis de 1,2,3 triazoles resulta muy atractivo, esta reacción presenta como inconveniente el empleo obligatorio de alquinos terminales unidos directamente a un ácido carboxílico, por lo que la tolerancia a otros grupos funcionales se ve restringida.

En la búsqueda de nuevos agentes reductores útiles para generar la especie catalítica Cu(I), en nuestro grupo de trabajo se desarrolló una metodología multicomponente (*one-pot*) para la síntesis de 1,2,3-triazoles<sup>26-28</sup> a partir de la generación *in situ* de Cu(I) utilizando sulfato de cobre (CuSO<sub>4</sub>) en presencia de cianuro de sodio (NaCN) como agente reductor (Esquema 12).<sup>29</sup>



**Esquema 12.** Reducción de Cu(II) a Cu(I).

La síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos (Esquema 13) se realizó con 36% mol de CuSO<sub>4</sub> y 69 % mol de NaCN, en una mezcla 1:1:1.5:1.5 (H<sub>2</sub>O, isopropanol, DMF, Et<sub>3</sub>N) como disolvente.<sup>26</sup>



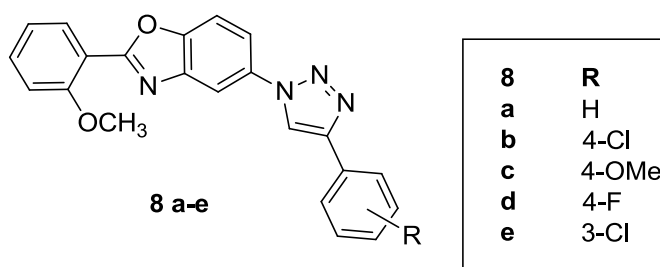
**Esquema 13.** Síntesis de 1,2,3-triazoles utilizando sulfato de cobre y cianuro de sodio como agente reductor.

Debido a la variedad de aplicaciones que presentan los compuestos de tipo benzoxazol así como los 1,2,3-triazoles, surge la inquietud de sintetizar moléculas que contengan en su estructura ambos sistemas heterocíclicos. El presente trabajo describe un método versátil y práctico que permite la funcionalización de 2-arilbenzoxazoles para obtener 2-(2-metoxifenil)-5-(4-aril-1,2,3-triazolil)benzoxazoles, mediante una reacción tipo “click”, generando *in situ* Cu(I) a partir de sulfato de cobre y utilizando cianuro de sodio como agente reductor.

## 3. Objetivos

### 3.1 Objetivo general

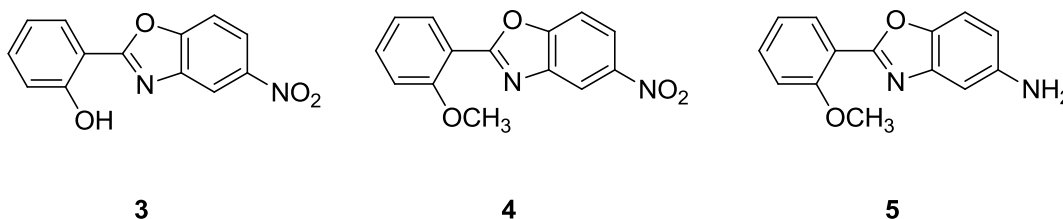
Aplicar la metodología descrita por nuestro grupo de trabajo para la obtención de 2-(2-metoxifenil)-5-(4-aryl-1,2,3-triazol)benzoxazoles (Figura 3), mediante reacciones de tipo “click” entre la azida derivada de un benzoxazol y alquinos terminales con objeto de evaluar la versatilidad del método.



**Figura 3.** Estructura de 2-(2-metoxifenil)-5-(4-(aril)-1,2,3-triazol)benzoxazol.

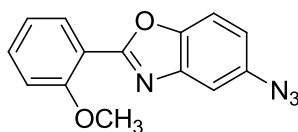
### 3.2 Objetivos específicos

1.- Llevar a cabo la síntesis de los benzoxazoles **3**, **4** y **5** para la obtención de la azida **6** (Figura 4).



**Figura 4.** Estructuras de los benzoxazoles **3**, **4** y **5**.

2.-Establecer las condiciones de reacción adecuadas para sintetizar la azida **6** (Figura 5) a partir de la amina **5**.



**6**

**Figura 5.** Estructura de la azida **6**.

4.- Llevar a cabo la reacción entre una azida derivada de un 2-arilbenzoxazol con diferentes alquinos terminales mediante una reacción de tipo “click” para obtener la familia de compuestos 2-(2-metoxifenil)-5-(4-aril-1,2,3-triazol)benzoxazoles.

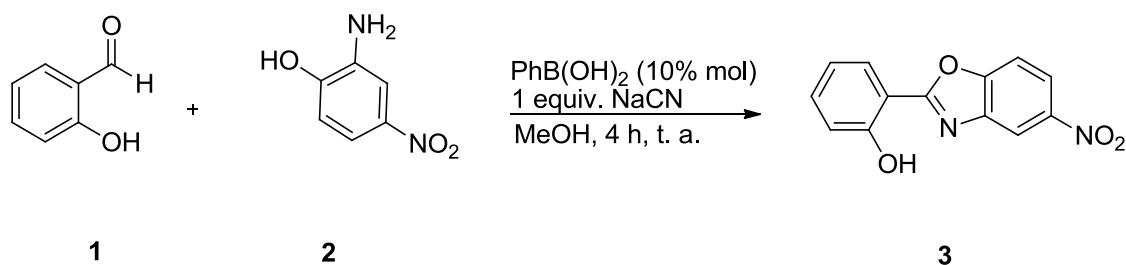
5.- Caracterizar los nuevos compuestos obtenidos mediante RMN mono y bidimensional, espectroscopía vibracional, espectrometría de masas, análisis elemental y en caso de obtener los cristales adecuados, mediante difracción de rayos X de monocristal.

## 4. Resultados y discusión

### 4.1 Síntesis y funcionalización de 2-arilbenzoxazoles

#### 4.1.1 Obtención de 2-(2-hidroxifenil)-5-nitrobenzoxazol (3).

Siguiendo la metodología descrita por nuestro grupo de trabajo,<sup>30</sup> se preparó el 2-arilbenzoxazol (**3**) mediante una reacción de tipo *one-pot*, empleando como compuestos de partida salicilaldehído (**1**) y 2-amino-4-nitrofenol (**2**) en presencia de ácido fenilborónico y cianuro de sodio, utilizando metanol como disolvente. Se obtuvo un sólido color gris, con un rendimiento de 67% (Esquema 14).



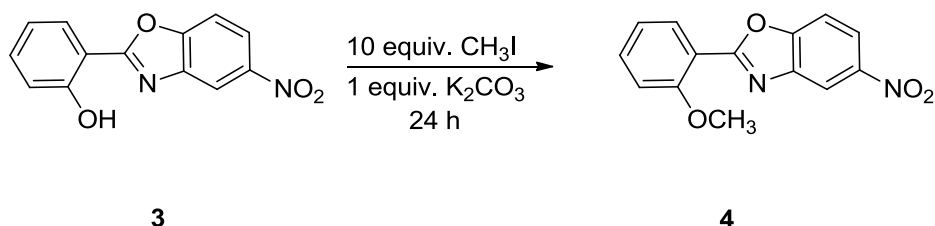
**Esquema 14.** Síntesis del benzoxazol **3**.

El benzoxazol **3** se identificó mediante espectroscopía de infrarrojo observando en 3117 cm<sup>-1</sup> la banda de tensión característica del grupo funcional OH, en la figura 43 (Anexo 1, pág. 98) se muestra el espectro de IR.

El compuesto **3** ya ha sido sintetizado y caracterizado por nuestro grupo de investigación, sin embargo durante la realización de este trabajo se lograron obtener los cristales adecuados para realizar la difracción de rayos X de monocristal, lo que complementó la caracterización estructural de este compuesto (Sección 4.5, Difracción de rayos X, pág. 73).

#### 4.1.2 Obtención de 2-(2-metoxifenil)-5-nitrobenzoxazol (4).

Con el objetivo de mejorar la solubilidad del compuesto **3** se llevó a cabo la protección del grupo -OH (Esquema 15). El compuesto **3** fue alquilado con CH<sub>3</sub>I en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en acetona a reflujo durante 24 horas. Se siguió el curso de la reacción por cromatografía en capa fina, observándose la formación de un nuevo compuesto. Se obtuvo un sólido de color amarillo, con un rendimiento de 98%. El compuesto **4** se caracterizó por espectroscopía de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} debido a que no se encuentra reportado en la literatura.

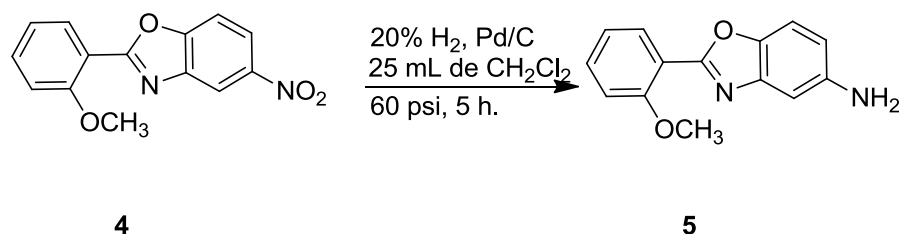


**Esquema 15.** Reacción de protección del grupo -OH del benzoxazol **3** para la obtención del compuesto **4**.

Este compuesto también se caracterizó mediante espectroscopía de infrarrojo en donde se observó la desaparición de la banda de tensión en 3117 cm<sup>-1</sup> típica del grupo funcional OH, lo cual es indicativo de la protección del grupo OH. El espectro de IR se muestra en la figura 44 (Anexo 1, pág. 98).

#### 4.1.3 Obtención de 5-amino-2-(2-metoxifenil)benzoxazol (5).

La reducción del grupo  $\text{-NO}_2$  del compuesto **4** se llevó a cabo mediante una hidrogenación catalítica de acuerdo con las condiciones de reacción descritas en el esquema 16. Se obtuvo un sólido de color amarillo con rendimiento de 85 %.



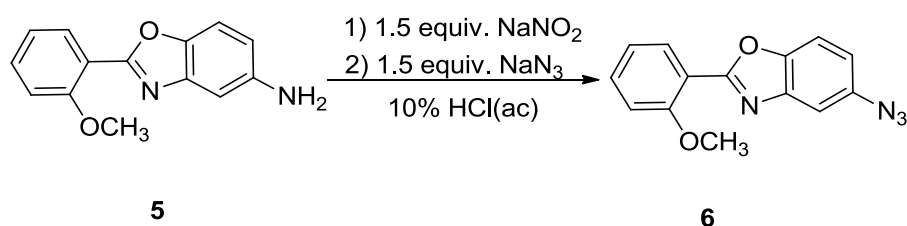
**Esquema 16.** Hidrogenación catalítica del compuesto **4** para la obtención de **5**.

La amina **5** se caracterizó mediante espectroscopía de infrarrojo para corroborar de esta manera su formación. En  $3355\text{ cm}^{-1}$  se observa una banda ancha la cual se asocia a la presencia de un grupo amino. El espectro de infrarrojo del compuesto **5** se muestra en la figura 45 (Anexo 1, pág. 99).

Así mismo, se llevó a cabo la caracterización del compuesto **5** mediante espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ya que no se encuentra descrito en la literatura.

#### 4.1.4 Obtención de 5-azido-2-(2-metoxifenil)benzoxazol (6).

Una vez obtenida la amina **5** se llevó a cabo la síntesis de la azida **6**, utilizando en un primer paso 1.5 equivalentes de  $\text{NaNO}_2$  para formar la sal de diazonio y en un segundo paso adicionando 1.5 equivalentes de  $\text{NaN}_3$  (Esquema 17). El avance de la reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina, observándose después de 2 horas la formación de un nuevo compuesto. Se obtuvo un sólido de color amarillo, con un rendimiento de 92 %. El compuesto **6** no se ha descrito previamente en la literatura por lo que fue caracterizado por espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ .

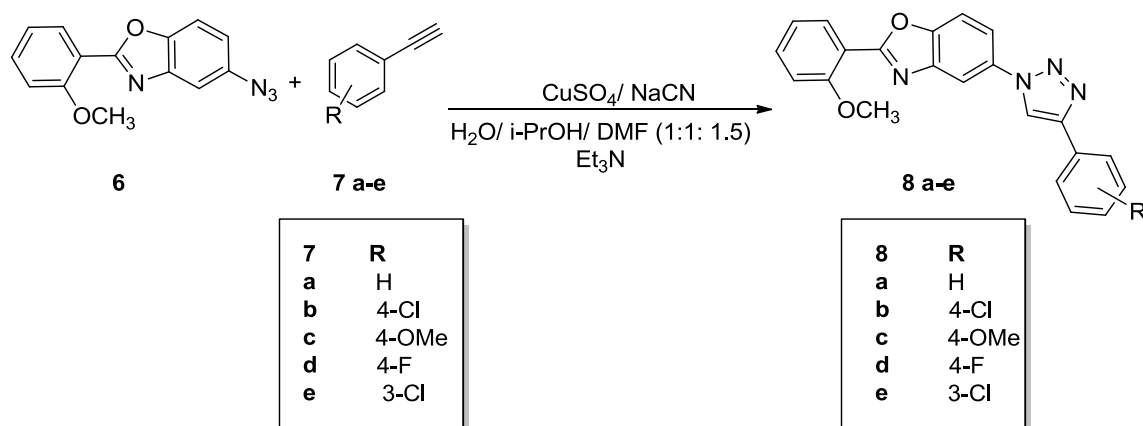


**Esquema 17.** Síntesis de la azida **6**.

La azida **6** también se caracterizó mediante espectroscopía de infrarrojo para corroborar su formación. Se observó la desaparición de la banda ancha atribuida al grupo amino y la aparición de una banda intensa en  $2118\text{ cm}^{-1}$  típica del grupo azido. En la figura 46 (Anexo 1, pág. 99) se muestra el espectro de IR del compuesto **6**.

#### 4.1.5 Síntesis de 2-(2-metoxifenil)-5-(4-aryl-1,2,3-triazolil)benzoxazoles (**8a-e**).

La síntesis de los compuestos **8a-e** se llevó a cabo de acuerdo a la metodología descrita por nuestro grupo de trabajo<sup>26</sup> mediante una reacción de tipo “click”, en este caso, a partir del benzoxazol **6** y diferentes alquinos terminales **7a-e**, utilizando sulfato de cobre ( $\text{CuSO}_4$ ) y cianuro de sodio ( $\text{NaCN}$ ) como agente reductor, en una mezcla de disolventes  $\text{H}_2\text{O}$ , *i*-PrOH: DMF (1:1:1.5). Posteriormente se agregó 1.5 mL de trietilamina y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente. La reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina que nos indicó la transformación de las materias primas al triazol correspondiente (Esquema 18).



**Esquema 18.** Síntesis de los compuestos **8a-e**.

Se obtuvieron cinco compuestos nuevos (**8a-e**) con rendimientos químicos del 65-85% como se muestra en la tabla 1. Se observaron rendimientos de reacción mayores para los compuestos **8b** y **8c**. Para el compuesto **8b** lo anterior se justifica debido a que los electrones del átomo de cloro activan por resonancia el anillo aromático del alquino, no así en el compuesto **8d** en el que el efecto inductivo electroattractor del flúor predomina lo que disminuye la activación del anillo aromático del alquino empleado, esto se refleja en un menor rendimiento químico comparado al observado en el compuesto **8b**. En el caso del

compuesto **8c** se observa que la presencia de un sustituyente electrodonador por resonancia aumenta el rendimiento químico de la reacción al activar el anillo aromático del alquino.

Así mismo, en los compuestos **8b** y **8e** el rendimiento químico se ve afectado dependiendo de la posición del sustituyente en el anillo aromático del alquino. Para el compuesto **8b** que presenta una sustitución de tipo *para* con un átomo de cloro, se obtuvo un mayor rendimiento químico (85%) si lo comparamos con el compuesto **8e**, su isómero en posición *meta* que presentó un rendimiento químico de 65%. Los compuestos **8a-e** se caracterizaron mediante espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ .

Tabla 1. 1,2,3-triazoles sintetizados

| Compuesto | Rendimiento<br>% | Aspecto/Color |
|-----------|------------------|---------------|
| <b>8a</b> | 67               | Polvo naranja |
| <b>8b</b> | 85               | Polvo blanco  |
| <b>8c</b> | 85               | Polvo naranja |
| <b>8d</b> | 67               | Polvo blanco  |
| <b>8e</b> | 65               | Polvo blanco  |

Se llevó a cabo la caracterización de los compuestos **8a-e** mediante espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ .

Los triazoles sintetizados también fueron caracterizados por espectroscopía de infrarrojo y Raman. La utilización de espectroscopia Raman para la caracterización de los triazoles se llevó a cabo debido a que las bandas  $\text{C}=\text{C}_{\text{triazol}}$  presentan una intensidad mayor en Raman en comparación con las bandas observadas en infrarrojo.

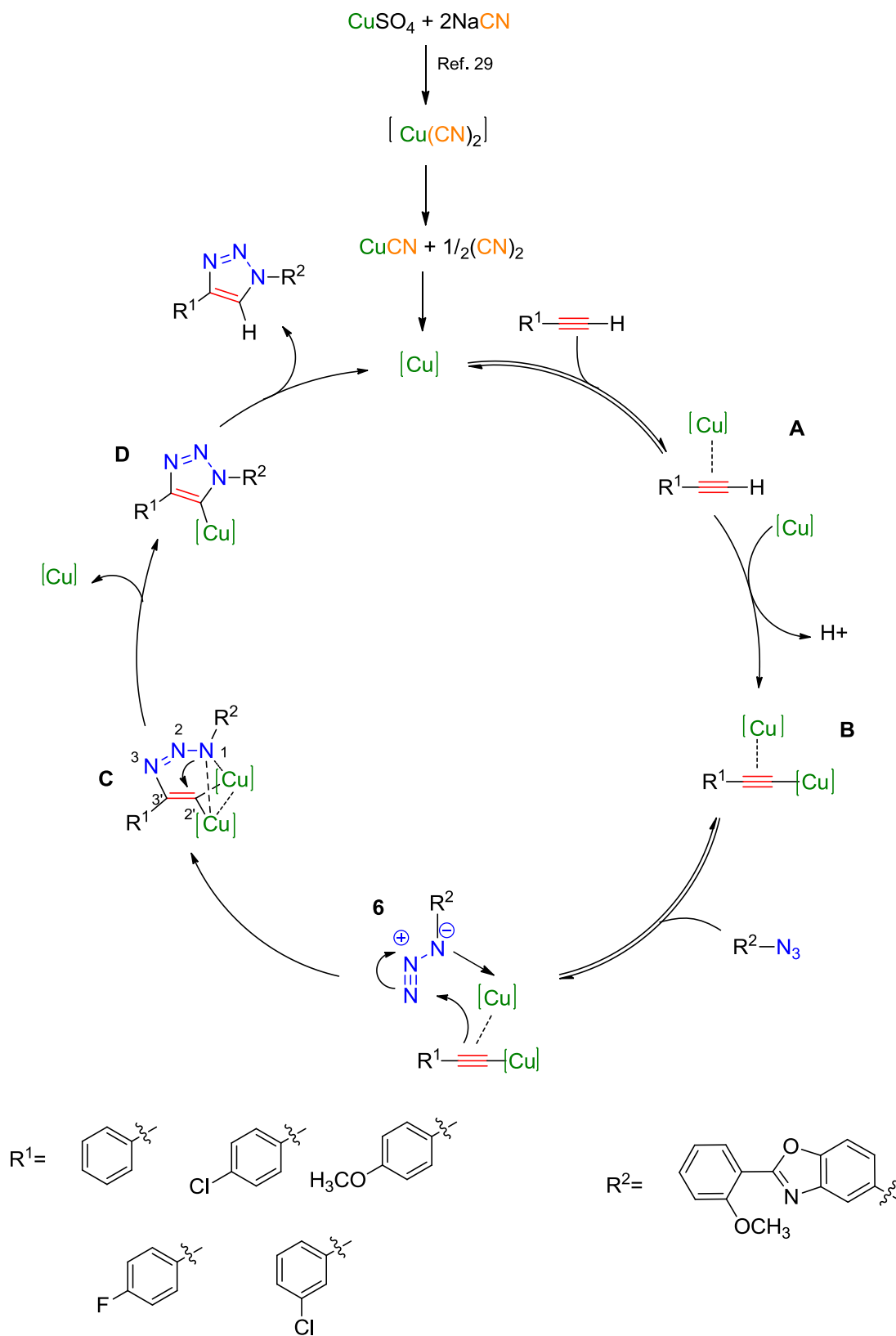
En los espectros de IR para los compuestos **8a-e** se observó como desaparece la banda de tensión de la azida **6** en  $2218\text{ cm}^{-1}$  y aparece la banda del triazol en un intervalo de  $1622\text{-}1658\text{ cm}^{-1}$  debido al enlace  $\text{C}=\text{C}_{\text{triazol}}$ . En las figuras 47-51 (Anexo 1, págs. 100-102) se muestran los espectros de IR y Raman para los compuestos **8a-e**.

## 4.2 Mecanismo de reacción propuesto

La catálisis de Cu(I) ha sido motivo de especial atención desde el año 2001 como un método eficiente para la síntesis de 1,2,3-triazoles a partir de azidas y alquinos terminales. Una gran variedad de estudios para elucidar el mecanismo de reacción de este proceso han sido reportados,<sup>31</sup> así como la evidencia experimental de intermediarios de cobre (I).<sup>32,33</sup>

Fokin y colaboradores propusieron un mecanismo en el cual se necesita de un intermediario binuclear de cobre para que se lleve a cabo la reacción de cicloadición entre azidas y alquinos terminales.<sup>34</sup>

El mecanismo de reacción para la formación de los 1,2,3-triazoles se ha descrito que inicia con la reducción de Cu(II) a Cu(I) mediante la reacción de sulfato de cobre ( $\text{CuSO}_4$ ) con cianuro de sodio ( $\text{NaCN}$ ); posteriormente se forma un alquiluro de cobre a través del complejo **A**, el cual reacciona para formar un intermediario binuclear de cobre **B** necesario para la formación de los 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos. La especie **B** reacciona con la azida **6** para formar el complejo alquiluro-azida **C**. Posteriormente existe un ataque nucleofílico del N-1 al C-2' para generar el complejo triazol-Cu **D**, finalmente se libera el triazol y se regenera el catalizador.

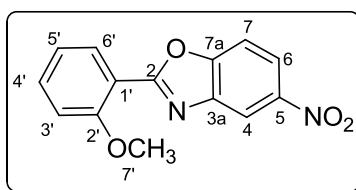


Esquema 19. Mecanismo de reacción propuesto.

### 4.3 Caracterización espectroscópica por RMN de los compuestos sintetizados.

Todos los compuestos fueron caracterizados por resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H}$ ), de carbono 13 desacoplado de hidrógeno ( $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ) y experimentos de correlación de dos dimensiones COSY, HSQC y HMBC para la asignación inequívoca de señales.

#### 4.3.1 2-(2-metoxifenil)-5-nitrobenzoxazol (4).



El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **4** (Figura 6) mostró una señal simple que integra para tres protones en 4.01 ppm que se asignó para H-7'. En 8.63 ppm se observa una señal doble que se asignó para H-4 ( $^4J_{\text{H-4}, \text{H-6}} = 2.3 \text{ Hz}$ ) y que muestra un acoplamiento de tipo “W” con H-6. En 8.25 ppm se observa la señal correspondiente a H-6 como una señal doble de doble ( $^3J_{\text{H-6}, \text{H-7}} = 8.9 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-6}, \text{H-4}} = 2.3 \text{ Hz}$ ) que muestra un acoplamiento de tipo “W” con H-4. En 8.10 ppm se observa la señal correspondiente a H-6' como una señal doble de doble ( $^3J_{\text{H-6'}, \text{H-5'}} = 7.4 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-6'}, \text{H-4'}} = 1.8 \text{ Hz}$ ). Para H-7 en 7.62 ppm se observa una señal doble ( $^3J_{\text{H-6}, \text{H-7}} = 8.9 \text{ Hz}$ ). En 7.53 ppm se observa una señal doble de doble de doble ( $^3J_{\text{H-4'}, \text{H-3'}} = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H-4'}, \text{H-5'}} = 7.4 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-4'}, \text{H-6'}} = 1.8 \text{ Hz}$ ) asignada a H-4'. En 7.08 ppm se observa una señal triple de doble la cual se asignó para H-5' ( $^3J_{\text{H-5'}, \text{H-4'}, \text{H-6'}} = 7.4 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-5'}, \text{H-3'}} = 1.8 \text{ Hz}$ ). En 7.07 ppm se observa una señal doble ( $^3J_{\text{H-3'}, \text{H-4'}} = 8.4 \text{ Hz}$ ) que se asignó a H-3'.

La asignación de cada uno de los hidrógenos en los benzoxazoles **4**, **5** y **6** se llevó a cabo con la ayuda de un experimento de correlación COSY (figura 7). En el compuesto **4**, las señales en la zona de aromáticos fueron asignadas de la siguiente manera: H-3' muestra una correlación con H-4', H-5' muestra una correlación con H-4' y con H-6', H-6 muestra una correlación con H-7.

El espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del benzoxazol **4** mostró trece señales en la zona de carbonos aromáticos y una señal en 56.2 ppm debida a la presencia del grupo  $-\text{OCH}_3$ . El carbono más desplazado hacia frecuencias altas es C-2 en 164.7 ppm, la señal en 158.8 ppm se asigna a C-2', la señal en 153.9 ppm a C-5, la señal en 145.2 ppm a C-7a, en 142.5 ppm se encuentra a C-3a, en 134.0 ppm a C-4', en 131.5 ppm a C-6', en 121.0 ppm a C-6, en 120.9 ppm a C-5', en 116.3 ppm a C-4, en 114.8 a C-1', en 112.2 ppm a C-3', en 110.6 ppm a C-7 y en 56.2 ppm a C-7'. El espectro de  $^{13}\text{C}$  para el compuesto **4** se observa en la figura 8.

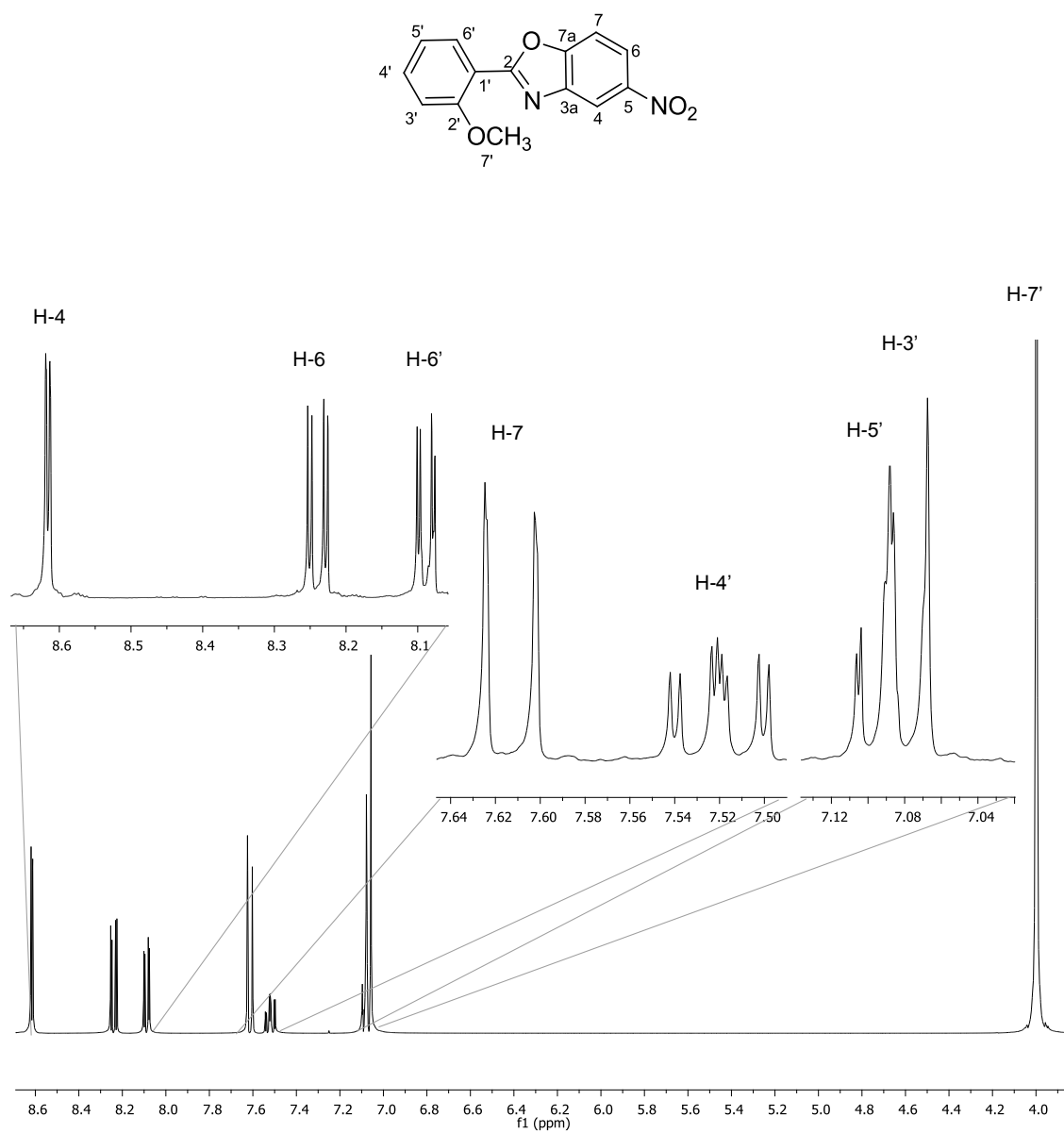
La asignación de las señales de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  se realizó en base a los desplazamientos químicos, así como con ayuda de experimentos de dos dimensiones HSQC y HMBC.

El espectro HSQC mostrado en la figura 9 permitió asignar las señales correspondientes para los carbonos unidos directamente a protones. Para el benzoxazol **4**, los protones H-4, H-6, H-6', H-7, H-4', H-5', H-3', H-7' mostraron correlación con los carbonos en 116.3, 121.0, 131.5, 110.6, 134.0, 120.9, 112.2 y 56.2 ppm respectivamente.

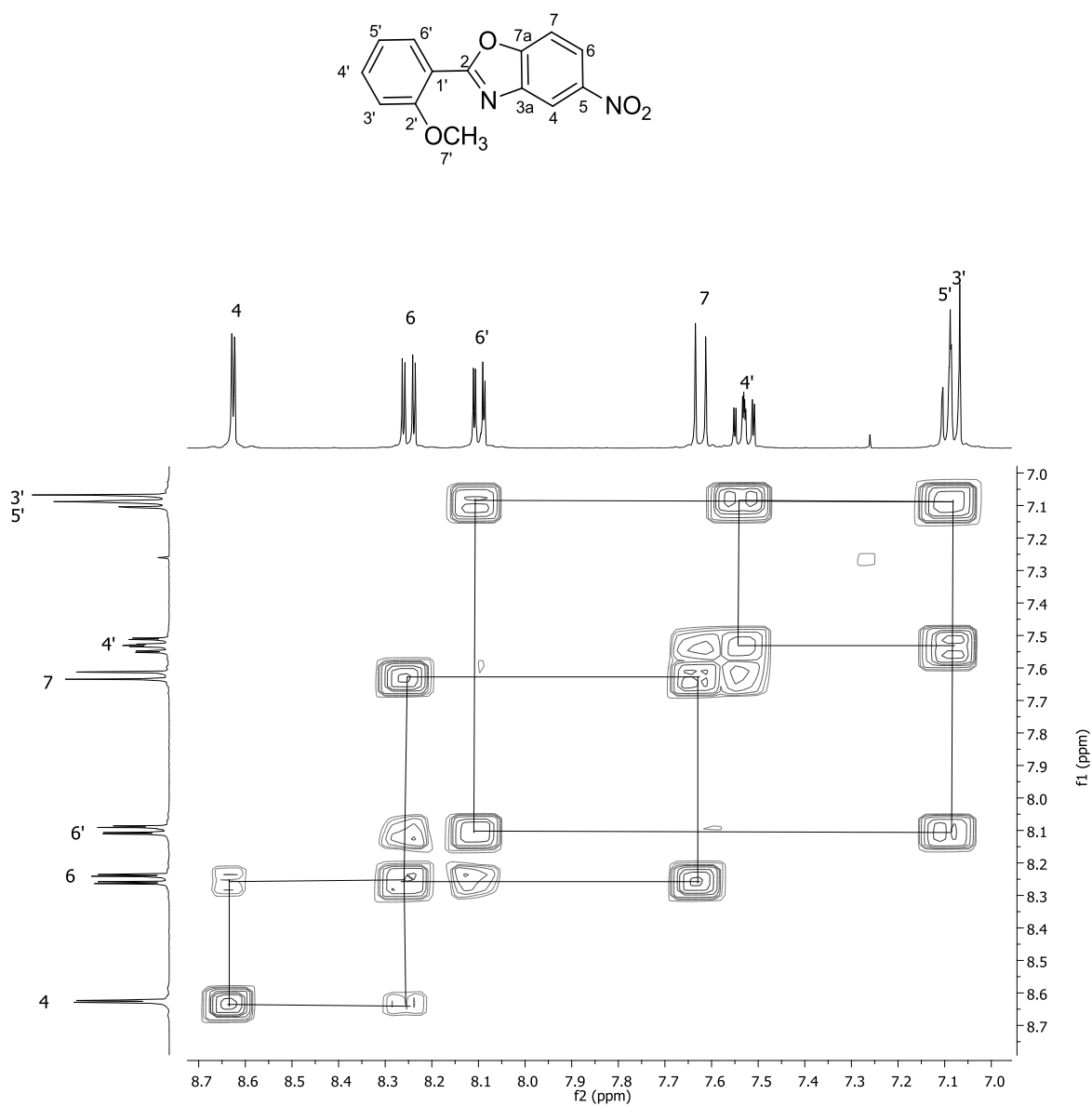
El experimento HMBC (figura 10) permitió asignar las señales de los carbonos cuaternarios. De esta forma para el compuesto **4**, se observó que la señal en 8.63 ppm correspondiente a H-4 mostró una correlación con la señal 153.9 ppm que se asignó a C-5 y con la señal en 121.0 ppm que se asignó a C-6, la señal en 8.25 ppm correspondiente a H-6 mostró una correlación con la señal en

116.3 ppm que se asignó a C-4, la señal correspondiente a H-6' mostró correlación con las señales en 164.7 ppm, 158.8 ppm y 134.0 ppm que se asignaron a C-2, C-2' y C-4' respectivamente, la señal en 7.62 ppm correspondiente a H-7 mostró una correlación con la señal en 145.2 ppm que se asignó para C-7a y con la señal en 142.5 ppm asignada a C-3a, para la señal en 7.53 ppm correspondiente a H-4' se observó una correlación con la señal en 164.7 ppm que se asignó a C-2 y con la señal en 131.5 ppm correspondiente a C-6', para la señal en 7.08 ppm (H-5') se observó una correlación con la señal en 112.2 ppm la cual se asignó a C-3', para la señal en 7.07 ppm correspondiente a H-3' se observó una correlación con la señal en 120.9 ppm que se asignó a C-5'.

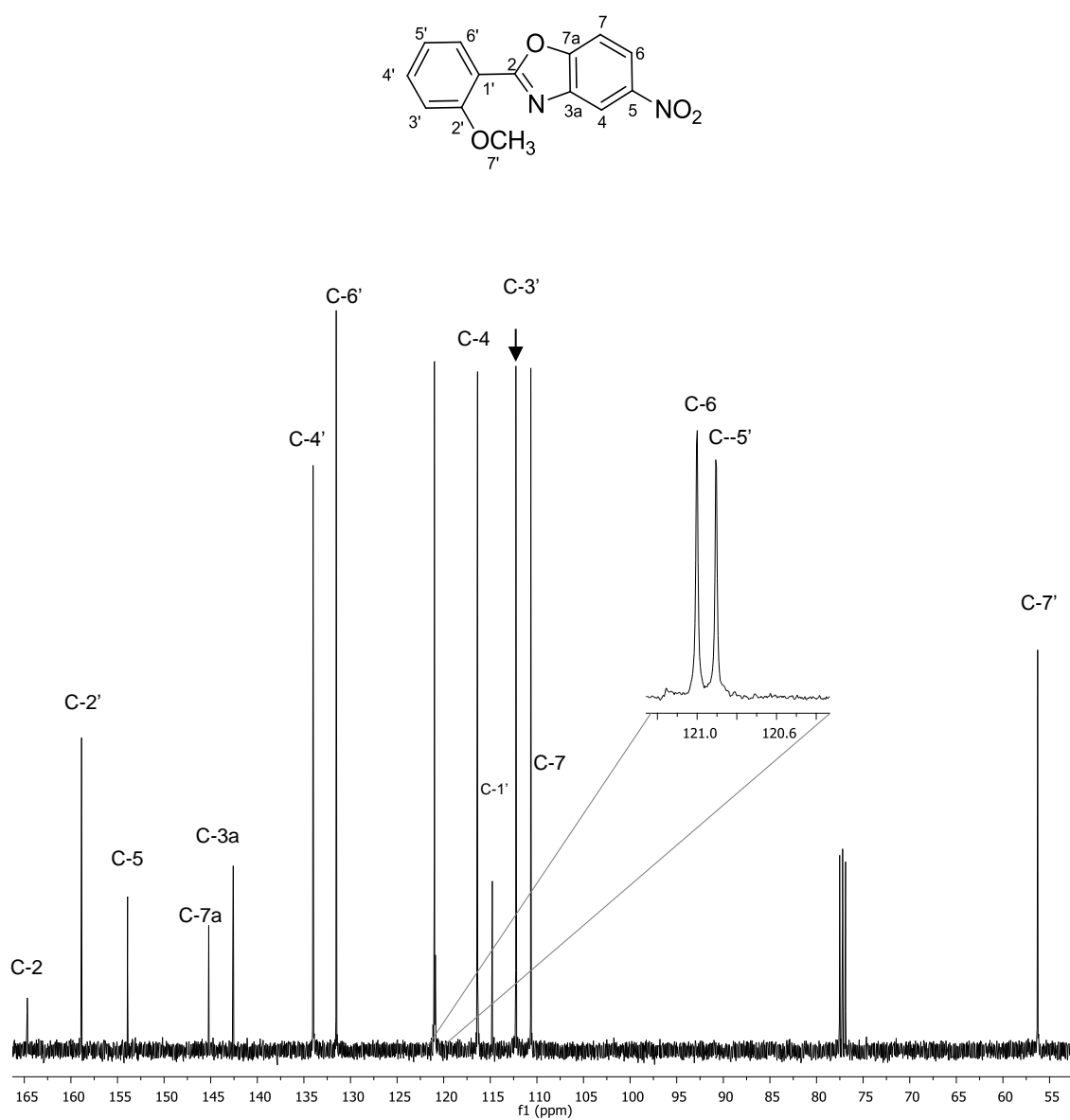
Los carbonos puente (C-3a y C-7a) en el benzoxazol **4** se asignaron en base a la comparación del efecto desprotector por parte del átomo al que se encuentra unido directamente el carbono en cuestión, observando a C-7a (unido a oxígeno) en frecuencias más altas que a C-3a (unido a nitrógeno) ya que el átomo de oxígeno es más electronegativo que nitrógeno por lo que el efecto de desprotección es mayor. En 145.2 ppm se observó la señal correspondiente a C-7a y en 142.5 ppm la señal correspondiente a C-3a.



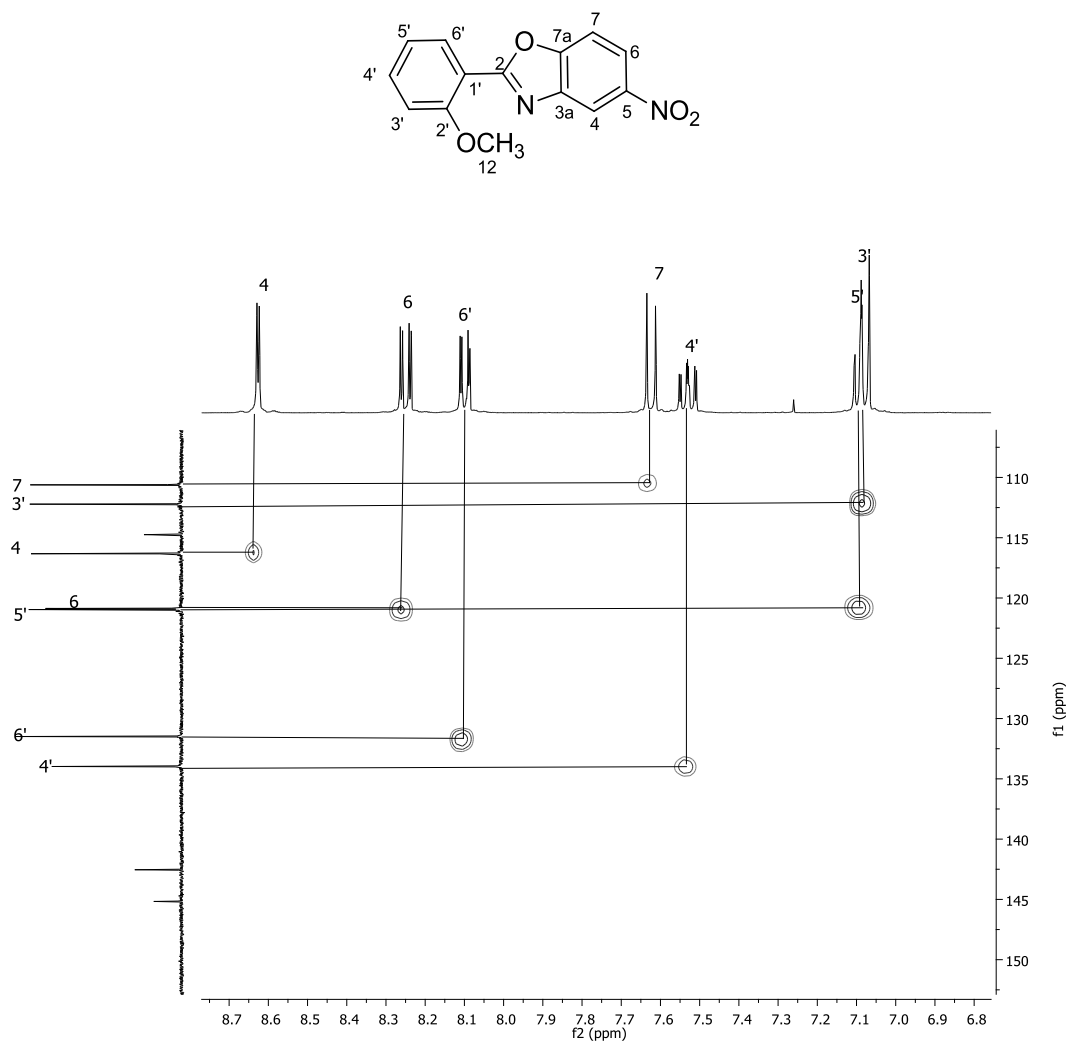
**Figura 6.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) del compuesto **4** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .



**Figura 7.** Espectro de correlación  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY del compuesto **4** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 8.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz) del compuesto **4** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .



**Figura 9.** Espectro de correlación  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HSQC en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 4.

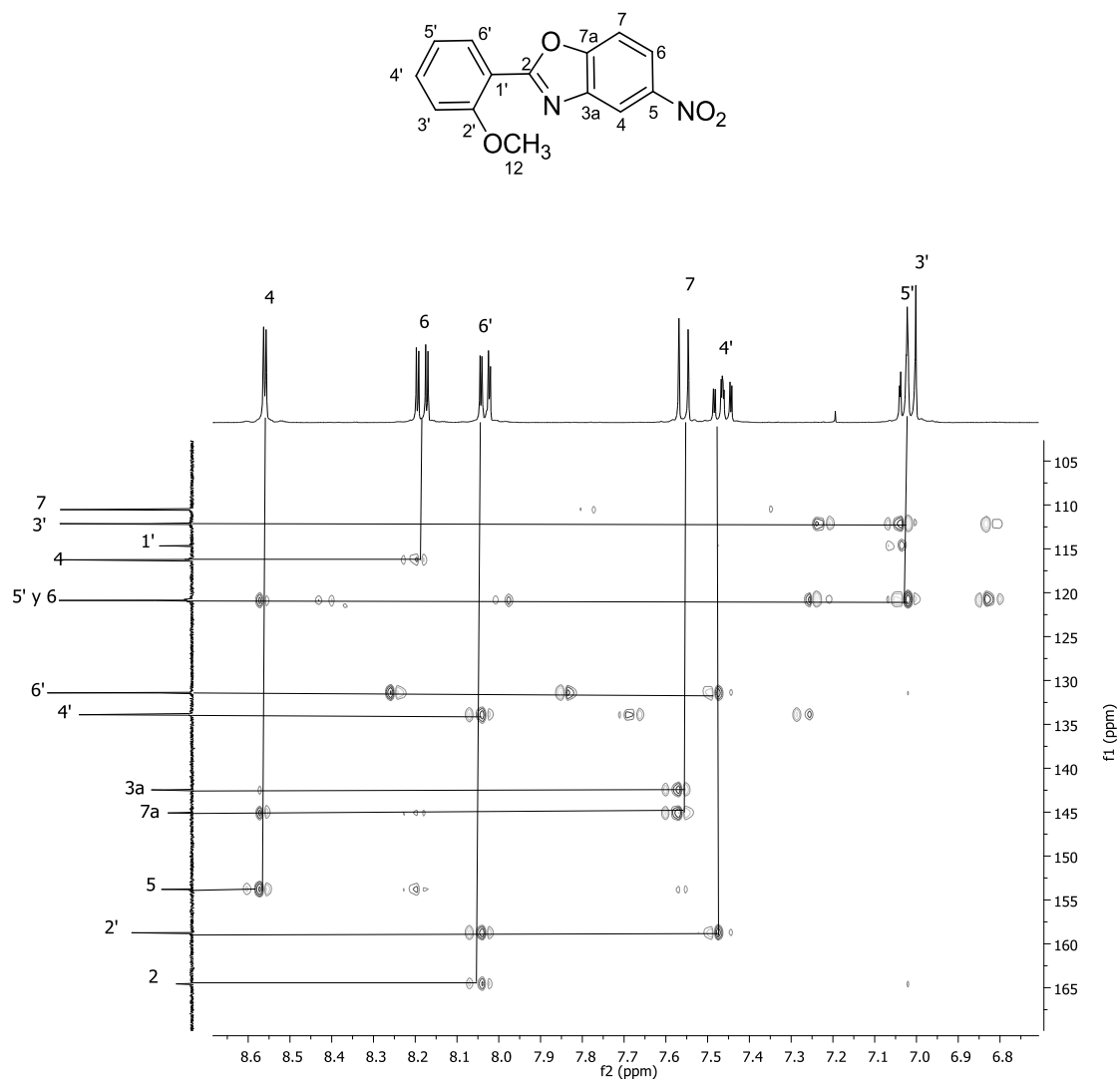
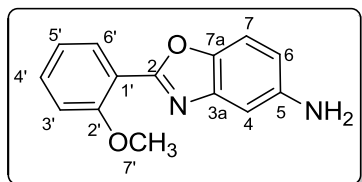


Figura 10. Espectro de correlación <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H HMBC en CDCl<sub>3</sub> del compuesto 4.

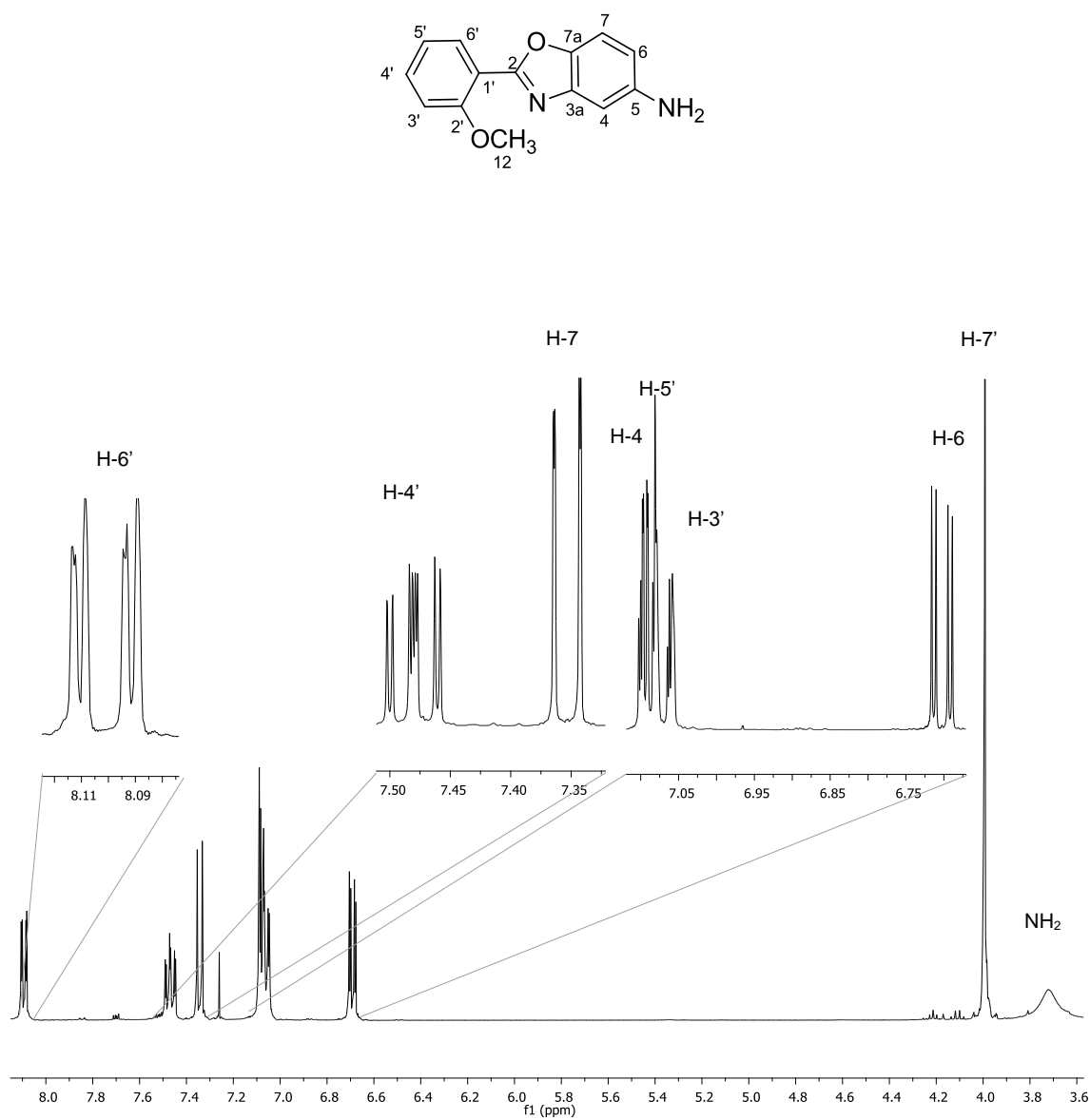
#### 4.3.2 5-amino-2-(2-metoxifenil)benzoxazol (5).



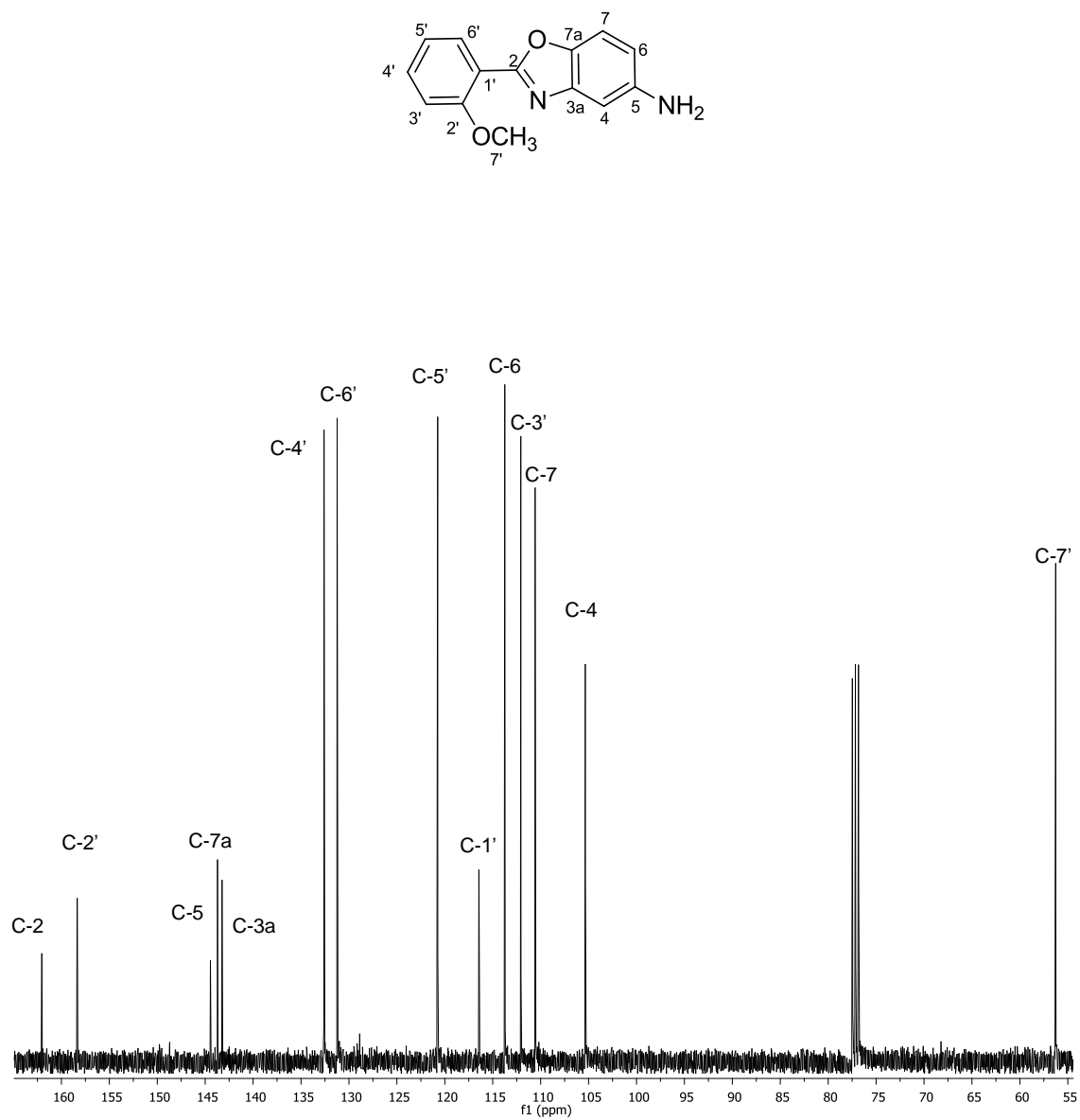
El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **5** (Figura 11) mostró una señal simple en 4.00 ppm que integra para tres protones la cual se asignó para H-7'. En 8.09 ppm se observa una señal doble de doble de doble ( $^3J_{\text{H-6}', \text{H-5}'} = 7.4 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-6}', \text{H-4}'} = 1.8 \text{ Hz}$ ,  $^5J_{\text{H-6}', \text{H-3}'} = 0.4 \text{ Hz}$ ) la cual se asignó para H-6'. En 7.47 ppm se observa una señal doble de doble de doble ( $^3J_{\text{H-4}', \text{H-3}'} = 8.3 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-4}', \text{H-5}'} = 7.4 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-4}', \text{H-6}'} = 1.8 \text{ Hz}$ ) que se asignó a H-4'. Para H-7 en 7.34 ppm se observa una señal doble de doble ( $^3J_{\text{H-7, H-6}} = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $^5J_{\text{H-7, H-4}} = 0.5 \text{ Hz}$ ). En 7.08 ppm se observa una señal doble de doble ( $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 2.3 \text{ Hz}$ ,  $^5J_{\text{H-4, H-7}} = 0.5 \text{ Hz}$ ) que se asignó para H-4. En 7.07 ppm se observa una señal triple de doble la cual se asignó para H-5' ( $^3J_{\text{H-5}', \text{H-4}'} = 7.4 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-5}', \text{H-6}'} = 1.8 \text{ Hz}$ ). En 7.05 ppm se observa una señal doble ( $^3J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 8.3 \text{ Hz}$ ) que corresponde a H-3'. En 6.69 ppm se observa una señal doble de doble ( $^3J_{\text{H-6, H-7}} = 8.6$ ,  $^4J_{\text{H-6, H-4}} = 2.3 \text{ Hz}$ ) que se asignó para H-6. Así mismo, en 3.73 ppm se observa una señal ancha que integra para dos protones y que corresponde al grupo amino.

El espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (figura 12) del benzoxazol **5** mostró trece señales en la zona de carbonos aromáticos y una señal en 56.3 ppm debida a la presencia del grupo  $-\text{OCH}_3$ . El carbono más desplazado hacia frecuencias altas es C-2 en 162.7 ppm, en 158.4 ppm se asigna la señal para C-2', en 144.6 ppm se asigna la señal correspondiente a C-5, en 143.8 ppm a C-7a, en 143.3 ppm a C-3a, en 132.5 ppm a C-4', en 131.1 ppm a C-6', en 120.8 ppm a C-5', en 116.5 ppm a C-1', en 113.7 ppm a C-6, en 112.2 ppm a C-3', en 110.7 ppm a C-7 y en 105.4 ppm a C-4.

La asignación de señales en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para el compuesto **5** se realizó de manera análoga que para el compuesto **4** en la cual se utilizaron experimentos de correlación COSY, HMBC y HSQC.

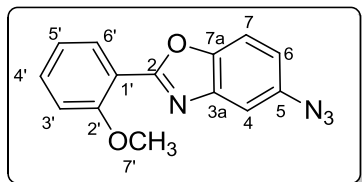


**Figura 11.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) del compuesto **5** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .



**Figura 12.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz) del compuesto **5** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

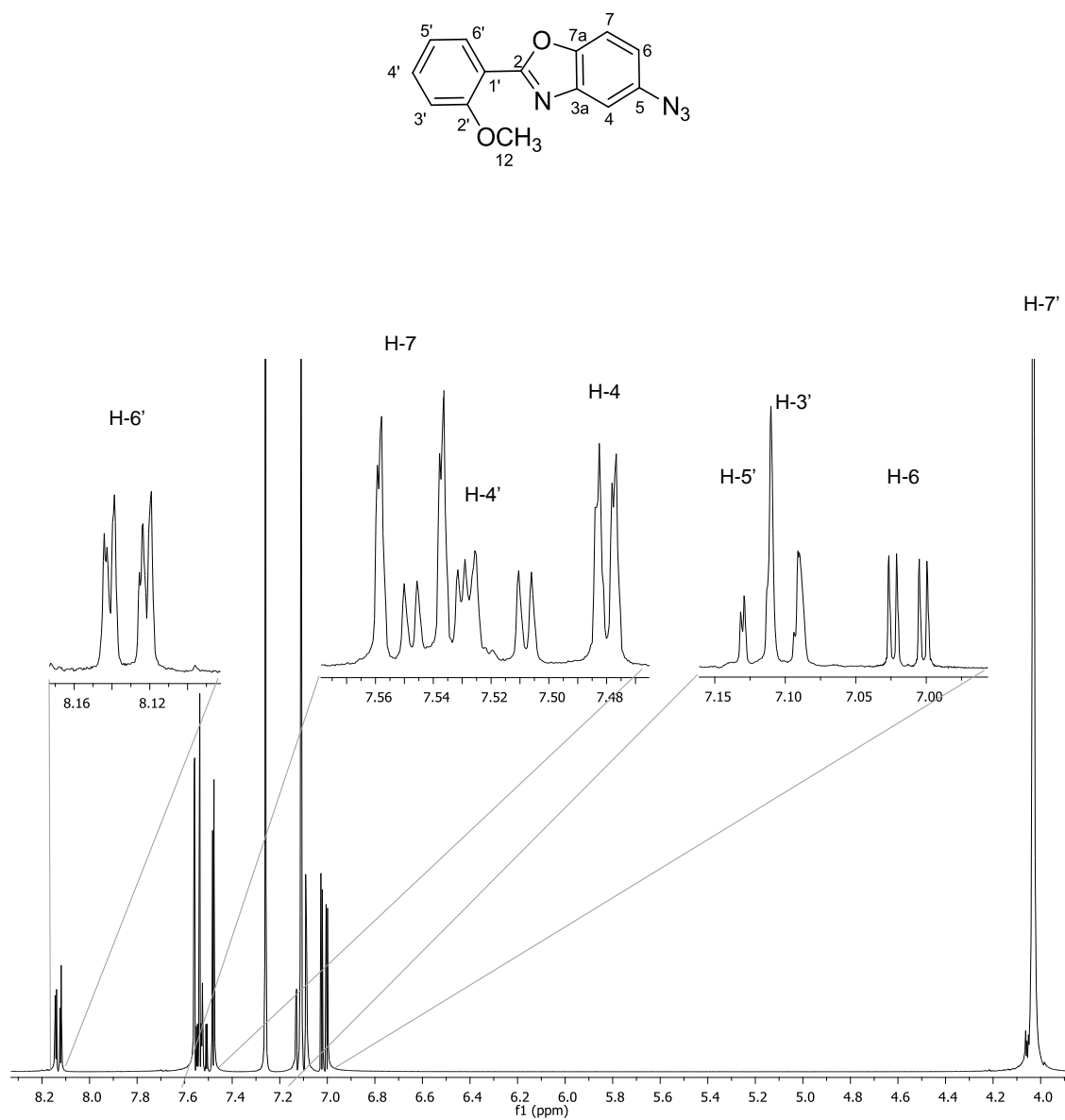
### 4.3.3 5-azido-2-(2-metoxifenil)benzoxazol (6).



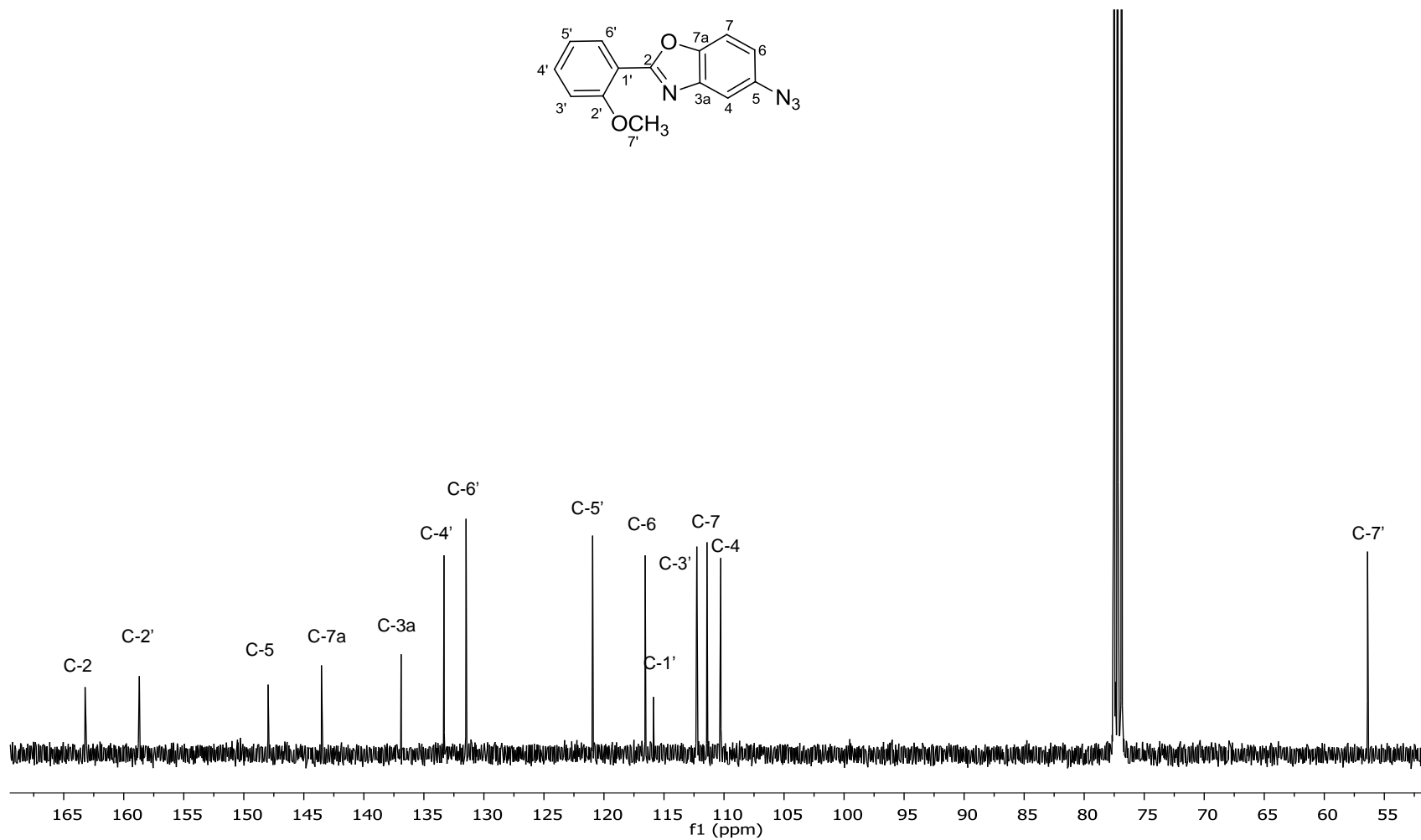
El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **6** (Figura 13) mostró una señal simple que integra para tres protones en 4.03 ppm la cual se asignó para H-7'. En 8.13 ppm se observa una señal doble de doble de doble ( $^3J_{\text{H-6}', \text{H-5}'} = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-6}', \text{H-4}'} = 2.3 \text{ Hz}$ ,  $^5J_{\text{H-6}', \text{H-3}'} = 0.5 \text{ Hz}$ ) que corresponde a H-6'. Para H-7 en 7.55 ppm se observa una señal doble de doble ( $^3J_{\text{H-7, H-6}} = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $^5J_{\text{H-7, H-5}} = 0.5 \text{ Hz}$ ). En 7.53 ppm se observa una señal múltiple la cual se asignó para H-4'. En 7.11 ppm se observa una señal triple de doble que se asignó para H-5' ( $^3J_{\text{H-5', H-4}'} = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-5', H-3}'} = 1.0 \text{ Hz}$ ). En 7.10 ppm se observa una señal doble ( $^3J_{\text{H-3', H-4}'} = 8.6 \text{ Hz}$ ) correspondiente a H-3'. En 7.01 ppm se observa una señal doble de doble ( $^3J_{\text{H-6, H-7}} = 8.6$ ,  $^4J_{\text{H-6, H-4}} = 2.3 \text{ Hz}$ ) que se asignó para H-6.

El espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (figura 14) del benzoxazol **6** mostró trece señales en la zona de carbonos aromáticos y una señal en 56.3 ppm debida a la presencia del grupo  $-\text{OCH}_3$ . Así mismo, en 163.3 ppm se observa la señal correspondiente a C-2, en 158.5 ppm se asigna la señal para C-2', en 148.0 ppm a C-5, en 143.4 ppm a C-7a, en 136.9 ppm a C-3a, en 133.3 ppm a C-4', en 131.5 ppm a C-6', en 120.9 ppm a C-5', en 116.6 ppm a C-6, en 115.9 a C-1', en 112.3 ppm a C-3', 111.4 a C-4 a C-7 y en 110.3 ppm a C-4.

La asignación de señales en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para el compuesto **6** se realizó de manera análoga que para el compuesto **4** en la cual se utilizaron experimentos de correlación COSY, HMBC y HSQC.

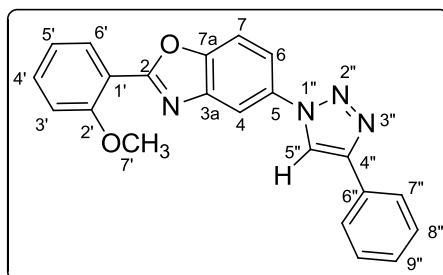


**Figura 13.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) del compuesto **6** en CDCl<sub>3</sub> a 25°C.



**Figura 14.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz) del compuesto **6** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

#### 4.3.4. 5-(4-fenil)-2-(2-metoxifenil)-1,2,3-triazol (8a).



El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **8a** (figura 15) mostró en 8.22 ppm una señal simple que se asignó al hidrógeno H-5'' del fragmento triazol. En 8.17 se observó una señal doble ( $^3J_{\text{H-6}', \text{H-5}'} = 8.7 \text{ Hz}$ ) que corresponde a H-6'. En 8.15 ppm se observa una señal doble que se asignó para H-4' ( $^3J_{\text{H-4}', \text{H-6}'} = 2.1 \text{ Hz}$ ). La señal doble en 7.93 ppm y que integra para dos protones se asignó para H-7'' ( $^3J_{\text{H-7}'', \text{H-8}''} = 7.4 \text{ Hz}$ ). La señal doble en 7.83 ppm corresponde a H-6 ( $^3J_{\text{H-7}, \text{H-6}} = 8.6 \text{ Hz}$ ). La señal doble en 7.72 ppm ( $^3J_{\text{H-6}, \text{H-7}} = 8.6 \text{ Hz}$ ) se asignó para H-7. En 7.55 ppm se observa una señal triple correspondiente a H-4' ( $^3J_{\text{H-4}', \text{H-3}', \text{H-5}'} = 8.7 \text{ Hz}$ ). En 7.47 ppm se observa una señal triple que integra para dos protones correspondiente a H-8'' ( $^3J_{\text{H-8}'', \text{H-7}'', \text{H-9}''} = 7.4 \text{ Hz}$ ). En 7.37 ppm se observa una señal triple que se asignó para H-9'' ( $^3J_{\text{H-9}'', \text{H-8}''} = 7.4 \text{ Hz}$ ). En 7.12 ppm se observa una señal triple que corresponde a H-5' ( $^3J_{\text{H-5}', \text{H-4}'} = 8.7$ ). La señal doble en 7.11 ppm se asignó para H-3' ( $^3J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 8.7 \text{ Hz}$ ), finalmente en 4.04 ppm se observó una señal simple que integra para tres hidrógenos, que se asignó a H-7.

La asignación del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **8a** se realizó con ayuda de un experimento de correlación COSY (Figura 16) con el que fueron asignadas las señales en la zona de aromáticos de la siguiente manera: H-5' muestra una correlación con H-4' y con H-6', H-6 muestra una correlación con H-7, H-8'' muestra una correlación con H-7'' y con H-9''.

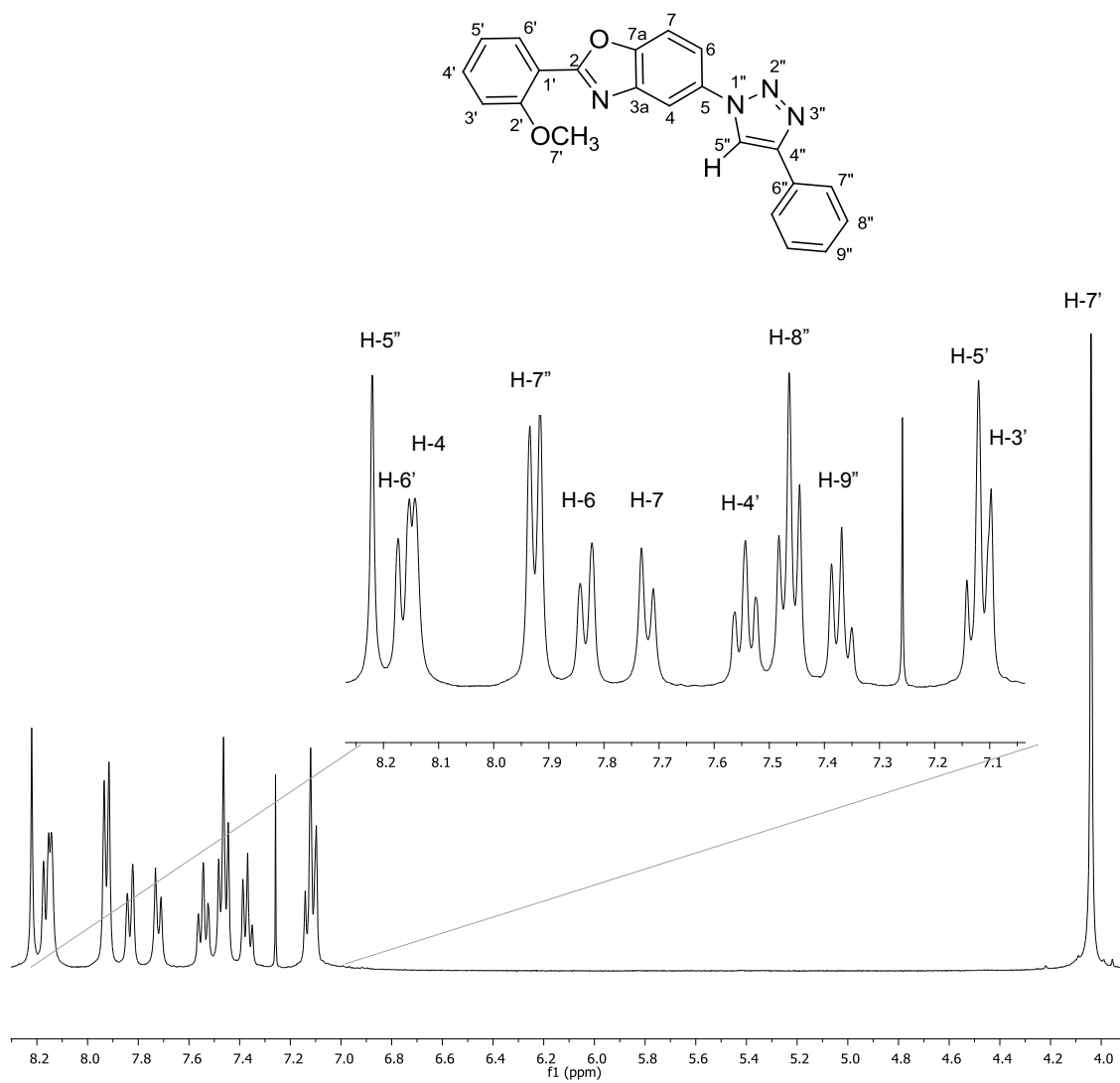
Los 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos pueden ser distinguidos del isómero 1,5 por un espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ . En el caso de los primeros se observa una señal en aproximadamente 120 ppm, mientras que para su isómero en aproximadamente 133 ppm.<sup>35</sup> Lo anterior nos sirvió para corroborar que los triazoles sintetizados son 1,4-disustituídos pues la señal para el C-5'' en los compuestos **8a-e** se observó en un rango de 117.3 a 118.6 ppm.

En el espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **8a** (figura 17) se observó hacia frecuencias altas en 163.7 ppm la señal que se asignó a C-2, en 158.7 ppm se asignó la señal para C-2', en 150.1 ppm la señal correspondiente a C-5, en 148.5 ppm la señal para C-4'', en 143.0 ppm para C-7a, en 134.0 ppm para C-3a, en 133.5 ppm para C-4', en 131.4 ppm a C-6', en 128.9 ppm a C-9'', en 128.4 ppm a C-8'', en 125.8 ppm a C-7'', en 120.8 ppm a C-5', en 118.3 ppm a C-6, en 118.2 ppm a C-5'', en 115.3 ppm a C-1', en 112.4 ppm a C-4, en 112.1 ppm a C-3', en 111.36 ppm a C-7 y en 56.2 ppm a C-7'

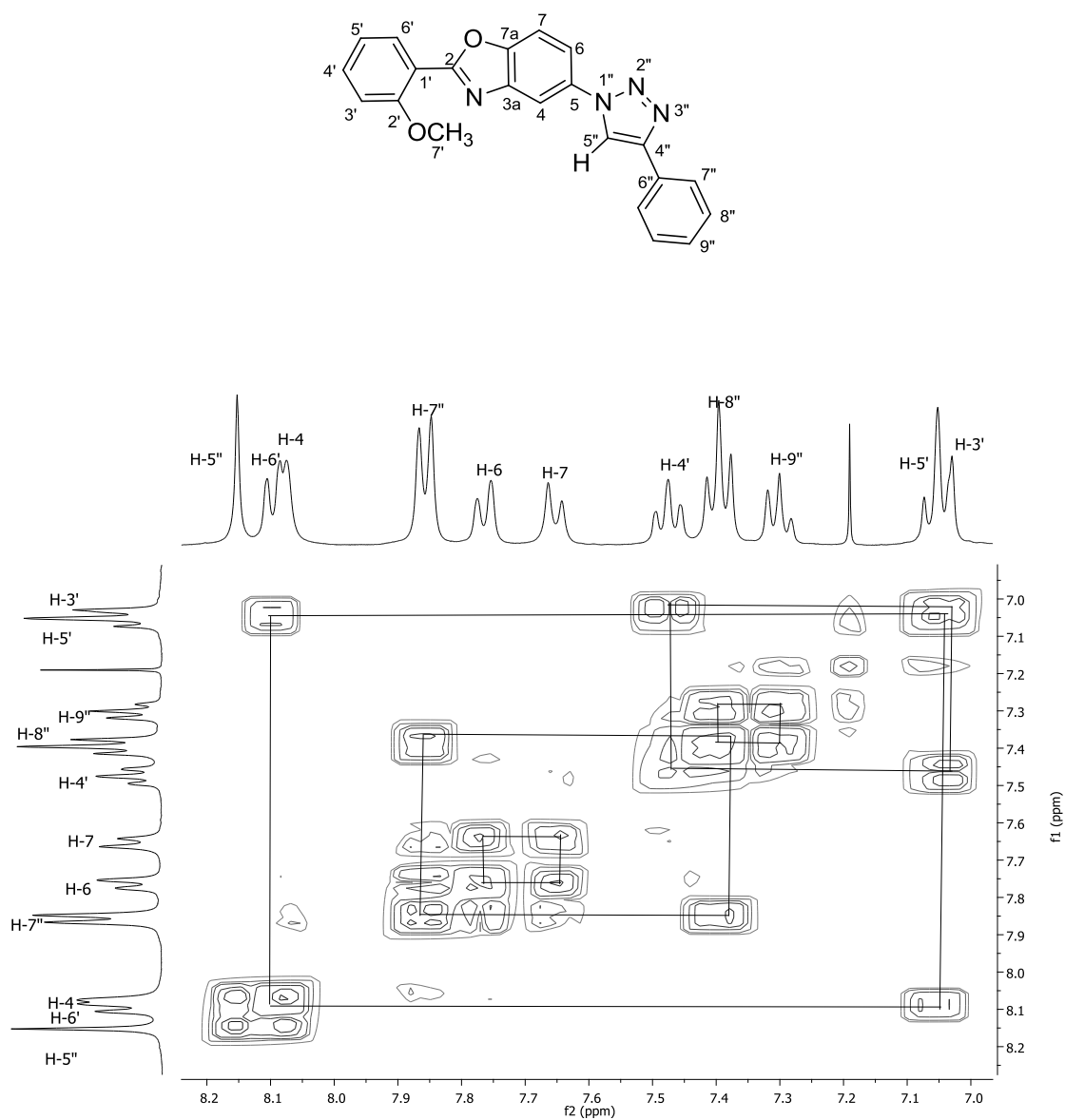
La asignación de las señales de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  se realizó con ayuda de experimentos de dos dimensiones HSQC y HMBC.

El espectro HSQC permitió asignar las señales correspondientes para los carbonos unidos a protones. Para el triazol **8a**, los protones H-5'', H-4, H-6', H-7'', H-7, H-6, H-8'', H-9'', H-4', H-5', H-3' y H-7' mostraron correlación con los carbonos en 118.2, 112.4, 131.4, 125.8, 111.4, 118.3, 128.4, 128.9, 133.5, 120.8, 112.1, 56.2 ppm, respectivamente. El experimento HSQC se muestra en la figura 18.

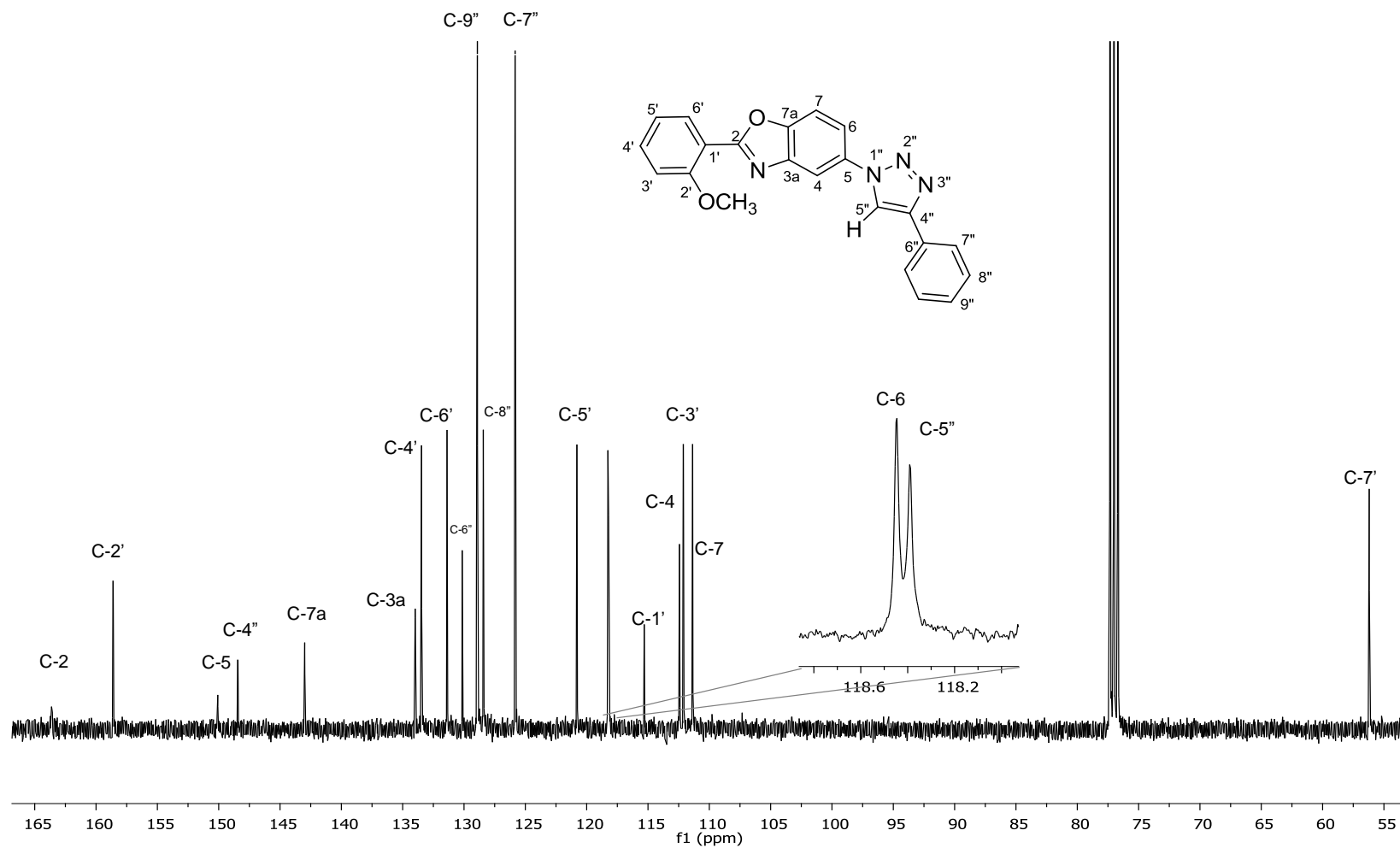
El experimento HMBC permitió asignar las señales de los carbonos cuaternarios, de esta forma para el compuesto **8a** la señal en 8.22 ppm correspondiente a H-5'' mostró una correlación con la señal en 148.5 ppm que se asignó para C-4'', en 8.17 ppm la señal correspondiente a H-6' mostró una correlación con la señal en 163.7 ppm asignada a C-2', la señal en 8.15 ppm correspondiente a H-4 y la señal en 7.83 ppm (H-6) mostraron una correlación con la señal en 150.1 ppm la cual se asignó para C-5, la señal en 7.72 ppm correspondiente a H-7 mostró una correlación con la señales en 143.0 ppm y en 134.0 ppm que se asignaron a C-7a y a C-3a, las señales en 8.17 ppm (H-6') y en 7.55 ppm (H-4') mostraron una correlación con la señal en 158.7 ppm que se asignó para C-2', para la señal en 7.47 ppm correspondiente a H-8'' se observó una correlación con la señal en 130.1 ppm la cual se asignó a C-6'', la señal en 7.12 ppm correspondiente a H-5' mostró una correlación con la señal en 115.3 ppm que se asignó a C-1'. El espectro HMBC para el compuesto **8a** se observa en la figura 19.



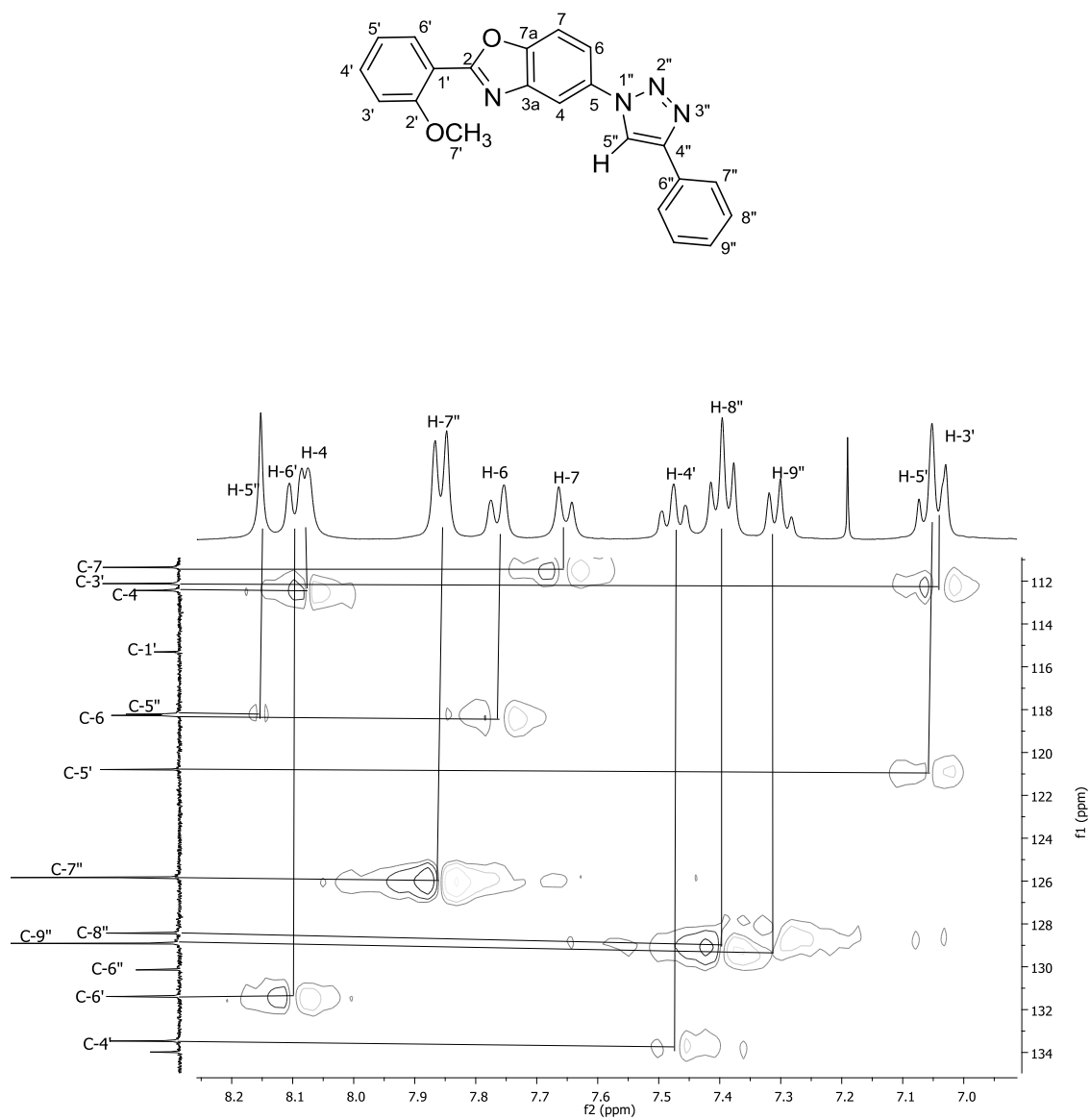
**Figura 15.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) del compuesto **8a** en  $\text{CDCl}_3$  a 25°C.



**Figura 16.** Espectro de correlación  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY del compuesto **8a** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 17.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz) del compuesto **8a** en  $\text{CDCl}_3$  a 25°C.



**Figura 18.** Espectro de correlación  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HSQC en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **8a**.

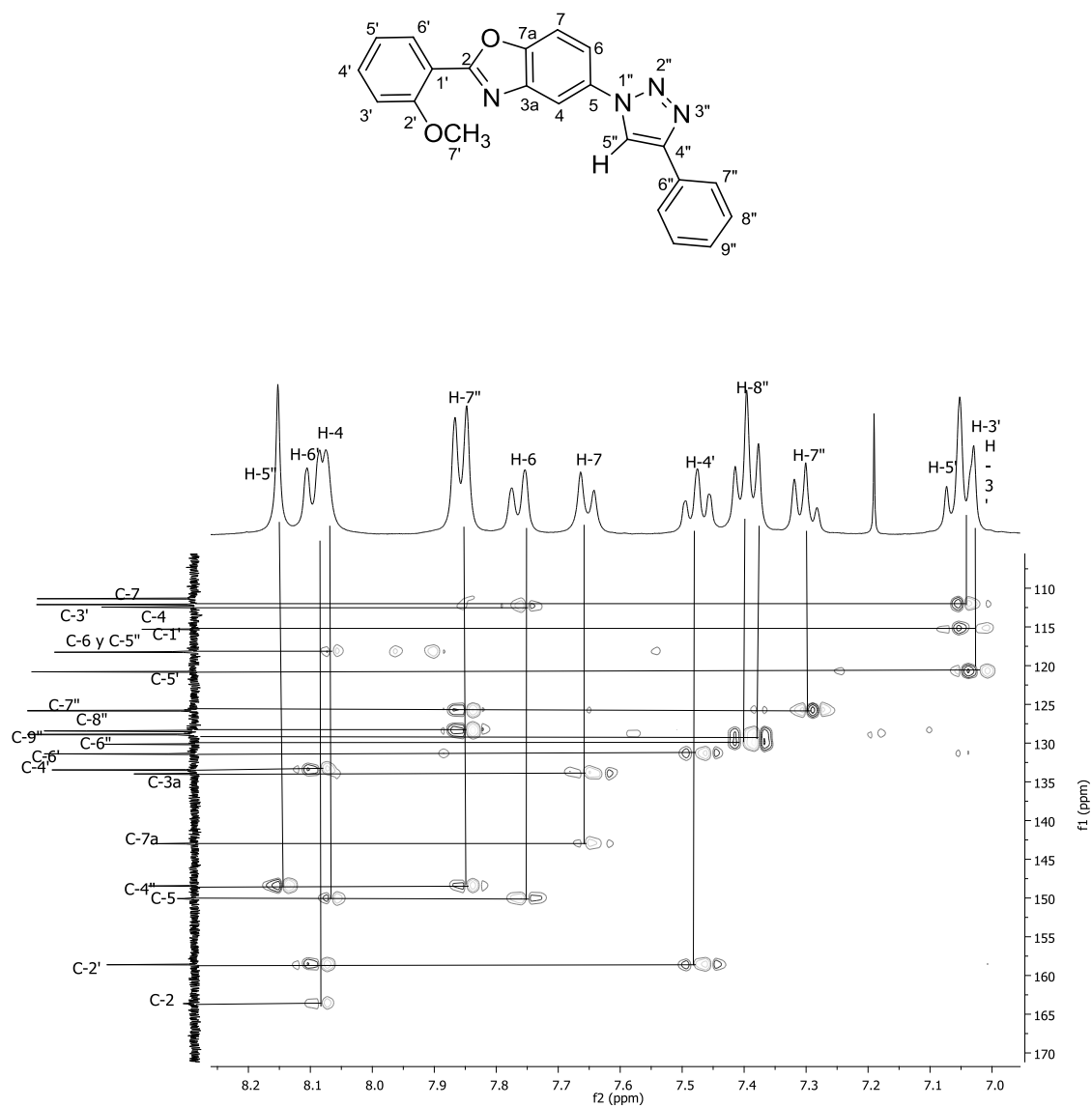
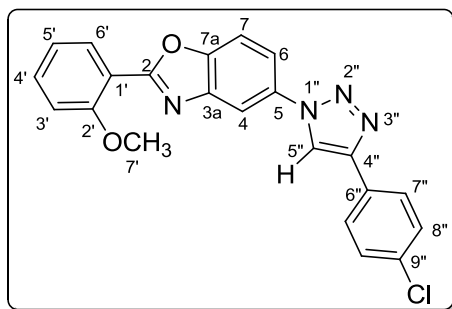


Figura 19. Espectro de correlación  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HMBC en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **8a**.

#### 4.3.5 5-(4-(4-clorofenil)-1,2,3-triazol)-2-(2-metoxifenil)benzoxazol (8b).

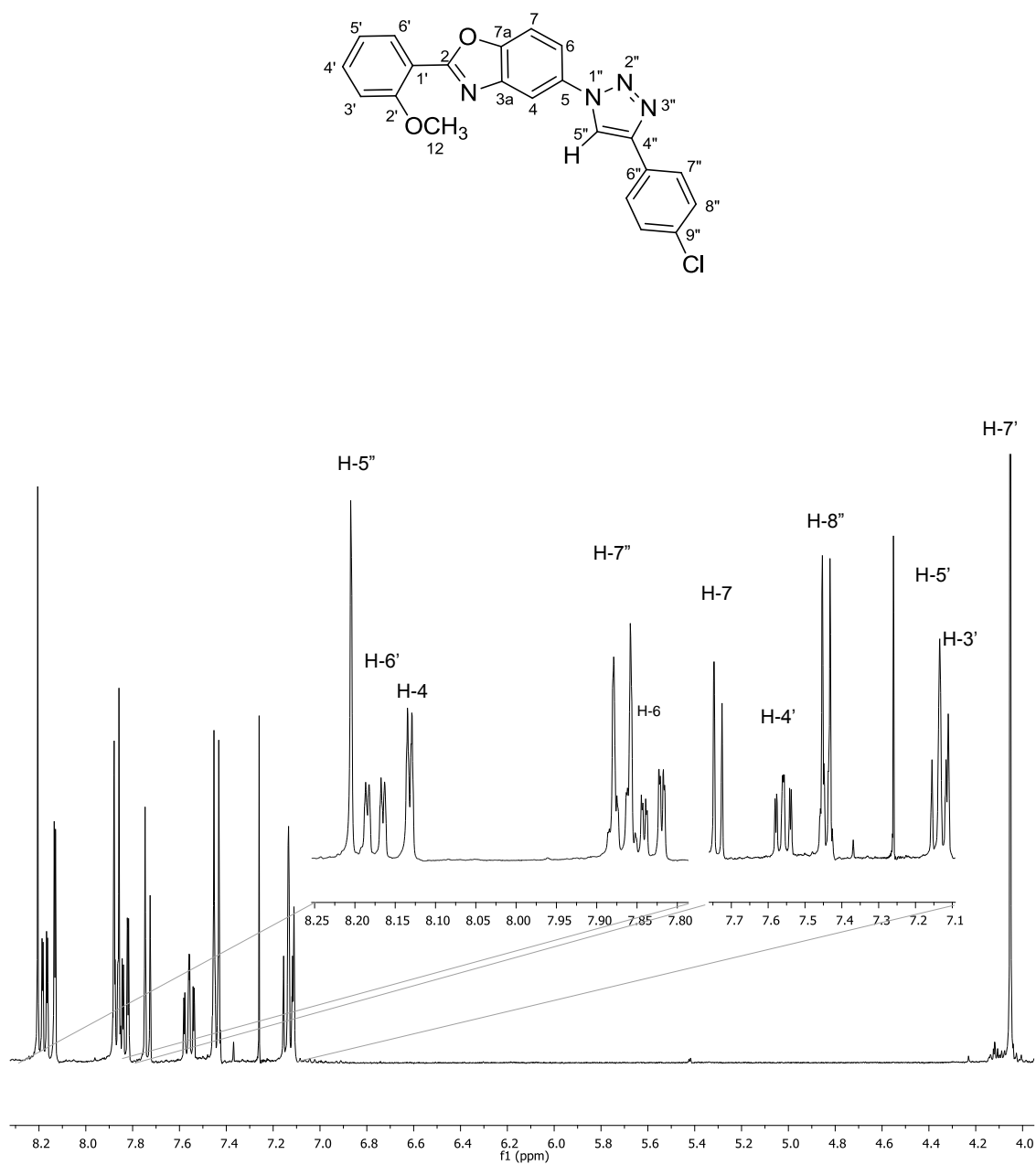


En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **8b** (figura 20) en 8.21 ppm se observa una señal simple que se asignó a H-5'' del fragmento triazol. En 8.18 ppm se observa una señal doble de doble ( $^3J_{\text{H-6}', \text{H-5}'} = 7.7 \text{ Hz}$ ) que se asignó a H-6'. En 8.13 ppm se observa una señal doble ( $^3J_{\text{H-4}, \text{H-6}} = 2.1 \text{ Hz}$ ) correspondiente a H-4. La señal doble en 7.87 ppm y que integra para dos protones se asignó para H-7'' ( $^3J_{\text{H-7}'', \text{H-8}''} = 8.2 \text{ Hz}$ ). La señal doble en 7.83 ppm ( $^3J_{\text{H-6}, \text{H-7}} = 8.7 \text{ Hz}$ ,  $2.1 \text{ Hz}$ ) se asignó para H-6. La señal doble en 7.74 ppm corresponde a H-7 ( $^3J_{\text{H-7}, \text{H-6}} = 8.7 \text{ Hz}$ ). En 7.51 ppm se observa una señal doble de doble la cual se asignó para H-4' ( $^3J_{\text{H-4}', \text{H-3}'} = 8.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H-4}', \text{H-5}'} = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-4}', \text{H-6}'} = 1.8 \text{ Hz}$ ). En 7.44 ppm se observa una señal doble que integra para dos protones que se asignó para H-8'' ( $^3J_{\text{H-8}'', \text{H-7}''} = 8.2 \text{ Hz}$ ). En 7.06 ppm se observa una señal triple de doble que corresponde a H-5' ( $^3J_{\text{H-5}', \text{H-4}'} = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $1.0 \text{ Hz}$ ). La señal doble en 7.06 ppm se asignó para H-3' ( $^3J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 8.5 \text{ Hz}$ ); finalmente en 4.05 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos la cual se asignó para H-7'.

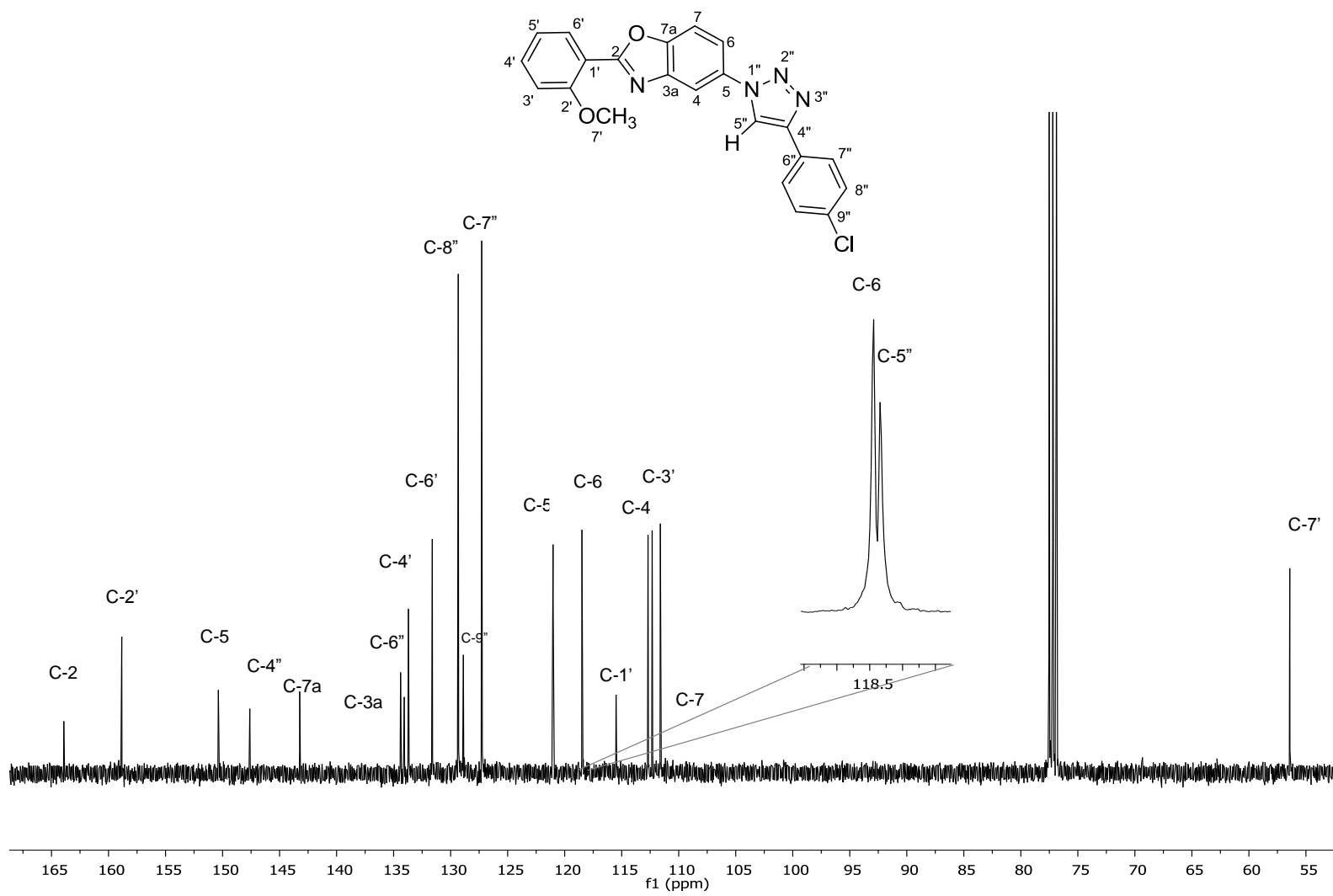
La asignación antes mencionada para el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **8b** se realizó de manera análoga a la del compuesto **8a** con ayuda de un experimento de correlación COSY.

En el espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (figura 21) del compuesto **8b** en la zona de aromáticos se observaron trece señales correspondientes al fragmento 2-arilbenzoxazol y seis señales correspondientes al fragmento ariltriazol.

Para el compuesto **8b** en 163.9 ppm se asigna la señal correspondiente a C-2, en 158.8 ppm se asigna la señal para C-2', en 150.4 ppm se asigna la señal correspondiente para C-5, en 148.4 ppm para C-4'', en 143.2 ppm para C-7a, en 134.2 ppm paraa C-3a, en 133.9 ppm paraa C-9'', en 133.6 ppm se asigna a C-4', en 131.6 ppm a C-6', en 129.1 ppm a C-9'', en 127.1 ppm a C-8'', en 128.7 ppm a C-7'', en 121.0 ppm a C-5', en 118.3 ppm a C-6, en 118.3 ppm a C-5'', en 115.5 ppm a C-1' , en 112.7 ppm a C-4, en 112.3 ppm a C-3', en 111.6 ppm a C-7 y en 56.4 ppm a C-7'.

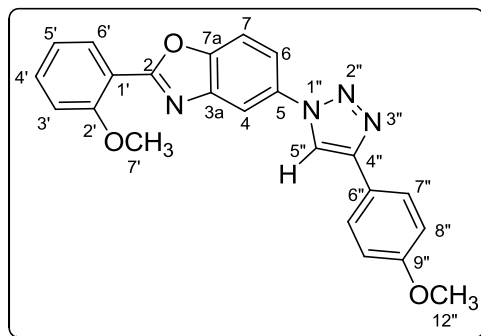


**Figura 20.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) del compuesto **8b** en  $\text{CDCl}_3$  a 25°C.



**Figura 21.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz) del compuesto **8b** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

#### 4.3.6 2-(2-metoxifenil)-5-(4-(4-metoxifenil)-1,2,3-triazol)benzoxazol (8c).

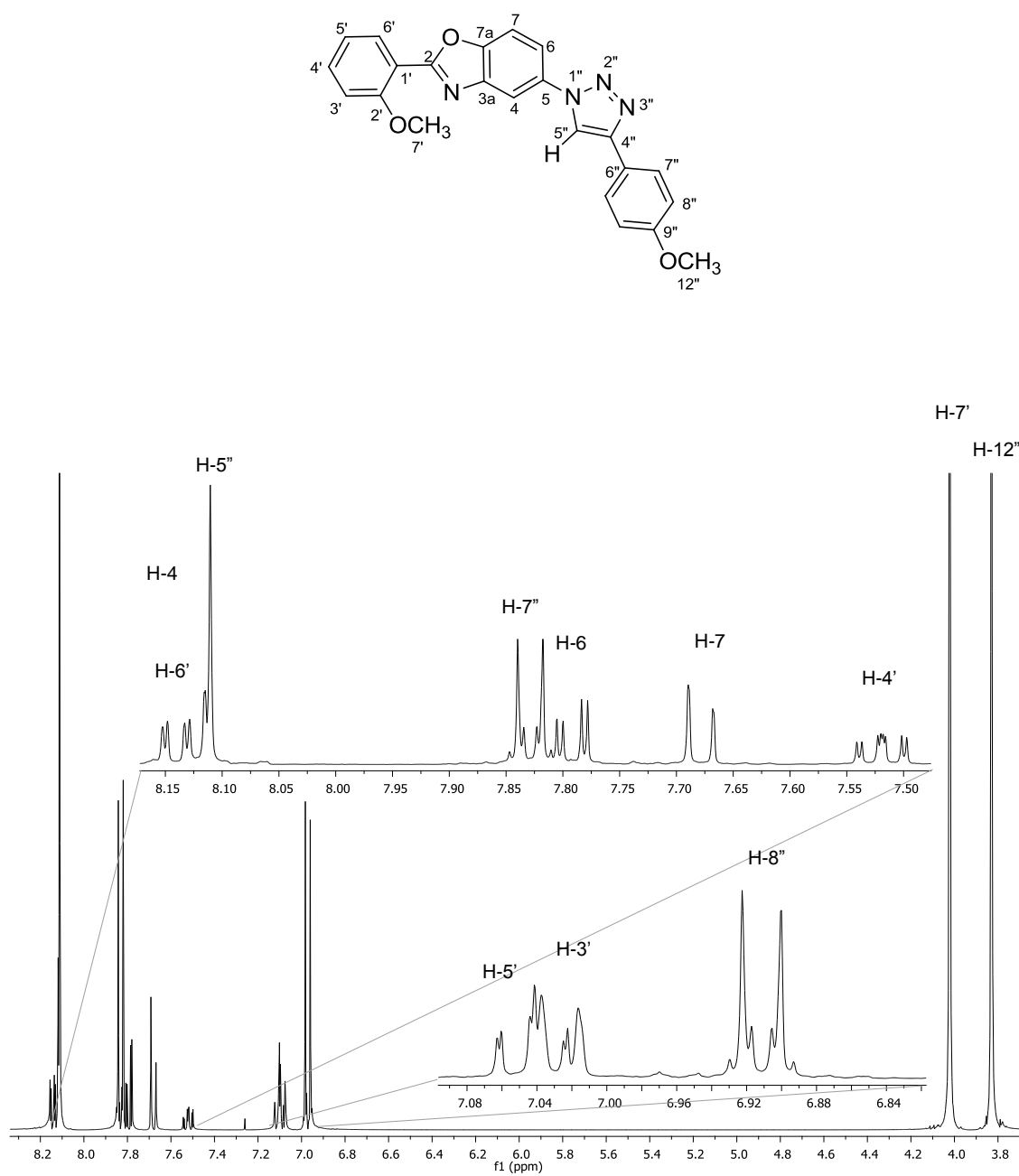


El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **8c** mostró en 8.14 ppm una señal doble de doble que se asignó para H-6' ( $^3J_{\text{H-6}', \text{H-5}'} = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H-6}', \text{H-4}'} = 1.8 \text{ Hz}$ ), en 8.11 ppm se observó una señal simple correspondiente a H-5'' del fragmento triazol. La señal doble en 8.11 ppm ( $^3J_{\text{H-4}, \text{H-6}} = 2.1 \text{ Hz}$ ) se asignó para H-4. La señal doble en 7.82 ppm y que integra para dos protones se asignó para H-7'' ( $^3J_{\text{H-7'', H-8''}} = 8.9 \text{ Hz}$ ). La señal doble de doble en 7.79 ppm ( $^3J_{\text{H-6}, \text{H-7}} = 8.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H-6}, \text{H-7}} = 2.1 \text{ Hz}$ ) corresponde a H-6). La señal doble en 7.68 ppm ( $^3J_{\text{H-6}, \text{H-7}} = 8.7 \text{ Hz}$ ) se asignó para H-7. En 7.52 ppm se observa una señal doble de doble de doble que corresponde a H-4' ( $^3J_{\text{H-4}', \text{H-3}'} = 8.3$ ,  $^3J_{\text{H-4}', \text{H-5}'} = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H-4}', \text{H-6}'} = 1.8 \text{ Hz}$ ). En 7.52 ppm se observa una señal doble que integra para dos protones y que corresponde H-8'' ( $^3J_{\text{H-8'', H-7''}} = 8.9 \text{ Hz}$ ). En 7.10 ppm se observa una señal triple de doble que se asignó para H-5' ( $^3J_{\text{H-5}', \text{H-4}'} = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $1.0 \text{ Hz}$ ). La señal doble en 7.09 ppm se asignó para H-3' ( $^3J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 8.3 \text{ Hz}$ ). Para H-7', en 4.02 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos; finalmente en 3.83 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos y que se asignó a H-12''.

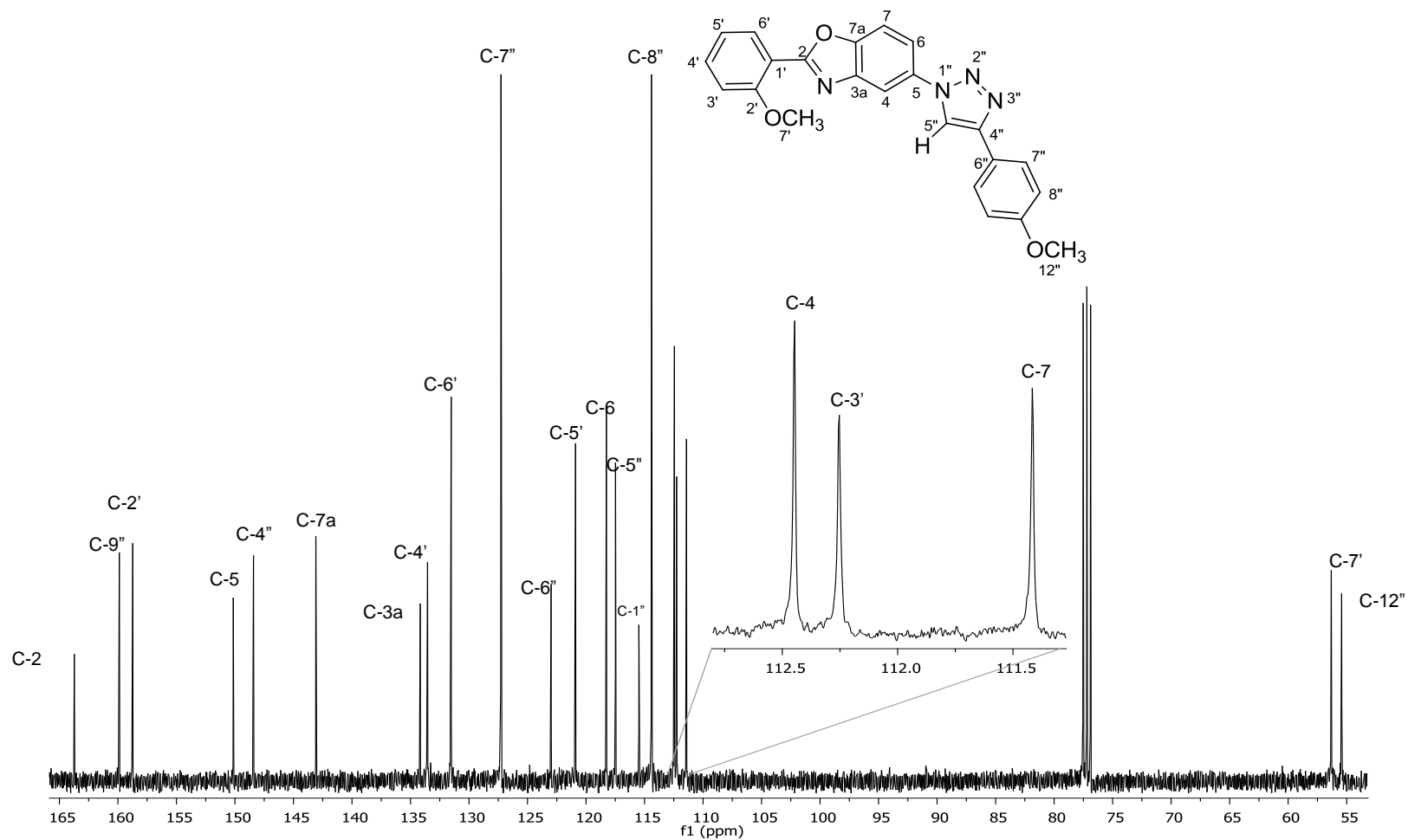
La asignación antes mencionada para el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **8c** se realizó de manera análoga a la del compuesto **8a** con ayuda de un experimento de correlación COSY.

En el espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **8c** en la zona de aromáticos se observaron trece señales correspondientes al fragmento 2-arilbenzoxazol y seis señales correspondientes al fragmento ariltriazol.

Para el compuesto **8c**, el carbono más desplazado hacia frecuencias altas es C-2 en 163.8 ppm, en 159.7 ppm se asigna la señal correspondiente para C-6'', en 158.6 ppm se asigna la señal para C-2', en 150.0 ppm se asigna la señal correspondiente a C-5, en 148.2 ppm a C-4'' , en 142.9 ppm para C-7a, en 134.0 ppm para C-3a, en 133.6 ppm para C-4', en 131.4 ppm para C-6', en 122.8 ppm para C-9'', en 114.3 ppm a C-8'', en 127.1 ppm para C-7'', en 121.1 ppm para C-5', en 118.1 ppm para C-6, en 117.3 ppm para C-5'', en 115.1 ppm para C-1' , en 112.3 ppm a C-4, en 112.3 ppm para C-3', en 111.3 ppm para C-7, en 56.2 ppm para C-7' y en 55.3 ppm a C-12''. El espectro de  $^{13}\text{C}$  para el compuesto **8c** se observa en la figura 23.

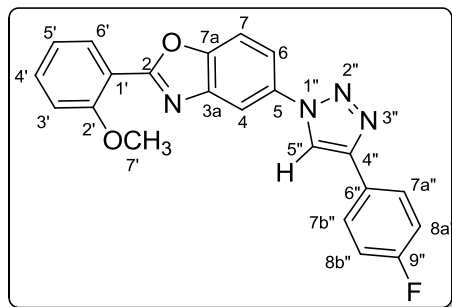


**Figura 22.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz) del compuesto **8c** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .



**Figura 23.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz) del compuesto **8c** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

#### 4.3.7 5-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3-triazol)-2-(2-metoxifenil)benzoxazol (8d).



El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **8d** (figura 24) mostró en 8.18 ppm una señal simple la cual se asignó al hidrógeno H-5'' del fragmento triazol. En 8.18 ppm se observó una señal doble de doble que se asignó para H-6' ( $^3J_{\text{H-6}', \text{H-5}} = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-6}', \text{H-4'}} = 1.8 \text{ Hz}$ ). La señal doble ( $^3J_{\text{H-4}, \text{H-6}} = 2.1 \text{ Hz}$ ) en 8.14 ppm corresponde a H-4. La señal múltiple en 7.91 ppm y que integra para dos protones se asignó para H-7a'' y H-7b''. La señal doble en 7.84 ppm ( $^3J_{\text{H-6}, \text{H-7}} = 8.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H-6}, \text{H-4}} = 2.1 \text{ Hz}$ ) corresponde a H-6. La señal doble en 7.74 ppm se asignó para H-7 ( $^3J_{\text{H-7}, \text{H-6}} = 8.7 \text{ Hz}$ ). En 7.56 ppm se observó una señal doble de doble la cual se asignó para H-4' ( $^3J_{\text{H-4}', \text{H-5}} = 8.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H-4}', \text{H-3'}} = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{H-4}', \text{H-6'}} = 1.8 \text{ Hz}$ ). En 7.17 ppm se observó una señal múltiple que integra para dos protones y que corresponde a H-8a'' y H-8b''. En 7.14 ppm se observó una señal múltiple que integra para dos protones la cual se asignó para H-5' y H-3'. En 4.05 ppm se observó una señal simple que integra para tres hidrógenos la cual se asignó para H-7'.

En un espectro de RMN  $^1\text{H}$  de moléculas orgánicas normalmente se observan sólo acoplamiento entre protones. Sin embargo en moléculas que presentan otros núcleos con momentos magnéticos se verán acoplamiento adicionales. Para el compuesto **8d** se observaron acoplamiento con el átomo de flúor para H-7'' y H-8''.

La asignación antes mencionada para el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **8d** se realizó de manera análoga a la del compuesto **8a** con ayuda de un experimento de correlación COSY.

En el espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **8d** en la zona de aromáticos se observaron trece señales correspondientes al fragmento 2-arilbenzoxazol y seis señales correspondientes al fragmento ariltriazol

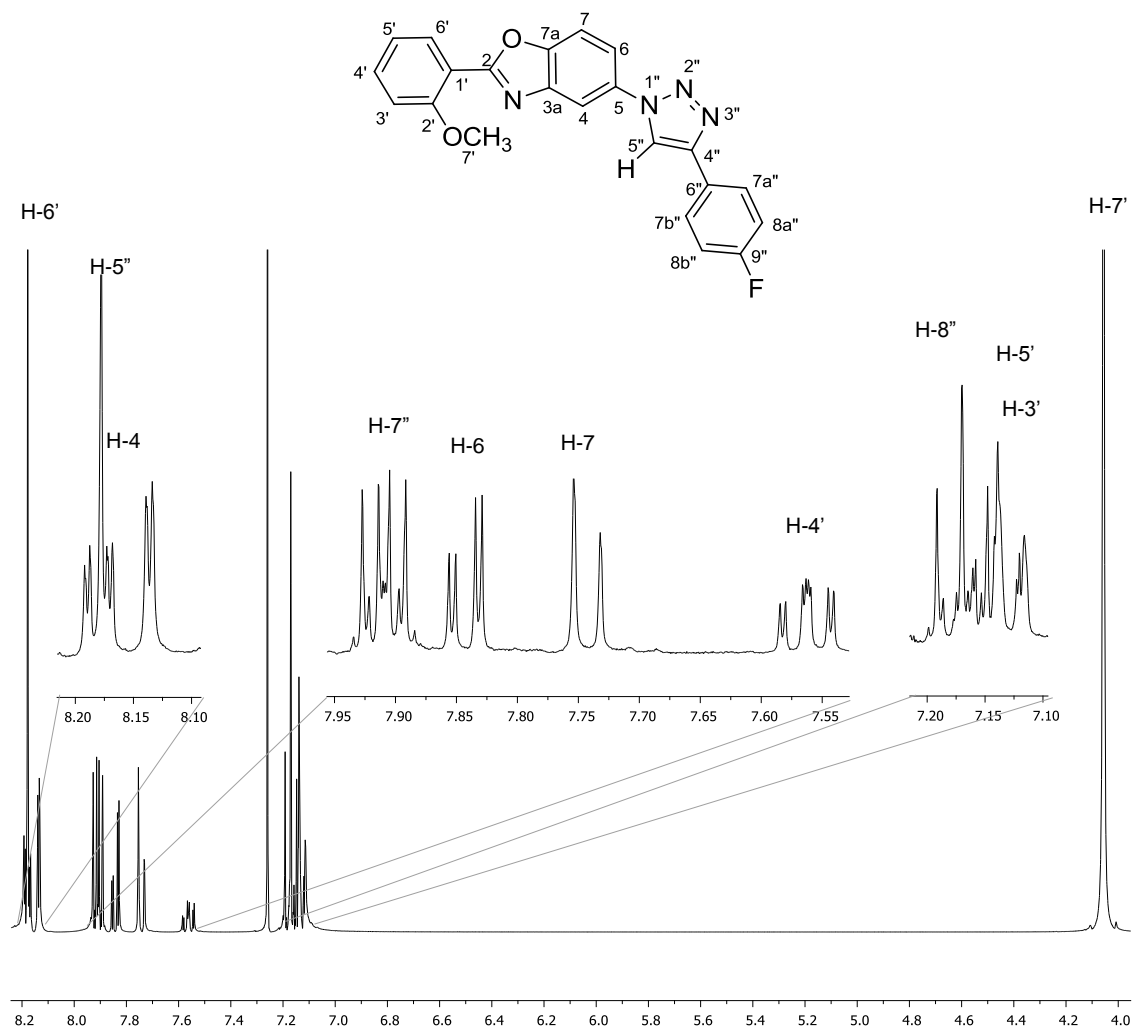
Para el compuesto **8d**, el carbono más desplazado hacia frecuencias altas es C-9'' en 162.8 ppm el cual se observó como una señal doble ( $^1J_{\text{C-F}} = 247$  Hz), C-2 se asignó a la señal en 163.7 ppm, en 158.8 ppm se asignó la señal para C-2', en 150.2 ppm se asignó la señal correspondiente a C-5, en 147.6 ppm se asignó la señal correspondiente a C-4'', en 143.0 ppm a C-7a, en 133.9 ppm para C-3a, en 133.7 ppm la señal para C-4', en 131.6 ppm la señal para C-6', en 115.9 ppm una señal doble para C-8'' ( $^2J_{\text{C-F}} = 22$  Hz), en 127.6 ppm se observó una señal doble para C-7'' ( $^3J_{\text{C-F}} = 5$  Hz), en 126.2 ppm una señal doble para C-6'' ( $^4J_{\text{C-F}} = 3$  Hz), en 121.0 ppm se asignó la señal para C-5', en 118.3 ppm para C-6, en 118.0 ppm para C-5'', en 115.5 ppm se asignó la señal correspondiente a C-1' , en 112.3 ppm a C-4, en 112.3 ppm a C-3', en 111.4 ppm a C-7 y en 56.4 ppm a C-7'. El espectro de  $^{13}\text{C}$  para el compuesto **8d** se observa en la figura 25.

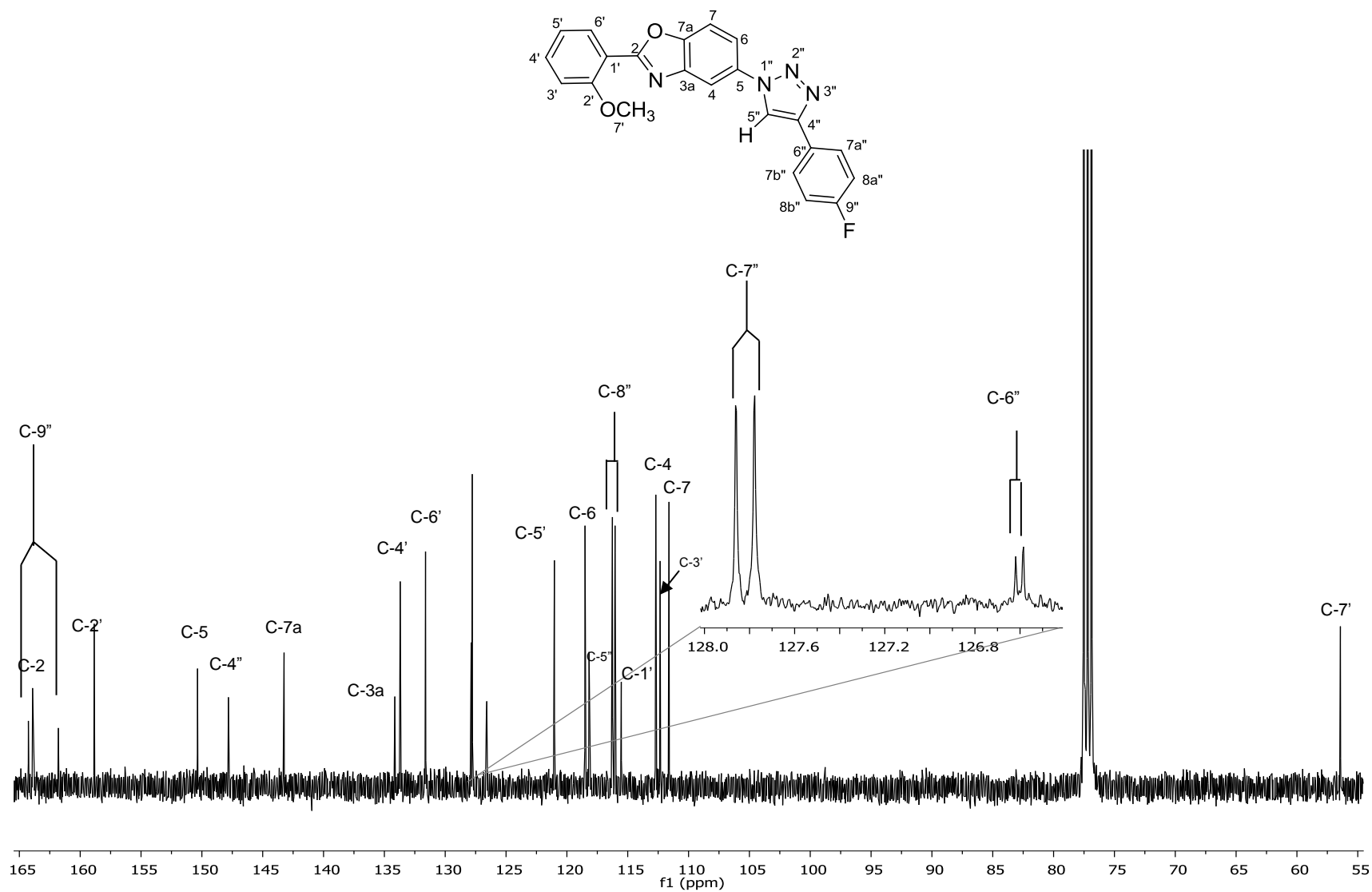
La asignación de las señales de  $^{13}\text{C}$  acopladas con F se realizó por comparación con los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento carbono-flúor descritos en la literatura (Tabla 2).<sup>36</sup>

La asignación antes mencionada para el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **8d** se realizó con ayuda de experimentos de correlación HSQC y HMBC.

Tabla 2. Desplazamiento y constantes de acoplamiento C-F

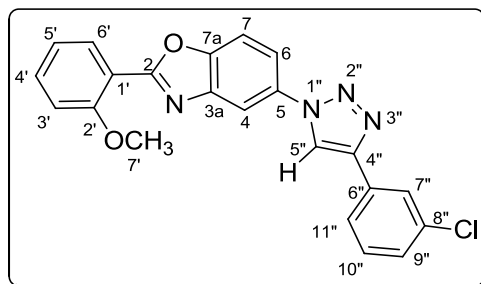
| Constante de acoplamiento<br>( $J$ en Hz) | Desplazamiento químico de $^{13}\text{C}$<br>(ppm) |
|---|--|
| $^1J_{\text{C-F}} = 245.3$                | 162.8  |
| $^2J_{\text{C-F}} = 21.0$                 | 115.2  |
| $^3J_{\text{C-F}} = 7.7$                  | 130.0  |
| $^4J_{\text{C-F}} = 3.3$                  | 124.0  |

Figura 24. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) del compuesto **8d** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .



**Figura 25.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz) del compuesto **8d** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

#### 4.3.8 5-(4-(3-clorofenil)-1,2,3-triazol)-1,2,3-triazol-(2-metoxifenil)benzoxazol (8e).



El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **8e** (figura 26) mostró en 8.22 ppm una señal simple la cual se asignó al hidrógeno H-5'' del fragmento triazol. En 8.15 ppm se observa una señal doble de doble ( $^3J_{\text{H-6}', \text{H-5}'} = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-6}', \text{H-4}'} = 1.8 \text{ Hz}$ ) la cual se asignó para H-6'. En 8.13 ppm se observa una señal doble que se asignó para H-4' ( $^3J_{\text{H-4}, \text{H-6}} = 2.1 \text{ Hz}$ ). La señal triple en 7.93 ppm se asignó para H-7'' ( $^4J_{\text{H-7'', H-9'', H-11''}} = 1.7 \text{ Hz}$ ). La señal doble de doble ( $^3J_{\text{H-6, H-7}} = 8.7 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-6, H-4}} = 2.1 \text{ Hz}$ ) en 7.82 ppm se asignó para H-6. En 7.82 ppm se observa una señal doble de triple ( $^3J_{\text{H-9'', H-10''}} = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-9'', H-11''}} = 1.3 \text{ Hz}$ ) que se asignó para H-9''. La señal doble en 7.73 ppm ( $^3J_{\text{H-7, H-6}} = 8.7 \text{ Hz}$ ) se asignó para H-7. En 7.55 ppm se observa una señal doble de doble ( $^3J_{\text{H-4', H-5'}} = 8.6$ ,  $^3J_{\text{H-4', H-3'}} = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-4', H-6'}} = 1.8 \text{ Hz}$ ) la cual se asignó para H-4'. En 7.40 ppm se observa una señal triple ( $^3J_{\text{H-10'', H-9'', H-11''}} = 7.7 \text{ Hz}$ ) la cual se asignó para H-10''. En 7.34 ppm se observa una señal doble de doble de doble ( $^3J_{\text{H-11'', H-10''}} = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-11''-H-7''}} = 1.7 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-11''-H-9''}} = 1.3 \text{ Hz}$ ) que corresponde a H-11''. En 7.14 ppm se observa una señal triple de doble que se asignó para H-5' ( $^3J_{\text{H-5', H-4''}} = 7.7 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H-5', H-3'}} = 1.0 \text{ Hz}$ ). La señal doble en 7.12 ppm se asignó para H-3' ( $^3J_{\text{H-3', H-4'}} = 8.6 \text{ Hz}$ ). En 4.04 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógeno la cual se asignó para H-7'.

La asignación del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **8e** se realizó con ayuda de un experimento de correlación COSY (Figura 27) con el que fueron asignadas las señales en la zona de aromáticos de la siguiente manera: H-5'

muestra una correlación con H-4' y con H-6', H-6 muestra una correlación con H-7, H-10" muestra una correlación con H-9" y con H-11".

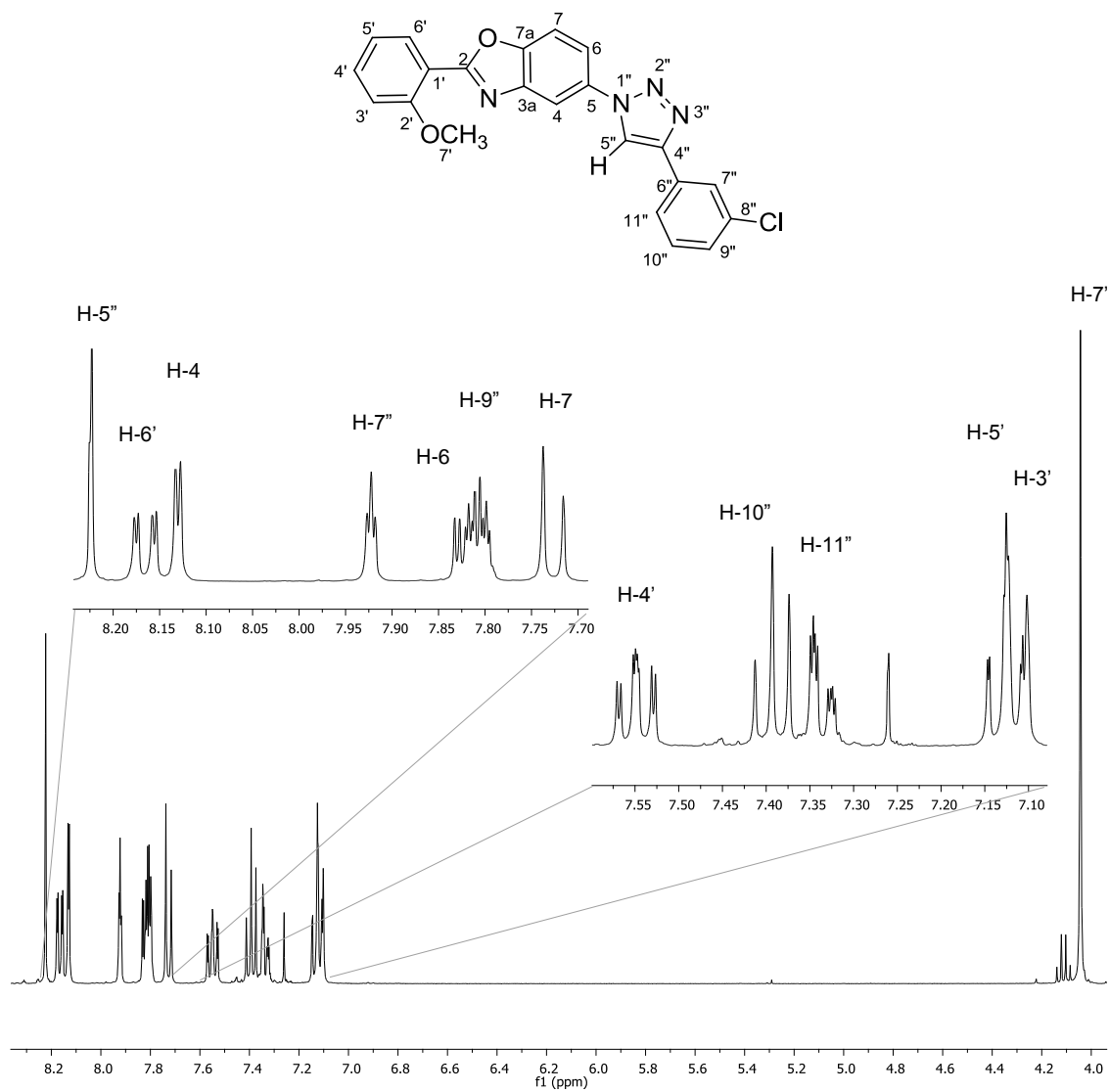
Para el compuesto **8e**, en 163.7 ppm se observa la señal correspondiente a C-2, en 158.6 ppm se asignó la señal para C-2', en 150.2 ppm se asignó la señal correspondiente a C-5, en 147.2 ppm a C-4", en 143.0 ppm a C-7a, en 134.9 ppm a C-6", en 133.8 ppm a C-3a, 133.5 ppm a C-4', en 131.9 ppm a C-8", 131.4 ppm a C-6', en 130.2 ppm a C-10", en 128.4 ppm a C-11", en 125.9 a C-7", en 123.9 ppm a C-9", en 120.8 ppm a C-5', en 118.6 ppm a C-5", en 118.3 ppm a C-6, en 115.5 ppm a C-1' , en 112.5 ppm a C-4, en 112.1 ppm a C-3', en 111.4 ppm a C-7 y en 56.4 ppm a C-7'. El espectro de  $^{13}\text{C}$  para el compuesto **8a** se muestra en la figura 28.

La asignación de las señales de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  se realizó con ayuda de experimentos de dos dimensiones HSQC y HMBC.

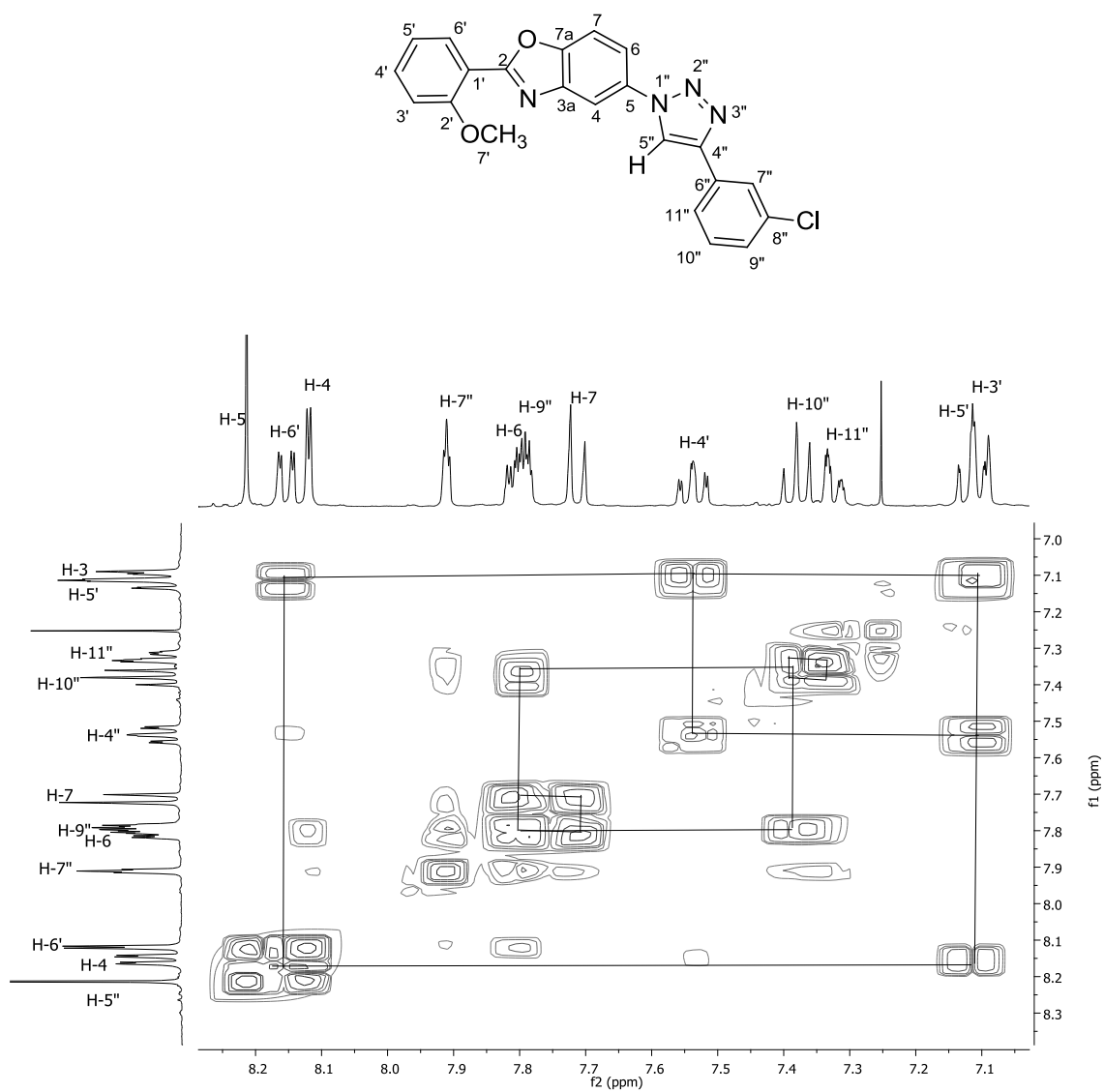
El espectro HSQC permitió asignar las señales correspondientes para los carbonos unidos a protones. Para el triazol **8e**, los protones H-5", H-6', H-4, H-7", H-6, H-9", H-7, H-4', H-10", H-11", H-5' y H-7' mostraron correlación con los carbonos en 118.6, 131.4, 112.4, 125.9, 118.3, 123.9, 111.4, 133.5, 130.2, 128.4, 118.6, 56.24 ppm, respectivamente. El experimento HSQC se observa en la figura 29.

El experimento HMBC permitió asignar las señales de los carbonos cuaternarios, de esta forma para el compuesto **8e** la señal en 8.22 ppm correspondiente a H-5" mostró una correlación con la señal en 147.2 ppm que se asignó para C-4", en 8.17 ppm la señal correspondiente a H-6' mostró una correlación con la señal en 163.7 ppm que se asignó a C-2' y con la señal en 158.6 ppm que se asignó a C-2', la señal en 8.13 ppm correspondiente a H-4 mostró una correlación con la señal en 150.2 ppm la cual se asignó a C-5, la señal en 7.93 ppm correspondiente a H-7" mostró una correlación con las señales en 147.2 ppm, 134.9 ppm, 128.4 ppm y 125.9 ppm asignadas a C-4",

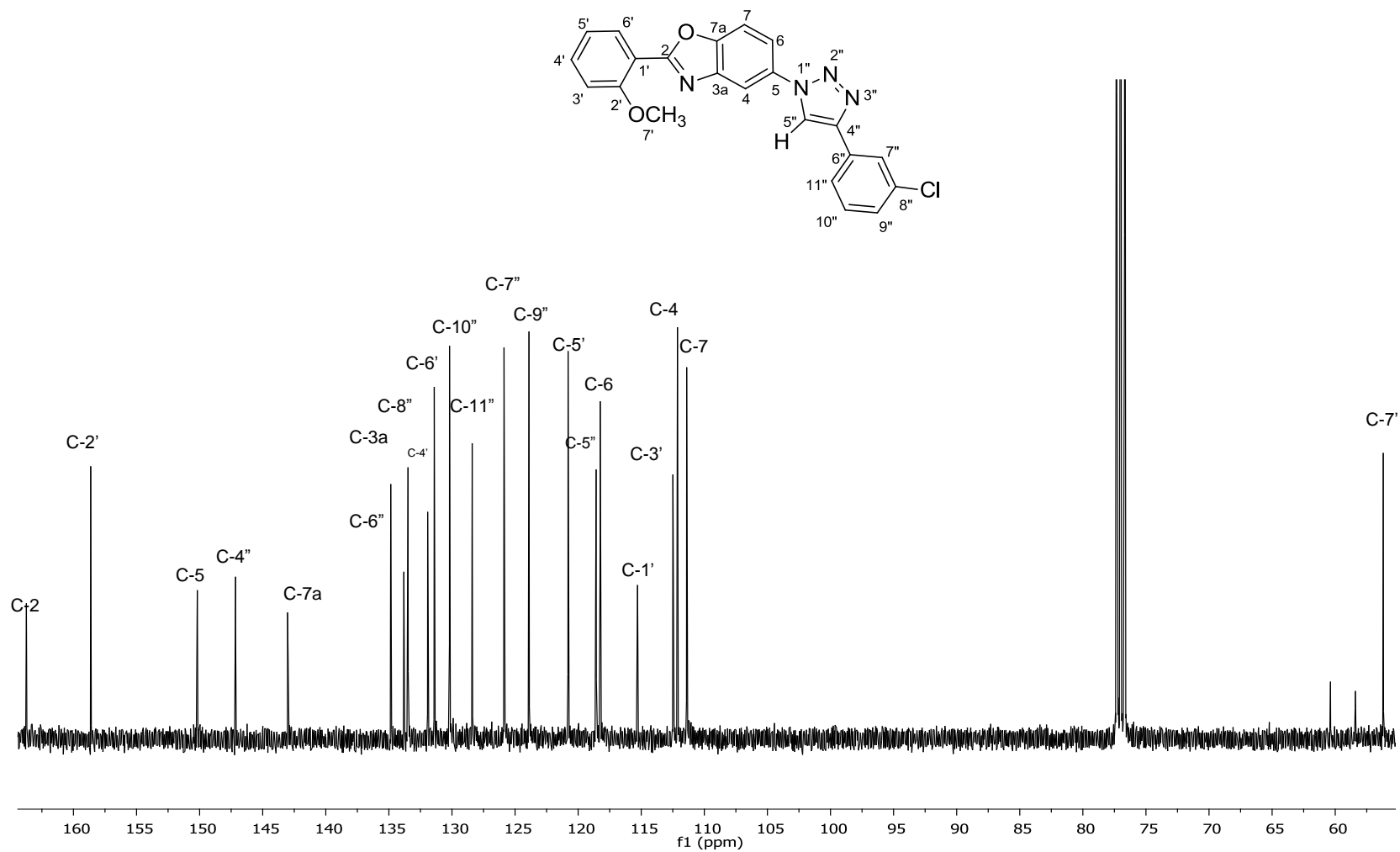
C-6", C-11" y C-9" respectivamente, la señal en 7.82 ppm correspondiente a H-6 mostró una correlación con la señal en 150.2 ppm la cual se asignó a C-5 y con la señal en 112.5 ppm que se asignó C-4, la señal en 7.81 ppm correspondiente a H-9" mostró una correlación con la señal en 128.4 ppm que se asignó a C-11", y con la señal en 125.9 ppm que se asignó a C-7", la señal en 7.73 ppm asignada a H-7 mostró una correlación con la señal en 143.0 que se asignó a C-7a y con la señal en 134.8 que se asignó a C-3a, la señal en 7.40 ppm correspondiente a H-10" mostró correlación con la señal en 134.9 ppm que se asignó para C-6" y con la señal en 131.9 ppm que se asignó para C-8", la señal en 7.34 ppm correspondiente a C-11" mostró correlación con la señal en 134.9 ppm que se asignó para C-6" y con la señal en 131.9 ppm que se asignó para C-8", la señal en 7.14 ppm asignada para H-5' mostró correlación con la señal en 115.5 ppm que se asignó a C-1' y con la señal en 112.1 ppm la cual se asignó a C-3', la señal en 7.12 ppm correspondiente a H-3' mostró correlación con la señal en 120.8 ppm que se asignó a C-5'. El espectro HMBC para el compuesto **8e** se observa en la figura 30.



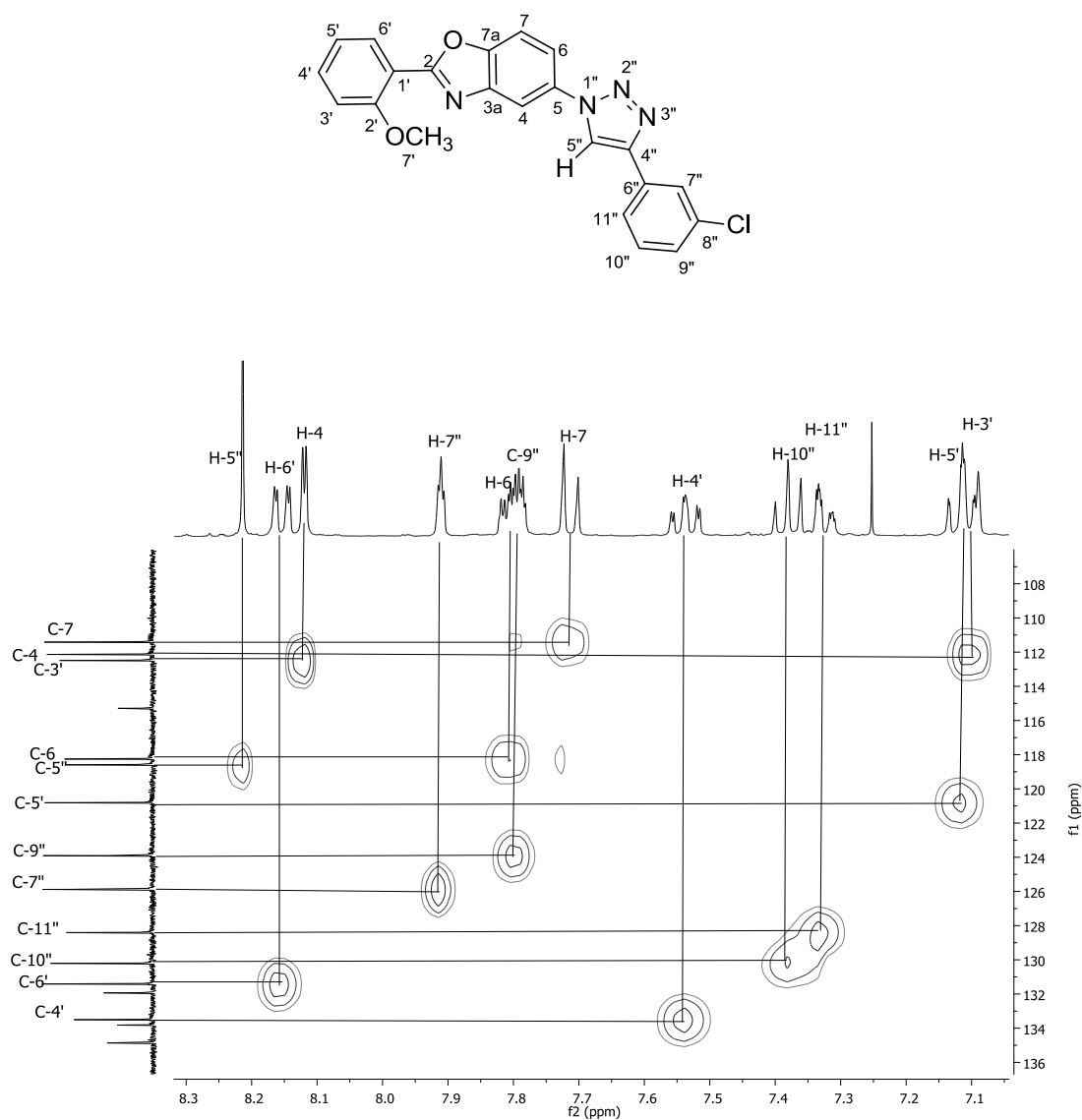
**Figura 26.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) del compuesto **8e** en  $\text{CDCl}_3$  a 25°C.



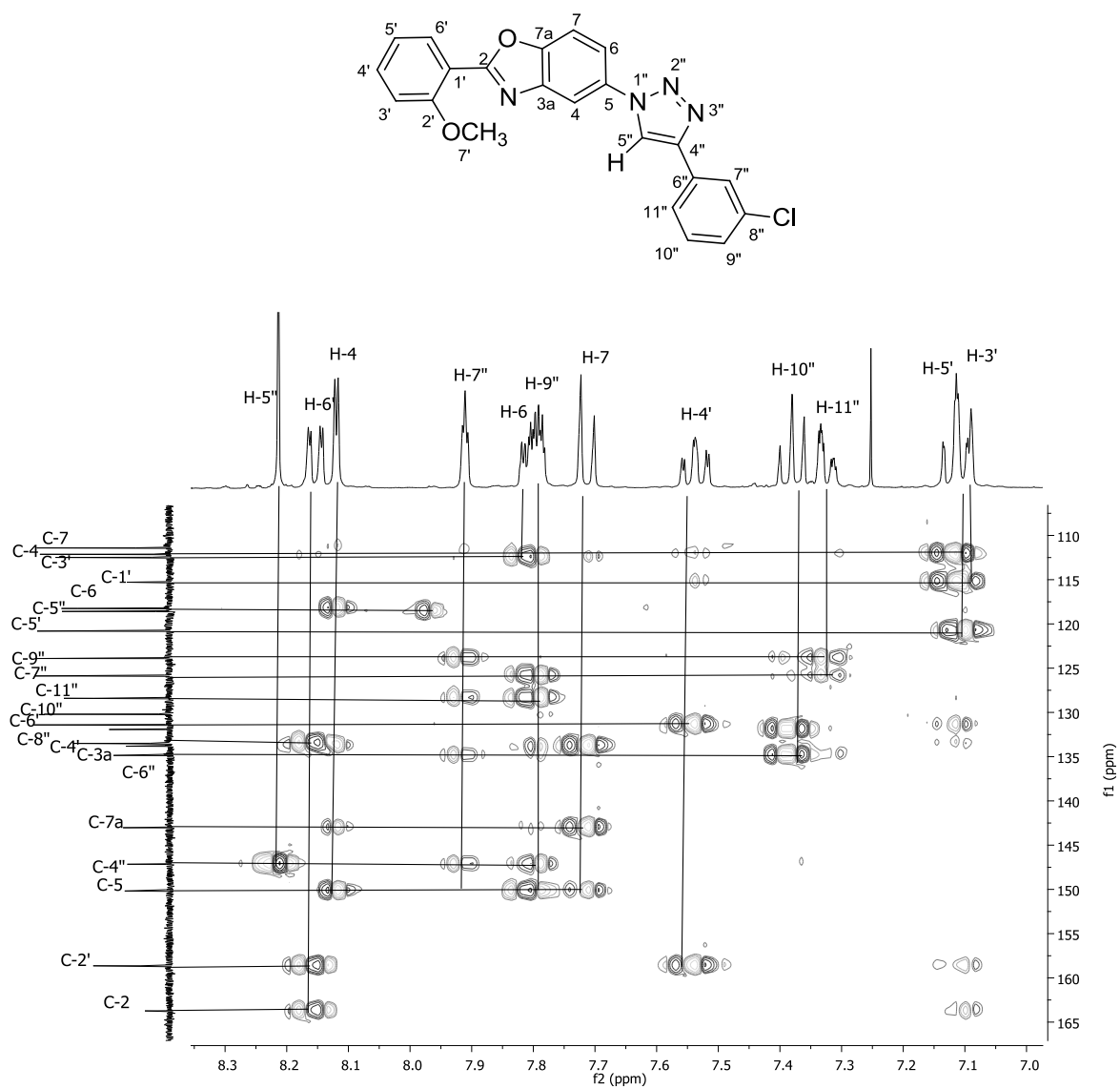
**Figura 27.** Espectro de correlación  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY del compuesto **8e** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 28.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz) del compuesto **8e** en  $\text{CDCl}_3$  a 25°C.



**Figura 29.** Espectro de correlación  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HSQC del compuesto **8e** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 30.** Espectro de correlación  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HMBC del compuesto **8e** en  $\text{CDCl}_3$ .

#### 4.4 Efecto de los sustituyentes en RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

Para evaluar el efecto que ejercen los diferentes sustituyentes presentes en el fragmento ariltriazol, se realizó la comparación entre el compuesto **8a** (que no presenta sustitución) y los triazoles que contienen en su estructura algún sustituyente (**8b**, **8c**, **8d** y **8e**).

En RMN de  $^1\text{H}$  para los compuestos **8b**, **8d** y **8e** las señales correspondientes a cada uno de los hidrógenos en la zona de aromáticos muestran desplazamientos químicos similares a los observados en el compuesto **8a** (Tabla 3). Sin embargo, en el compuesto **8c** el sustituyente  $\text{OCH}_3$  ejerce un efecto de protección en las posiciones 5'' y 8'' en comparación con el compuesto **8a**. En la figura 31 se observa la comparación de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  para los compuestos **8a-e**.

En RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , para los compuestos **8b-e**, los carbonos del fragmento 2-arilbenzoxazol se observaron en desplazamientos químicos similares a los del compuesto **8a**. En aproximadamente 164 ppm se encuentra C-2, en 160 ppm a C-2', en 150 ppm a C-5, en 143 a C-7a, en 134 ppm a C-3a, en 133.5 a C-4', en 131.5 ppm a C-6', en 121 ppm a C-5', en 118 ppm a C-6, 112.5 ppm a C-4, en 112 ppm a C-3' y en 111 ppm a C-7 (ver tabla 4, pág. 72).

En los compuestos **8b-e**, se observaron algunas variaciones en el desplazamiento químico del fragmento ariltriazol respecto a las del compuesto **8a**, esto debido al efecto protector o desprotector que ejercen cada uno de los diferentes sustituyentes sobre el anillo aromático del alquino empleado.

Para C-4'' en los compuestos **8a-e** no se observó efecto por parte de los sustituyentes en el fragmento ariltriazol, este carbono se asignó en un desplazamiento químico en un rango de 147.2 a 148.4 ppm.

En 130.1 ppm se asignó la señal correspondiente a C-6'' en el compuesto **8a**, en 134.1 ppm para **8b** y en 134.9 ppm para el compuesto **8e**. Para los

compuestos **8c** (sustituyente OCH<sub>3</sub>) y **8d** (sustituyente flúor) se observó un efecto protector por parte de los sustituyentes en posición *para*; en el compuesto **8c** la señal en 122.8 ppm se asignó para C-6'' y en el compuesto **8d** se asignó a la señal doble ( $^4J_{C-F} = 3.0$  Hz) en 127.6 ppm.

En los compuestos **8a**, **8b** y **8e** la señal correspondiente a C-8'' se asignó en el rango de 127.1 a 131.9 ppm. Para los compuestos **8c** y **8d** se observó que los sustituyentes en posición *orto* ejercen un efecto protector; en **8c** se asignó a la señal en 114.3 ppm y en **8d** a la señal doble ( $^2J_{C-F} = 22.0$  Hz) en 115.9 ppm.

En el caso de C-9'' se observaron desplazamientos químicos similares para los compuestos **8a**, **8b** y **8e**, no así en los compuestos **8c** y **8d**. En **8c** el átomo de oxígeno ejerce un notable efecto desprotector por lo que la señal que corresponde a C-9'' se asignó en 159.7 ppm. Para el compuesto **8d** se observó una señal doble en 162.8 ppm ( $^1J_{C-F} = 247.0$  Hz).

En la tabla 4 se muestran los desplazamientos químicos para los compuestos **8a-e** así como las constantes de acoplamiento C-F para el compuesto **8d** y en la figura 32 se muestra la comparación de los espectros de  $^{13}C\{^1H\}$  de los compuestos **8a-e**.

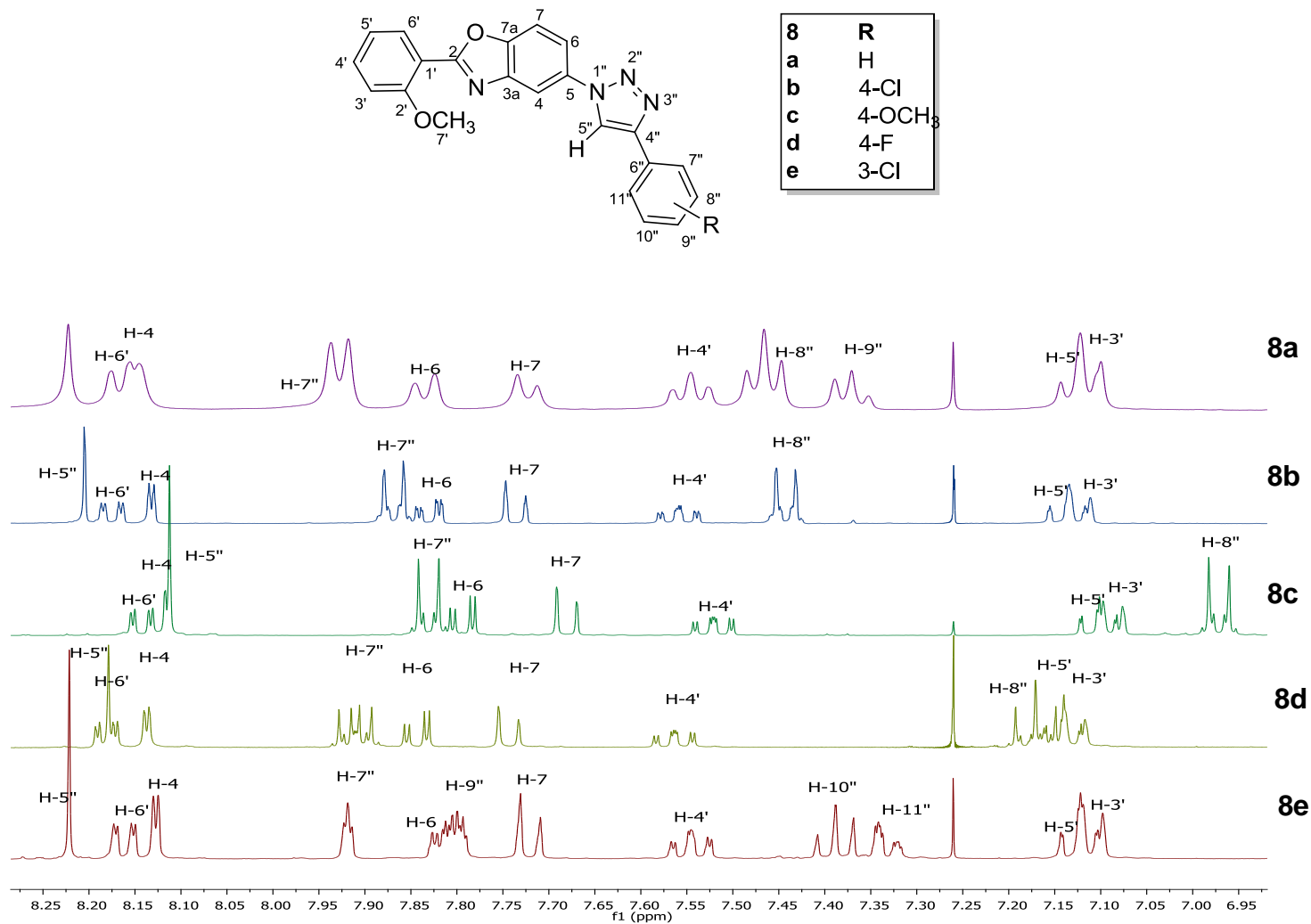


Figura 31. Espectros de RMN de <sup>1</sup>H para los compuestos **8a-e**.

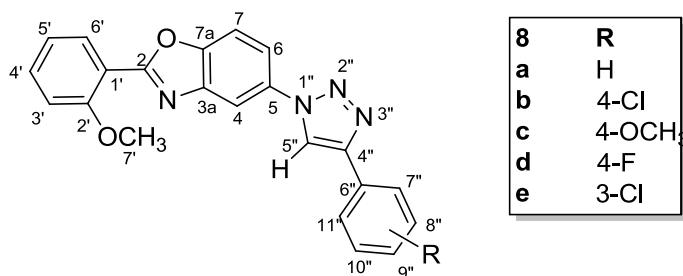


Tabla 3. Desplazamiento químico de <sup>1</sup>H (en ppm) y constantes de acoplamiento (*J* en Hertz) de los compuestos **8a-e**

|              | <b>8a</b>       | <b>8b</b>                | <b>8c*</b>               | <b>8d</b>                | <b>8e**</b>              |
|--------------|-----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>H-3'</b>  | 7.11<br>d(8.7)  | 7.06<br>d(8.5)           | 7.09<br>d(8.3)           | 7.14<br>m                | 7.12<br>d(8.6)           |
| <b>H-4'</b>  | 7.55<br>t(7.5)  | 7.51<br>ddd(8.5,7.7,1.8) | 7.52<br>ddd(8.3,7.7,1.8) | 7.56<br>ddd(8.5,7.4,1.8) | 7.55<br>ddd(8.5,7.7,1.8) |
| <b>H-5'</b>  | 7.12<br>t(8.7)  | 7.06<br>td(7.7,1.0)      | 7.10<br>td(7.7,1.0)      | 7.17<br>m                | 7.14<br>td(7.7,1.0)      |
| <b>H-6'</b>  | 8.17<br>d(8.7)  | 8.13<br>d(7.7)           | 8.14<br>d(7.7, 1.8)      | 8.18<br>dd(7.7, 1.8)     | 8.15<br>d(8.6, 1.8)      |
| <b>H-4</b>   | 8.15<br>d (2.1) | 8.13<br>d(2.1)           | 8.11<br>d(2.1)           | 8.14<br>d(2.1)           | 8.13<br>d(2.1)           |
| <b>H-6</b>   | 7.83<br>d(8.6)  | 7.83<br>d(8.7,2.1)       | 7.79<br>dd 8.7, 2.1      | 7.84<br>dd (8.7, 2.1)    | 7.82<br>dd (8.7, 2.1)    |
| <b>H-7</b>   | 7.72<br>d(8.6)  | 7.74<br>d(8.7)           | 7.68<br>d(8.7)           | 7.74<br>d (8.7)          | 7.73<br>d(8.7)           |
| <b>H-5''</b> | 8.22<br>s       | 8.21<br>s                | 8.11<br>s                | 8.18<br>s                | 8.22<br>s                |
| <b>H-7''</b> | 7.93<br>d(7.4)  | 7.87<br>d (8.2)          | 7.82<br>d(8.9)           | 7.91<br>m                | 7.93<br>t (1.7)d         |
| <b>H-8''</b> | 7.47<br>t(7.4)  | 7.44<br>d (8.2)          | 6.96<br>d (8.9)          | 7.17<br>m                | -                        |
| <b>H-9''</b> | 7.37<br>t(7.4)  | -                        | -                        | -                        | 7.81<br>dt(7.7,1.3)      |
| <b>H-7'</b>  | 4.04<br>s       | 4.05<br>s                | 4.02<br>s                | 4.06<br>s                | 4.04<br>s                |

\*El protón H-12'' se encuentra como una señal simple en 3.83 ppm.

\*\* El protón H-10'' se encuentra en 7.40 ppm y aparece como una señal triple (*J* = 7.7 Hz). El protón H-11'' se encuentra en 7.34 ppm y se observa como una señal doble de doble de doble (*J* = 7.7 Hz, *J* = 1.7 Hz, *J* = 1.3 Hz).

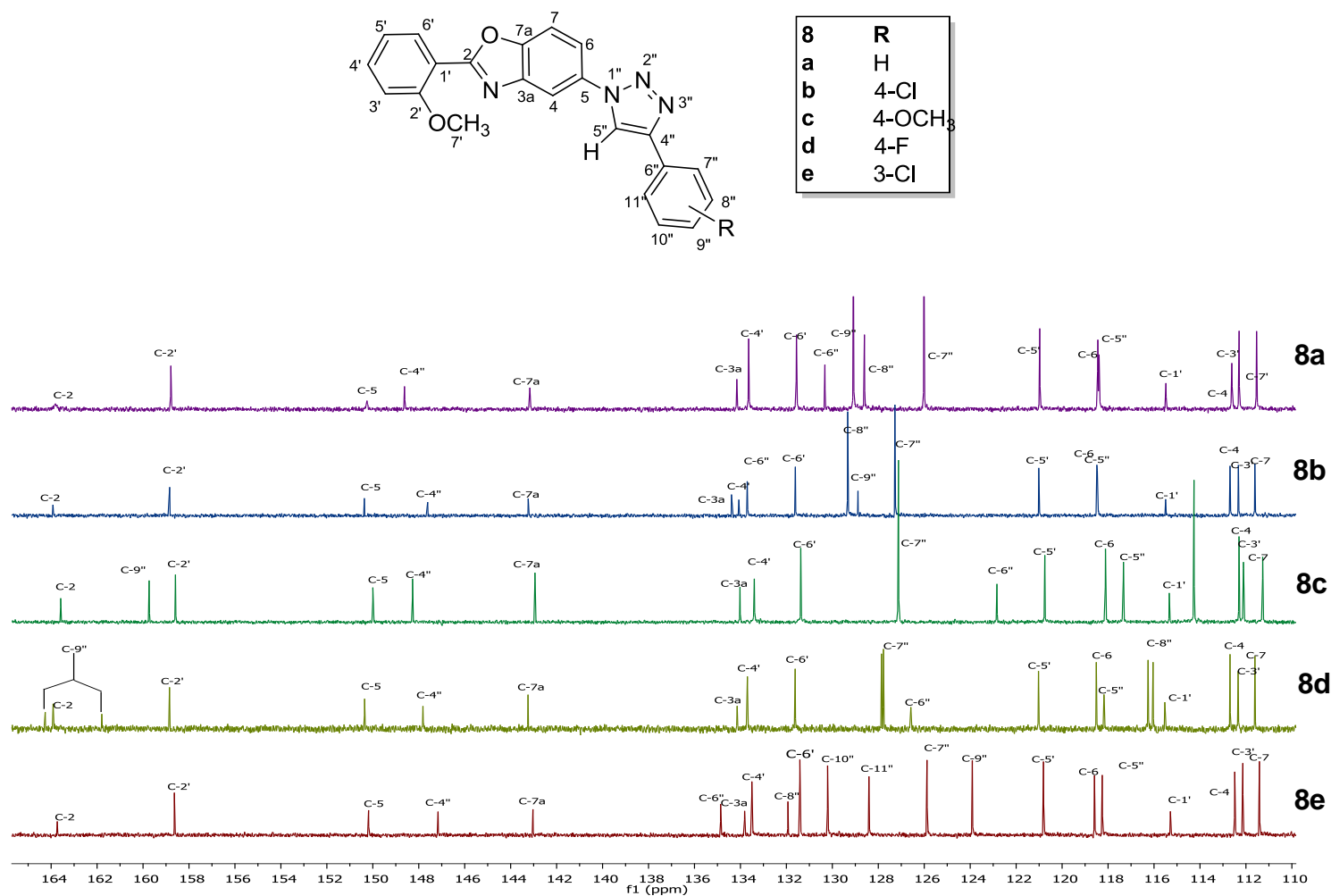


Figura 32. Espectros de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para los compuestos 8a-e.

Tabla 4. Desplazamiento químico de  $^{13}\text{C}$  en ppm para el fragmento triazol en los compuestos **8a-e** y constantes de acoplamiento C-F para el compuesto **8d**.

|              | <b>8a</b> | <b>8b</b> | <b>8c*</b> | <b>8d</b>  | <b>8e**</b> |
|--------------|-----------|-----------|------------|--|-------------|
| <b>C-1'</b>  | 115.3     | 115.5     | 115.5      | 115.5  | 115.5       |
| <b>C-2'</b>  | 158.7     | 158.8     | 158.6      | 158.8  | 158.6       |
| <b>C-3'</b>  | 112.1     | 112.3     | 112.3      | 112.3  | 112.1       |
| <b>C-4'</b>  | 133.5     | 133.6     | 133.6      | 133.7  | 133.5       |
| <b>C-5'</b>  | 120.8     | 121.0     | 121.0      | 121.0  | 120.8       |
| <b>C-6'</b>  | 131.4     | 131.6     | 131.4      | 131.6  | 131.4       |
| <b>C-2</b>   | 163.7     | 163.9     | 163.8      | 163.7  | 163.7       |
| <b>C-3a</b>  | 134.0     | 134.2     | 134.0      | 133.9  | 133.8       |
| <b>C-4</b>   | 112.4     | 112.7     | 112.3      | 112.3  | 112.5       |
| <b>C-5</b>   | 150.1     | 150.4     | 150.0      | 150.2  | 150.2       |
| <b>C-6</b>   | 118.3     | 118.3     | 118.1      | 118.3  | 118.3       |
| <b>C-7</b>   | 111.4     | 111.6     | 111.3      | 111.4  | 111.4       |
| <b>C-7a</b>  | 143.0     | 143.2     | 142.9      | 143.0  | 143.0       |
| <b>C-4''</b> | 148.4     | 148.4     | 148.2      | 147.6  | 147.2       |
| <b>C-5''</b> | 118.2     | 118.3     | 117.3      | 118.0  | 118.6       |
| <b>C-6''</b> | 130.1     | 133.9     | 159.7      | 126.2  | 134.9       |
| <b>C-7''</b> | 125.8     | 128.7     | 127.1      | $J_{\text{C-F}}=3.0 \text{ Hz}$<br>127.6                                     | 125.9       |
| <b>C-8''</b> | 128.4     | 127.1     | 114.3      | $J_{\text{C-F}}=5.0 \text{ Hz}$<br>115.9<br>$J_{\text{C-F}}=22.0 \text{ Hz}$ | 131.9       |
| <b>C-9''</b> | 128.9     | 129.1     | 122.8      | 162.8<br>$J_{\text{C-F}}=247.0 \text{ Hz}$                                   | 123.9       |
| <b>C-7'</b>  | 56.2      | 56.4      | 56.2       | 56.4   | 56.4        |

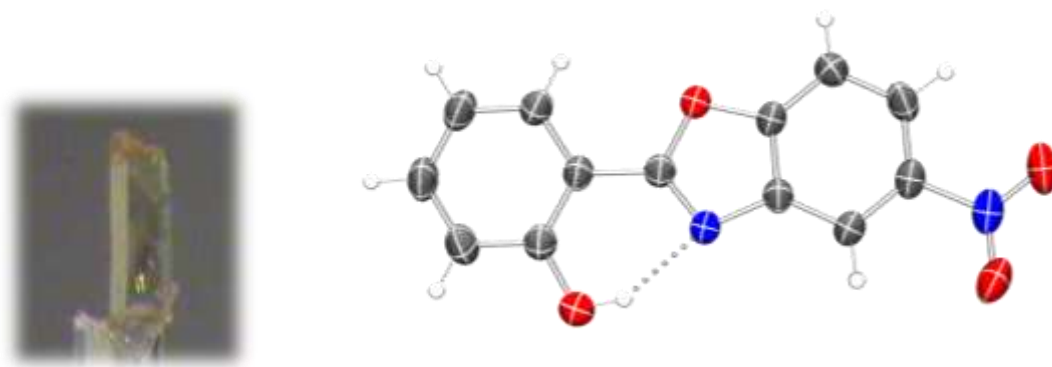
\*Para **8b** el C-12" se observa en 55.3 ppm.

\*\*Para **8e** el C-10" se observa en 130.19 ppm y C-11" en 128.4 ppm.

#### 4.5 Difracción de rayos X

Se obtuvieron los cristales adecuados para el estudio por difracción de rayos X de monocristal del benzoxazol **3** así como de los triazoles **8b**, **8c** y **8d**. Las estructuras de rayos X se determinaron utilizando un difractómetro Gemini de Agilent. Para el compuesto **3** se utilizó una lámpara de molibdeno y para los compuestos **8b-d** se utilizó una lámpara de cobre.

Para el compuesto **3** se obtuvieron cristales prismáticos amarillos (Figura 33) mediante evaporación lenta de acetato de etilo. Como resultado de este estudio fue posible obtener la estructura molecular y cristalina del compuesto **3** (Figura 33).



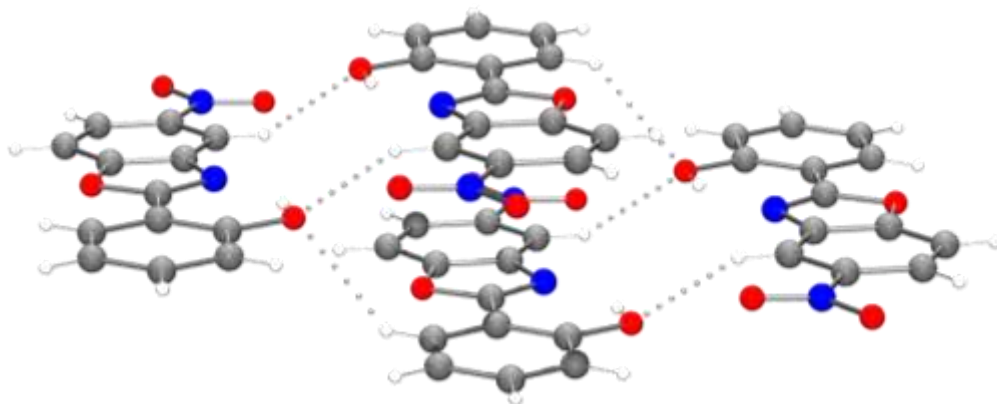
**Figura 33.** Cristal y estructura de rayos X de monocristal del compuesto **3**.

El compuesto **3** cristalizó en un sistema triclinico, en el grupo espacial P-1, obteniendo dos moléculas en la celda unitaria, en la tabla 5 se resumen los datos cristalográficos.

Tabla 5. Datos cristalográficos y de refinamiento para el compuesto **3**

|   |  |
|---|--|
| Fórmula empírica  | C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| Peso molecular  | 256.21   |
| Temperatura (K)   | 293(2)   |
| Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )                           | 0.3424 × 0.1676 × 0.1305                                     |
| Sistema cristalino  | Triclinico   |
| Grupo espacial  | P-1  |
| a (Å)   | 6.3824(4)  |
| b (Å)   | 6.9265(4)  |
| c (Å)   | 13.2971(7)   |
| α(°)  | 87.026(4)  |
| β(°)  | 79.429(5)  |
| γ(°)  | 74.506(5)  |
| V (Å <sup>3</sup> )   | 556.85(5)  |
| Z   | 2  |
| Longitud de onda (Å)  | 0.7107   |
| Coeficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )                    | 0.116  |
| F(000)  | 264.0  |
| Rango de θ para los datos colectados (°)                        | 6.104 a 52.728°  |
| Complejidad para θ  | 99.96  |
| Datos/ restricciones/ parámetros                                | 2262/1/175   |
| Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>                              | 1.024  |
| Índice final de R [ I >2(I)]                                    | R <sub>1</sub> = 0.0420, wR <sub>2</sub> = 0.0941            |
| Índices R (para todos los datos)                                | R <sub>1</sub> = 0.0700, wR <sub>2</sub> = 0.1084            |
| Máximos y mínimos de densidad electrónica (e(Å) <sup>-3</sup> ) | 0.15/-0.19   |

El compuesto **3** presenta una estructura plana y además se observa una interacción de tipo puente de hidrógeno para O2-H7'---N3 con una distancia de 1.907 Å, lo cual influye para que O1 y O2 se encuentren en una conformación de tipo *anti* en la estructura molecular de **3**. Así mismo, se observan interacciones de tipo puente de hidrógeno no convencionales C-H---O intermoleculares; para C4-H4---O2 con una distancia de 2.607 Å y para C6-H6-O2 con una distancia de 2.652 Å. En la figura 34 se observan estas interacciones.



**Figura 34.** Interacciones de tipo C-H...O intermoleculares para compuesto **3**.

Algunos de los compuestos reportados en la literatura presentan interacciones similares a las del compuesto **3**. Las distancias de estas interacciones se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Compuestos con interacciones similares a las que presenta el compuesto **3**

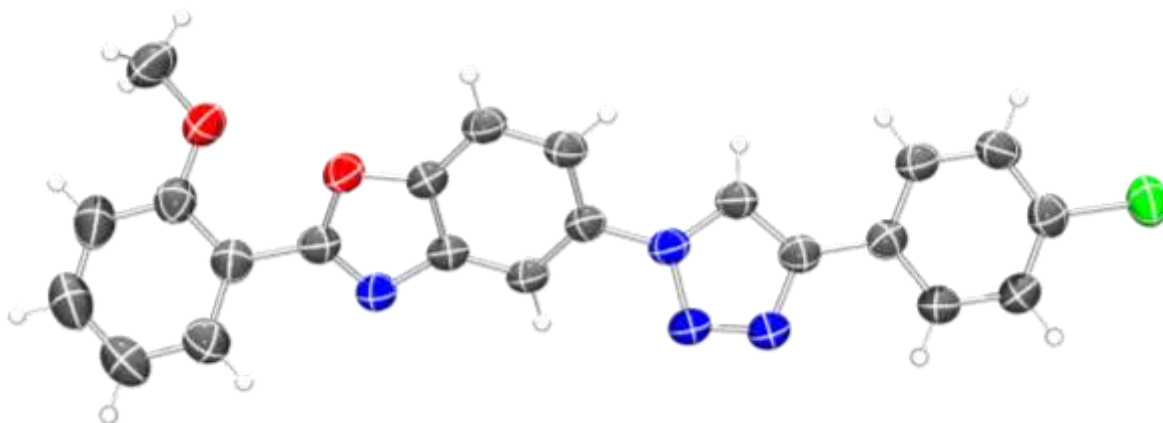
| Nombre del compuesto  | Grupo espacial                                | Distancia 1<br>Å | Referencia |
|---|---|------------------|------------|
| 5-nitro-2-(2-hidroxifenil)benzoxazol.<br>(Compuesto <b>3</b> )  | P-1   | 2.607<br>2.652   | -          |
| <i>cis</i> -5-(3,5-dimetoxifenil)-10-hidroxi-10-fenil-<br>2,3,5,10-tetrahidroimidazo(1,2-b)isoquinolina               | P-1   | 2.602            | 37         |
| trihidro(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-1-(( <i>t</i> -<br>butil(fenil)fosfino)amino)indeno)boron                           | P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> | 2.670            | 38         |
| ácido 4-(3-( <i>t</i> -butoxicarbonil)-2-(4-clorofenil)-<br>1,3-tiazolidina) carboxílico                              | P2 <sub>1</sub>                               | 2.680            | 39         |
| 4-Bromo-2-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3,4-dimetil-5-fenil-<br>1,3-oxazolidin-2-il)fenol                    | P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> | 2.640            | 40         |
| 2- <i>t</i> -butil-6-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3,4-dimetil-5-fenil-1,3-<br>oxazolidin-2-il)-4-metilfenol | C2  | 2.687            | 40         |
| (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-(3,4-Dimetil-5-fenil-1,3-<br>oxazolidin-2-il)fenol.                           | P2 <sub>1</sub>                               | 2.502            | 40         |

Para los triazoles **8b**, **8c** y **8d** también fue posible obtener los cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos-X de monocristal con lo que se confirmó la formación exclusiva del regioisómero 1,4 (Figuras 36-38).

Se obtuvieron cristales prismáticos (Figura 35) utilizando como disolvente dimetilsulfóxido para el compuesto **8b**, mediante evaporación lenta utilizando una mezcla etanol/ acetato de etilo para **8c** y para **8d** utilizando una mezcla de etanol/diclorometano. Como resultado de este estudio fue posible obtener la estructura molecular y cristalina de los compuestos **8b-d** (Figuras 36-38).



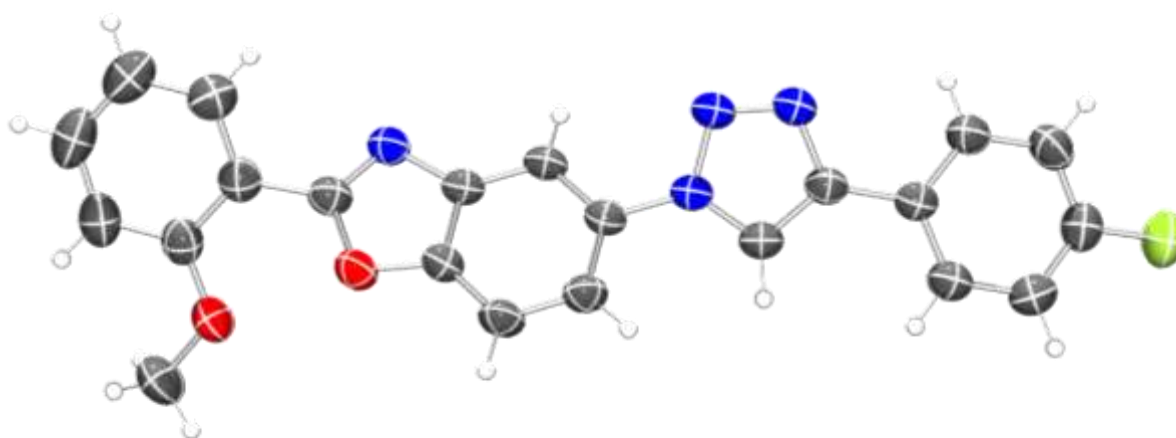
**Figura 35.** Cristales de los compuesto **8b-d**.



**Figura 36.** Estructura de rayos X de monocristal del compuesto **8b**.



**Figura 37.** Estructura de rayos X de monocristal del compuesto **8c**.



**Figura 38.** Estructura de rayos X de monocristal del compuesto **8d**.

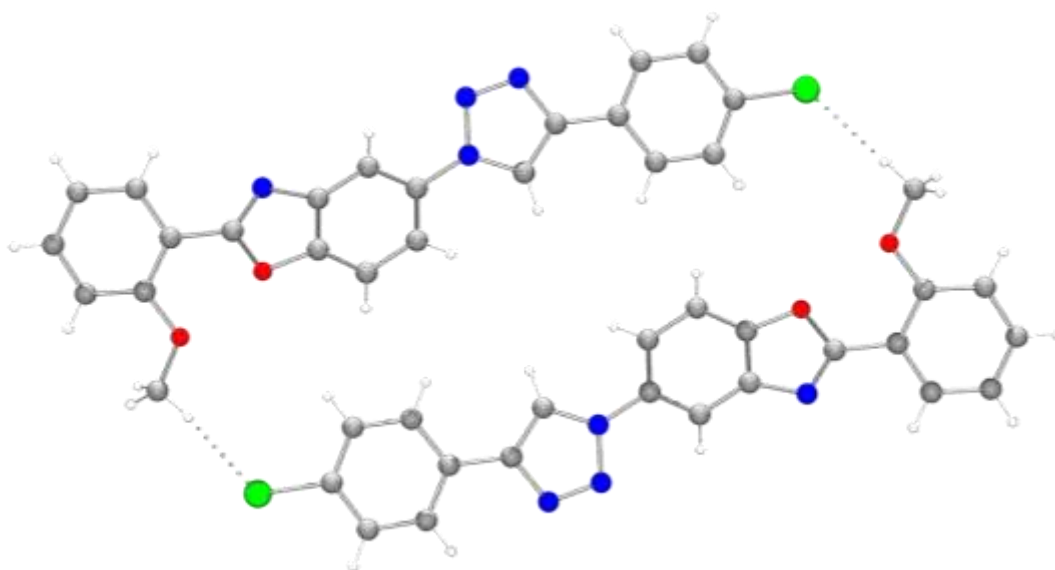
Los compuestos **8b-d** cristalizaron en un sistema monoclinico, en un grupo espacial  $P2_1/c$ , obteniendo cuatro moléculas en la celda unitaria. En la tabla 7 se resumen los datos cristalográficos.

Tabla 7. Datos cristalográficos y de refinamiento para **8b**, **8c** y **8d**

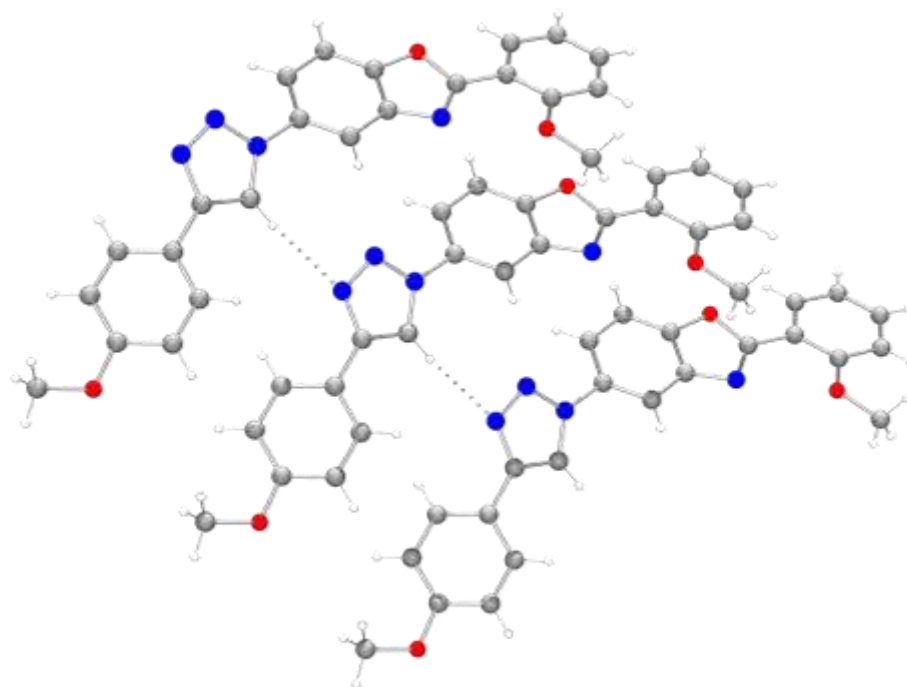
|  | <b>8b</b>  | <b>8c</b>   | <b>8d</b>   |
|--|--|---|---|
| Fórmula empírica   | C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Cl | C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> | C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> |
| Peso molecular   | 402.83   | 398.41  | 386.38  |
| Temperatura (K)  | 298 (2)  | 293(2)  | 293(2)  |
| Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )                              | 0.5205 × 0.1583<br>× 0.147                                       | 0.2028 × 0.1231<br>× 0.0721                                   | 0.5618 × 0.1903<br>× 0.0868                                   |
| Sistema cristalino   | Monoclínico  | Monoclínico   | Monoclínico   |
| Grupo espacial   | P2 <sub>1</sub> /c   | P2 <sub>1</sub> /c  | P2 <sub>1</sub> /c  |
| a (Å)  | 22.0777(3)   | 22.6874(11)   | 21.5804(4)  |
| b (Å)  | 7.30603(13)  | 5.7646(3)   | 7.29581(17)   |
| c (Å)  | 11.38557(13)   | 14.6601(6)  | 11.2441(2)  |
| α(°)   | 90   | 90  | 90  |
| β(°)   | 95.3989(11)  | 95.723(4)   | 94.7307(17)   |
| γ(°)   | 90   | 90  | 90  |
| V (Å <sup>3</sup> )  | 1828.35(5)   | 1907.74(15)   | 1764.32(6)  |
| Z  | 4  | 4   | 4   |
| Longitud de onda (Å)   | 1.54180  | 1.54180   | 1.54180   |
| Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )                      | 2.084  | 0.772   | 0.858   |
| F(000)   | 832.0  | 832.0   | 800.0   |
| Rango de θ para los datos<br>colectados (°)                        | 8.046 a<br>134.116°  | 7.832 a<br>134.154°   | 8.222 a<br>134.114°   |
| Complejidad para θ   | 99.97  | 99.97   | 99.97   |
| Datos/ restricciones/ parámetros                                   | 3271/0/263   | 3400/0/274  | 3144/0/263  |
| Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>                                 | 1.072  | 1.031   | 1.034   |
| Índice final de R [I>2(I)]   | R <sub>1</sub> = 0.0348,<br>wR <sub>2</sub> = 0.0991             | R <sub>1</sub> = 0.0440,<br>wR <sub>2</sub> = 0.1032          | R <sub>1</sub> = 0.0355,<br>wR <sub>2</sub> = 0.0915          |
| Índices R (para todos los datos)                                   | R <sub>1</sub> = 0.0390,<br>wR <sub>2</sub> = 0.1030             | R <sub>1</sub> = 0.0750,<br>wR <sub>2</sub> = 0.1216          | R <sub>1</sub> = 0.0414,<br>wR <sub>2</sub> = 0.0964          |
| Máximos y mínimos de densidad<br>electrónica (e(Å) <sup>-3</sup> ) | 0.18/-0.24   | 0.16/-0.14  | 0.13/-0.20  |

Los compuestos **8b** y **8d** difieren en su conformación espacial comparándolos con el compuesto **8c**. Para los compuestos **8b** y **8d** se observa que O1 y O2 se encuentran en una conformación *sin* a diferencia del compuesto **8c** en el que O1 y O2 se encuentran en una conformación del tipo *anti*.

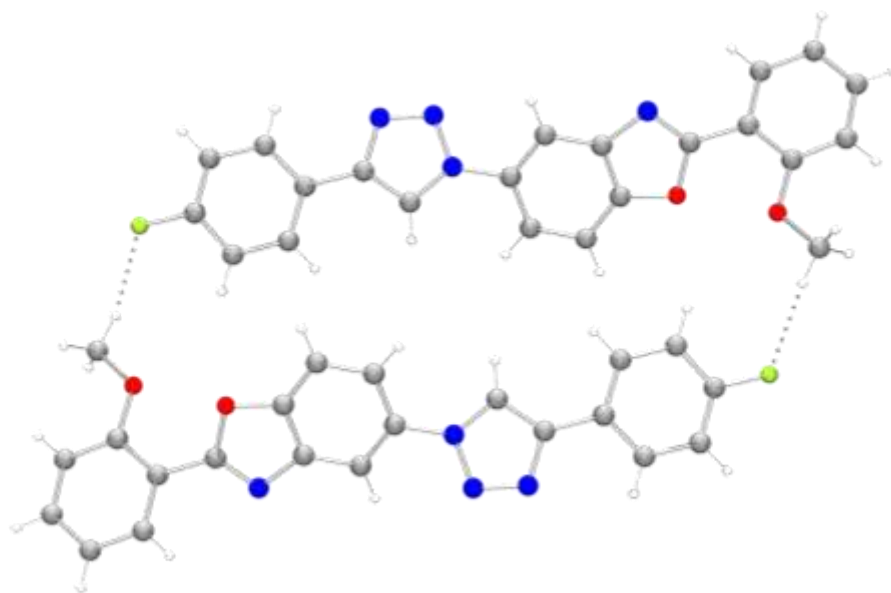
Lo anterior es debido a la estructura cristalina que presentan los compuestos antes mencionados, ya que en los compuestos **8b** y **8d** se observan interacciones intermoleculares de tipo puente de hidrógeno no convencionales intermoleculares de tipo C-H---X que dan origen a la conformación *sin*; para el compuesto **8b** se observan interacciones de tipo C-H---Cl con una distancia de 2.833 Å (Figura 39) y para el compuesto **8d** interacciones de tipo C-H---F con una distancia de 2.563 Å (Figura 41). En **8c** la conformación de O1 y O2 es *anti*, en este compuesto se observan interacciones intermoleculares entre los anillos de triazol no convencionales entre C-H---N con una distancia de 2.664 Å, en la figura 40 se muestran este tipo de interacciones.



**Figura 39.** Interacciones de tipo C-H---Cl intermoleculares para compuesto **8b**.



**Figura 40.** Interacciones de tipo C-H...N intermoleculares para compuesto **8c**.



**Figura 41.** Interacciones de tipo C-H...F intermoleculares para compuesto **8d**.

De acuerdo a las estructuras de rayos X de los compuestos **8b-d** se observa que dependiendo del sustituyente en el anillo ariltiazol, se modifica el ángulo diedro entre N3"-C4"-C6"-C11". Se observa que la presencia de un sustituyente electroatractor inductivo (**8b** = sustituyente Cl, **8d** = sustituyente F) disminuye el ángulo diedro (**8b** ángulo diedro igual a 1.3° y **8d** ángulo diedro igual a -7.3°) en comparación con un sustituyente electrodonador por resonancia (compuesto **8c**, sustituyente OCH<sub>3</sub>, ángulo diedro igual a -154.8°). Como se observa en la tabla 8, los efectos de resonancia afectan directamente a la coplanaridad de los anillos triazol y fenilo ya que en presencia de sustituyentes electroattractores se observa una mayor coplanaridad (compuestos **8b** y **8d**) en comparación con la observada en el compuesto **8c** en el que la presencia del sustituyente electrodonador por resonancia disminuye la coplanaridad.

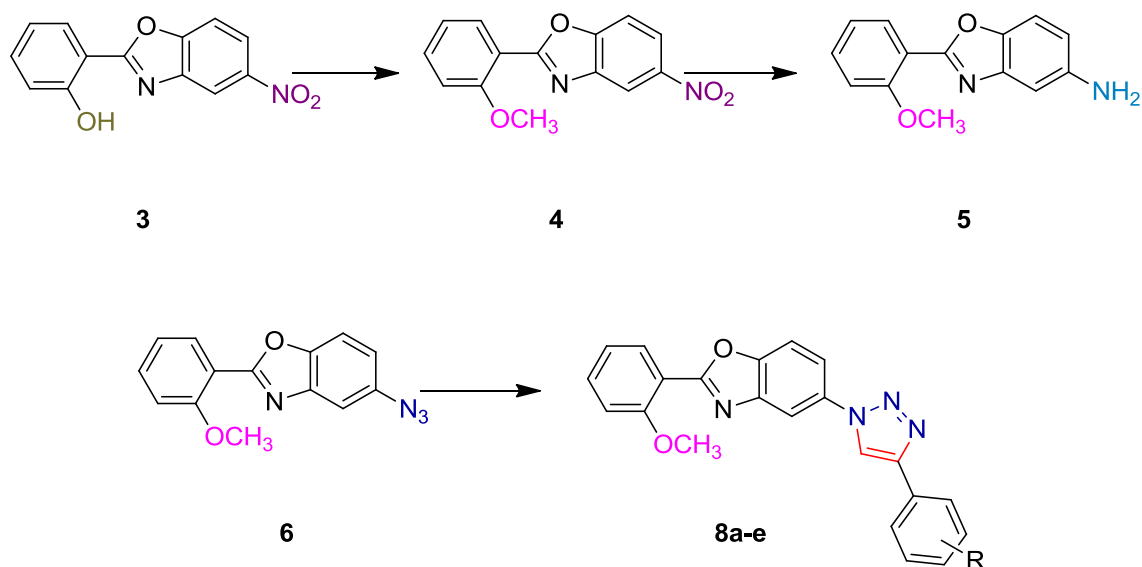
Se observa que la conformación entre N3"-C4"-C6"-C11" para el compuesto **8c** es *anti* debido a los puentes de hidrógeno C-H---N intermoleculares que forman los anillos de triazol en este compuesto (Figura 40). Estas interacciones entre los anillos del triazol no se observan en los compuestos **8b** y **8d** por lo que adquieren una conformación de tipo *sin*. En la tabla 8 se muestran los ángulos diedros entre N3"-C4"-C6"-C11" así como la conformación para los compuestos **8b-d**.

Tabla 8. Ángulos diedrales para los compuestos **8b-d**

| Compuesto | Sustituyente     | Ángulo diedro (°)<br>N3"-C4"-C6"-C11" | Conformación entre<br>N3"-C4"-C6"-C11" |
|-----------|------------------|---------------------------------------|--|
| <b>8b</b> | Cl               | 1.3 (2)                               | <i>Sin</i>                             |
| <b>8c</b> | OCH <sub>3</sub> | -154.8. (2)                           | <i>Anti</i>                            |
| <b>8d</b> | F                | -7.3(2)                               | <i>Sin</i>                             |

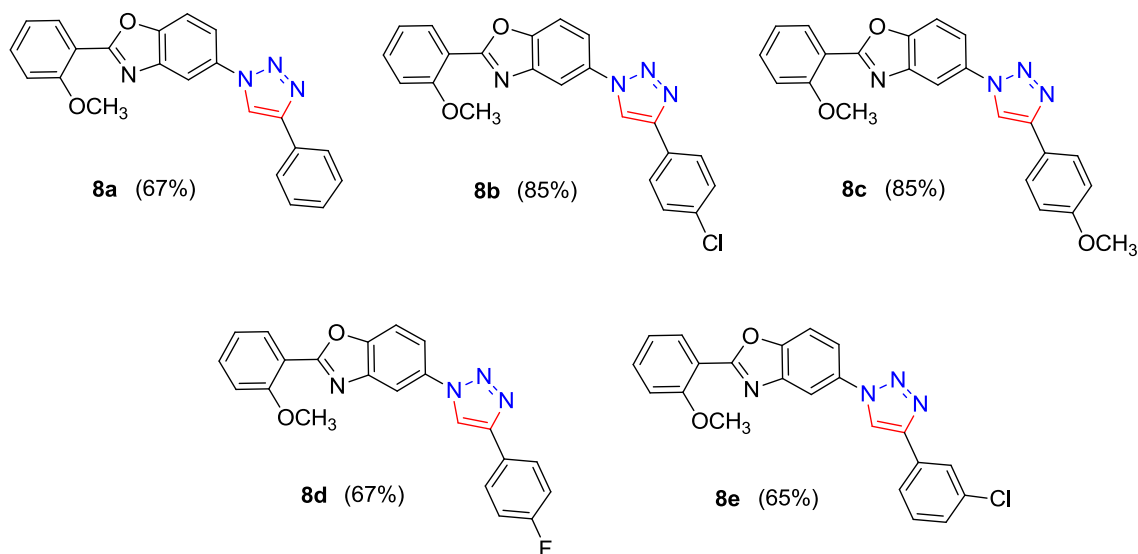
## 5. Conclusiones

Se aplicó con éxito una metodología para la síntesis de 1,2,3-triazoles (Esquema 20), derivados de la funcionalización de la azida **6** mediante una reacción de tipo “click” con alquinos terminales.



**Esquema 20.** Ruta de síntesis de los compuestos **8a-e**.

Se sintetizaron y aislaron con buenos rendimientos químicos (65-85%), cinco 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos (**8a-e**) derivados de la funcionalización de la azida **6** mediante una reacción de tipo “click” con alquinos terminales. (Figura 42). Se observó que los rendimientos químicos de reacción varían dependiendo de la naturaleza del alquino terminal empleado para realizar la síntesis, observando rendimientos químicos mayores en los compuestos cuyo sustituyente en el anillo ariltiazol origina un efecto activamente sobre el anillo aromático.



**Figura 42.** 1,2,3-triazoles, 1,4-disustituidos sintetizados.

Se aislaron y se caracterizaron los compuestos **3**, **4**, **5** y **6** de acuerdo a su aspecto, color, punto de fusión, mediante espectroscopía vibracional y en el caso de los compuestos **4**, **5** y **6** por estudios de resonancia magnética nuclear de una y dos dimensiones. Para el compuesto **3** se complementó su caracterización mediante difracción de rayos X de monocristal

Se estableció una ruta de síntesis para la obtención de la azida **6**, con buen rendimiento químico (92%).

Se caracterizaron los compuestos **8a-e** de acuerdo a su aspecto, color, punto de fusión, análisis elemental, espectrometría de masas, espectroscopía vibracional, por estudios de resonancia magnética nuclear de una y dos dimensiones y en el caso de los compuestos **8b**, **8c** y **8d** por difracción de rayos X de monocristal.

Se estableció que las interacciones intermoleculares en estado sólido de los 1,2,3-triazoles sintetizados determinan la orientación *sin-anti* de los átomos de oxígeno (O1 y O2) del fragmento 2-arilbenzoxazol.

## 6. Parte Experimental

Las materias primas se adquirieron de la casa de Sigma-Aldrich. Los disolventes empleados en las reacciones se utilizaron sin tratamiento previo.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear fueron obtenidos en el espectrómetro VARIAN VNMR de 400 MHz utilizando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente. Los valores de desplazamientos químico ( $\delta$ ) se presentan en partes por millón y son relativas a  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$  para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , las constantes de acoplamiento se describen en Hz. Para indicar la multiplicidad se utilizaron las abreviaturas: s, para una señal simple; d para una señal doble, t para una señal triple, ddd para una señal doble de doble, dt para una señal doble de triples, td para una señal triple de doble, m para señales múltiples y a para señales anchas.

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum Gx por transformada de Fourier en disolución en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en película de CsI y los valores se expresan en  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros de Raman se obtuvieron en el intervalo de  $3600\text{-}300\text{ cm}^{-1}$  en un espectrofotómetro GX NIR FT-RAMAN.

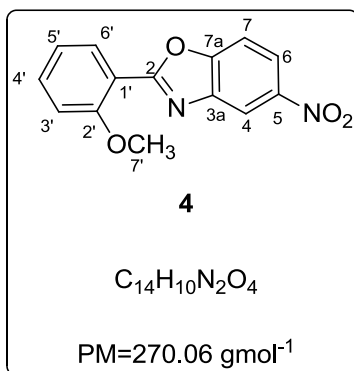
Los puntos de fusión se determinaron en un equipo BÜCHI melting point B-450 digital en tubos capilares abiertos y se reportan sin corrección.

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

El análisis elemental fue obtenido en un equipo Perkin Elmer Series II CHNS/O Analyzer 2400.

Para realizar la hidrogenación catalítica, se utilizó un aparato marca Parr modelo 3911EA.

### 6.1 Preparación de 2-(2-metoxifenil)-5-nitro-benzoxazol (4).



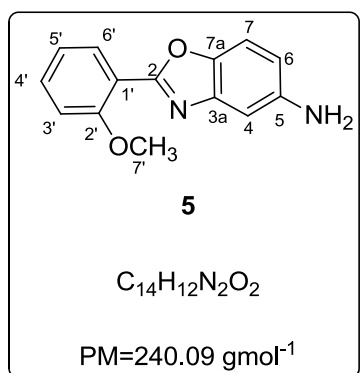
En un matraz balón de 100 mL provisto de una barra magnética se colocó 1 equivalente de 5-nitro-2-(2-hidroxifenil)benzoxazol **3** (0.5 g, 1.95 mmol) seguidos de 1 equivalente de  $K_2CO_3$  (0.2691 g, 1.95 mmol) disueltos en acetona (35 mL) posteriormente fueron adicionados 10 equivalentes de  $CH_3I$  (1.21 mL, 19.5 mmol). La reacción se dejó agitar a reflujo durante 24 horas. El avance de la reacción se siguió por cromatografía en placa fina con lo que se observó la formación del producto **4**. Al término de la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida en el rotavapor. La mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo (50 mL) y una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se separó, se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida en el rotavapor. Se obtuvieron 0.516 g (98% de rendimiento) de un sólido de color amarillo, y p.f. de 168.8°C-169°C.

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 25°C)  $\delta$  ppm:** 8.63 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, H-4), 8.25 (dd, 1H,  $J = 8.9$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, H-6), 8.10 (dd, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, H-6'), 7.62 (d, 1H,  $J = 8.9$  Hz, H-7), 7.53 (ddd, 1H,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, H-4'), 7.08 (td, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, H-5'), 7.07 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-3'), 4.01 (s, 3H, H-7').

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 25°C)  $\delta$  ppm:** 164.7 (C-2), 158.8 (C-2'), 153.9 (C-5), 145.2 (C-7a), 142.5 (3a), 134.0 (C-4'), 131.5 (C-6'), 121.0 (C-6), 120.9 (C-5'), 116.3 (C-4), 114.8 (C-1'), 112.2 (C-3'), 110.6 (C-7), 56.2 (C-7').

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (Csl),  $\text{cm}^{-1}$**  3076 (C-H<sub>arom</sub>), 1631 (C=N), 1258 (C-O-C), 1531 (NO<sub>2</sub>).

## 6.2 Preparación del 5-amino-2-(2-metoxifenil)benzoxazol (5).



En el reactor de hidrógenación, se colocaron 0.300 g (1.1 mmol) de **4** se adicionaron 20% p/p (0.060 g) de catalizador Pd/C y con 25 mL de  $CH_2Cl_2$ . La reacción se dejó agitar en el aparato de hidrogenación durante 5 horas a 60 psi. El avance de la reacción se siguió por cromatografía en placa fina con lo que se observó la formación del producto **5**. La mezcla de reacción se hizo pasar por una

columna de celita para separar el catalizador de la amina formada. Posteriormente se evaporó el disolvente en el rotavapor. Se obtuvieron 0.224 g de un sólido de color amarillo, con un rendimiento de 85% y punto de fusión de 111.7-112.2°C.

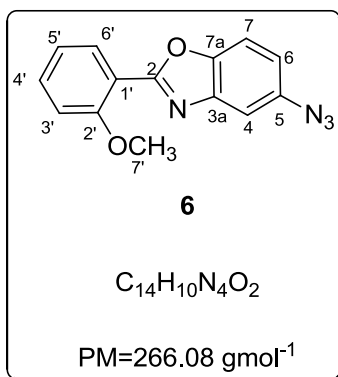
**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz, 25°)  $\delta$  ppm:** 8.09 (ddd, 1H,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ ,  $J = 0.4 \text{ Hz}$ , H-6'), 7.47 (ddd, 1H,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ , H-4'), 7.34 (dd, 1H,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $J = 0.5 \text{ Hz}$ , H-7), 7.08 (dd, 1H,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ ,  $J = 0.6 \text{ Hz}$ , H-4), 7.07 (td, 1H, 7.4 Hz,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ , H-5'), 7.05 (d, 1H,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , H-3'), 6.69 (dd, 1H,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2.3 Hz, H-6), 3.99 (s, 3H, H-7')

**$^{13}C\{^1H\}$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz, 25°)  $\delta$  ppm:** 162.7 (C-2), 158.4(C-2'), 144.6 (C-5), 143.8(C-7a), 143.3(C-3a), 132.5(C-4'), 131.7 (C-6'), 120.8(C-5'), 116.5(C-1'), 113.7(C-6), 112.2(C-3'), 110.7(C-7), 105.4(C-4), 56.3(C-7')

**IR  $\nu_{max}$ (Csl),  $cm^{-1}$**  3355 ( $NH_2$ ), 3082 ( $C-H_{arom}$ ), 1631 ( $C=N$ ), 1265 ( $C-O-C$ )

| <b>Análisis elemental</b> | <b>Valor</b>     | <b>C</b> | <b>H</b> |
|---------------------------|------------------|----------|----------|
|                           | <b>Calc. (%)</b> | 69.99    | 5.03     |
|                           | <b>Exp. (%)</b>  | 69.47    | 5.26     |

### 6.3 Preparación de 5-azido-2-(2-metoxifenil)benzoxazol (6).



En un matraz balón de 100 mL provisto de una barra magnética, en un baño de hielo, se colocó 1 equivalente de **5** (0.240 g, 1 mmol) y se disolvió en 10 mL de HCl 10%. Se agregaron 1.5 equivalentes de  $NaNO_2$  (0.103 g, 1.5 mmol) disueltos en 1 mL de agua, Transcurridos 45 minutos, se agregaron 1.5 equivalentes de  $NaN_3$  (0.098 g, 1.5 mmol) disueltos en 7.5 mL de agua, gota a gota. La reacción se dejó en agitación en un baño de hielo durante 2 horas. El avance de la reacción se siguió por cromatografía en placa fina observando la formación del producto **6**. La mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo (50 mL) y una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se separó, se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida en el rotavapor. Se obtuvieron 0.244 g de un sólido de color amarillo, con un rendimiento de 92% y p.f. de 98.8-99.2 °C.

**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz, 25°)  $\delta$  ppm:** 8.13 (ddd, 1H,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ ,  $J = 0.5 \text{ Hz}$ , H-6'), 7.55( dd, 1H,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $J = 0.6 \text{ Hz}$ , H-7), 7.53 (m, H-4'), 7.53(dd, 1H,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ ,  $J = 0.5 \text{ Hz}$ , H-4), 7.11 (td, 1H,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.0 \text{ Hz}$ , H-5'), 7.17 (d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , H-3'), 7.01 (dd, 1H,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ , H-6), 4.01 (s, 3H, H-7').

**$^{13}C\{^1H\}$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz, 25°)  $\delta$  ppm:** 163.3 (C-2), 158.5(C-2'), 148.0(C-5), 143.4(C-7a), 136.9 (C-3a), 133.3(C-4'), 131.5(C-6'), 120.9(C-5'), 116.6(C-6), 115.9(C-1'), 112.3(C-3'), 111.4(C-7), 110.3(C-4), 56.4(C-7').

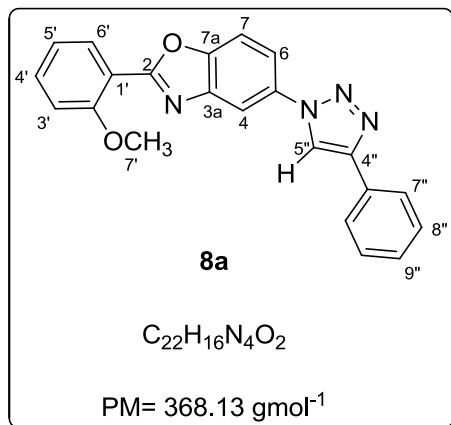
**IR  $\nu_{max}$ (Csl),  $cm^{-1}$**  2118 ( $N_3$ ), 3082 (C- $H_{arom}$ ), 1631 (C=N), 1265 (C-O-C)

| <b>Análisis elemental</b> | <b>Valor</b>     | <b>C</b> | <b>H</b> |
|---------------------------|------------------|----------|----------|
|                           | <b>Calc. (%)</b> | 63.15    | 3.79     |
|                           | <b>Exp. (%)</b>  | 63.38    | 4.06     |

#### 6.4 Procedimiento general para la síntesis de 1,2,3-triazoles

En un matraz bola de 50 mL provisto de un agitador magnético, se colocó 1 equivalente de la azida derivada del benzoxazol, 1 equivalente del alquino terminal correspondiente y 2 mL de una mezcla de disolventes H<sub>2</sub>O: *i*-PrOH (1:1), a continuación se agregaron 0.69 equivalentes de NaCN y 0.36 equivalentes de CuSO<sub>4</sub> y posteriormente se agregaron 1.5 mL de Et<sub>3</sub>N y 1.5 mL de DMF. El avance de la reacción se siguió por cromatografía en placa fina con lo que se observó la formación del producto, al término de la reacción se añadieron 25 mL de AcOEt para su posterior lavado con 25 mL de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida.

### 6.4.1 Preparación de 5-(4-(fenil)-1,2,3-triazol)-2-(2-metoxifenil)benzoxazol (8a).



De acuerdo con el procedimiento general se colocaron 0.133 g de **6** (0.5 mmol) y 43  $\mu$ L de 1-etinilbenceno (0.5 mmol) obteniendo 0.123 g (67% de rendimiento) como un polvo de color naranja con punto de fusión de 133.4-133.8 °C.

**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz, 25°)  $\delta$  ppm:** 8.22 (s, 1H, H-5''), 8.15 (d, 1H,  $J$  = 2.1, H-4) 8.17 (d, 1H,  $J$  = 8.7 Hz, H-6'), 7.93 (d, 2H,  $J$  = 7.4 Hz, H-7''), 7.83 (d, 1H,  $J$  = 8.6 Hz, H-6), 7.72 (d, 1H,  $J$  = 8.6 Hz, H-7), 7.55 (t, 1H,  $J$  = 8.7 Hz, H-4'), 7.47 (t, 2H,  $J$  = 7.4 Hz, H-8''), 7.37 (t, 1H,  $J$  = 7.4 Hz, H-9''), 7.12 (t, 1H,  $J$  = 8.7 Hz, H-5'), 7.11 (d,  $J$  = 8.7 Hz, H-3'), 4.04 (s, 3H, H-7').

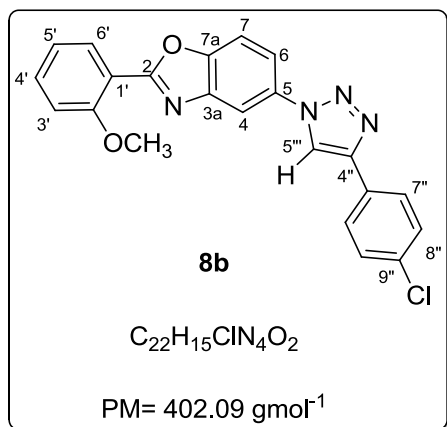
**$^{13}C\{^1H\}$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz, 25°)  $\delta$  ppm:** 163.7 (C-2), 158.7 (C-2'), 150.1 (C-5), 148.5 (C-4''), 143.0 (C-7a), 134.0 (3a), 133.5 (C-4'), 131.4 (C-6'), 130.1 (C-6''), 128.9 (C-9''), 128.4 (C-8''), 125.8 (7''), 120.8 (C-5'), 118.3 (C-6), 118.2 (C-5''), 115.3 (C-1'), 112.4 (C-4), 112.1 (C-3'), 111.36 (C-7), 56.2 (C-7').

**IR  $\nu_{max}$ (Csl),  $cm^{-1}$**  3079 (C-H<sub>arom</sub>), 1602 (C=N), 1257 (C-O-C), 1658 (C=C<sub>triazol</sub>).

**RAMAN (220 mV)  $\nu$   $cm^{-1}$**  3094 (C-H<sub>arom</sub>), 1605 (C=N), 1261 (C-O-C), 1621 (C=C<sub>triazol</sub>).

|                   |              |          |
|-------------------|--------------|----------|
| <b>EM-AR: m/z</b> | <b>Calc.</b> | 389.1307 |
|                   | <b>Exp.</b>  | 369.1348 |

#### 6.4.2 Preparación de 5-(4-(4-clorofenil) 1,2,3-triazol)- 2-(2-metoxifenil)benzoxazol (8b).



De acuerdo con el procedimiento general se colocaron 0.133 g de **6** (0.5 mmol) y 0.068 de 4-cloro-1-etinilbenceno (0.5 mmol) obteniendo 0.171 g (85% de rendimiento) como un polvo de color blanco con punto de fusión de 213.6-214.3 °C.

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 25°)  $\delta$  ppm:** 8.21 (s, 1H, H-5"), 8.18 (dd, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, H-6'), 8.13 (d,  $J = 2.1$  Hz, H-4), 7.87 (dt, 2H,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, H-7"), 7.83 (dd,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, H-6), 7.74 (d,  $J = 8.7$  Hz, H-7), 7.51 (ddd, 1H,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, H-4'), 7.44 (dt, 2H,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, H-8"), 7.06 (td, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, H-5'), 7.06 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz, H-3'), 4.04 (s, 3H, C-7').

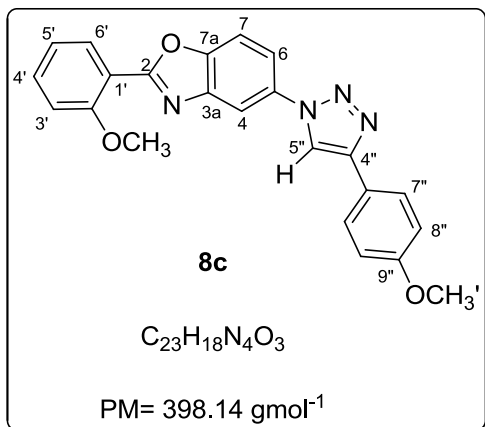
**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 25°)  $\delta$  ppm:** 163.9 (C-2), 150.4 (C-5), 147.4 (C-4"), 143.2 (C-7a), 134.4 (C-3a), 133.9 (C-6"), 133.6 (C-4'), 131.6 (C-6'), 129.1 (C-9"), 128.7 (C-7"), 127.1 (C-8"), 121.0 (C-5'), 118.3 (C-5"), 115.5 (C-1'), 112.7 (C-4), 112.3 (C-3'), 111.4 (C-7), 56.4 (C-7').

**IR  $\nu_{\text{max}}$ (Csl),  $\text{cm}^{-1}$**  3082(C-H<sub>arom</sub>), 1607 (C=N), 1263 (C-O-C), 1622(C=C triazol).

**RAMAN (300 mV)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$**  3089(C-H<sub>arom</sub>), 1609 (C=N), 1257 (C-O-C), 1622(C=C triazol).

|                           |                  |          |          |          |
|---------------------------|------------------|----------|----------|----------|
| <b>EM-AR: m/z</b>         | <b>Calc.</b>     | 403.0962 |          |          |
|                           | <b>Exp.</b>      | 403.0958 |          |          |
| <b>Análisis elemental</b> | <b>Valor</b>     | <b>C</b> | <b>H</b> | <b>N</b> |
|                           | <b>Calc. (%)</b> | 65.59    | 3.75     | 13.91    |
|                           | <b>Exp. (%)</b>  | 65.54    | 3.73     | 13.33    |
|                           |                  |          |          |          |

### 6.4.3 Preparación de 2-(2-metoxifenil)-5-(4-(4-metoxifenil), 1,2,3-triazolil)benzoxazol (8c).



De acuerdo con el procedimiento general se colocaron 0.133 g de **6** (0.5 mmol) y 71  $\mu$ L de 1-etinil-4-metoxibenceno (0.5 mmol) obteniendo 0.169 g (85% de rendimiento) como un polvo de color naranja con punto de fusión de 167.8-168.2 °C.

**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz, 25°)  $\delta$  ppm:** 8.14 (dd, 1H,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, H-6'), 8.11(d, 1H,  $J = 2.1$  Hz, H-4), 8.11 (s, 1H, H-5"), 7.82 (dt, 2H,  $J = 8.9$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, H-7"), 7.79 (dd, 1H,  $J = 8.3$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, H-6), 7.68 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, H-7), 7.52 (ddd, 1H,  $J = 8.3$  Hz,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, H-4'), 7.10 (td, 1H,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, H-5'), 7.09 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, H-3'), 6.96 (dt, 2H,  $J = 8.9$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, H-8"), 4.02 (s, 3H, C-7'), 3.83 (s, 3H, C-12").

**$^{13}C\{^1H\}$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz, 25°)  $\delta$  ppm:** 163.8 (C-2), 159.7 (C-9"), 158.6(C-2'), 150.0 (C-5), 148.2 (C-4"), 142.9 (C-7a), 134.0 (C-3a), 133.6 (C-4'), 131.4(C-6'), 127.1 (C-7"), 122.8 (C-6"), 121.0 (C-5'), 118.3 (C-6), 117.3 (C-5"), 115.5 (C-1'), 114.3 (C-8"), 112.3 (C-4), 112.3(C-3'), 111.3 (C-7), 56.3 (C-7'), 55.4 (C-12").

**IR  $\nu_{max}$ (Csl),  $cm^{-1}$**  3079(C-H<sub>arom</sub>), 1605 (C=N), 1250 (C-O-C), 1625(C=C triazol).

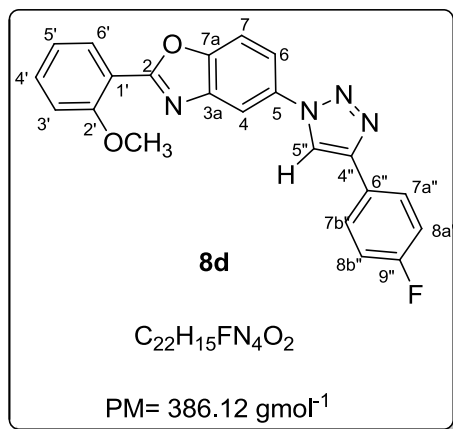
**RAMAN (350 mV)  $\nu$   $cm^{-1}$**  3079(C-H<sub>arom</sub>), 1605 (C=N), 1250 (C-O-C), 1625(C=C triazol).

**EM-AR: m/z**

**Calc.** 399.1457

**Exp.** 399.1452

#### 6.4.4 Preparación de 5-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3-triazol)-2-(2-metoxifenil) benzoxazol (8d).



De acuerdo con el procedimiento general se colocaron 0.133 g de **6** (0.5 mmol) y 0.060g de 1-etinil-4-fluorobenceno (0.05 mmol) obteniendo 0.133 g (67 % de rendimiento) como un polvo de color blanco con punto de fusión de 225.5-225.7°C.

**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz, 25°)  $\delta$  ppm:** 8.18 (dd, 1H,  $J=7.4$  Hz,  $J=1.8$  Hz, H-6'), 8.18 (s, 1H, H-5''), 8.14 (d, 1H,  $J=2.1$  Hz, H-4), 7.91 (m, 2H, H-7''), 7.84 (dd, 1H,  $J=8.7$  Hz,  $J=2.1$  Hz, H-6), 7.74 (d, 1H,  $J=8.7$  Hz, H-7), 7.56 (ddd, 1H,  $J=8.9$  Hz,  $J=7.4$  Hz,  $J=1.8$  Hz, H-4'), 7.17 (m, 2H, H-8''), 7.14 (m, 2H, H-5', H-3'), 4.06 (s, 3H, C-7').

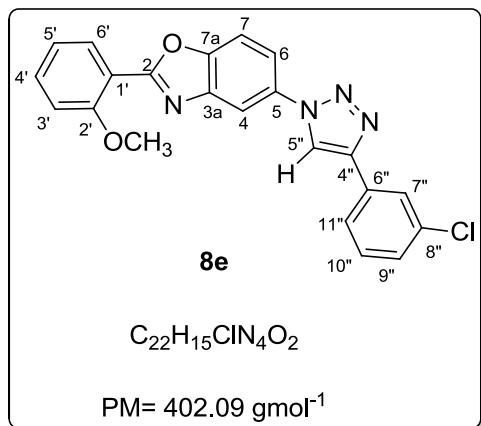
**$^{13}C\{^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz, 25°)  $\delta$  ppm:** 162.8 ( $^1J_{C-F}=247.0$  Hz, C-9''), 163.7 (C-2), 158.6 (C-2'), 150.2 (C-5), 147.6 (C-4''), 143.0 (C-7a), 133.9 (C-3a), 133.7 (C-4'), 131.6 (C-6'), 127.6 ( $^3J_{C-F}=5.0$  Hz, C-7''), 126.2 ( $^4J_{C-F}=3.0$  Hz, C-6''), 121.0 (C-5'), 118.3 (C-6), 118.0 (C-5''), 115.9 ( $^2J_{C-F}=22.0$  Hz, C-8''), 115.5 (C-1'), 112.3 (C-4), 112.3 (C-3'), 111.4 (C-7), 56.4 (C-7').

**IR  $\nu_{max}$ (Csl),  $cm^{-1}$**  3079(C-H<sub>arom</sub>), 1605 (C=N), 1250 (C-O-C), 1658(C=C triazol).

**RAMAN (200 mV)  $\nu$   $cm^{-1}$**  3082 (C-H<sub>arom</sub>), 1604 (C=N), 1260 (C-O-C), 1625(C=C triazol).

|                   |              |          |
|-------------------|--------------|----------|
| <b>EM-AR: m/z</b> | <b>Calc.</b> | 387.1257 |
|                   | <b>Exp.</b>  | 387.1253 |

### 6.4.5 Preparación de 5-(4-(3-clorofenil)-1,2,3-triazol)-2-(2-metoxifenil)benzoxazol (8e).



De acuerdo con el procedimiento general se colocaron 0.133 g de **6** (0.5 mmol) y 61  $\mu$ L de 3-cloro-1-etinilbenceno (0.5 mmol) obteniendo 0.131 g (65% de rendimiento) como un polvo de color blanco con punto de fusión de 135.3-135.8 °C.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 25°)  $\delta$  ppm:** 8.22 (s, 1H, H-5"), 8.17 (dd, 1H,  $J$  = 7.7 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, H-6'), 8.13 (d, 1H,  $J$  = 2.1 Hz, H-4), 7.93 (t, 1H,  $J$  = 1.7 Hz, H-7"), 7.82 (dd, 1H,  $J$  = 8.7 Hz,  $J$  = 2.1 Hz, H-6), 7.81 (dt,  $J$  = 7.7 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, H-9"), 7.73 (d, 1H, 8.7 Hz, H-7), 7.55 (ddd, 1H,  $J$  = 8.6 Hz,  $J$  = 7.7 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, H-4'), 7.40 (t, 1H,  $J$  = 7.7 Hz, H-10"), 7.34 (ddd,  $J$  = 7.7 Hz,  $J$  = 1.7 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, H-11"), 7.14 (td, 1H,  $J$  = 7.7 Hz,  $J$  = 1.0 Hz, H-5'), 7.12 (d, 1H,  $J$  = 8.6 Hz, H-3'), 4.04 (s, 3H, C-7').

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 25°)  $\delta$  ppm:** 163.7 (C-2), 158.6 (C-2'), 150.2 (C-5), 147.2 (C-4"), 143.0 (C-7a), 134.9 (C-6"), 133.2 (C-3a), 133.5 (C-4'), 131.9 (C-8"), 131.4 (C-6'), 130.2 (C-10"), 128.4 (C-11"), 125.9 (C-7"), 123.9 (C-9"), 120.8 (C-5'), 118.6 (C-5"), 118.3 (C-6), 115.3 (C-1'), 112.5 (C-4), 112.1 (C-3'), 111.4 (C-7), 56.4 (C-7').

**IR  $\nu_{max}$ (Csl), cm<sup>-1</sup>** 3079 (C-H<sub>arom</sub>), 1605 (C=N), 1260 (C-O-C), 1658 (C=C<sub>triazol</sub>).

**RAMAN (270 mV)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>** 3076 (C-H<sub>arom</sub>), 1604 (C=N), 1263 (C-O-C), 1621 (C=C<sub>triazol</sub>).

|                   |                  |          |
|-------------------|------------------|----------|
| <b>EM-AR: m/z</b> | <b>Calc. (%)</b> | 403.0962 |
|                   | <b>Exp. (%)</b>  | 403.0960 |

## 7. Referencias

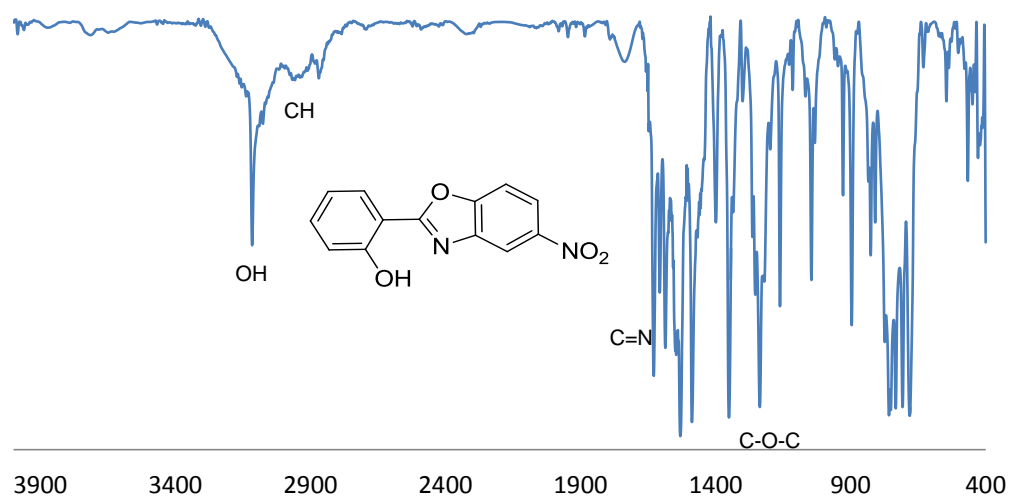
1. Dalvie, D. K.; Kalgutkar A. S.; Khojasteh-Bakht, S.C.; Obach, R. S.; O'Donnell, J. P. *Chem. Res. Toxicol.*, **2002**, 15 (3), 269-299.
2. Lokwani, P.; Nagori; Batra, N.; Goyal, A.; Gupta, S.; Singh, N. *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, 3, 302-311.
3. Manish, K. G.; Sonal; Neeraj, K. S.; Keshari, K. J. *Int. J. ChemTech Res.* **2012**, 4, 640–650.
4. Loner, C. N.; Luzzio, F. A.; Demunth, D.R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5641–5644.
5. Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmerman, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5188-5240
6. Biffen, M. C.; Miller, J.; Miller, Paul, B. D. *The Chemistry of the Azido Group* (Ed.; Patai), Interscience, New York, **1971**, 147.
7. Díaz-Díaz, D.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Hawker, C. J. *An. Quím.* **2008**, 104 (3), 173-180.
8. Evans, R. A.; Wong, M. K.; Wentrup, C. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4009-4017.
9. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004-2021.
10. Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discov. Toda* **2003**, 8, 1128-1137.
11. Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1249–1262
12. Sandip, G. A.; Suleman, R. M.; Vandana, S. P. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2696-2718.
13. Binder, W. H; Sachsenhofer, R. *Macromol. Rapid Commun* **2007**, 28, 15–54
14. Díaz-Díaz, D.; Punna, S.; Holzer, P.; McPherson, P. H.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Finn, M. G.; *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, **2004**, 42, 4392–4403.

15. R. Huisgen in 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry (Ed.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, pp. 1-176;
16. W. Lwowski, en 1,3, Dipolar Cycloaddition Chemistry, Vol. 1 (Ed.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, pp. 62.
17. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
18. Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. Y.; Williams, D. I.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.
19. Tornøe, C. W., Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
20. Wilkinson, B. L.; Long, H.; Sim, E., Fairbanks, A. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6265–6267.
21. Yadav, A. K.; Singh, B. K.; Singh, N.; Tripathi, R. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6628–6632.
22. Tripathi R. A.; Yadav, A. K, Ajay, A.; Bisht, S. S.; Chaturvedi, V.; Sinha, S. K.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 142–148.
23. García. M. A.; Ríos, Z. G.; González, J.; Pérez, V. M.; Lara, N.; González, C.; Corona, D.; Cuevas-Yañez, E. *Letters in Organic Chemistry*, **2011**, *8*, 701-706.
24. Chaofeng, D.; Yunfeng, C.; Jianmei, C.; Binghe, W. *Molecules* **2010**, *15*, 5768-5781.
25. Zheng, H. C.; McDonald, R.; Hall, D. G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5454-5460.
26. De la Cerda-Pedro, J. E.; Amador-Sánchez, Y. A.; Cortés-Hernández, M.; Pérez-Pérez, J.; Rojas-Lima, S.; López-Ruiz, H. *Heterocycles* **2014**, *89*, DOI: 10.3987/COM-13-12764.
27. Amador-Sánchez, Y. A. Tesis de licenciatura. UAEH. *Síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos mediante el uso de CuSO<sub>4</sub> y NaCN como agente reductor. Un nuevo método*, **2013**.
28. De la Cerda-Pedro, J.E. Tesis de doctorado, UAEH (En proceso).
29. Holleman, A. F. Wiberg, E. Inorganic Chemistry; Academic Press, Walter de Gruyter & Co., D-10785 Berlin., **1995**, pp.1256.

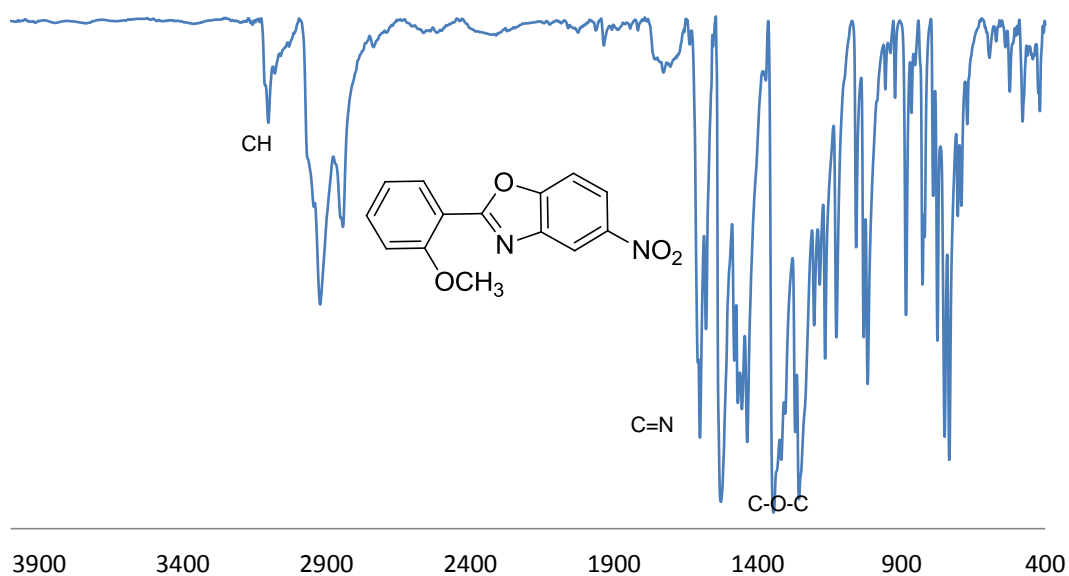
- 
30. López-Ruiz, H.; Briseño-Ortega, H.; Rojas-Lima, S.; Santillán, R.; Farfán, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4308-4312.
31. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2010-2017.
32. Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2210-2215.
33. Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Díaz, D.D.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12705-12712.
34. Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science* **2013**, 340, 457-460.
35. Creary, C.; Anderson, A.; Brophy, C.; Crowell, F.; Funk, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8756-8761.
36. Dolbier, W. R.; *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*, Editorial Wiley, **2009**, pp 77-79.
37. Alajarin, M.; Vidal, A.; F.Tovar, F.; Sánchez-Andrada, P.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2012**, 21, 59, 9913-9918.
38. Leon, T.; Riera, A.; Verdaguer, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5740-5743.
39. Ding, S. *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online*, **2010**, 66, 2633.
40. Blocka, E.; Jaworska, M.; Kozakiewicz, A.; Welniak, M.; Wojtczak, A. *Tetrahedron: Asymm.* **2010**, 21, 571-577.

## 8. Anexos

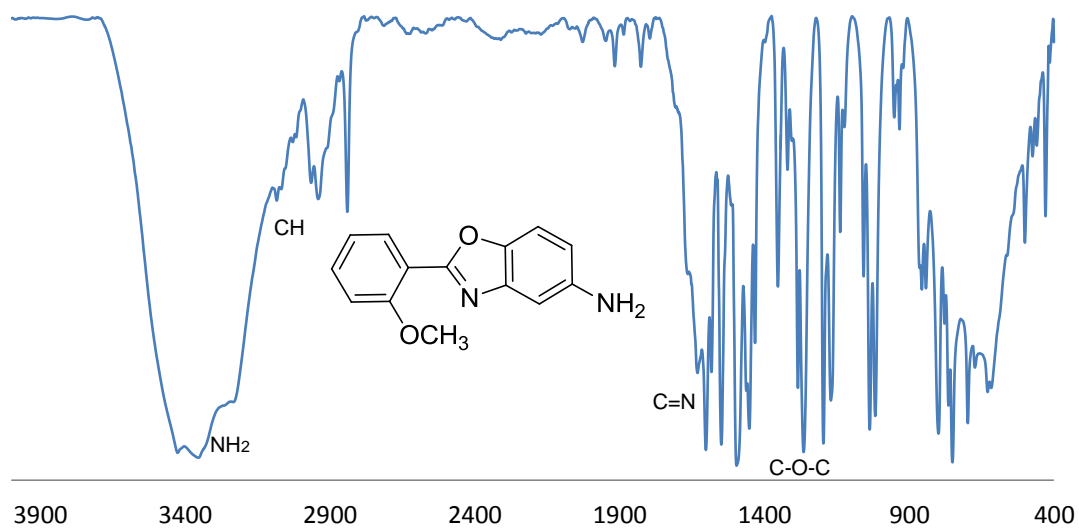
### 8.1 Anexo 1. Espectros de IR y Raman



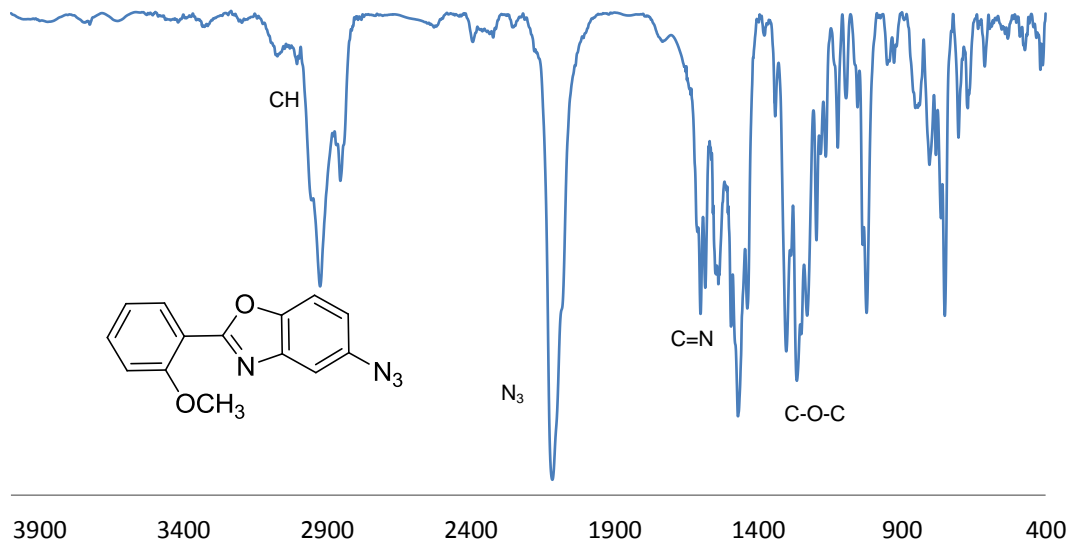
**Figura 43.** Espectro de IR en película delgada de CsI del compuesto **3**.



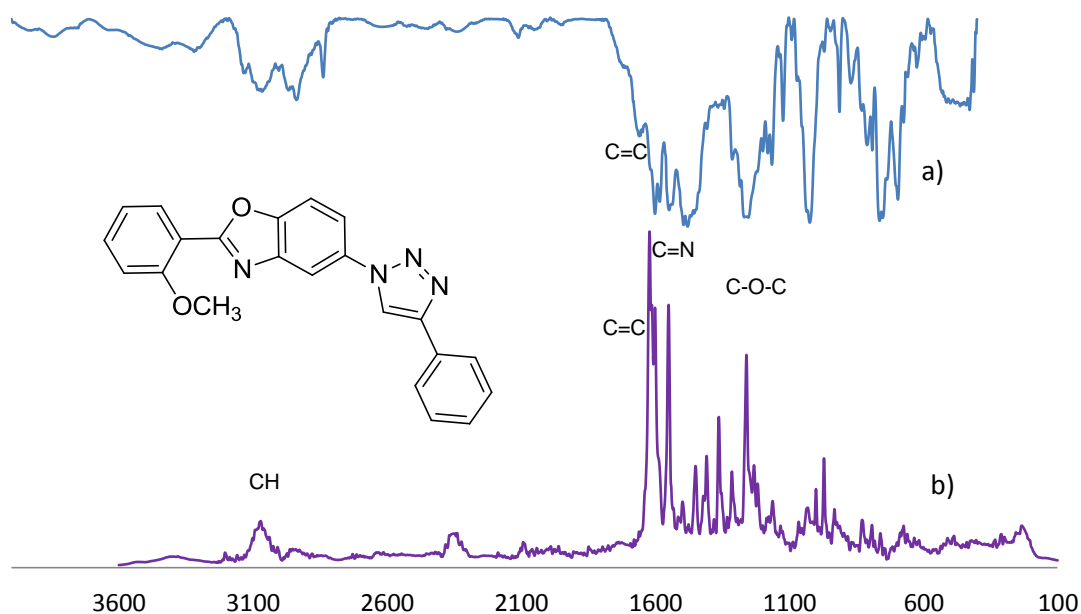
**Figura 44.** Espectro de IR en película delgada de CsI del compuesto **4**.



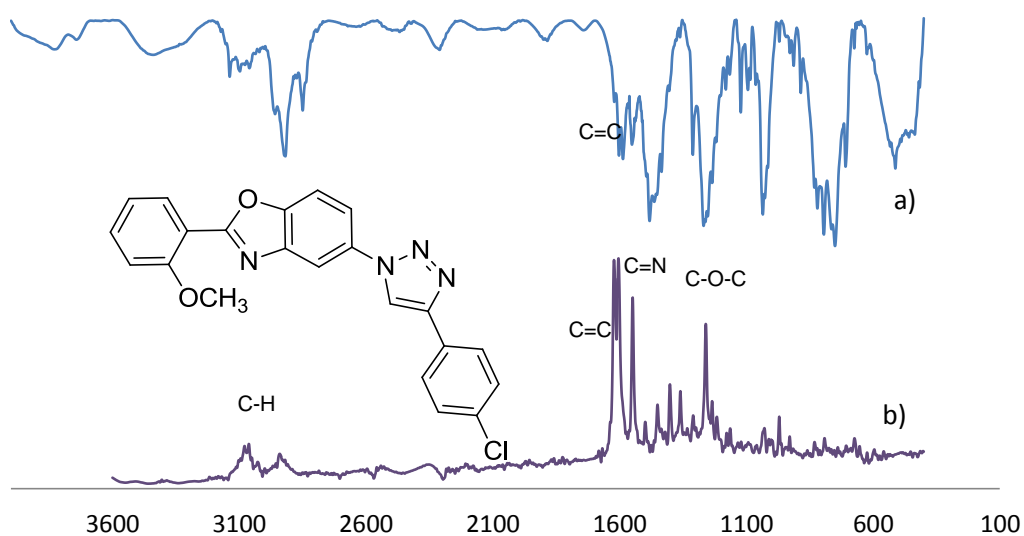
**Figura 45.** Espectro de IR en película delgada de CsI del compuesto **5**.



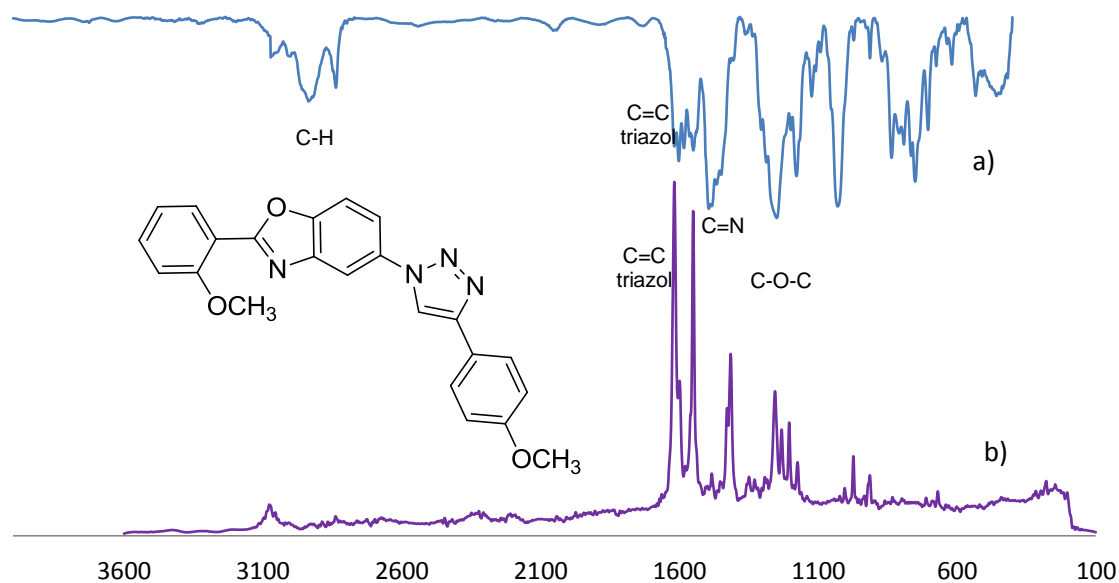
**Figura 46.** Espectro de IR en película delgada de CsI del compuesto **6**.



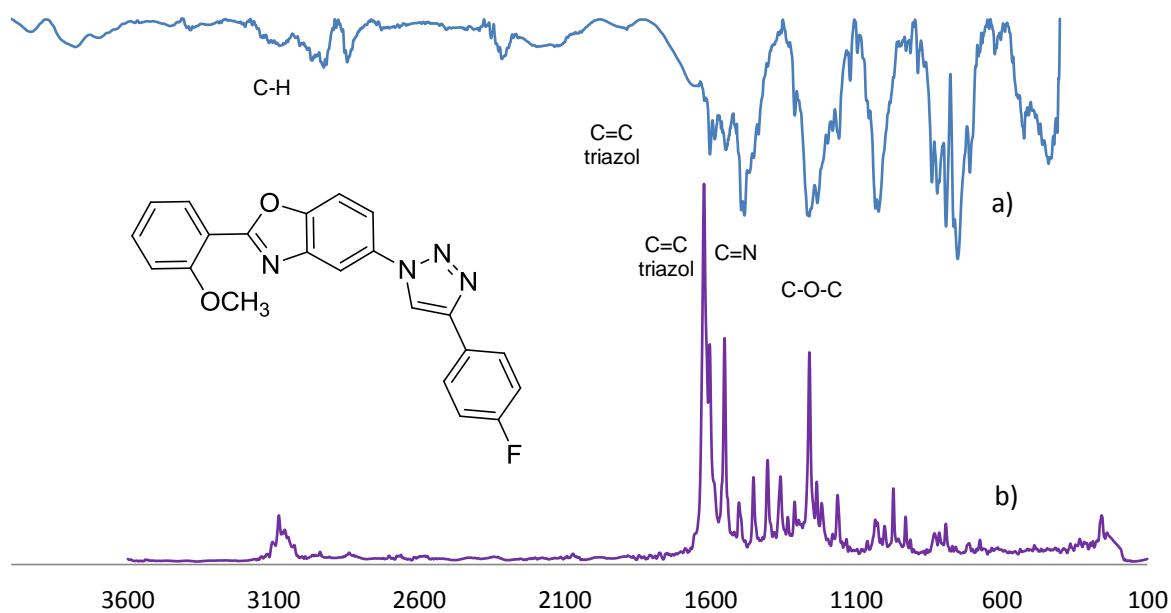
**Figura 47.** a) Espectro de IR en película delgada de CsI y b) espectro RAMAN del compuesto **8a**.



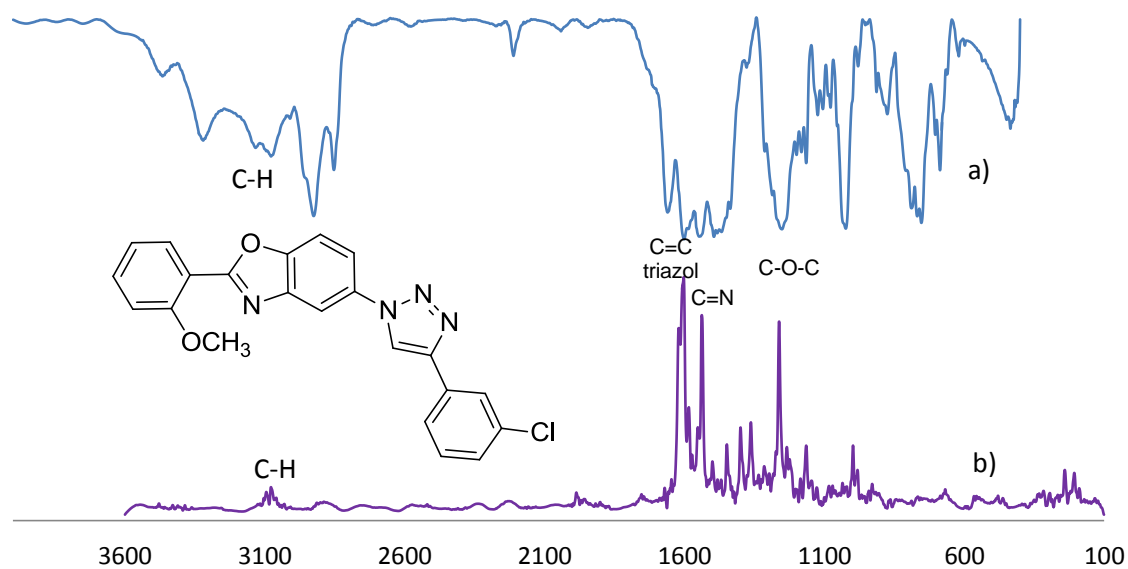
**Figura 48.** a) Espectro de IR en película delgada de CsI y b) espectro RAMAN del compuesto **8b**.



**Figura 49.** a) Espectro de IR en película delgada de Csl y espectro RAMAN del compuesto **8c**.

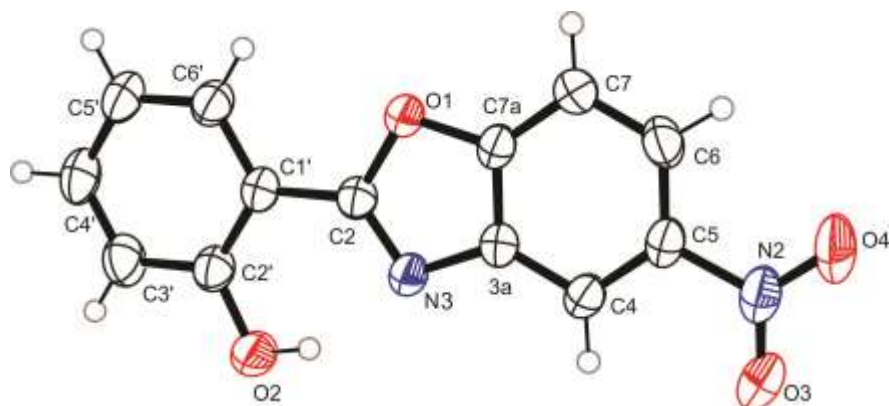


**Figura 50.** a) Espectro de IR en película delgada de Csl y b) espectro RAMAN del compuesto **8d**.



**Figura 51.** a) Espectro de IR en película delgada de CsI y b) espectro RAMAN del compuesto **8e**.

## 8.2 Anexo 2. Tablas de difracción de rayos X de monocristal



**3**

Tabla 9. Distancias de enlace para el compuesto **3**

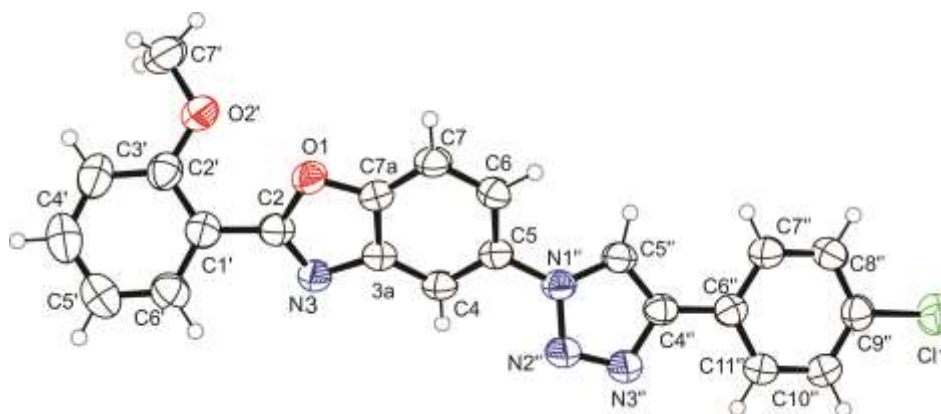
| Átomos  | Distancia (Å) | Átomos  | Distancia (Å) |
|---------|---------------|---------|---------------|
| O1 C2   | 1.385(2)      | C2' C3' | 1.398(2)      |
| O1 C7A  | 1.3812(19)    | C3' C4' | 1.377(3)      |
| O2 C2'  | 1.361(2)      | C4 C3A  | 1.393(2)      |
| O3 N2   | 1.222(2)      | C4 C5   | 1.378(2)      |
| O4 N2   | 1.225(2)      | C3A C7A | 1.387(2)      |
| N2 C5   | 1.476(2)      | C4' C5' | 1.389(3)      |
| N3 C2   | 1.303(2)      | C5 C6   | 1.390(2)      |
| N3 C3A  | 1.403(2)      | C5' C6' | 1.374(2)      |
| C1' C2  | 1.449(2)      | C6 C7   | 1.385(2)      |
| C1' C2' | 1.403(2)      | C7 C7A  | 1.378(2)      |
| C1' C6' | 1.406(2)      |         |               |

Tabla 10. Ángulos de enlace para el compuesto **3**

| Átomos      | Ángulo (°) | Átomos      | Ángulo (°) |
|-------------|------------|-------------|------------|
| C7A O1 C2   | 104.26(12) | C5 C4 C3A   | 115.80(16) |
| O3 N2 O4    | 123.67(16) | C4 C3A N3   | 131.45(15) |
| O3 N2 C5    | 118.61(17) | C7A C3A N3  | 108.64(13) |
| O4 N2 C5    | 117.71(16) | C7A C3A C4  | 119.91(15) |
| C2 N3 C3A   | 104.94(13) | C3' C4' C5' | 121.01(17) |
| C2' C1' C2  | 119.45(15) | C4 C5 N2    | 117.49(16) |
| C2' C1' C6' | 118.99(15) | C4 C5 C6    | 124.05(15) |
| C6' C1' C2  | 121.56(16) | C6 C5 N2    | 118.46(16) |
| O1 C2 C1'   | 118.25(14) | C6' C5' C4' | 119.48(17) |
| N3 C2 O1    | 114.33(14) | C7 C6 C5    | 120.13(17) |
| N3 C2 C1'   | 127.41(15) | C5' C6' C1' | 120.90(17) |
| O2 C2' C1'  | 122.79(15) | C7A C7 C6   | 115.88(16) |
| O2 C2' C3'  | 117.61(16) | O1 C7A C3A  | 107.82(14) |
| C3' C2' C1' | 119.61(16) | C7 C7A O1   | 127.95(15) |
| C4' C3' C2' | 120.01(18) | C7 C7A C3A  | 124.23(15) |

Tabla 11. Ángulos diedrales para el compuesto **3**

| Átomos          | Ángulo (°)  | Átomos          | Ángulo (°)  |
|-----------------|-------------|-----------------|-------------|
| O2 C2' C3' C4'  | 179.63(16)  | C3' C4' C5' C6' | 0.2(3)      |
| O3 N2 C5 C4     | -177.66(15) | C4 C3A C7A O1   | -179.94(14) |
| O3 N2 C5 C6     | 2.3(2)      | C4 C3A C7A C7   | -0.1(2)     |
| O4 N2 C5 C4     | 2.7(2)      | C4 C5 C6 C7     | -0.5(3)     |
| O4 N2 C5 C6     | -177.34(16) | C3A N3 C2 O1    | 0.04(17)    |
| N2 C5 C6 C7     | 179.52(16)  | C3A N3 C2 C1'   | 179.45(14)  |
| N3 C3A C7A O1   | -0.32(16)   | C3A C4 C5 N2    | -179.21(14) |
| N3 C3A C7A C7   | 179.52(15)  | C3A C4 C5 C6    | 0.8(2)      |
| C1' C2' C3' C4' | -0.3(3)     | C4' C5' C6' C1' | 0.4(3)      |
| C2 O1 C7A C3A   | 0.33(15)    | C5 C4 C3A N3    | 179.99(15)  |
| C2 O1 C7A C7    | -179.51(16) | C5 C4 C3A C7A   | -0.5(2)     |
| C2 N3 C3A C4    | 179.73(16)  | C5 C6 C7 C7A    | -0.1(2)     |
| C2 N3 C3A C7A   | 0.17(17)    | C6 C7 C7A O1    | -179.77(15) |
| C2 C1' C2' O2   | 0.4(2)      | C6 C7 C7A C3A   | 0.4(3)      |
| C2 C1' C2' C3'  | -179.64(15) | C6' C1' C2 O1   | -2.1(2)     |
| C2 C1' C6' C5'  | 179.62(15)  | C6' C1' C2 N3   | 178.54(16)  |
| C2' C1' C2 O1   | 178.52(13)  | C6' C1' C2' O2  | -179.04(14) |
| C2' C1' C2 N3   | -0.9(2)     | C6' C1' C2' C3' | 0.9(2)      |
| C2' C1' C6' C5' | -1.0(2)     | C7A O1 C2 N3    | -0.23(17)   |
| C2' C3' C4' C5' | -0.3(3)     | C7A O1 C2 C1'   | -179.70(13) |

**8b**Tabla 12. Distancias de enlace para el compuesto **8b**

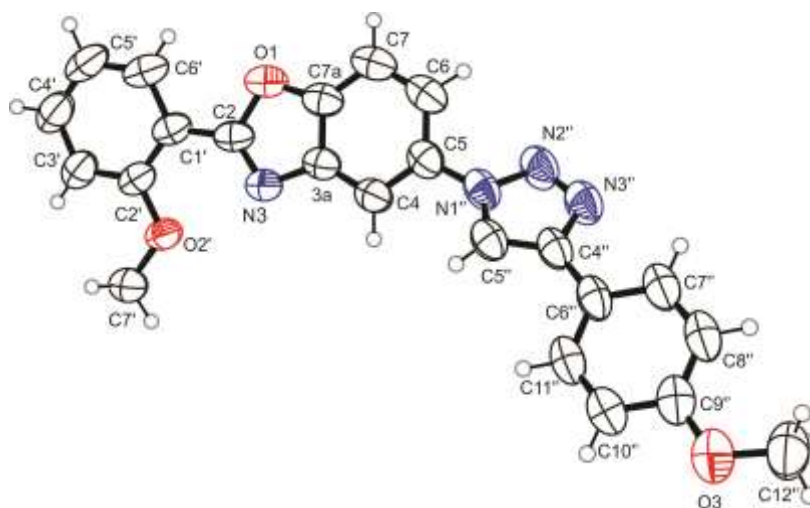
| Átomos  | Distancia (Å) | Átomos    | Distancia(Å) |
|---------|---------------|-----------|--------------|
| O1 C2   | 1.3757(18)    | C4" C5"   | 1.364(2)     |
| O1 C7A  | 1.3740(18)    | C4" C6"   | 1.470(2)     |
| Cl1 C9" | 1.7399(17)    | C6" C7"   | 1.389(2)     |
| C2 N3   | 1.291(2)      | C6" C11"  | 1.388(2)     |
| C2 C1'  | 1.466(2)      | C7" C8"   | 1.380(2)     |
| N3 C3A  | 1.397(2)      | C8" C9"   | 1.380(2)     |
| C3A C4  | 1.387(2)      | C9" C10"  | 1.376(2)     |
| C3A C7A | 1.382(2)      | C10" C11" | 1.378(2)     |
| C4 C5   | 1.378(2)      | C1' C2'   | 1.403(2)     |
| C5 C6   | 1.400(2)      | C1' C6'   | 1.391(2)     |
| C5 N1"  | 1.4304(19)    | C2' O2'   | 1.357(2)     |
| C6 C7   | 1.381(2)      | C2' C3'   | 1.392(3)     |
| C7 C7A  | 1.375(2)      | O2' C7'   | 1.419(2)     |
| N1" N2" | 1.3522(17)    | C3' C4'   | 1.377(3)     |
| N1" C5" | 1.349(2)      | C4' C5'   | 1.369(3)     |
| N2" N3" | 1.3091(19)    | C5' C6'   | 1.379(3)     |
| N3" C4" | 1.363(2)      |           |              |

Tabla 13. Ángulos de enlace para el compuesto **8b**

| Átomos      | Ángulo (°) | Átomos        | Ángulo (°) |
|-------------|------------|---------------|------------|
| C7A O1 C2   | 103.75(11) | C5" C4" C6"   | 130.47(14) |
| O1 C2 C1'   | 119.35(13) | N1" C5" C4"   | 105.49(13) |
| N3 C2 O1    | 115.14(14) | C7" C6" C4"   | 121.49(14) |
| N3 C2 C1'   | 125.42(14) | C11" C6" C4"  | 120.00(14) |
| C2 N3 C3A   | 104.57(13) | C11" C6" C7"  | 118.47(15) |
| C4 C3A N3   | 130.96(14) | C8" C7" C6"   | 120.89(15) |
| C7A C3A N3  | 108.60(13) | C7" C8" C9"   | 119.16(15) |
| C7A C3A C4  | 120.43(14) | C8" C9" Cl1   | 119.70(13) |
| C5 C4 C3A   | 116.40(13) | C10" C9" Cl1  | 119.04(13) |
| C4 C5 C6    | 122.79(14) | C10" C9" C8"  | 121.24(16) |
| C4 C5 N1"   | 118.47(13) | C9" C10" C11" | 118.96(15) |
| C6 C5 N1"   | 118.73(13) | C10" C11" C6" | 121.28(15) |
| C7 C6 C5    | 120.39(14) | C2' C1' C2    | 122.71(15) |
| C7A C7 C6   | 116.38(14) | C6' C1' C2    | 118.09(15) |
| O1 C7A C3A  | 107.95(13) | C6' C1' C2'   | 119.19(16) |
| O1 C7A C7   | 128.48(13) | O2' C2' C1'   | 116.39(15) |
| C7 C7A C3A  | 123.57(15) | O2' C2' C3'   | 124.55(17) |
| N2" N1" C5  | 119.78(12) | C3' C2' C1'   | 119.04(17) |
| C5" N1" C5  | 130.09(12) | C2' O2' C7'   | 118.27(15) |
| C5" N1" N2" | 110.12(13) | C4' C3' C2'   | 120.28(19) |
| N3" N2" N1" | 107.27(12) | C5' C4' C3'   | 121.12(19) |
| N2" N3" C4" | 109.23(13) | C4' C5' C6'   | 119.34(19) |
| N3" C4" C5" | 107.87(14) | C5' C6' C1'   | 121.03(19) |
| N3" C4" C6" | 121.61(13) |               |            |

Tabla 14. Ángulos diedrales para el compuesto **8b**

| Átomos            | Ángulo (°)  | Átomos            | Ángulo (°)  |
|-------------------|-------------|-------------------|-------------|
| O1 C2 N3 C3A      | 0.13(18)    | N1" C5 C6 C7      | -177.73(14) |
| O1 C2 C1' C2'     | 36.8(2)     | N1" N2" N3" C4"   | 0.50(19)    |
| O1 C2 C1' C6'     | -144.70(16) | N2" N1" C5" C4"   | 1.08(18)    |
| Cl1 C9" C10" C11" | -177.31(14) | N2" N3" C4" C5"   | 0.17(19)    |
| C2 O1 C7A C3A     | 0.67(16)    | N2" N3" C4" C6"   | -177.57(14) |
| C2 O1 C7A C7      | -178.52(17) | N3" C4" C5" N1"   | -0.76(18)   |
| C2 N3 C3A C4      | 179.18(17)  | N3" C4" C6" C7"   | 178.91(16)  |
| C2 N3 C3A C7A     | 0.31(18)    | N3" C4" C6" C11"  | 1.3(2)      |
| C2 C1' C2' O2'    | -0.4(2)     | C4" C6" C7" C8"   | -176.99(15) |
| C2 C1' C2' C3'    | 178.18(17)  | C4" C6" C11" C10" | 177.20(15)  |
| C2 C1' C6' C5'    | -178.90(17) | C5" N1" N2" N3"   | -1.00(19)   |
| N3 C2 C1' C2'     | -146.86(18) | C5" C4" C6" C7"   | 1.7(3)      |
| N3 C2 C1' C6'     | 31.6(2)     | C5" C4" C6" C11"  | -175.91(17) |
| N3 C3A C4 C5      | -176.59(16) | C6" C4" C5" N1"   | 176.71(15)  |
| N3 C3A C7A O1     | -0.63(17)   | C6" C7" C8" C9"   | 0.0(3)      |
| N3 C3A C7A C7     | 178.61(15)  | C7" C6" C11" C10" | -0.5(3)     |
| C3A C4 C5 C6      | -2.4(2)     | C7" C8" C9" Cl1   | 177.48(14)  |
| C3A C4 C5 N1"     | 176.19(13)  | C7" C8" C9" C10"  | -0.9(3)     |
| C4 C3A C7A O1     | -179.64(13) | C8" C9" C10" C11" | 1.1(3)      |
| C4 C3A C7A C7     | -0.4(2)     | C9" C10" C11" C6" | -0.4(3)     |
| C4 C5 C6 C7       | 0.9(2)      | C11" C6" C7" C8"  | 0.7(2)      |
| C4 C5 N1" N2"     | -30.3(2)    | C1' C2 N3 C3A     | -176.31(15) |
| C4 C5 N1" C5"     | 150.93(16)  | C1' C2' O2' C7'   | 171.13(17)  |
| C5 C6 C7 C7A      | 0.9(2)      | C1' C2' C3' C4'   | 0.2(3)      |
| C5 N1" N2" N3"    | 179.99(14)  | C2' C1' C6' C5'   | -0.4(3)     |
| C5 N1" C5" C4"    | 179.96(15)  | C2' C3' C4' C5'   | 0.4(3)      |
| C6 C5 N1" N2"     | 148.39(15)  | O2' C2' C3' C4'   | 178.65(19)  |
| C6 C5 N1" C5"     | -30.4(2)    | C3' C2' O2' C7'   | -7.3(3)     |
| C6 C7 C7A O1      | 177.88(15)  | C3' C4' C5' C6'   | -1.1(3)     |
| C6 C7 C7A C3A     | -1.2(2)     | C4' C5' C6' C1'   | 1.1(3)      |
| C7A O1 C2 N3      | -0.51(18)   | C6' C1' C2' O2'   | -178.81(16) |
| C7A O1 C2 C1'     | 176.16(14)  | C6' C1' C2' C3'   | -0.3(3)     |
| C7A C3A C4 C5     | 2.2(2)      |                   |             |

**8c**Tabla 15. Distancias de enlace para el compuesto **8c**

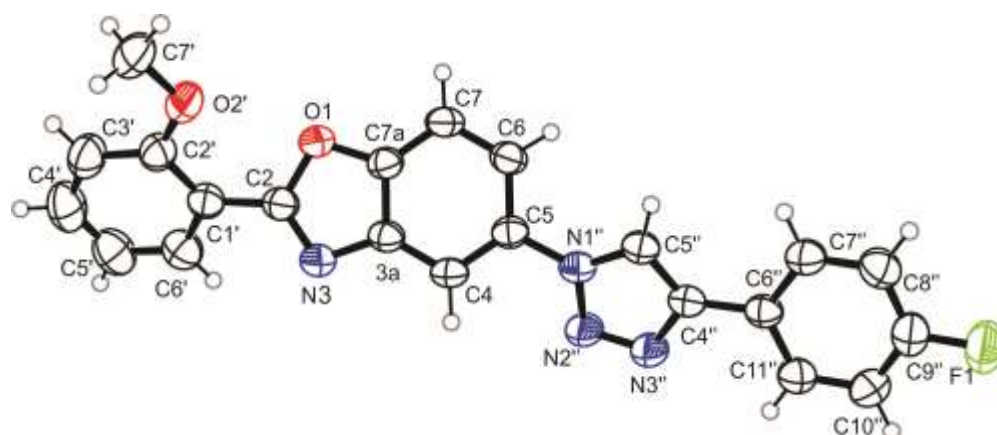
| Átomos   | Distancia(Å) | Átomos      | Distancia(Å) |
|----------|--------------|-------------|--------------|
| O1 C2    | 1.390(2)     | C1' C6'     | 1.398(3)     |
| O1 C7A   | 1.373(3)     | C2' C3'     | 1.384(3)     |
| C2 N3    | 1.291(2)     | C3' C4'     | 1.385(3)     |
| C2 C1'   | 1.457(3)     | C4' C5'     | 1.364(4)     |
| O2 C2'   | 1.362(2)     | C5' C6'     | 1.392(4)     |
| O2 C7'   | 1.423(3)     | N1'' N2''   | 1.352(2)     |
| O3 C9''  | 1.367(3)     | N1'' C5''   | 1.357(3)     |
| O3 C12'' | 1.424(3)     | N2'' N3''   | 1.313(3)     |
| N3 C3A   | 1.399(3)     | N3'' C4''   | 1.368(3)     |
| C4 C5    | 1.381(3)     | C4'' C5''   | 1.363(3)     |
| C4 C3A   | 1.383(3)     | C4'' C6''   | 1.462(3)     |
| C5 C6    | 1.388(3)     | C6'' C7''   | 1.387(3)     |
| C5 N1''  | 1.434(3)     | C6'' C11''  | 1.390(3)     |
| C6 C7    | 1.379(3)     | C7'' C8''   | 1.375(3)     |
| C7 C7A   | 1.374(3)     | C8'' C9''   | 1.384(3)     |
| C3A C7A  | 1.376(3)     | C9'' C10''  | 1.387(3)     |
| C1' C2'  | 1.408(3)     | C10'' C11'' | 1.370(3)     |

Tabla 16. Ángulos de enlace para el compuesto **8c**

| Átomos      | Ángulo (°) | Átomos        | Ángulo (°) |
|-------------|------------|---------------|------------|
| C7A O1 C2   | 103.87(16) | C3' C2' C1'   | 120.2(2)   |
| O1 C2 C1'   | 115.05(17) | C2' C3' C4'   | 119.9(3)   |
| N3 C2 O1    | 114.4(2)   | C5' C4' C3'   | 121.1(3)   |
| N3 C2 C1'   | 130.6(2)   | C4' C5' C6'   | 119.7(2)   |
| C2' O2 C7'  | 118.20(17) | C5' C6' C1'   | 120.7(2)   |
| C9" O3 C12" | 117.7(2)   | N2" N1" C5    | 120.0(2)   |
| C2 N3 C3A   | 104.87(18) | N2" N1" C5"   | 110.16(19) |
| C5 C4 C3A   | 116.3(2)   | C5" N1" C5    | 129.82(19) |
| C4 C5 C6    | 122.8(2)   | N3" N2" N1"   | 107.08(19) |
| C4 C5 N1"   | 119.3(2)   | N2" N3" C4"   | 109.46(19) |
| C6 C5 N1"   | 117.8(2)   | N3" C4" C6"   | 121.4(2)   |
| C7 C6 C5    | 120.7(2)   | C5" C4" N3"   | 107.7(2)   |
| C7A C7 C6   | 116.0(2)   | C5" C4" C6"   | 130.9(2)   |
| C4 C3A N3   | 130.82(19) | N1" C5" C4"   | 105.6(2)   |
| C7A C3A N3  | 108.86(19) | C7" C6" C4"   | 121.2(2)   |
| C7A C3A C4  | 120.3(2)   | C7" C6" C11"  | 117.2(2)   |
| O1 C7A C7   | 128.1(2)   | C11" C6" C4"  | 121.6(2)   |
| O1 C7A C3A  | 108.03(19) | C8" C7" C6"   | 121.8(2)   |
| C7 C7A C3A  | 123.9(2)   | C7" C8" C9"   | 120.0(2)   |
| C2' C1' C2  | 122.23(18) | O3 C9" C8"    | 125.3(2)   |
| C6' C1' C2  | 119.4(2)   | O3 C9" C10"   | 115.7(2)   |
| C6' C1' C2' | 118.3(2)   | C8" C9" C10"  | 119.0(2)   |
| O2 C2' C1'  | 116.72(19) | C11" C10" C9" | 120.2(2)   |
| O2 C2' C3'  | 123.0(2)   | C10" C11" C6" | 121.8(2)   |

Tabla 17. Ángulos diedrales para el compuesto **8c**

| Átomo            | Ángulo (°)  | Átomo             | Ángulo (°) |
|------------------|-------------|-------------------|------------|
| O1 C2 N3 C3A     | 0.9(2)      | C1' C2 N3 C3A     | -177.0(2)  |
| O1 C2 C1' C2'    | 171.01(19)  | C1' C2' C3' C4'   | -1.3(3)    |
| O1 C2 C1' C6'    | -11.3(3)    | C2' C1' C6' C5'   | -0.1(3)    |
| C2 O1 C7A C7     | 179.0(2)    | C2' C3' C4' C5'   | 0.2(4)     |
| C2 O1 C7A C3A    | -0.6(2)     | C3' C4' C5' C6'   | 0.9(4)     |
| C2 N3 C3A C4     | 178.1(2)    | C4' C5' C6' C1'   | -0.9(4)    |
| C2 N3 C3A C7A    | -1.2(2)     | C6' C1' C2' O2    | 179.96(19) |
| C2 C1' C2' O2    | -2.3(3)     | C6' C1' C2' C3'   | 1.3(3)     |
| C2 C1' C2' C3'   | 179.0(2)    | C7' O2 C2' C1'    | 173.8(2)   |
| C2 C1' C6' C5'   | -177.9(2)   | C7' O2 C2' C3'    | -7.6(3)    |
| O2 C2' C3' C4'   | -180.0(2)   | N1" C5 C6 C7      | -176.8(2)  |
| O3 C9" C10" C11" | -179.8(2)   | N1" N2" N3" C4"   | 0.0(3)     |
| N3 C2 C1' C2'    | -11.1(4)    | N2" N1" C5" C4"   | -0.1(2)    |
| N3 C2 C1' C6'    | 166.6(2)    | N2" N3" C4" C5"   | -0.1(3)    |
| N3 C3A C7A O1    | 1.1(2)      | N2" N3" C4" C6"   | 178.7(2)   |
| N3 C3A C7A C7    | -178.5(2)   | N3" C4" C5" N1"   | 0.1(2)     |
| C4 C5 C6 C7      | 1.5(3)      | N3" C4" C6" C7"   | 22.8(3)    |
| C4 C5 N1" N2"    | 144.0(2)    | N3" C4" C6" C11"  | -154.8(2)  |
| C4 C5 N1" C5"    | -38.4(3)    | C4" C6" C7" C8"   | -177.0(2)  |
| C4 C3A C7A O1    | -178.24(18) | C4" C6" C11" C10" | 176.9(2)   |
| C4 C3A C7A C7    | 2.1(3)      | C5" N1" N2" N3"   | 0.0(3)     |
| C5 C4 C3A N3     | -179.5(2)   | C5" C4" C6" C7"   | -158.7(2)  |
| C5 C4 C3A C7A    | -0.3(3)     | C5" C4" C6" C11"  | 23.7(4)    |
| C5 C6 C7 C7A     | 0.3(3)      | C6" C4" C5" N1"   | -178.6(2)  |
| C5 N1" N2" N3"   | 178.11(18)  | C6" C7" C8" C9"   | 0.4(4)     |
| C5 N1" C5" C4"   | -177.9(2)   | C7" C6" C11" C10" | -0.7(4)    |
| C6 C5 N1" N2"    | -37.7(3)    | C7" C8" C9" O3    | 179.9(2)   |
| C6 C5 N1" C5"    | 140.0(2)    | C7" C8" C9" C10"  | -1.5(4)    |
| C6 C7 C7A O1     | 178.4(2)    | C8" C9" C10" C11" | 1.5(4)     |
| C6 C7 C7A C3A    | -2.1(3)     | C9" C10" C11" C6" | -0.3(4)    |
| C3A C4 C5 C6     | -1.5(3)     | C11" C6" C7" C8"  | 0.7(3)     |
| C3A C4 C5 N1"    | 176.75(19)  | C12" O3 C9" C8"   | -10.3(4)   |
| C7A O1 C2 N3     | -0.2(2)     | C12" O3 C9" C10"  | 171.0(2)   |
| C7A O1 C2 C1'    | 178.03(17)  |                   |            |

**8d**Tabla 18. Distancias de enlace para el compuesto **8d**

| Átomos  | Distancia(Å) | Átomos    | Distancia(Å) |
|---------|--------------|-----------|--------------|
| F1 C9"  | 1.3634(17)   | C3' C4'   | 1.377(3)     |
| O1 C2   | 1.3765(16)   | C4' C5'   | 1.370(3)     |
| O1 C7A  | 1.3742(16)   | C5' C6'   | 1.377(2)     |
| C2 N3   | 1.2879(17)   | C3A C7A   | 1.3818(18)   |
| C2 C1'  | 1.465(2)     | N1" N2"   | 1.3512(15)   |
| O2 C2'  | 1.3592(18)   | N1" C5"   | 1.3438(17)   |
| O2 C7'  | 1.4160(19)   | N2" N3"   | 1.3036(17)   |
| N3 C3A  | 1.3968(17)   | N3" C4"   | 1.3633(17)   |
| C4 C5   | 1.3809(19)   | C4" C5"   | 1.3618(18)   |
| C4 C3A  | 1.3858(19)   | C4" C6"   | 1.4676(19)   |
| C5 C6   | 1.3948(18)   | C6" C7"   | 1.3874(19)   |
| C5 N1"  | 1.4307(17)   | C6" C11"  | 1.3867(19)   |
| C6 C7   | 1.3797(19)   | C7" C8"   | 1.380(2)     |
| C7 C7A  | 1.3716(19)   | C8" C9"   | 1.367(2)     |
| C1' C2' | 1.399(2)     | C9" C10"  | 1.367(2)     |
| C1' C6' | 1.394(2)     | C10" C11" | 1.376(2)     |
| C2' C3' | 1.390(2)     |           |              |

Tabla 19. Ángulos de enlace para el compuesto **8d**

| Átomos      | Ángulo (°) | Átomos        | Ángulo (°) |
|-------------|------------|---------------|------------|
| C7A O1 C2   | 103.59(10) | C7A C3A C4    | 120.23(12) |
| O1 C2 C1'   | 118.88(12) | O1 C7A C3A    | 107.94(11) |
| N3 C2 O1    | 115.33(12) | C7 C7A O1     | 128.42(12) |
| N3 C2 C1'   | 125.72(12) | C7 C7A C3A    | 123.63(13) |
| C2' O2 C7'  | 118.51(13) | N2" N1" C5    | 119.89(11) |
| C2 N3 C3A   | 104.48(11) | C5" N1" C5    | 130.06(11) |
| C5 C4 C3A   | 116.54(12) | C5" N1" N2"   | 110.06(11) |
| C4 C5 C6    | 122.56(12) | N3" N2" N1"   | 107.27(11) |
| C4 C5 N1"   | 118.66(11) | N2" N3" C4"   | 109.35(11) |
| C6 C5 N1"   | 118.77(12) | N3" C4" C6"   | 121.61(12) |
| C7 C6 C5    | 120.56(12) | C5" C4" N3"   | 107.61(12) |
| C7A C7 C6   | 116.42(12) | C5" C4" C6"   | 130.75(12) |
| C2' C1' C2  | 123.06(13) | N1" C5" C4"   | 105.70(11) |
| C6' C1' C2  | 117.95(14) | C7" C6" C4"   | 121.55(12) |
| C6' C1' C2' | 118.94(14) | C11" C6" C4"  | 120.00(12) |
| O2 C2' C1'  | 116.45(12) | C11" C6" C7"  | 118.42(13) |
| O2 C2' C3'  | 124.30(14) | C8" C7" C6"   | 121.07(14) |
| C3' C2' C1' | 119.24(15) | C9" C8" C7"   | 118.38(14) |
| C4' C3' C2' | 120.31(17) | F1 C9" C8"    | 119.26(14) |
| C5' C4' C3' | 121.05(16) | F1 C9" C10"   | 118.27(14) |
| C4' C5' C6' | 119.25(17) | C8" C9" C10"  | 122.47(14) |
| C5' C6' C1' | 121.19(17) | C9" C10" C11" | 118.59(14) |
| C4 C3A N3   | 131.12(12) | C10" C11" C6" | 121.06(14) |
| C7A C3A N3  | 108.64(11) |               |            |

Tabla 20. Ángulos diedrales para el compuesto **8d**

| Átomos           | Ángulo (°)  | Átomos            | Ángulo (°) |
|------------------|-------------|-------------------|------------|
| O1 C2 N3 C3A     | 0.9(2)      | C1' C2 N3 C3A     | -177.0(2)  |
| O1 C2 C1' C2'    | 171.01(19)  | C1' C2' C3' C4'   | -1.3(3)    |
| O1 C2 C1' C6'    | -11.3(3)    | C2' C1' C6' C5'   | -0.1(3)    |
| C2 O1 C7A C7     | 179.0(2)    | C2' C3' C4' C5'   | 0.2(4)     |
| C2 O1 C7A C3A    | -0.6(2)     | C3' C4' C5' C6'   | 0.9(4)     |
| C2 N3 C3A C4     | 178.1(2)    | C4' C5' C6' C1'   | -0.9(4)    |
| C2 N3 C3A C7A    | -1.2(2)     | C6' C1' C2' O2    | 179.96(19) |
| C2 C1' C2' O2    | -2.3(3)     | C6' C1' C2' C3'   | 1.3(3)     |
| C2 C1' C2' C3'   | 179.0(2)    | C7' O2 C2' C1'    | 173.8(2)   |
| C2 C1' C6' C5'   | -177.9(2)   | C7' O2 C2' C3'    | -7.6(3)    |
| O2 C2' C3' C4'   | -180.0(2)   | N1" C5 C6 C7      | -176.8(2)  |
| O3 C9" C10" C11" | -179.8(2)   | N1" N2" N3" C4"   | 0.0(3)     |
| N3 C2 C1' C2'    | -11.1(4)    | N2" N1" C5" C4"   | -0.1(2)    |
| N3 C2 C1' C6'    | 166.6(2)    | N2" N3" C4" C5"   | -0.1(3)    |
| N3 C3A C7A O1    | 1.1(2)      | N2" N3" C4" C6"   | 178.7(2)   |
| N3 C3A C7A C7    | -178.5(2)   | N3" C4" C5" N1"   | 0.1(2)     |
| C4 C5 C6 C7      | 1.5(3)      | N3" C4" C6" C7"   | 22.8(3)    |
| C4 C5 N1" N2"    | 144.0(2)    | N3" C4" C6" C11"  | -154.8(2)  |
| C4 C5 N1" C5"    | -38.4(3)    | C4" C6" C7" C8"   | -177.0(2)  |
| C4 C3A C7A O1    | -178.24(18) | C4" C6" C11" C10" | 176.9(2)   |
| C4 C3A C7A C7    | 2.1(3)      | C5" N1" N2" N3"   | 0.0(3)     |
| C5 C4 C3A N3     | -179.5(2)   | C5" C4" C6" C7"   | -158.7(2)  |
| C5 C4 C3A C7A    | -0.3(3)     | C5" C4" C6" C11"  | 23.7(4)    |
| C5 C6 C7 C7A     | 0.3(3)      | C6" C4" C5" N1"   | -178.6(2)  |
| C5 N1" N2" N3"   | 178.11(18)  | C6" C7" C8" C9"   | 0.4(4)     |
| C5 N1" C5" C4"   | -177.9(2)   | C7" C6" C11" C10" | -0.7(4)    |
| C6 C5 N1" N2"    | -37.7(3)    | C7" C8" C9" O3    | 179.9(2)   |
| C6 C5 N1" C5"    | 140.0(2)    | C7" C8" C9" C10"  | -1.5(4)    |
| C6 C7 C7A O1     | 178.4(2)    | C8" C9" C10" C11" | 1.5(4)     |
| C6 C7 C7A C3A    | -2.1(3)     | C9" C10" C11" C6" | -0.3(4)    |
| C3A C4 C5 C6     | -1.5(3)     | C11" C6" C7" C8"  | 0.7(3)     |
| C3A C4 C5 N1"    | 176.75(19)  | C12" O3 C9" C8"   | -10.3(4)   |
| C7A O1 C2 N3     | -0.2(2)     | C12" O3 C9" C10"  | 171.0(2)   |
| C7A O1 C2 C1'    | 178.03(17)  |                   |            |