



# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

---

---

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA  
ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

## SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE 2-(2-AMINOFENIL)BENZOXAZOLES CON POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LICENCIADA EN QUÍMICA

PRESENTA:

MARÍA SARAI GARRIDO ESCÁRCEGA

DIRECTORES:

DRA. SUSANA ROJAS LIMA

DR. HERACLIO LÓPEZ RUIZ

MINERAL DE LA REFORMA, HIDALGO 2019



Mineral de la Reforma, Hgo., a 9 de enero de 2019

Número de control: ICBI-D/019/2019

Asunto: Autorización de impresión.

**M. EN C. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO**  
**DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH**

Por este medio le comunico que el Jurado asignado a la Pasante de Licenciatura en Química María Saraí Garrido Escárcega, quien presenta el trabajo de titulación **"Síntesis y caracterización estructural de 2-(2-aminofenil)benzoxazoles con potencial actividad biológica"** 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. Maricruz Sánchez Zavala
PRIMER VOCAL:	Dra. Susana Rojas Lima
SEGUNDO VOCAL:	Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia
TERCER VOCAL:	Dra. Verónica Salazar Pereda
SECRETARIO:	Dra. Noemí Andrade López
PRIMER SUPLENTE:	Dr. Heraclio López Ruiz
SEGUNDO SUPLENTE:	Dr. Salvador Pérez Estrada

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

Aterramente  
"Amor, Orden y Progreso"

Dr. Óscar Rodolfo Suárez Castillo  
Director del ICBI



ORSC/SEPC



# AGRADECIMIENTOS

A Dios por todas las bendiciones que me ha dado, por permitirme lograr mis sueños, todos mis éxitos son tuyos señor.

A mis papás Eloy y Conchita por apoyarme siempre, por darme ánimos y consejos, gracias por siempre estar para mí, los quiero mucho.

A mis hermanos Eloy y Salma por ser mis amigos, por el gran equipo que formamos en las buenas y en las malas.

A mi abuelita Enriqueta por ayudarme a concluir mis estudios, por enseñarme a ser maestra y por los bonitos momentos que pasamos juntas.

A mis asesores, a la Dra. Susana Rojas Lima por darme la oportunidad de trabajar en su laboratorio, por su paciencia y entusiasmo al compartir sus conocimientos conmigo, al Dr. Heraclio López Ruíz por transmitir su amor por la química y siempre ver el lado positivo en la investigación.

A mis sinodales la Dra. Maricruz Sánchez Zavala, la Dra. Noemí Andrade López, la Dra. Verónica Salazar Pereda, el Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia y el Dr. Salvador Pérez Estrada, por sus consejos y aportaciones para el mejoramiento de este trabajo.

A mis compañeros de Laboratorio, a Carlos por ser mi maestro y por compartir su conocimiento conmigo, a Vero que se a convertido en mi amiga, gracias por tus consejos, a Xochitl por ser mi amiga y por esa alegría que siempre contagia, A Gabriel y Lucio por su amistad y a Alexis por su compañía.

A todos mis compañeros de la licenciatura, por su apoyo y amistad, especialmente a Kary por ser mi amiga y compartir su vida conmigo, a César por ser mi mejor amigo, a Wendolyne, Elsa y Raquel por brindarme su amistad y compartir gratos momentos.

A mis maestros de la licenciatura, por su tiempo y conocimientos que han compartido conmigo.

A Roberto por impulsarme siempre a lograr mis metas y brindarme su amor,

# ÍNDICE

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS .....	i
LISTA DE COMPUESTOS .....	iii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Benzoxazoles .....	2
1.1. Tioureas .....	4
2. ANTECEDENTES .....	6
2.1. Métodos generales de síntesis de benzoxazoles.....	6
2.1.1. Métodos de síntesis de 2-aminobenzoxazoles.....	10
2.2. Métodos generales de síntesis de tioureas.....	13
3. OBJETIVOS.....	15
3.1. Objetivo general.....	15
3.2. Objetivos específicos.....	15
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
4.1. Obtención de los compuestos sintetizados .....	16
4.1.1. Obtención de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles .....	16
4.1.2. Obtención de 2-isotiocianato de metilo ( <b>4</b> ).....	20
4.1.3. Obtención de ((2-benzoxazol-2-il)fenil)carbamoilglicinato de metilo ( <b>5</b> ) 20	
4.2. Caracterización espectroscópica de RMN para los compuestos sintetizados	21
4.2.1. RMN de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol ( <b>3a</b> ).....	21
4.2.2. RMN de 2-(2'-aminofenil)-4 -metilbenzoxazol ( <b>3b</b> ) .....	25
4.2.3. RMN de 2-(2'-aminofenil)-5-metilbenzoxazol ( <b>3c</b> ).....	30
4.2.4. RMN de 2-(2'-aminofenil)-6-metilbenzoxazol ( <b>3d</b> ).....	35
4.2.5. RMN de 2-(2'-amino-5'-bromofenil)benzoxazol ( <b>3e</b> ).....	37
4.2.6. RMN de 2-(2'-amino-5'-clorofenil)benzoxazol ( <b>3f</b> ) .....	42
4.2.7. RMN de 2-(2'-amino-5'-clorofenil)-5-clorobenzoxazol ( <b>3g</b> ) .....	47
4.2.8. RMN de ((2-benzoxazol-2-il)fenil)carbamoilglicinato de metilo ( <b>5</b> ) .....	52
4.3. Predicción de actividad biológica de los compuestos sintetizados.....	57

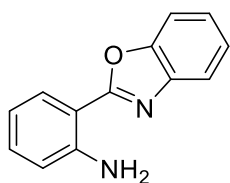
5. CONCLUSIONES.....	62
6. PARTE EXPERIMENTAL .....	63
6.1. Generalidades.....	63
6.2. Síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles.....	64
6.2.1. Síntesis de 2-(2'-aminofenil) benzoxazol ( <b>3a</b> ).....	65
6.2.2. Síntesis de 2-(2'-aminofenil)-4-metilbenzoxazol ( <b>3b</b> ).....	66
6.2.3. Síntesis de 2-(2'-aminofenil)-5-metilbenzoxazol ( <b>3c</b> ).....	67
6.2.4. Síntesis de 2-(2'-aminofenil)-6-metilbenzoxazol ( <b>3d</b> ).....	68
6.2.5. Síntesis de 2-(2'-amino-5'-bromofenil)benzoxazol ( <b>3e</b> ).....	69
6.2.6. Síntesis de 2-(2'-amino-5'-clorofenil)benzoxazol ( <b>3f</b> ) .....	70
6.2.7. Síntesis de 2-(2'-amino-5'-clorofenil)-5-clorobenzoxazol ( <b>3g</b> ) .....	71
6.3. Síntesis de 2-isotiocianoacetato de metilo(4) .....	72
6.4. Síntesis de ((2-benzoxazol-2-il)fenil)carbamoilglicinato de metilo ( <b>5</b> ) .....	73
REFERENCIAS .....	74

# ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

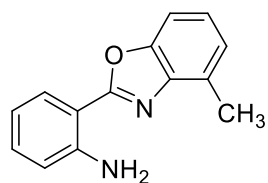
$\delta$	desplazamiento químico
$\Delta$	calentamiento
$^{\circ}\text{C}$	grados Celsius
-Ac	acetilo
BIMs	bis(indolil)metanos
bmim	1-butil-3-metilimidazolio
COSY	espectroscopia de correlación homonuclear (del inglés Correlation Spectroscopy)
d	señal doble
dd	señal doble de dobles
DDQ	2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
DME	1,1-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO- $d_6$	dimetilsulfóxido hexadeuterado
dt	señal doble de triples
g	gramos
h	hora
HMBC	coherencia heteronuclear a múltiples enlaces (del inglés Heteronuclear Multiple-Bond Coherence)
HSQC	coherencia heteronuclear cuántica simple (del inglés Heteronuclear Single Quantum Coherence)
IR	Infrarrojo
$J$	constante de acoplamiento
L	ligando
LiAlHSH	hidrosulfuro de aluminio y litio
M	molar
m	señal múltiple
MHz	megahertz
min	minutos
mL	mililitros
mmol	milimol
OTf	ion triflato
Pa	probabilidad de actividad
PBO	polibenzoxazol
PCC	clorocromato de piridinio (del inglés pyridinium chlorochromate)
ph	fenilo
Pi	probabilidad de inactividad
PPA	ácido polifosfórico (del inglés polyphosphoric acid)
ppm	partes por millón
p/p	peso/peso
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN $^1\text{H}$	Resonancia Magnética Nuclear de protón

RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece desacoplado a protón
s	señal simple
THF	tetrahidrofurano
TMDH	2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptadiona
t.a.	temperatura ambiente
UV	ultravioleta

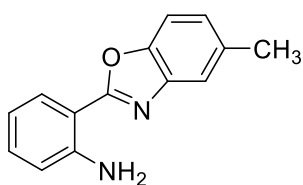
# LISTA DE COMPUESTOS



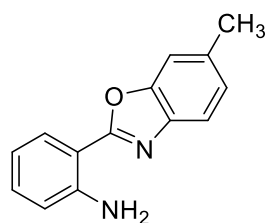
**3a**



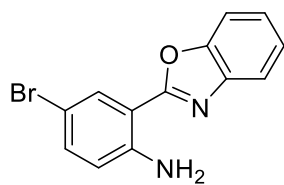
**3b**



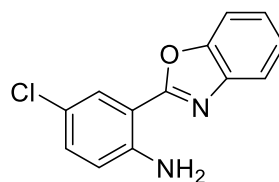
**3c**



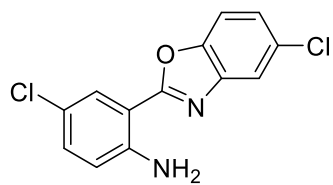
**3d**



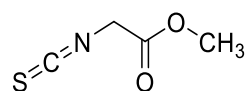
**3e**



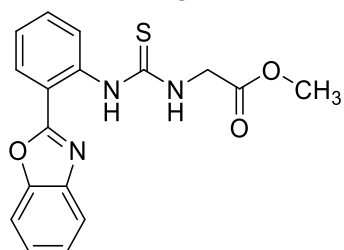
**3f**



**3g**



**4**



**5**



# 1. INTRODUCCIÓN

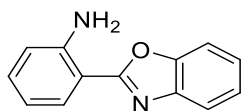
La química es una ciencia central que por su propia naturaleza ocupa un lugar destacado entre todas las disciplinas con las que está estrechamente relacionada, ha proporcionado aportaciones importantes e innovadoras en aspectos relevantes como un mayor entendimiento de la química de la vida o en la obtención de moléculas y materiales con propiedades y aplicaciones insospechadas.<sup>1</sup> En este contexto, los compuestos heterocíclicos han sido objeto de intensos estudios, no solamente por sus implicaciones teóricas, sino, además, por sus aplicaciones, entre las propiedades que los hace interesantes destacan:

1. Variedad estructural, lo que genera un rango extraordinario de compuestos posibles, tanto sintéticos como naturales.
2. Propiedades modulables debido a la variedad de estructuras mediante la funcionalización de compuestos existentes o mediante el diseño de nuevos compuestos sintéticos para propósitos específicos.
3. Fáciles de sintetizar y de obtener a gran escala, lo que hace que los compuestos estén disponibles para aplicaciones biológicas, tecnológicas y farmacéuticas, entre otras.

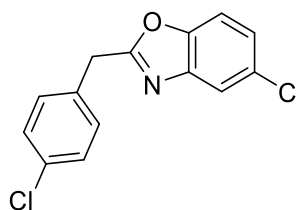
Por tanto, se han realizado grandes esfuerzos al desarrollo de nuevos métodos de síntesis más eficientes para la obtención de compuestos heterocíclicos.

## 1.1. Benzoxazoles

Los benzoxazoles son un grupo de compuestos heterocíclicos importantes que se encuentran en un gran número de productos naturales o que se pueden obtener mediante síntesis y a los cuales se les han atribuido diferentes aplicaciones, como la de tipo biológico, por lo que algunos son agentes antibacterianos, anticonvulsivos, antiinflamatorios, antitumorales, antihistamínicos, herbicidas, etc. (Figura 1).<sup>2,3</sup>

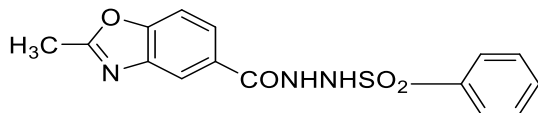


2-(2'-aminofenil)benzoxazol



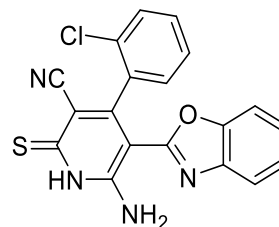
5-cloro-2-(4-clorobencil)benzoxazol

**Antibacterianos**



*N'*-(2-metilbenzoxazol-5-carbonil)bencenosulfonohidrazida

**Antiinflamatorio**



6-amino-5-(benzoxazol-2-il)-4-iril-3-cianopiridina-2-(1H)-tiona

**Herbicida**

**Figura 1**

La sustitución del benzoxazol es importante ya que de ésta depende la actividad biológica que posee, por ejemplo, que los benzoxazoles que se sustituyen en la posición 2 presentan actividad biológica, mientras los que además de en 2 se sustituyen en 5, intensifican dicha actividad (Figura 2).<sup>2</sup>

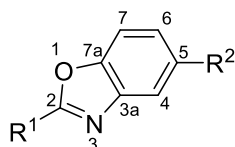
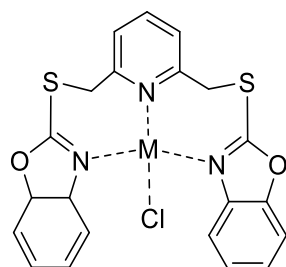
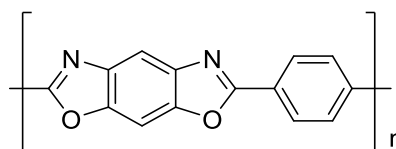


Figura 2

Los benzoxazoles son útiles como ligantes en la química de coordinación, además de ser monómeros importantes para la síntesis de polímeros (Figura 3).<sup>4,5</sup>



2,6-bis(benzoxazol-2-iltiometil)piridina



PBO

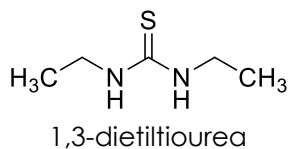
Utilizado en la balística por poseer propiedades alternativas al Kevlar

Figura 3

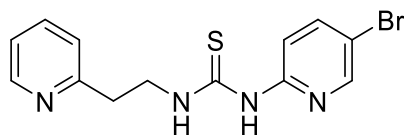
Debido a la variedad estructural y reactividad, se ha puesto gran atención en estos compuestos no únicamente por sus propiedades biológicas, sino porque además se ha descrito que presentan aplicaciones en diversas áreas de la ciencia de los materiales debido a sus propiedades fluorescentes.<sup>23</sup>

## 1.1. Tioureas

Las tioureas son compuestos ampliamente investigados por las diferentes aplicaciones que se han reportado, en medicina se han utilizado en el tratamiento del VIH, así como en medicamentos para el hipertiroidismo, también han demostrado tener actividad antibacteriana, antialérgica, anticonvulsiva, antiinflamatoria y antitumoral (Figura 4).<sup>6</sup>

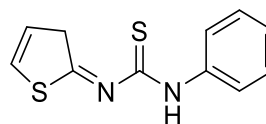


**Antitiroideo**



Trovidona

**Usado en el tratamiento contra el VIH**



1-fenil-3-(2-tiofenil)tiourea

**Antiinflamatorio**

**Figura 4**

Las tioureas presentan aplicaciones en la industria, metalúrgica y en la agricultura, en esta última se han utilizado como reguladores del crecimiento de insectos, como antifúngicos, rodenticidas y herbicidas (Figura 5).<sup>6</sup>

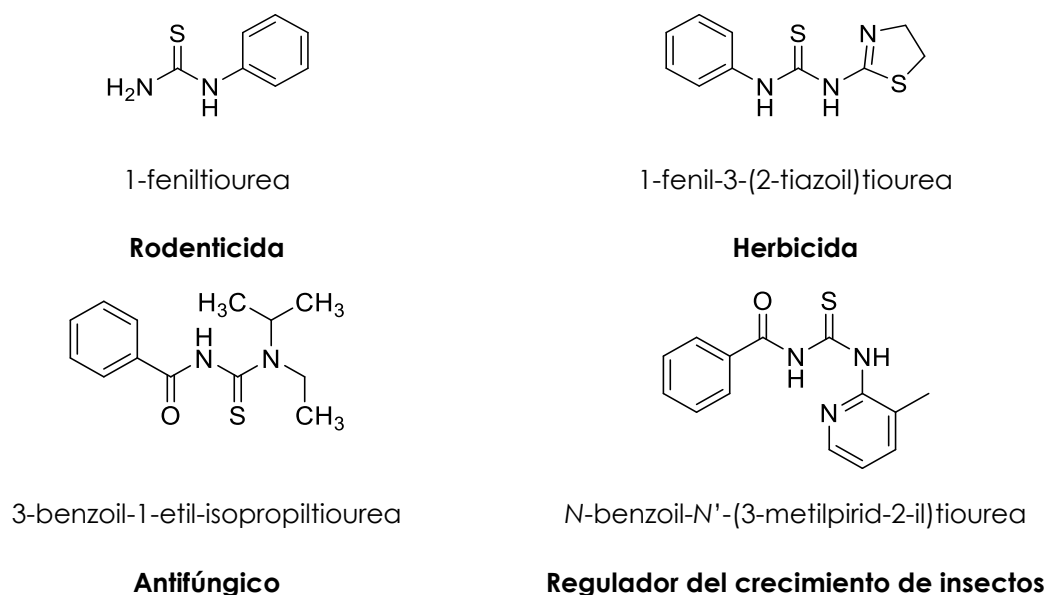
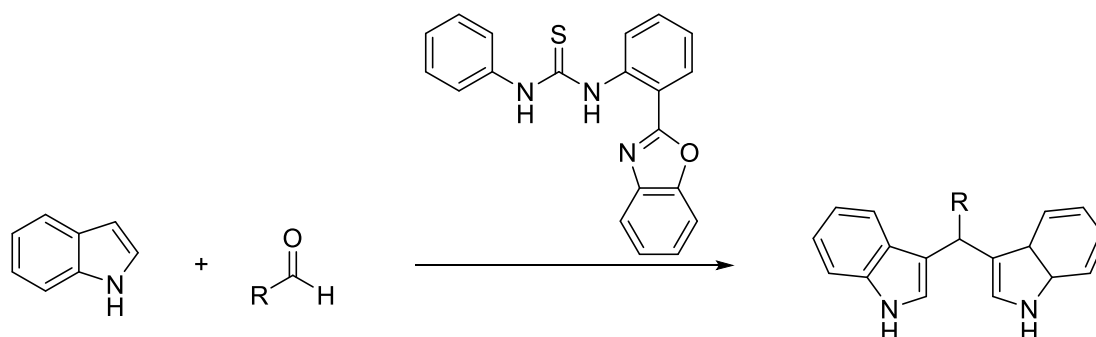


Figura 5

Las tioureas se han empleado como agentes de fijación en la fotografía, como reactivos espectrofotométricos para la detección de diversos metales.<sup>7</sup> Son utilizados en la química de coordinación como agentes quelantes<sup>8</sup>, y en la organocatálisis como ácidos de Bronsted (Esquema 1).<sup>9</sup>



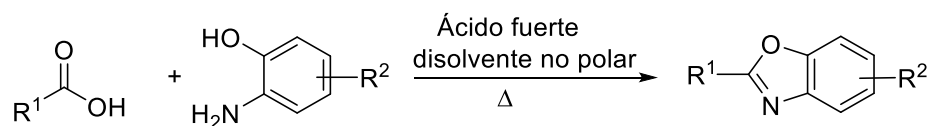
**Esquema 1.** Utilización de la 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea como catalizador en la síntesis de BIMs

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. Métodos generales de síntesis de benzoxazoles

Debido a la multifuncionalidad de los benzoxazoles se han desarrollado diferentes métodos de síntesis:

Uno de ellos se basa en la condensación entre un ácido carboxílico y 2-aminofenoles bajo condiciones ácidas fuertes y altas temperaturas (Esquema 2).<sup>10</sup>



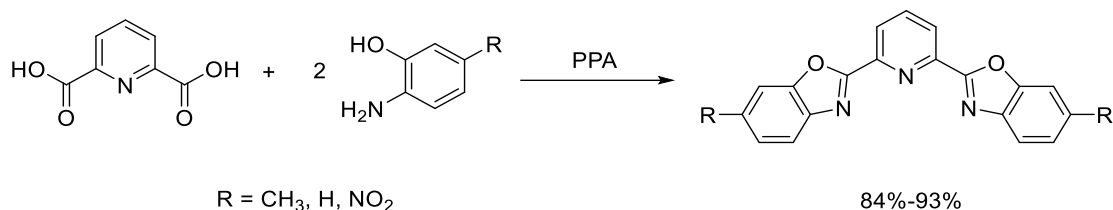
**Esquema 2**

Entre los ácidos más utilizados se encuentran el ácido sulfúrico y el ácido polifosfórico (PPA),<sup>3</sup> los disolventes empleados en estas reacciones son de naturaleza no polar y de alto punto de ebullición (Tabla 1),<sup>11</sup> además los rendimientos de reacción tienden a ser bajos.<sup>12</sup>

**Tabla 1** disolventes utilizados en las reacciones de condensación para la obtención de benzoxazoles.

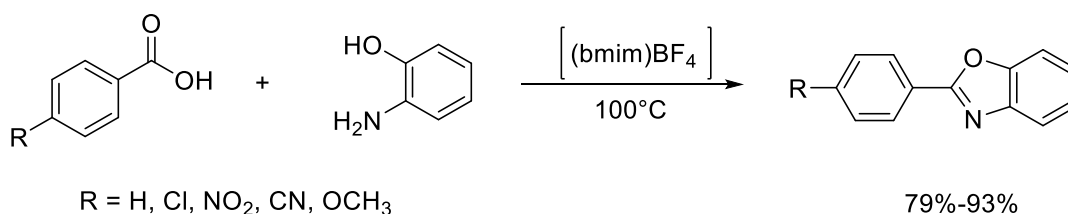
Disolvente	Punto de ebullición
Dicloroetano	84°C
1,4-dioxano	101°C
Tolueno	110°C
Xileno	139°C
Diclorobenceno	174°C

En 2006 Um<sup>13</sup> llevó a cabo la síntesis de benzoxazoles por este método utilizando ácido polifosfórico (PPA) obteniendo rendimientos altos (Esquema 3).



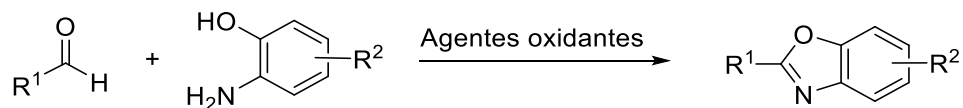
**Esquema 3**

En 2008 Maradolla y colaboradores<sup>12</sup> reportaron la síntesis de benzoxazoles a partir de diversos ácidos carboxílicos y 2-aminofenol, sin embargo, proponen el uso de líquidos iónicos como lo es el tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio [(bmim)BF<sub>4</sub>], obteniendo rendimientos de reacción de moderados a altos (Esquema 4).



**Esquema 4**

Otro método consiste en la ciclación oxidativa de bases de Schiff, derivado de la condensación de 2-aminofenoles y aldehídos, en presencia de agentes oxidantes (Esquema 5)<sup>10</sup>.

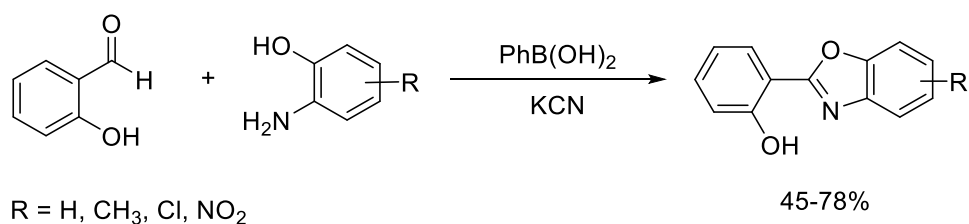


**Esquema 5**

Este tipo de reacciones requieren el uso de un catalizador entre los que se encuentran CuCl<sub>2</sub>,<sup>14</sup> FeCl<sub>2</sub>,<sup>14</sup> Zn(OTf)<sub>2</sub>,<sup>15</sup> ZnCl<sub>2</sub>,<sup>16</sup> ZnBr<sub>2</sub>,<sup>16</sup> etc., estos catalizadores funcionan como ácidos de Lewis, promoviendo la formación de la base de Schiff.

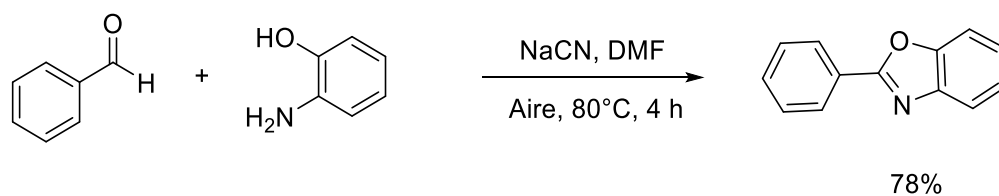
Los agentes oxidantes más utilizados en este proceso son PhI(OAc)<sub>2</sub>,<sup>13</sup> NiO<sub>2</sub>,<sup>3</sup> Ba(MnO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,<sup>3</sup> DDQ,<sup>10</sup> Mn(OAc),<sup>3</sup> Pb(OAc)<sub>2</sub>,<sup>3</sup> y ThClO<sub>4</sub>,<sup>3</sup> Pd(OAc)<sub>2</sub>,<sup>3</sup> PCC.<sup>17</sup>

En 2011 López-Ruiz y colaboradores<sup>17</sup> llevaron a cabo la síntesis de 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazoles, a partir de salicilaldehído y 2-aminofenoles, utilizando KCN y PhB(OH)<sub>2</sub> como agente oxidante a temperatura ambiente, obteniendo rendimientos de moderados a buenos (Esquema 6).



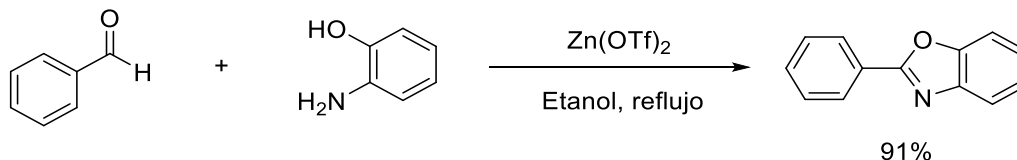
Esquema 6

En el 2012 Cho y colaboradores<sup>14</sup> llevaron a cabo la síntesis de 2-fenilbenzoxazol utilizando NaCN como catalizador y utilizando el método de oxidación aeróbica (Esquema 7).



Esquema 7

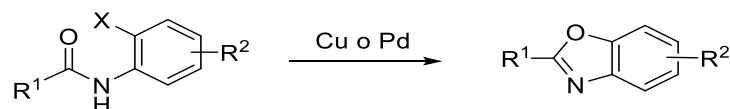
Ramineni<sup>15</sup> utilizó Zn(OTf)<sub>2</sub> como catalizador en la síntesis de 2-fenilbenzoxazol obteniendo un rendimiento del 91%, se utilizó etanol como disolvente y la reacción se llevó a reflujo durante 5 h (Esquema 8).



Esquema 8

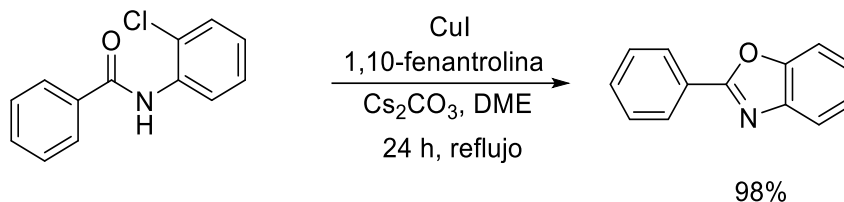


La preparación de benzoxazoles también se ha llevado a cabo a partir de la ciclación de o-haloanilidas, esta reacción consiste en un acoplamiento cruzado entre C y O, la velocidad de la reacción depende del tipo de halógeno, siendo más rápidas cuando el halógeno es iodo, estas reacciones suelen ser catalizadas por Cu o Pd (Esquema 9).<sup>18</sup>



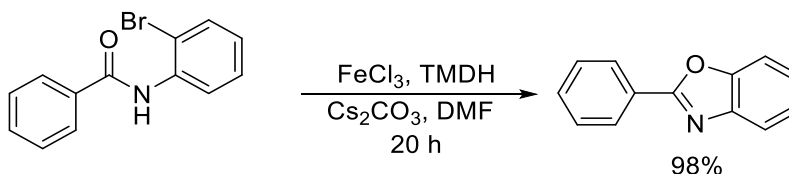
Esquema 9

En 2008 Evindar y Batey<sup>18</sup> llevaron a cabo la obtención de 2-fenilbenzoxazol a partir o-clorobezoanilida utilizando ioduro de cobre como catalizador y 1,10 fenantrolina como ligando (Esquema 10).



Esquema 10

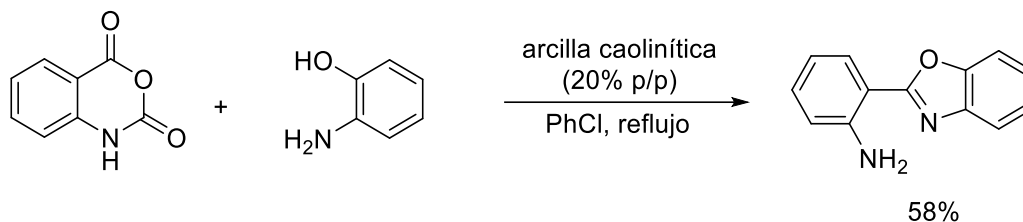
Bonnamour y Bolm<sup>19</sup> llevaron a cabo la generación de 2-fenilbenzoxazoles a partir de o-bromobenzoanilida utilizando FeCl<sub>3</sub> como catalizador, TMDH como ligante y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base (Esquema 11).



Esquema 11

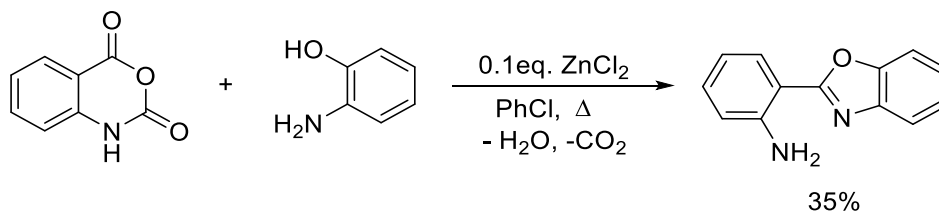
### 2.1.1. Métodos de síntesis de 2-aminobenzoxazoles

Gajare<sup>20</sup> demostró el uso eficiente del anhídrido isatoico como derivado de ácido carboxílico para la preparación de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles (Esquema 12).



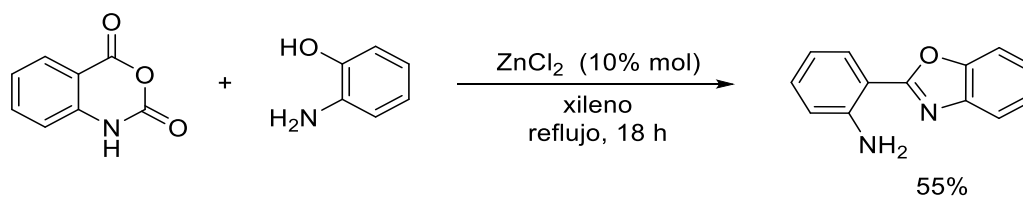
**Esquema 12**

Button y Gossage<sup>21</sup> en 2003 desarrollaron un método efectivo para la síntesis de 2-aminobenzoxazoles a partir de anhídrido isatoico y 2-aminofenol, utilizando  $\text{ZnCl}_2$  como catalizador (Esquema 13).



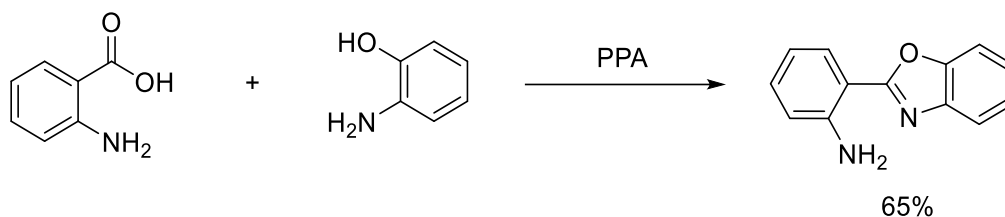
**Esquema 13**

Pérez y colaboradores<sup>22</sup> modificaron el método de Button<sup>21</sup> usando xileno como disolvente y reflujo durante 18 h, mejorando el rendimiento de la reacción (Esquema 14).



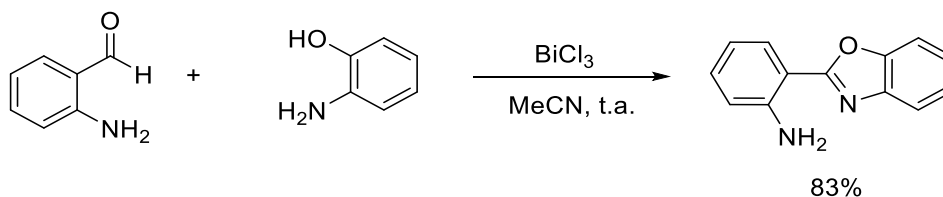
**Esquema 14**

Chen<sup>23</sup> llevó a cabo la síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles a partir del ácido 2-aminobenzoico y 2-aminofenol en presencia de PPA, obteniendo un rendimiento de 65% (Esquema 15).



Esquema 15

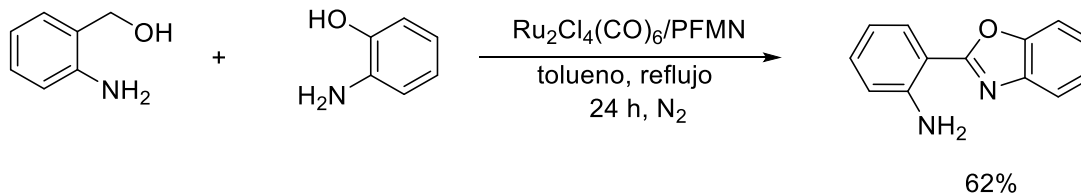
Patil<sup>24</sup> obtuvo el 2-(2'-aminofenil)benzoxazol a partir de 2-aminobenzaldehído y 2-aminofenol utilizando  $\text{BiCl}_3$  como catalizador, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente (Esquema 16).



Esquema 16

Khalafi y colaboradores,<sup>25</sup> describieron la síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles mediante una reacción de acoplamiento deshidrogenativo de alcoholes primarios con 2-aminofenol bajo condiciones heterogéneas utilizando un catalizador de rutenio y un ligando de fósforo con la finalidad de activar las especies de rutenio.

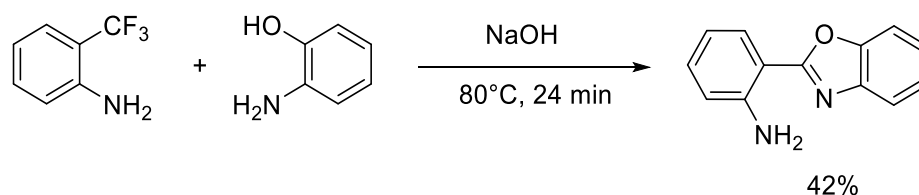
Para la síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol se utilizó 2-aminofenol y (2-aminofenil)metanol obteniendo un rendimiento moderado (Esquema 17).



Esquema 17

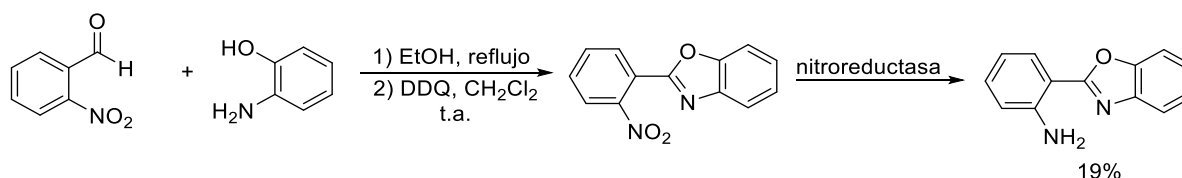
Qiao y colaboradores<sup>26</sup> llevaron a cabo la síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol a partir de 2-(trifluorometil)anilida y 2-aminofenol, en presencia de hidróxido de sodio.

La utilización de compuestos fluorometilados, resulto ser una buena alternativa para la generación de 2-benzoxazoles, en donde el grupo  $\text{CF}_3$  actúa como un ácido carboxílico enmascarado (Esquema 18).



Esquema 18

Cellier y colaboradores<sup>27</sup> llevaron a cabo la síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol, teniendo como primer paso la generación del compuesto 2-(2'-nitrofenil)benzoxazol mediante la generación de la base de Schiff y su posterior ciclación, posteriormente este compuesto fue reducido para la formación del 2-aminofenol utilizando como reductor la bacteria nitroreductasa (Esquema 19).

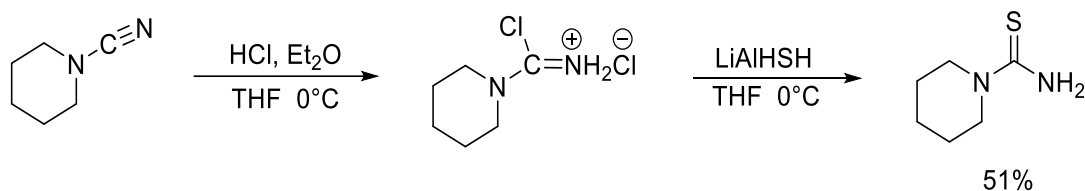


Esquema 19

## 2.2. Métodos generales de síntesis de tioureas

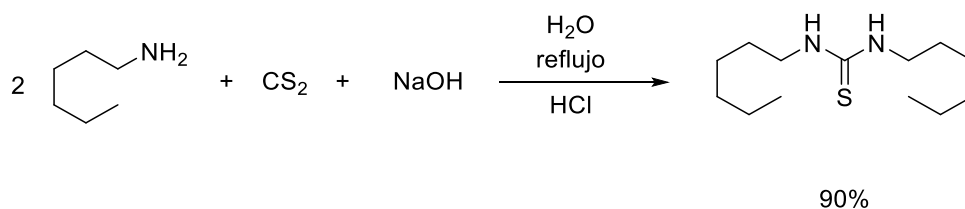
Debido a la importancia que presentan las tioureas tanto por sus aplicaciones en química como a nivel biológico, se han descrito varios métodos sintéticos para obtenerlas.

Uno de los métodos para la síntesis de tioureas es a partir de cianamidas por lo que Koketsu y colaboradores<sup>28</sup> llevaron a cabo la síntesis de tioureas monosustituidas utilizando ácido clorhídrico en éter etílico y LiAlHSH, este último sirve para introducir el grupo azufre a la estructura (Esquema 20).



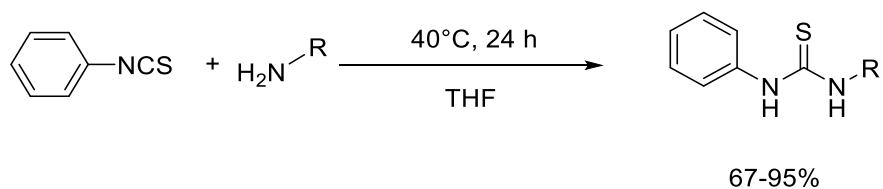
**Esquema 20**

El método de síntesis de tioureas a partir de disulfuro de carbono y aminas en medio acuoso ha sido un método muy utilizado, Maddani y Prabhu<sup>29</sup> en el 2010 llevaron a cabo la obtención de la dihexiltiourea a partir de hexilamina y disulfuro de carbono en medio acuoso obteniendo un rendimiento alto (Esquema 21).



**Esquema 21**

Otro método reportado para la síntesis de tioureas fue descrito por Kumamoto y colaboradores<sup>30</sup> quienes llevaron a cabo la síntesis de una serie de tioureas a partir de fenilisotiocianato y diferentes aminas, usando THF como disolvente con rendimientos buenos (Esquema 22).



**Esquema 22**

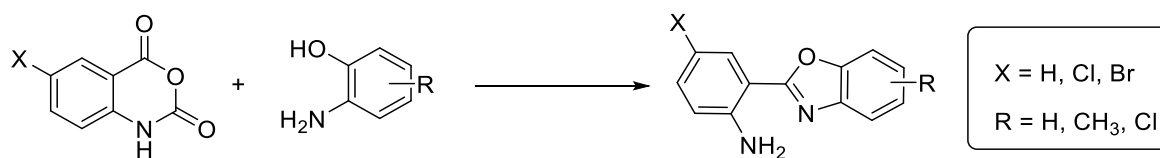
### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo general

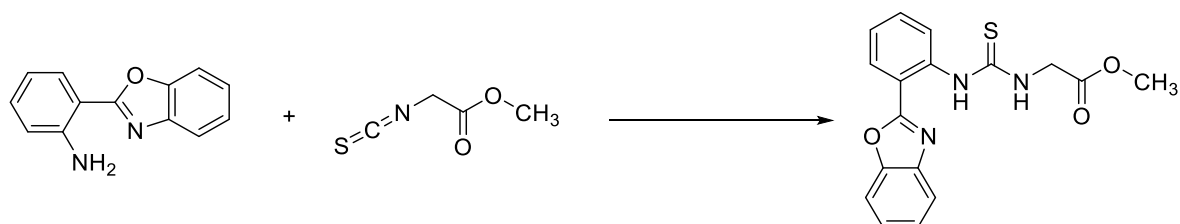
Desarrollar un método general para la síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles a partir de anhídrido isatoico y 2-aminofenoles sustituidos, y evaluar sus propiedades como agentes citotóxicos *in silico*.

#### 3.2. Objetivos específicos

- Sintetizar 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles a partir de la reacción de condensación de diferentes anhídridos isatoicos con 2-aminofenoles sustituidos.



- Utilizar el 2-(2'-aminofenil)benzoxazol (**3a**) y el 2-isotiocinato de metilo (**4**) en la síntesis de la tiourea (**5a**)



- Predecir la actividad biológica *in silico* de los compuestos sintetizados como agentes citotóxicos.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Obtención de los compuestos sintetizados

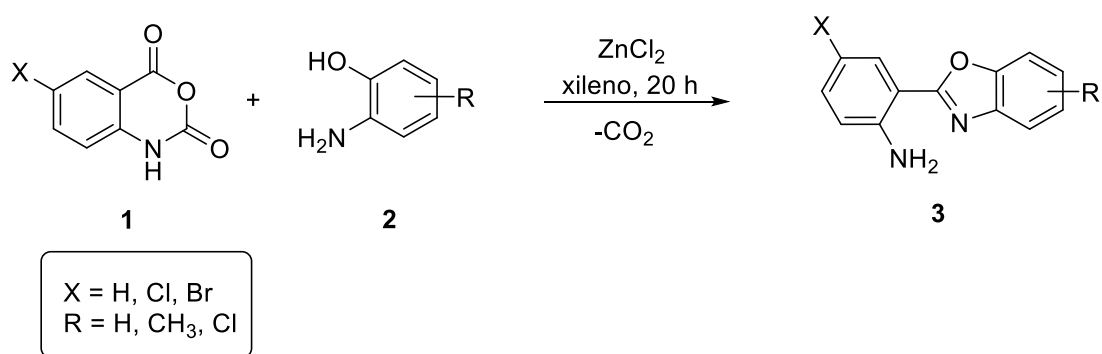
#### 4.1.1. Obtención de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles

La síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles ha sido de considerable interés debido a que estos compuestos han presentado múltiples aplicaciones en la química medicinal como agentes antibacterianos, antivirales, antibióticos, antimorales, por mencionar algunos<sup>2,3</sup>.

Asimismo, han sido utilizados en el desarrollo de nuevos materiales como dispositivos optoelectrónicos, sensores para metales y agentes fotocromáticos por mencionar algunos.

Por lo anterior surge la necesidad de desarrollar métodos de síntesis eficientes para obtener 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles con diversos sustituyentes que puedan presentar actividad biológica.

Con la finalidad de aprovechar el gran potencial químico del anhídrido isatoico en la formación de compuestos heterocíclicos, debido a la reactividad del grupo carbonilo del éster hacia ataques nucleofílicos con pérdida de CO<sub>2</sub>, llevamos a cabo la preparación de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles (**3**) siguiendo una metodología previamente descrita en nuestro grupo de investigación<sup>22</sup> (Esquema 23), la cual consiste en hacer reaccionar los anhídridos isatoicos (**1**) con 2-aminofenoles (**2**) en presencia de ZnCl<sub>2</sub> como catalizador a reflujo de xileno.

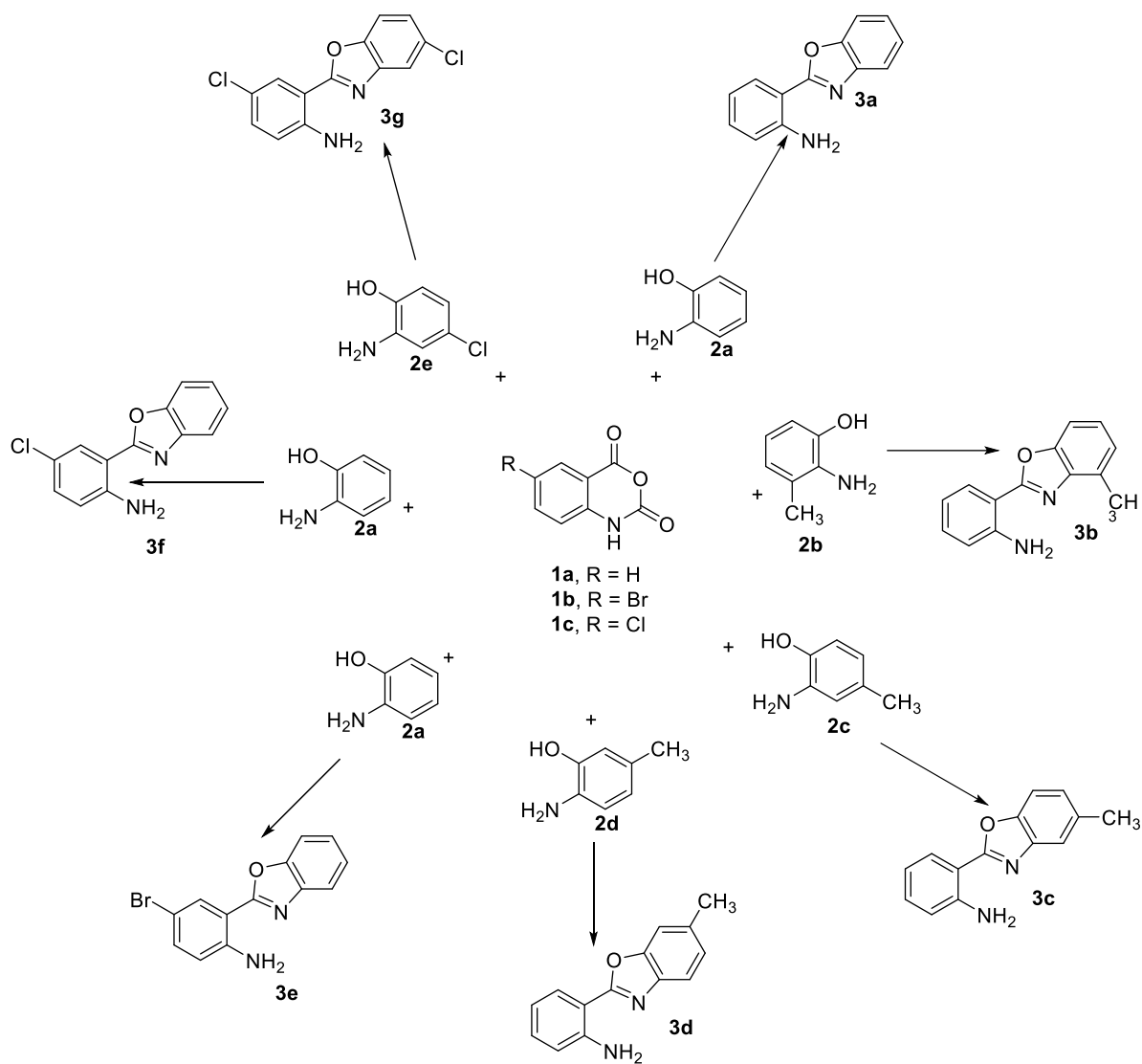


Esquema 23



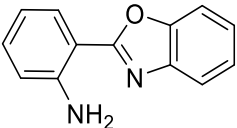
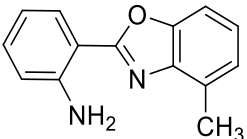
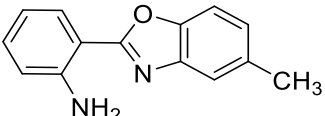
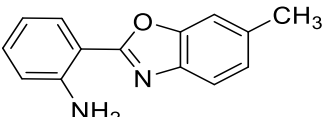
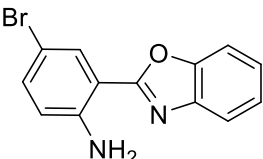
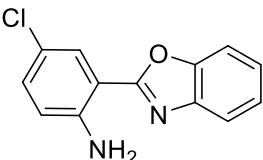
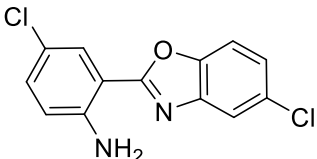
De esta manera, la preparación del 2-(2'-aminofenil)benzoxazol (**3a**), 2-(2'-aminofenil)-4-metilbenzoxazol (**3b**), 2-(2'-aminofenil)-5-metilbenzoxazol (**3c**) y el 2-(2'-aminofenil)-6-metilbenzoxazol (**3d**) se llevó a cabo utilizando el anhídrido isatoico (**1a**) y una cantidad equimolar de 2-aminofenol (**2a**), 2-amino-3-metilfenol (**2b**), 2-amino-4-metilfenol (**2c**) y 2-amino-5-metilfenol (**2d**) respectivamente.

El 2-(2'-amino-5'-bromofenil)benzoxazol (**3e**) se preparó a partir del anhídrido-5-bromoisatoico (**1b**) y el 2-aminofenol mientras que el 2-(2'-amino-5'-clorofenil)benzoxazol (**3f**) y el 2-(2'-amino-5'-clorofenil)-5-clorofenol (**3g**) se prepararon utilizando el anhídrido-5-cloroisatoico con el 2-aminofenol (**2a**) y el 2-amino-5-clorofenol (**2e**) respectivamente. En todos los casos se utilizó una cantidad subestequiométrica de  $\text{ZnCl}_2$  a reflujo de xileno (esquema 24).



Esquema 24

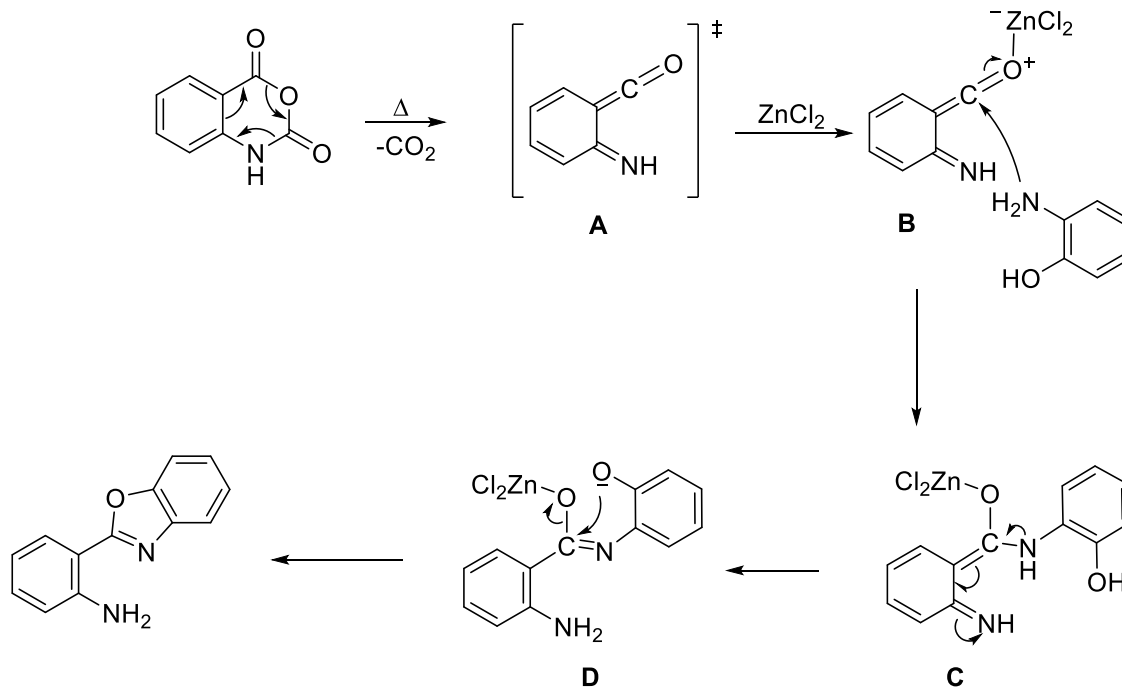
**Tabla 2.** Propiedades físicas y rendimientos de reacción de los compuestos **3a-3g**.

Compuesto	Punto de fusión	Rendimiento
 <b>3a</b>	109-110 °C	56%
 <b>3b</b>	99-101 °C	52%
 <b>3c</b>	102-104 °C	48%
 <b>3d</b>	133-136 °C	21%
 <b>3e</b>	156-158 °C	41%
 <b>3f</b>	149-151 °C	29%
 <b>3g</b>	178-181 °C	22%

Como puede observarse en la tabla 2 los mejores rendimientos se obtienen cuando se utiliza el anhídrido isatoico, ya que la presencia de cloro o bromo desactiva al anhídrido por efectos inductivos.

Asimismo, se observó que cuando se tiene al átomo de cloro en el 2-aminofenol en posición *para* al oxígeno, el rendimiento disminuyó, debido al efecto electroattractor del cloro.

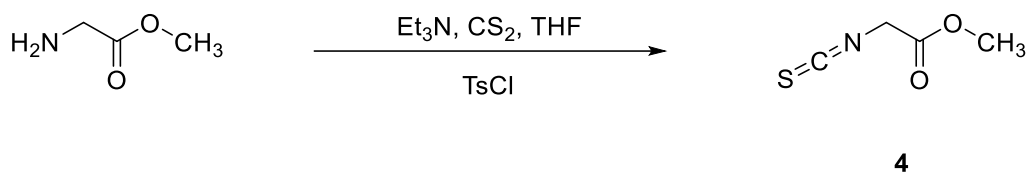
Un mecanismo probable para la formación de los 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles se muestra en el esquema 25, en el cual el anhídrido isatoico por calentamiento pierde  $\text{CO}_2$  para generar el intermediario **A**<sup>21</sup>, posteriormente el  $\text{ZnCl}_2$  se coordina a este intermediario para hacerlo susceptible de un ataque nucleofílico por parte del 2-aminofenol para generar el intermediario **B**, el cual por resonancia genera el intermediario **C**, el cual por un ataque de  $\text{O}^-$  al C, genera la ciclación y la eliminación del catalizador, para la formación del benzoxazol. Cabe mencionar que el intermediario **A** ha sido identificado y caracterizado como la especie reactiva del anhídrido isatoico<sup>31</sup>.



Esquema 25

#### 4.1.2. Obtención de 2-isotiocianato de metilo (**4**)

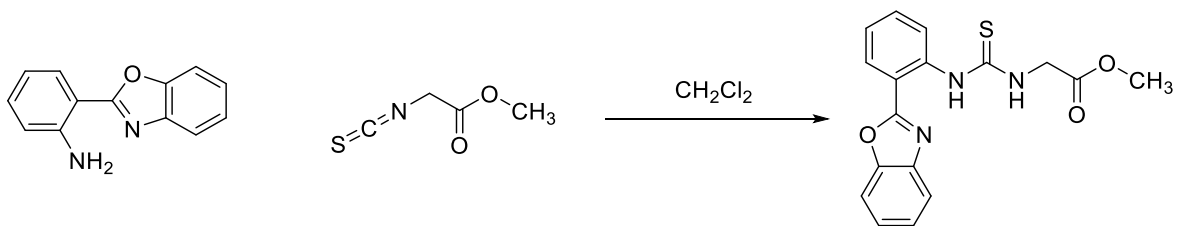
Para la síntesis de **4** se hizo reaccionar glicerato de metilo, trietilamina y disulfuro de carbono en THF en la primera etapa de la reacción, posteriormente se añadió cloruro de tosilo, el compuesto **4** es un líquido aceitoso color amarillo (Esquema 26).



Esquema 26

#### 4.1.3. Obtención de ((2-benzoxazol-2-il)fenil)carbamoilglicinato de metilo (**5**)

Para la síntesis de ((2-benzoxazol-2-il)fenil)carbamoilglicinato de metilo (**5**) se utilizó 2-isotiocianato de metilo (**4**) y 2-(2'-aminofenil)benzoxazol (**3a**) la reacción se llevó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación constante (Esquema 27)

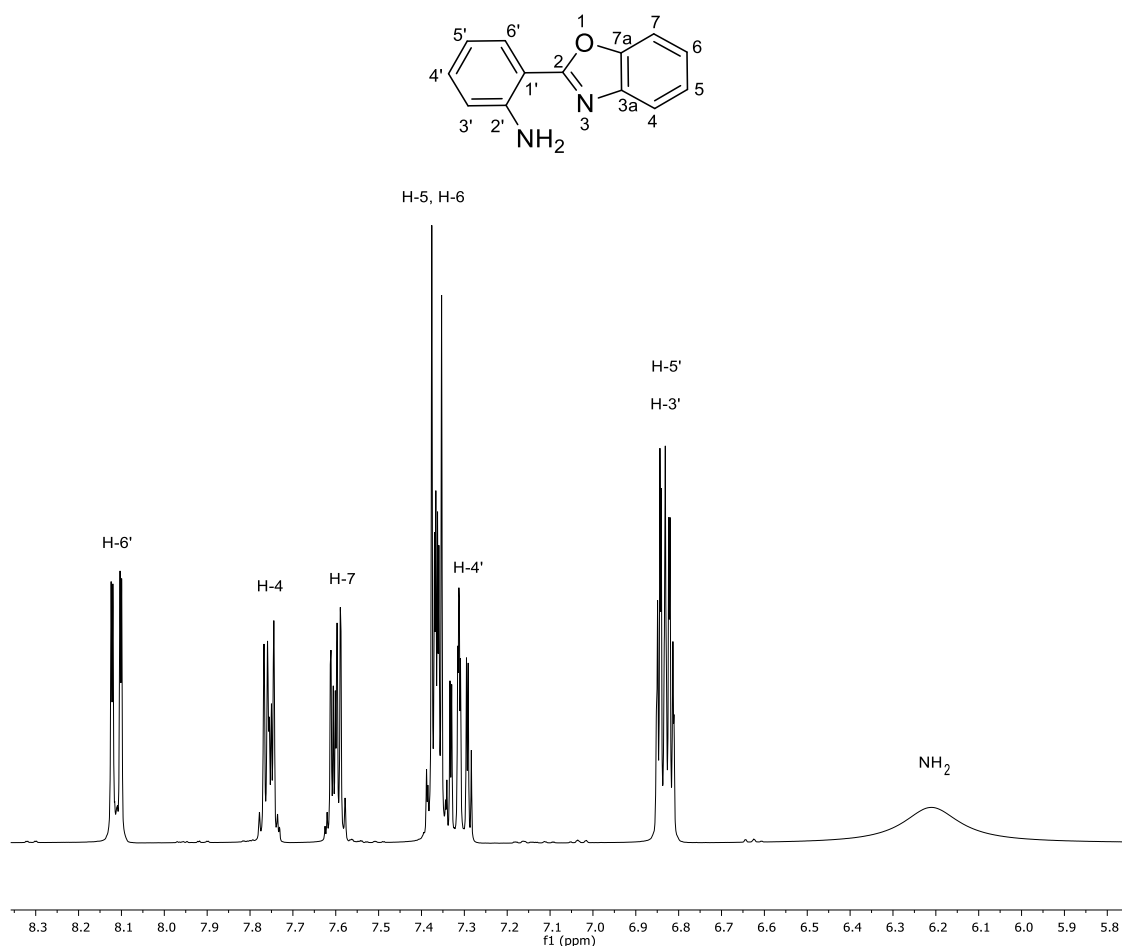


Esquema 27

## 4.2. Caracterización espectroscópica de RMN para los compuestos sintetizados

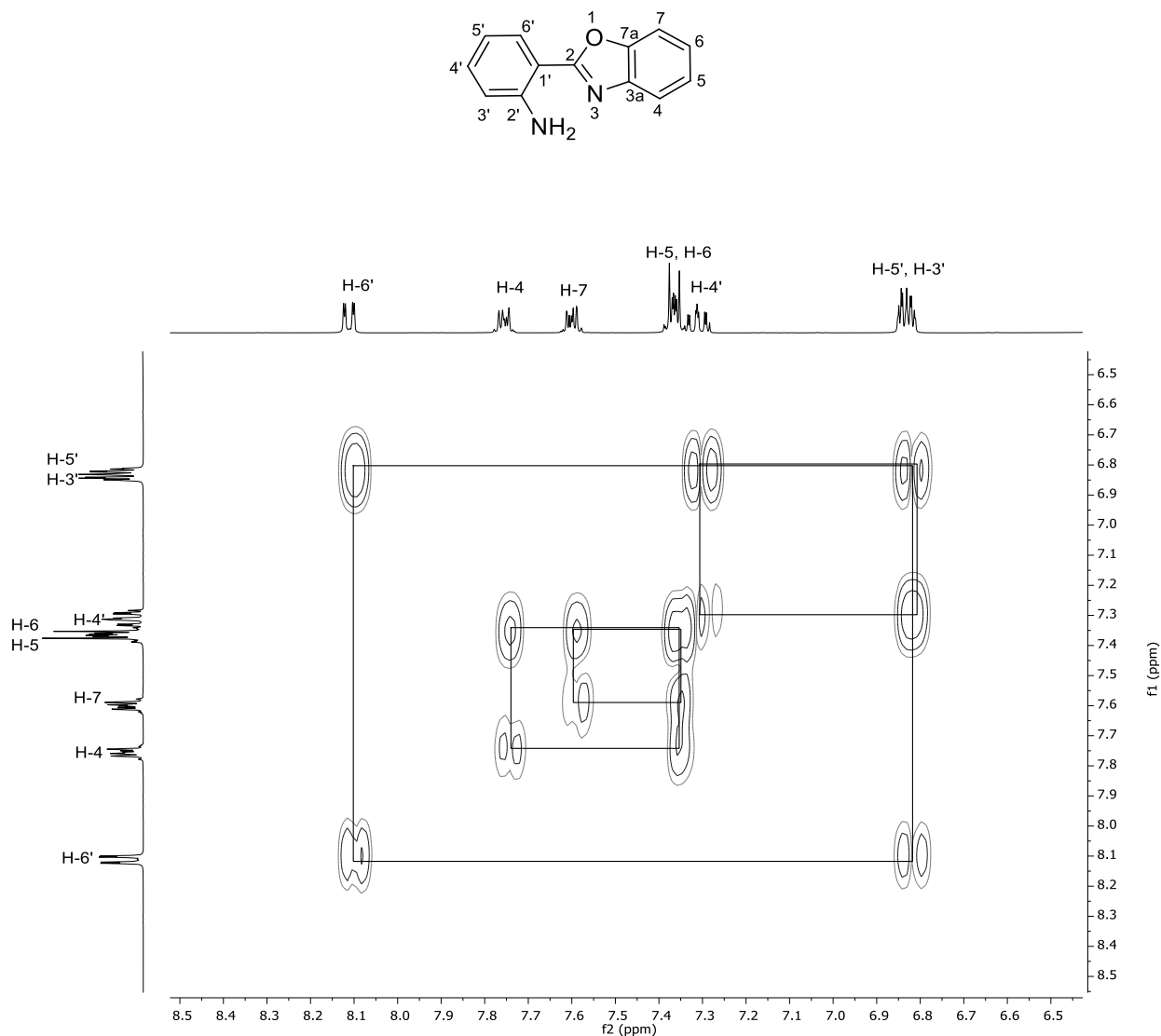
### 4.2.1. RMN de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol (**3a**)

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **3a** (Figura 6) se pudo observar una señal doble de dobles en 8.11 ppm correspondiente a H-6' ( $J = 8.1, 1.4 \text{ Hz}$ ), en 7.76 ppm se observó una señal múltiple que integró para un protón y que corresponde a H-4' asimismo, en 7.60 ppm se observó una señal múltiple para el protón H-7. La señal de 7.36 ppm integró para dos protones y se asignó a H-5/ H-6, en 7.30 ppm se observó una señal doble de doble de dobles ( $J = 8.2, 7.3, 1.4 \text{ Hz}$ ) la cual fue asignada a H-4', en 6.83 ppm se observaron dos señales una doble de dobles ( $J = 8.2, 1.1 \text{ Hz}$ ) y una doble de doble de dobles ( $J = 8.1, 7.3, 1.1 \text{ Hz}$ ) pertenecientes a H-3' y H-5' respectivamente, finalmente en 6.21 ppm se observó una señal ancha que integró para dos protones y que se asignó al grupo  $\text{NH}_2$ .



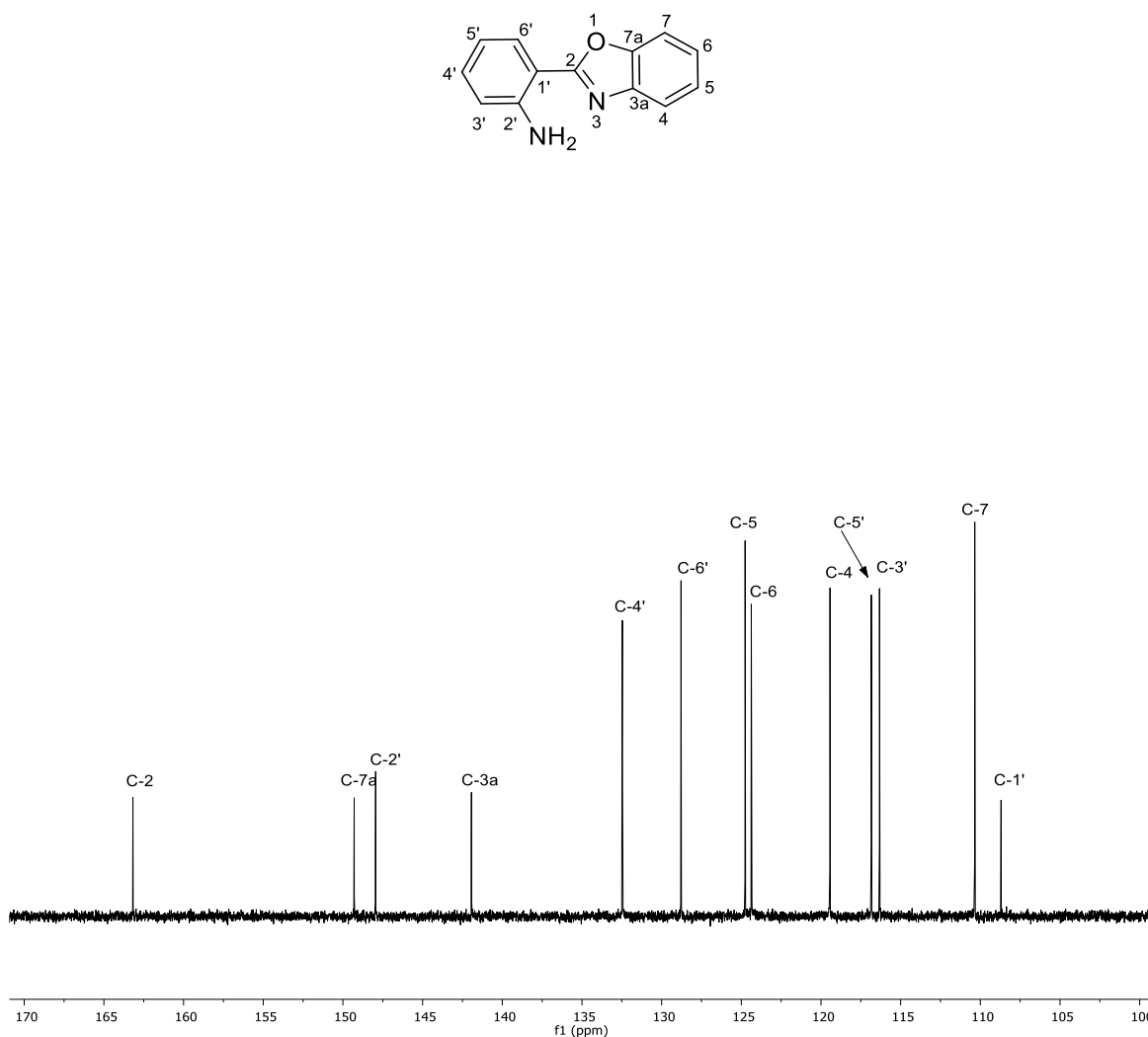
**Figura 6.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del compuesto **3a** en  $\text{CDCl}_3$ , a  $25^\circ\text{C}$ .

El espectro de correlación COSY (Figura 7) permitió la asignación de las señales en el espectro de protón, mostrando las correlaciones entre protones a tres enlaces. De esta manera H-6' presentó correlación con H-5', H-4 y H-7 mostraron ambos correlación con la señal múltiple de H-5 y H-6, mientras que la señal de H-4' correlacionó con H-5' y H-3'.



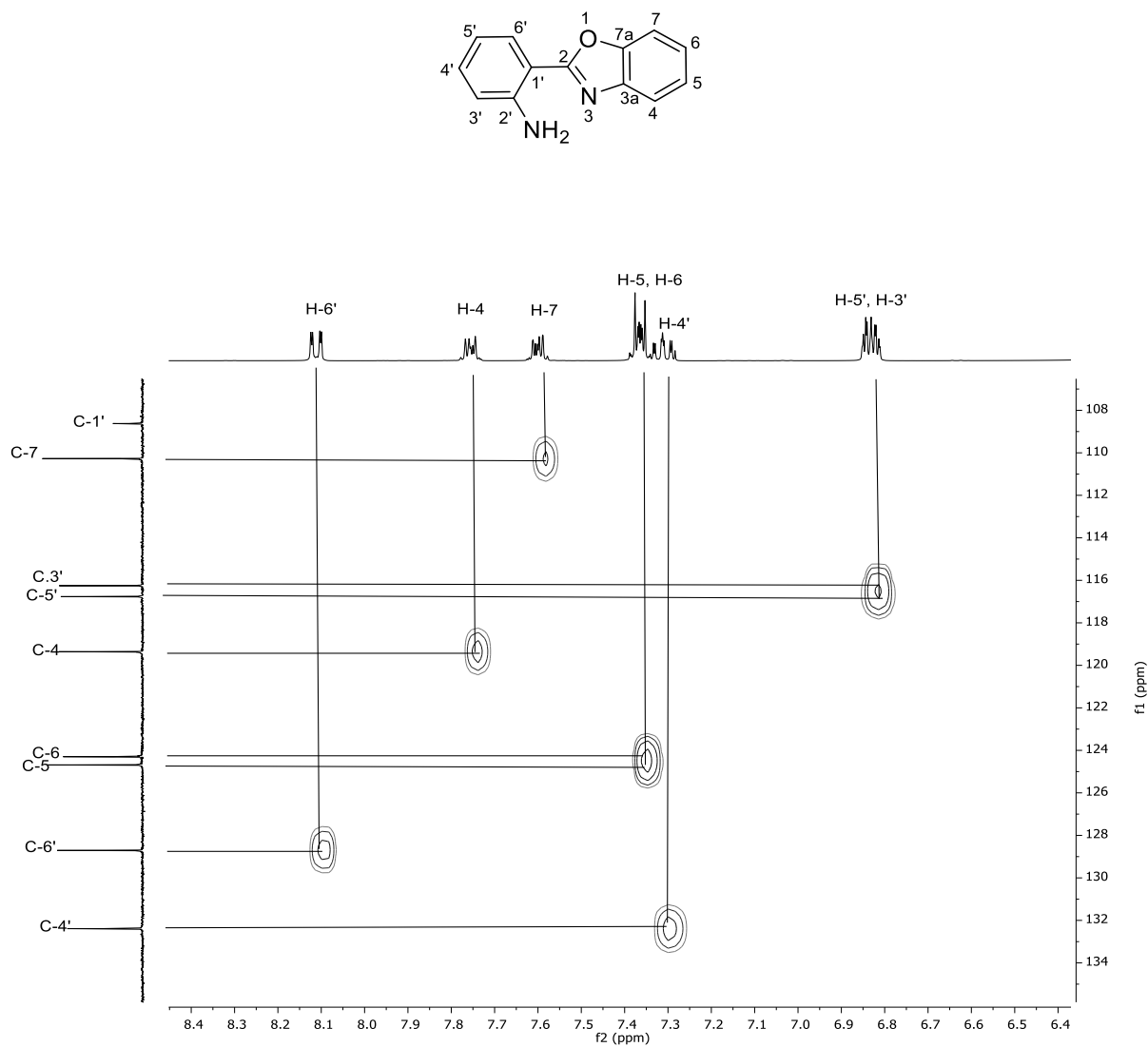
**Figura 7.** Espectro COSY del compuesto **3a** en CDCl<sub>3</sub>, a 25°C.

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (Figura 8) para el compuesto **3a** mostró a frecuencias altas una señal en 163.2 ppm la cual fue asignada a C-2 por ser un núcleo altamente desprotegido, en 149.3 ppm se encontró la señal de C-7a y en 147.9 ppm la señal de C-2', en 141.9 ppm se asignó la señal para C-3a, la señal de 132.5 ppm corresponde a C-4', en 128.8 ppm se encontró la señal de C-6', en 124.8 ppm la señal de C-5, en 124.4 ppm la señal de C-6, en 119.4 ppm la señal de C-4, en 116.8 ppm fue asignada la señal para C-5' y en 116.3 ppm la señal de C-3', la señal observada en 110.3 ppm corresponde a C-7 y finalmente en 108.7 ppm la señal de C-1'.



**Figura 8.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz) del compuesto **3a** en  $\text{CDCl}_3$ , a  $25^\circ\text{C}$ .

El espectro HSQC (Figura 9) permitió correlacionar cada carbono con su protón a un enlace. De esta forma, las señales asignadas H-6', H-4, H-7, H-5, H-6, H-4' y H-5', H-3' correlacionaron con las señales en 128.8, 119.4, 110.3, 124.8, 124.4, 132.5, 116.8 y 116.3 ppm respectivamente.

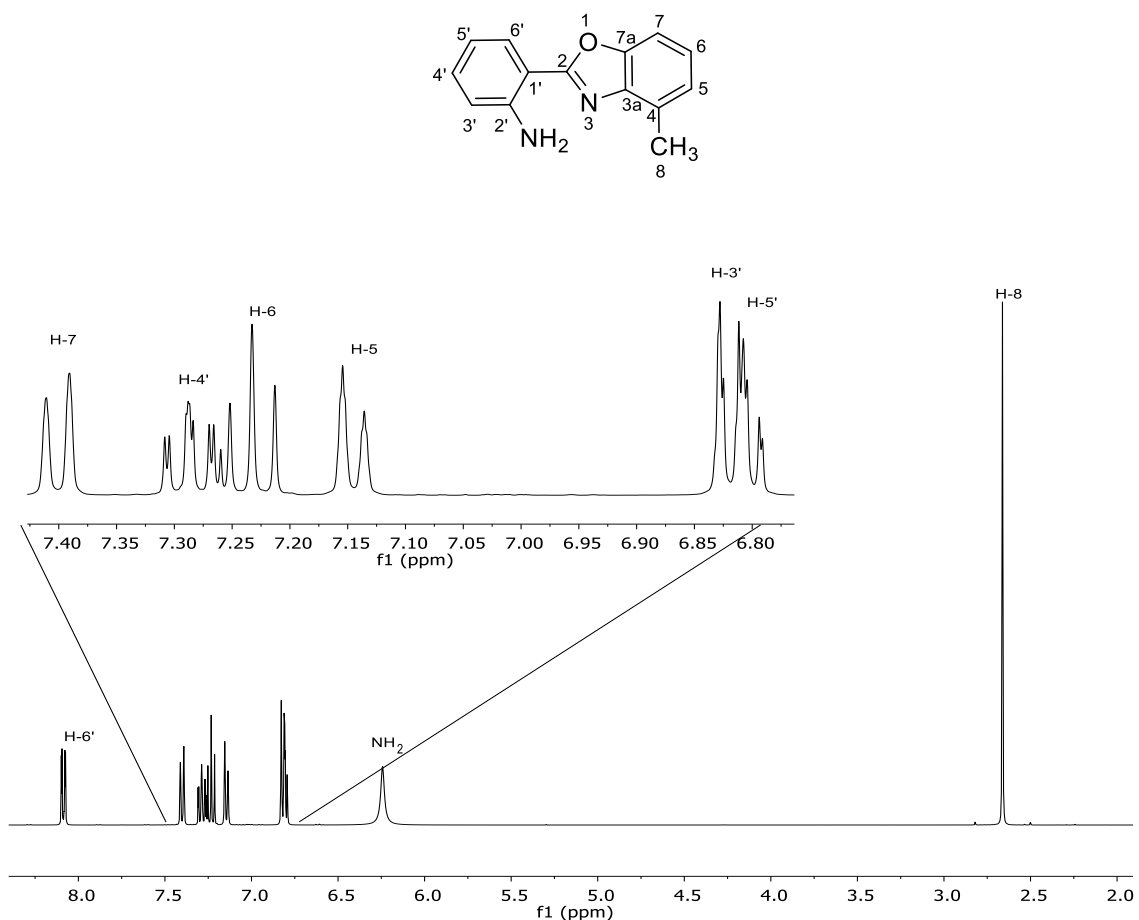


**Figura 9.** Espectro HSQC del compuesto **3a** en CDCl<sub>3</sub> a 25°C.



4.2.2. RMN de 2-(2'-aminofenil)-4 -metilbenzoxazol (**3b**)

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 10) para el compuesto **3b** mostró una señal doble de dobles en 8.09 ppm ( $J = 8.1, 1.5$  Hz) que corresponde a H-6', en 7.40 ppm se observó una señal doble ( $J = 8.0$  Hz), que fue asignada a H-7, en 7.29 ppm se observó una señal doble de doble de dobles ( $J = 8.2, 7.1, 1.5$  Hz) que correspondió a H-4', la señal que se observó en 7.23 ppm es una señal doble de dobles ( $J = 8.0, 7.6$  Hz), la cual se asignó a H-6, en 7.14 ppm se observa la señal doble de H-5 ( $J = 7.6$  Hz), en 6.83 ppm se observa una señal doble de dobles de dobles ( $J = 8.1, 7.1, 1.3$  Hz) que integró para un protón y que fue asignada a H-5' y en 6.81 ppm se observó una señal doble de dobles ( $J = 8.2, 1.3$  Hz) la cual fue asignada a H-3', en 6.24 ppm se observó una señal simple ancha que correspondió a los protones del grupo  $\text{NH}_2$ , en 2.66 ppm se observó una señal simple que integró para tres protones correspondientes al grupo metilo H-8.



**Figura 10.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del compuesto **3b** en  $\text{CDCl}_3$ , a  $25^\circ\text{C}$

El espectro de correlación COSY (Figura 11), fue útil para la asignación del espectro de  $^1\text{H}$ , mostrando las correlaciones entre protones a tres enlaces, de esta manera se observa la correlación de H-6' con H-5', así como la correlación de H-4' con H-5' y H-3', además se observa la correlación de H-7 con H-6, y la de H-6 con H-5.

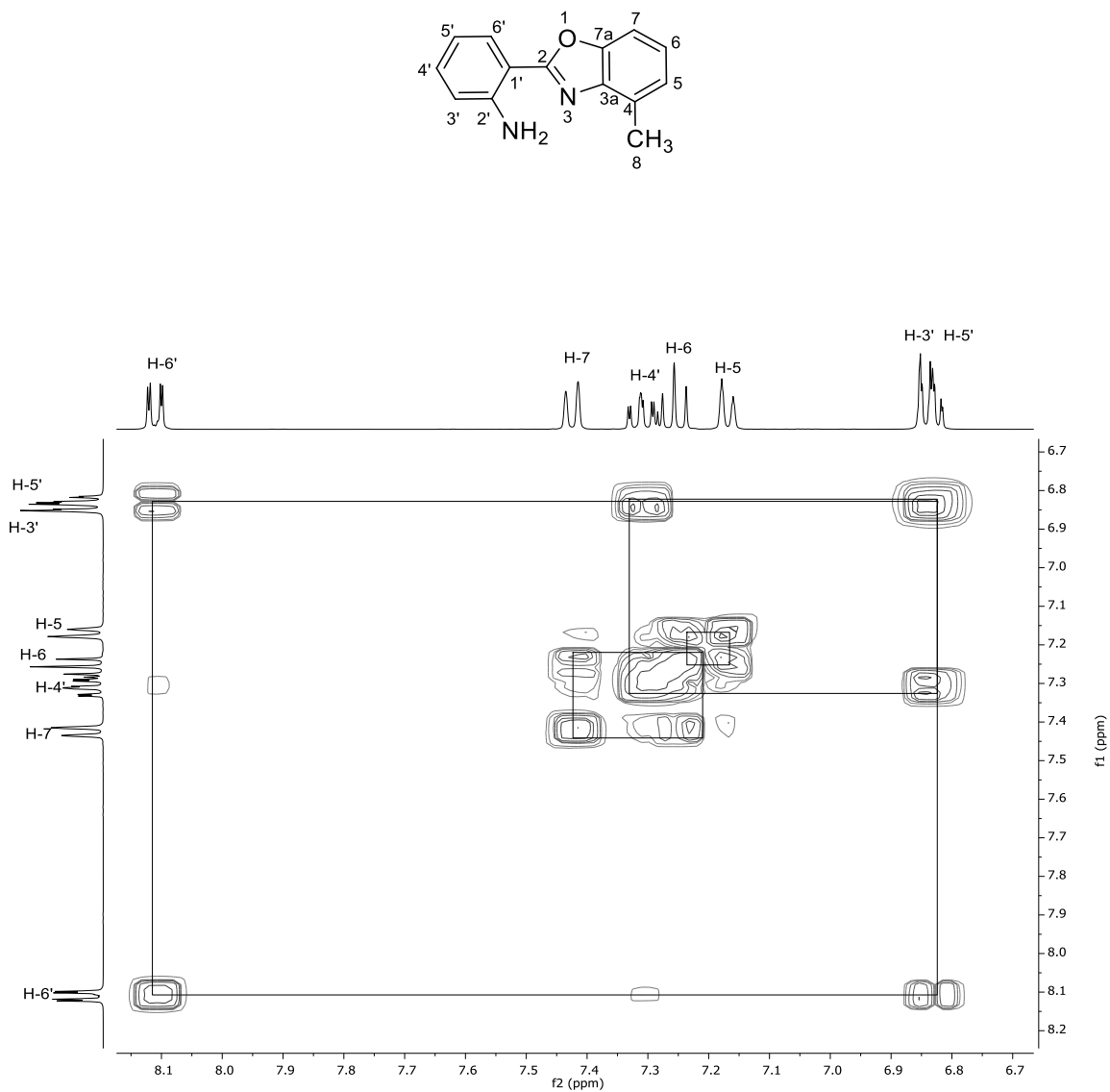
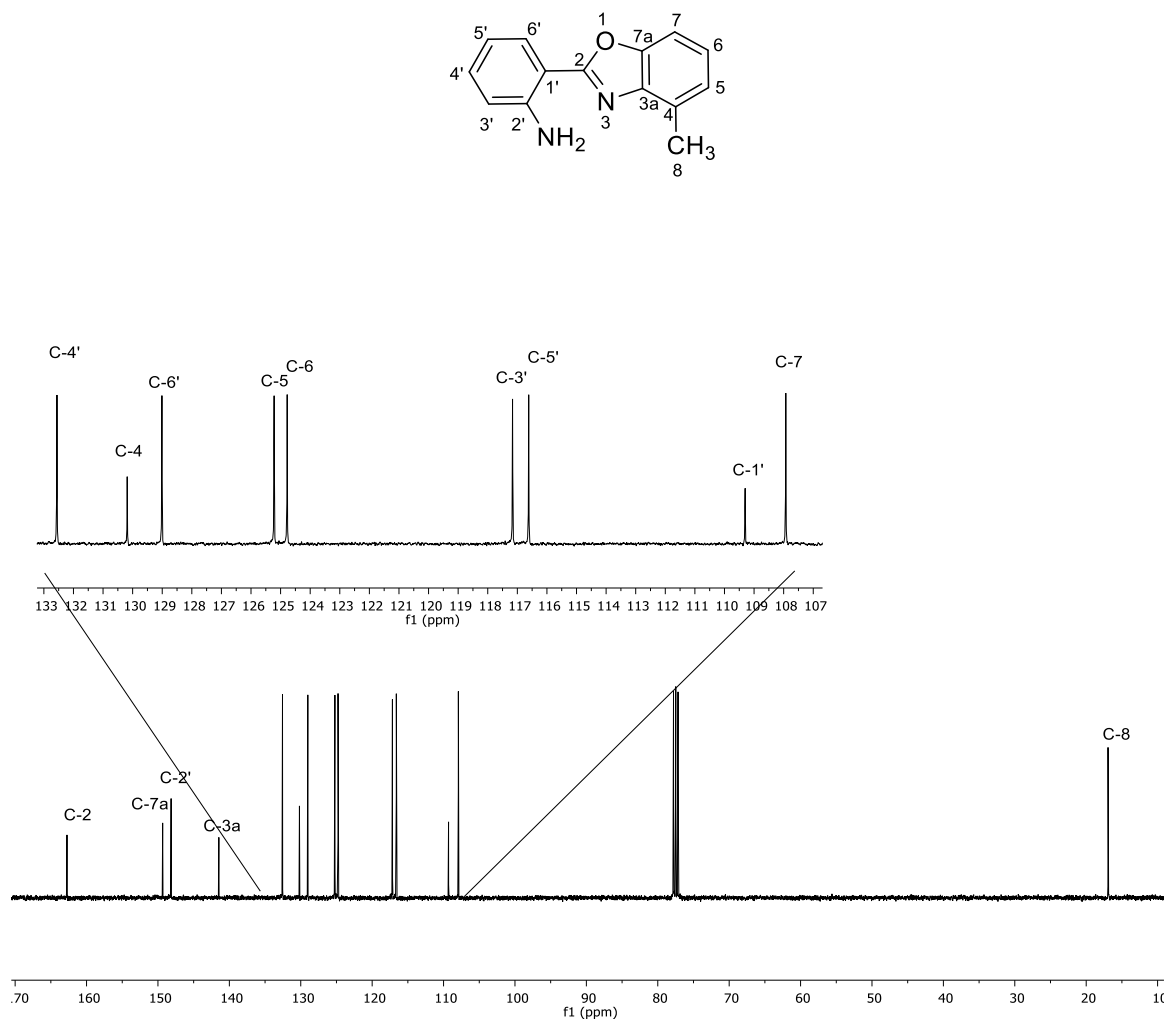


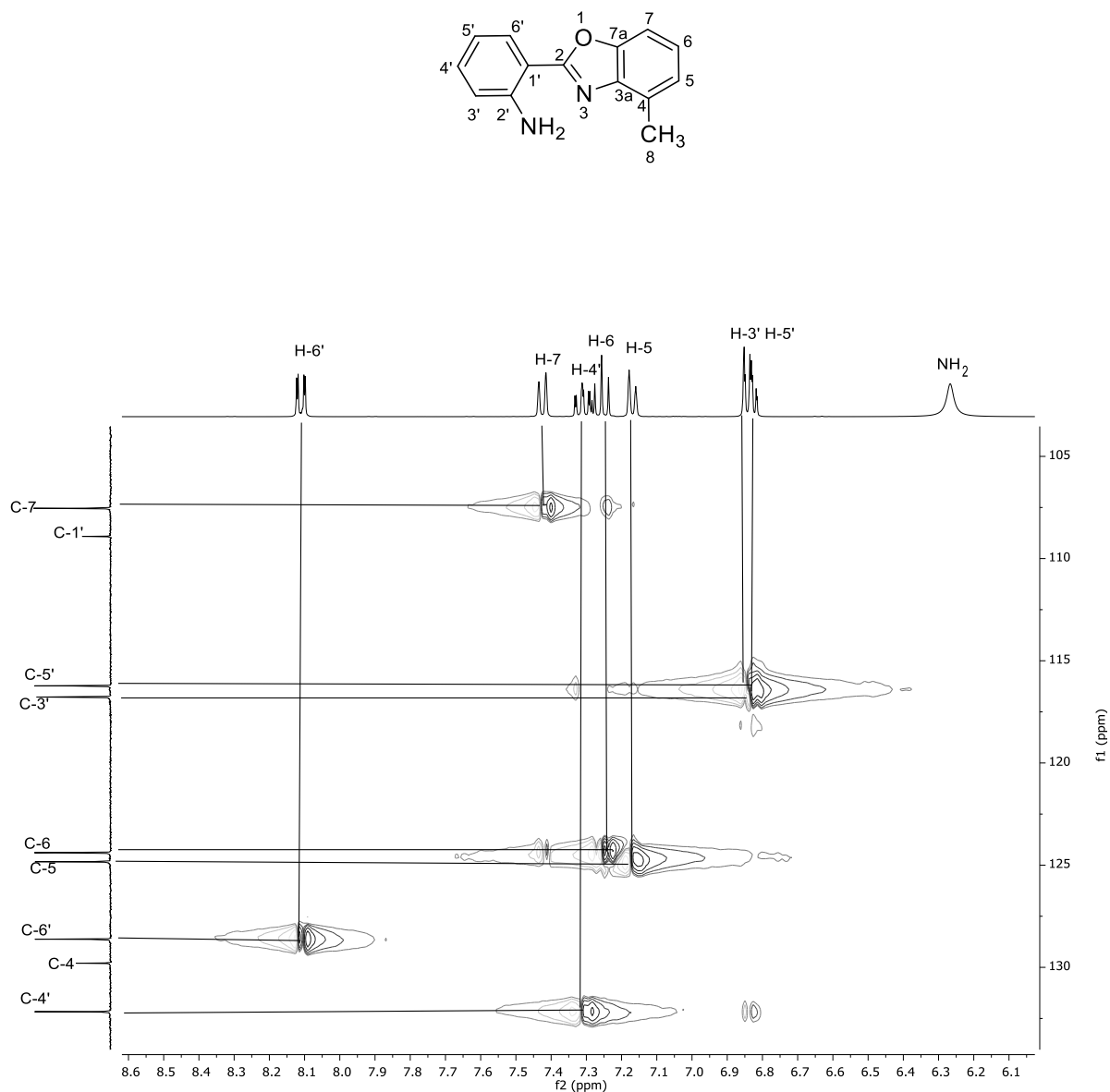
Figura 11. Espectro COSY del compuesto **3b** en  $\text{CDCl}_3$ , a 25°C.

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (Figura 12) para el compuesto **3b** mostró a C-2 en frecuencias altas en 162.7 ppm, en 149.3 ppm se observó la señal para C-7a, en 148.2 se encontró C-2' quien debe su desplazamiento a la unión con el grupo  $\text{NH}_2$ , C-3a fue observado en 141.5 ppm, en 132.6 ppm se observó una señal correspondiente a C-4', en 130.2 ppm la señal de C-4, C-6' se observó en 129.0 ppm, en 125.2 ppm se mostró una señal correspondiente a C-5, mientras que en 124.8 ppm se observó la señal de C-6, la señal de 117.2 ppm correspondió a C-3', en 116.6 ppm se observó la señal de C-5', en 109.3 ppm se encontró la señal de C-1', en 107.9 ppm se observó la señal de C-7, finalmente a frecuencias bajas en 16.9 ppm se encontró la señal que pertenece a C-8.



**Figura 12.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz) del compuesto **3b** en  $\text{CDCl}_3$ , a  $25^\circ\text{C}$ .

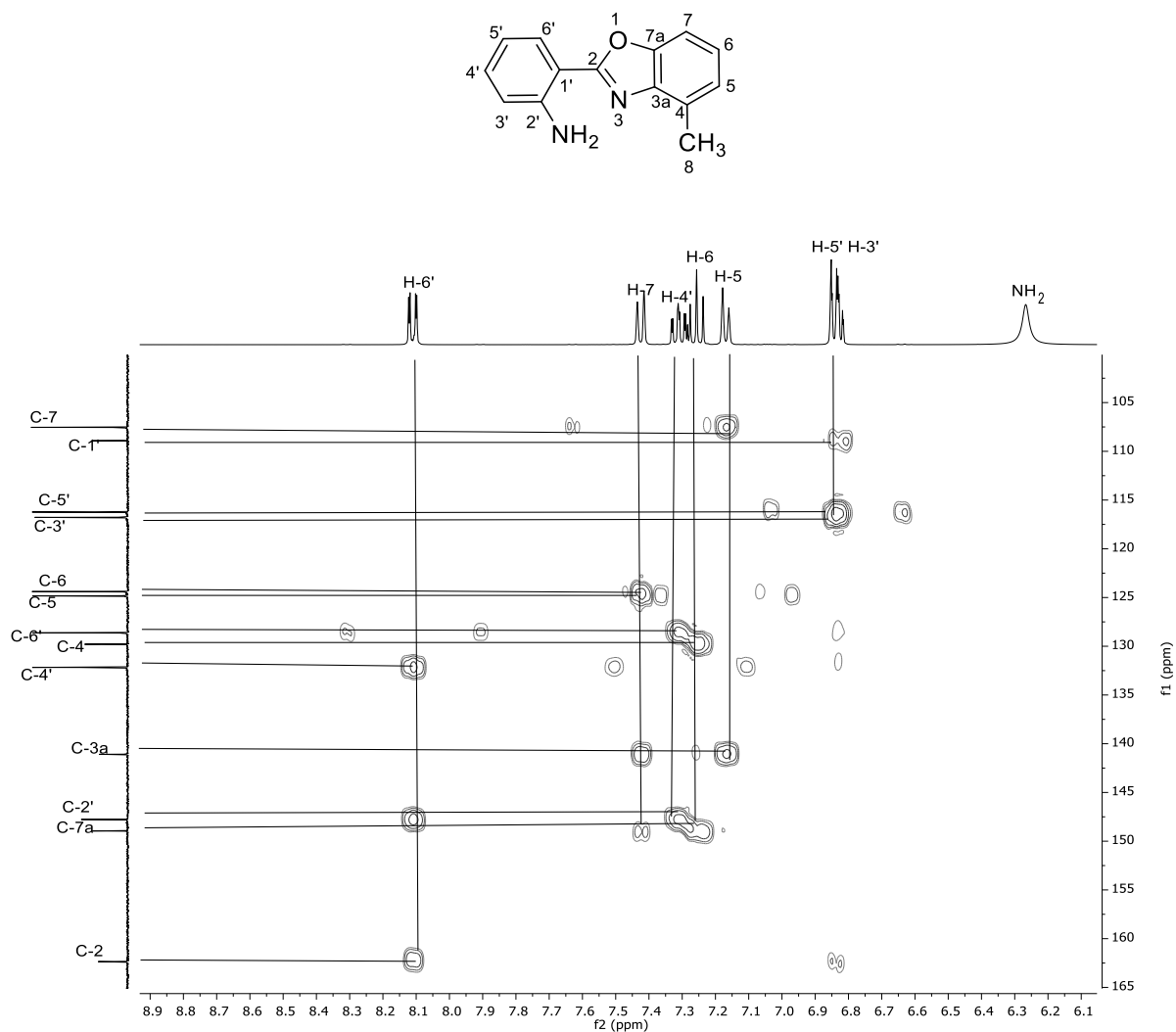
A través del espectro de correlación HSQC (Figura 13) se llevó a cabo la asignación del espectro de carbono, partiendo del espectro de protón previamente asignado observando que H-6', H-7, H-4', H-6, H-5, H-5', H-3' correlacionan con las señales de carbono en 129.0, 107.9, 132.6, 124.8, 125.2, 116.6, 117.2 ppm respectivamente.



**Figura 13.** Espectro HSQC del compuesto **3b** en CDCl<sub>3</sub>, a 25°C.

Con el espectro HMBC (Figura 14) se asignaron las señales que corresponden a los carbonos cuaternarios mediante acoplamientos a 2 y 3 enlaces entre carbonos y protones. De esta manera la señal que se encontró en 162.7 ppm mostró un acoplamiento con la señal asignada a H-6' y H-5' por lo que asigno a C-2; la señal en 149.3 ppm mostró una correlación con la señal asignada a H-7 y H-6 por lo que se asignó a C-7a.

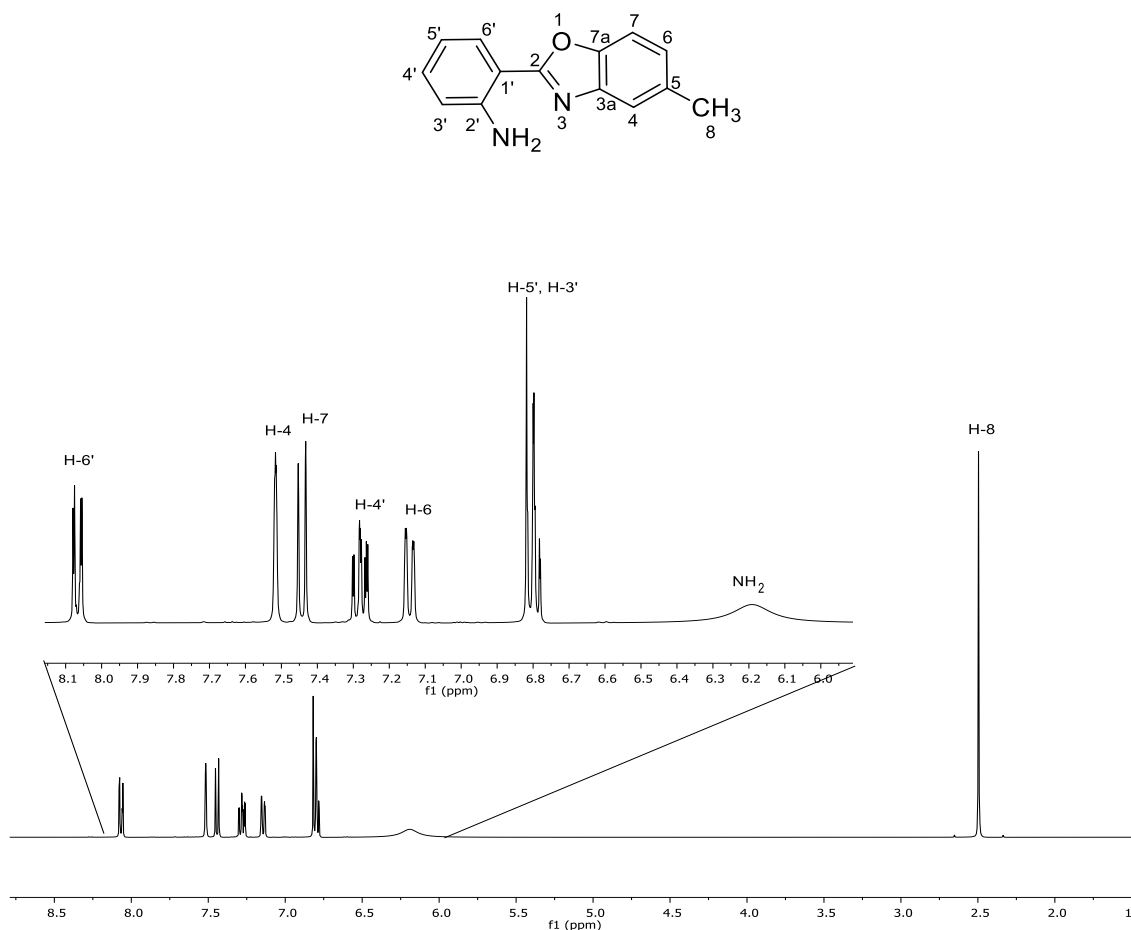
Asimismo, la señal en 148.2 ppm presentó acoplamiento a tres enlaces con la señal asignada a H-4' por lo que asigno a C-2', mientras que la señal en 141.5 ppm presentó acoplamiento con las señales asignadas a H-7 y H-5 por lo que se asignó a C-3a, la señal en 130.2 ppm mostró una correlación con las señales asignadas a H-6 por lo que se asignó a C-4 y la señal en 109.3 ppm se asignó a C-1' porque presentó acoplamiento con las señales asignadas a H-3' y H-6'.



**Figura 14.** Espectro HMBC del compuesto **3b** en CDCl<sub>3</sub>, a 25°C.

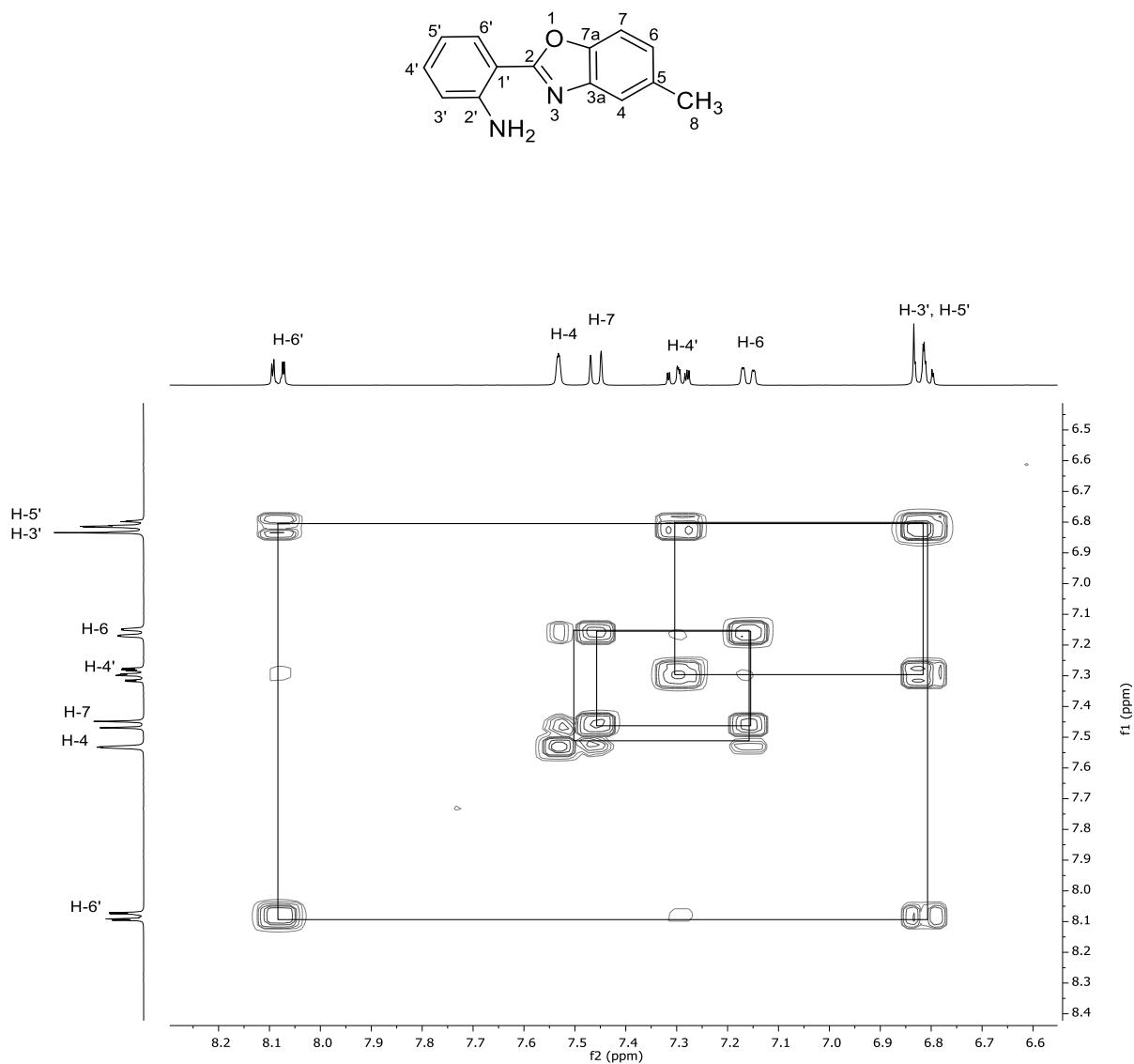
4.2.3. RMN de 2-(2'-aminofenil)-5-metilbenzoxazol (**3c**)

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 15) para el compuesto **3c** se observó una señal doble de dobles en 8.08 ppm ( $J = 8.2, 1.3$  Hz,) que corresponde al protón H-6', en 7.53 ppm se observó una señal simple la cual fue asignada a H-4 y en 7.46 ppm una señal doble ( $J = 8.3$  Hz) asignada a H-7, en 7.30 ppm una señal doble de doble de dobles ( $J = 8.5, 6.3, 1.3$  Hz) correspondiente al protón H-4', en 7.16 ppm una señal doble de dobles perteneciente al H-6 ( $J = 8.3, 1.1$  Hz), en 6.81 ppm se observó una señal doble ( $J = 8.5$  Hz) la cual fue asignada a H-3', en 6.79 ppm se observó una señal doble de doble de dobles ( $J = 8.2, 6.3, 1.2$  Hz) la cual se asignó a H-5', en 6.21 ppm se observó una señal simple ancha que integra para los protones del fragmento  $\text{NH}_2$  y finalmente en 2.51 ppm se observó una señal simple que integra para 3 protones y que correspondió a H-8, siendo este un grupo metilo unido a un sistema aromático.



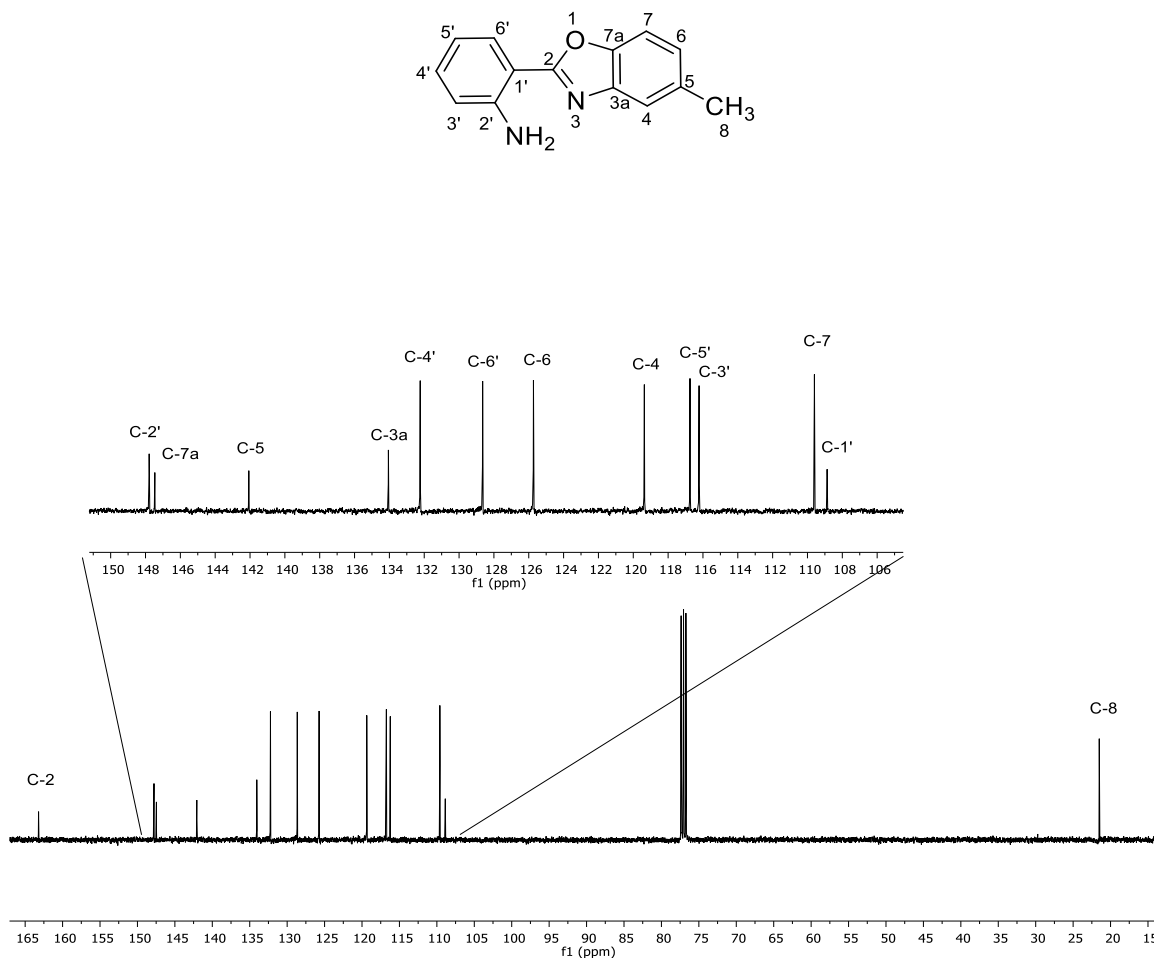
**Figura 15.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del compuesto **3c**, en  $\text{CDCl}_3$  a 25°C.

El espectro de correlación COSY (Figura 16) nos permitió ver la correlación entre protones a tres enlaces, para completar la asignación del espectro de  $^1\text{H}$ , pudimos observar así el acoplamiento de H-6' con la señal de H-5', y a su vez el acoplamiento de la señal H-5' y H-3' con la señal de H-4', también se observó el acoplamiento entre la señal H-7 con H-6.



**Figura 16.** Espectro COSY del compuesto **3c** en  $\text{CDCl}_3$ , a  $25^\circ\text{C}$ .

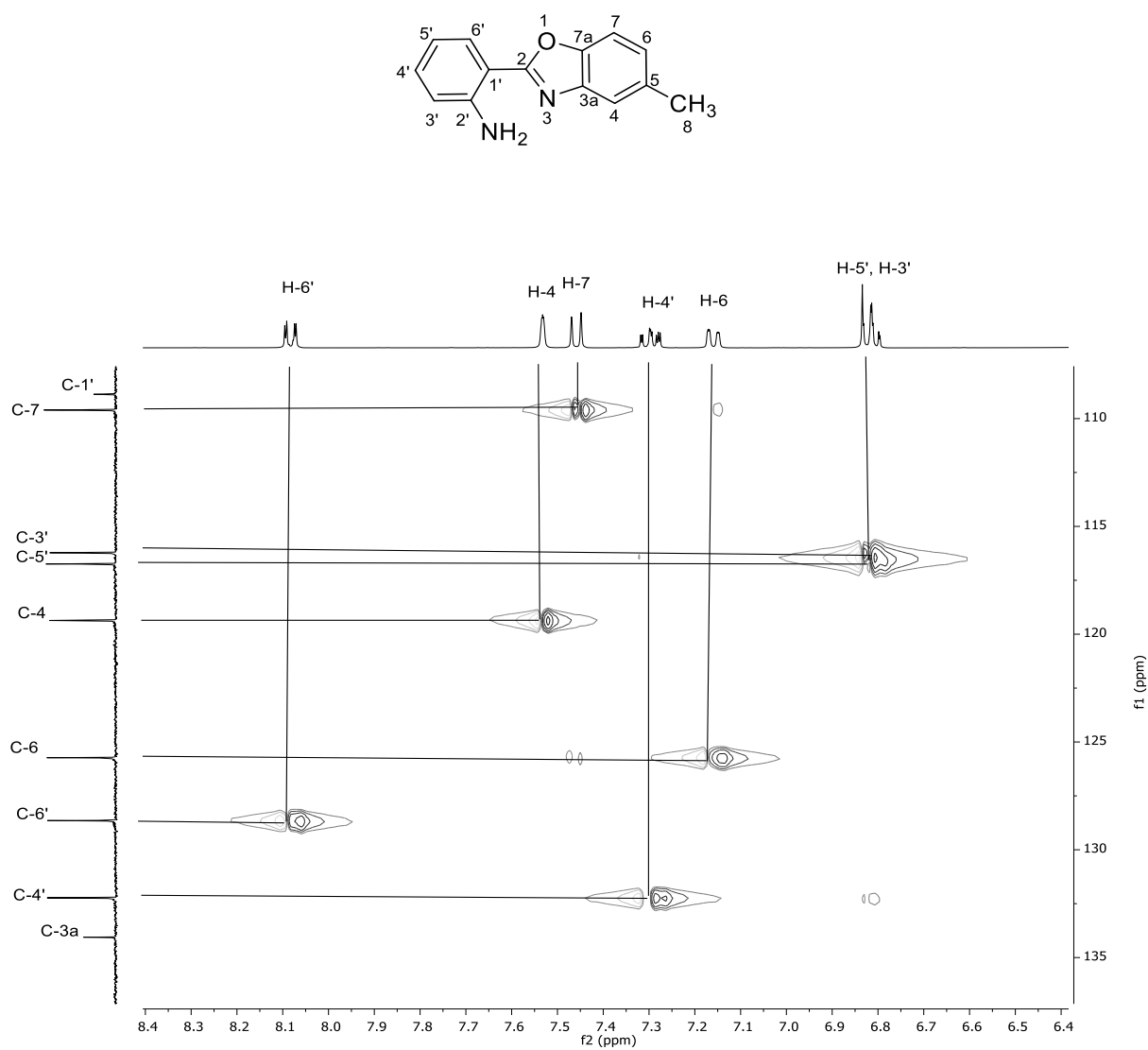
Con el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (Figura 17) para el compuesto **3c** mostró a frecuencias altas una señal en 163.2 ppm la cual fue asignada a C-2 por ser un núcleo altamente desprotegido, en 147.8 ppm se asignó la señal para C-2' y en 147.5 ppm la señal de C-7a, también se observó, una señal en 142.1 ppm correspondiente a C-5, en 134.1 ppm la señal de C-3a, en 132.2 ppm la señal de C-4', en 128.6 ppm se encuentra la señal de C-6' y en 125.7 ppm de C-6, en 119.4 ppm se asignó la señal para C-4, en 116.7 ppm la señal de C-5' y en 116.2 ppm la señal de C-3', se asignó a C-7 en 109.6 ppm y a C-1' en 108.9 ppm y finalmente el carbono alifático C-8 en 21.5 ppm.



**Figura 17.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz) del compuesto **3c** en  $\text{CDCl}_3$ , a 25°C.



El espectro HSQC (Figura 18) nos ayudó a la asignación de carbonos unidos a protón, partiendo del espectro de protón asignado previamente, teniendo que las señales de H-6', H-4, H-7, H-4', H-6, H-5' y H-3' correlacionaron con las señales del espectro de carbono 128.6, 119.4, 109.6, 132.2, 125.7, 116.7 y 116.2 ppm respectivamente.



**Figura 18.** Espectro HSQC del compuesto **3c** en CDCl<sub>3</sub>, a 25°C.

El espectro de correlación HMBC (Figura 19) nos permitió ver acoplamientos a dos y tres enlaces entre carbonos y protones, principalmente para la asignación de carbonos cuaternarios. En el espectro HMBC se observó que la señal en 108.9 ppm la cual se asignó a C-1' mostro correlación con la señal de H-5' y H-3', C-2' en 147.8 correlacionó con la señal de H-4', C-2 en 163.2 correlacionó con H-6', C-7a mostró correlación con las señales H-7, H-6 y H-4. C-3a en 131.1 ppm mostró correlación con H-7, C-5 en 142.1 ppm correlacionó con la señal H-7.

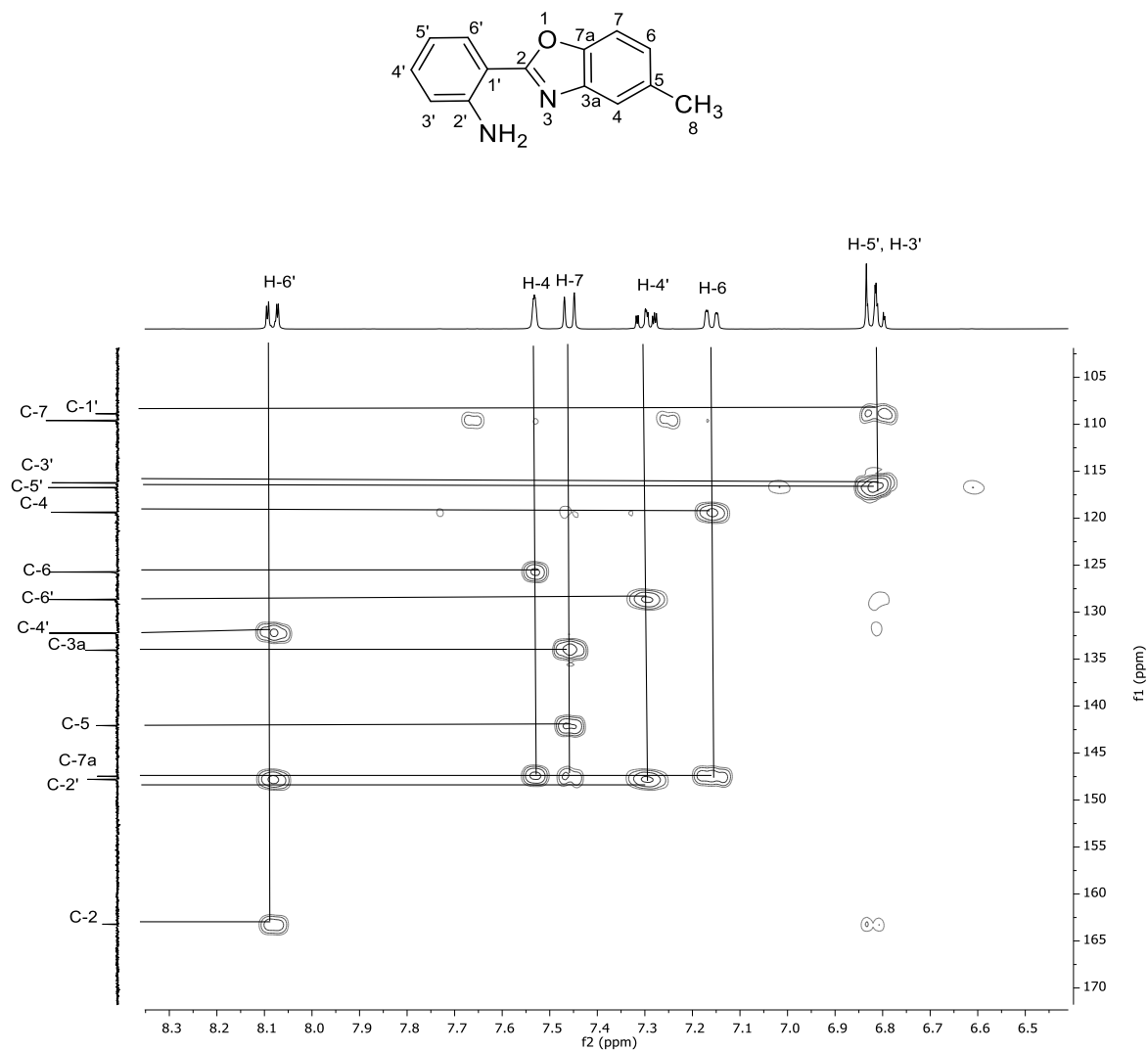
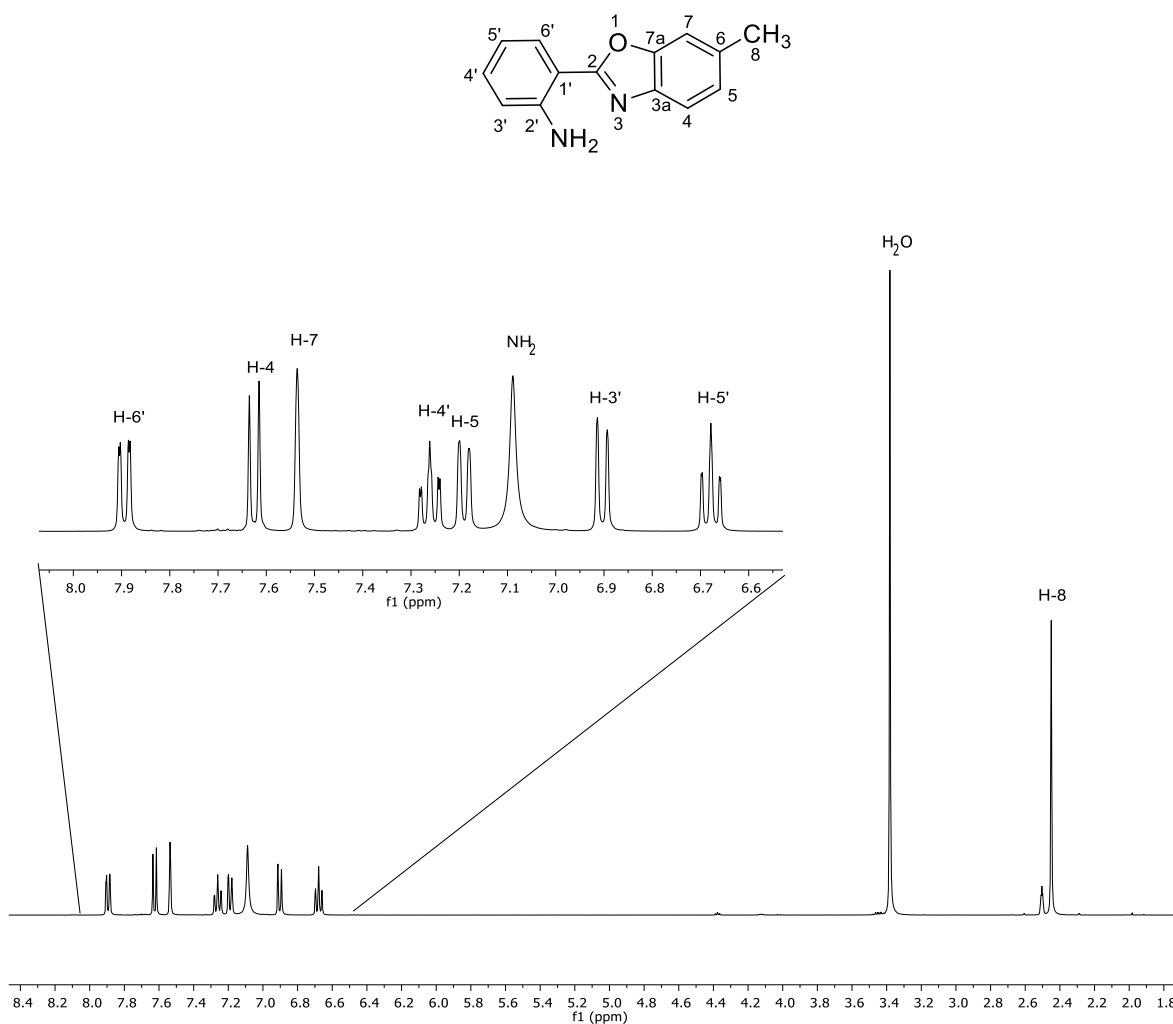


Figura 19. Espectro HMBC del compuesto **3c** en CDCl<sub>3</sub> a 25°C.

#### 4.2.4. RMN de 2-(2'-aminofenil)-6-metilbenzoxazol (3d)

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 20) para el compuesto **3d** se observó una señal doble de dobles en 7.89 ppm ( $J = 8.0, 1.6$  Hz) la cual integró para el protón H-6', en 7.63 ppm una señal doble (d,  $J = 8.1$  Hz) la cual fue asignada a H-4, en 7.54 ppm una señal simple, la cual fue asignada a H-7, la señal de H-4' se observó 7.26 ppm como una señal doble de doble de dobles ( $J = 8.4, 7.0, 1.6$  Hz), en 7.19 ppm se mostró una señal doble la cual corresponde a H-5 ( $J = 8.1$ ), en 7.09 ppm se observó una señal simple que integra para dos protones y que corresponde a los protones del grupo  $\text{NH}_2$ , la señal de H-3' se observó en 6.90 ppm como una señal doble de dobles ( $J = 8.4, 1.1$  Hz), en 6.68 ppm se observó una señal doble de doble de dobles ( $J = 8.0, 7.0, 1.1$  Hz) la cual fue asignada a H-5', finalmente se observó una señal simple en 2.45 ppm la cual corresponde a los protones del grupo metilo H-8.



**Figura 20.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del compuesto **3d** en  $\text{DMSO}-d_6$ , a 25°C.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (Figura 21) para el compuesto **3d** se observó una señal en 162.7 ppm la cual corresponde a C-2, en 149.3 ppm una señal la cual fue asignada a C-7a, en 149.09 ppm la señal de C-2' y en 139.5 ppm la señal de C-3a, en 135.4 ppm se observó una señal la cual fue asignada a C-6, en 132.8 ppm se asignó la señal observada a C-4', también se observó una señal en 128.4 ppm la cual fue asignada a C-6', en 126.1 se observó la señal de C-5 y en 118.9 ppm la señal de C-4, en 116.5 ppm se observó la señal correspondiente a C-5' y en 115.9 ppm se observó la señal correspondiente a C-3', C-7 fue asignado para la señal en 111.0 ppm, en 107.0 ppm se observó una señal la cual fue asignada a C-1', finalmente a frecuencias bajas, en 21.7 ppm se asignó la señal para C-8.

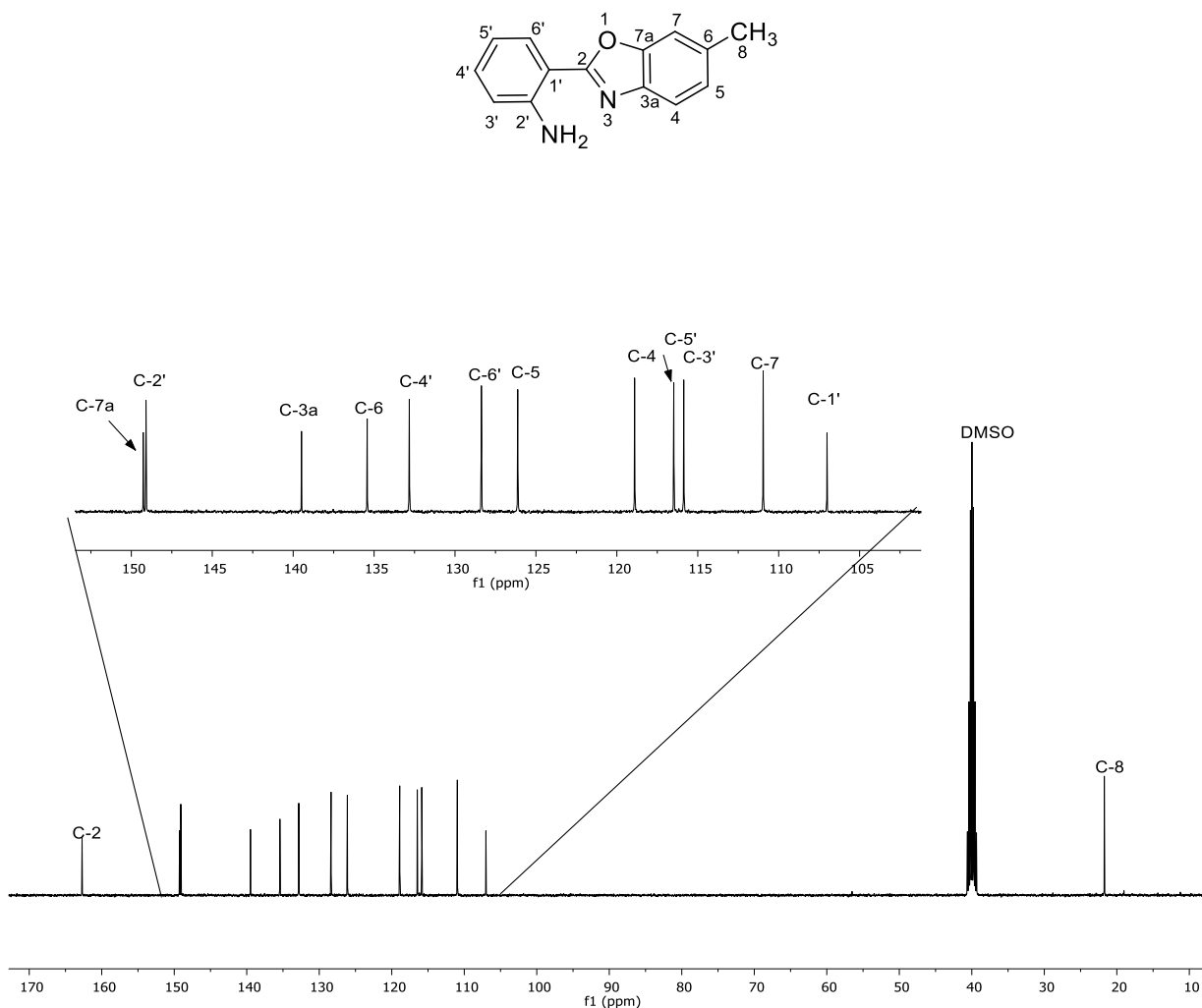
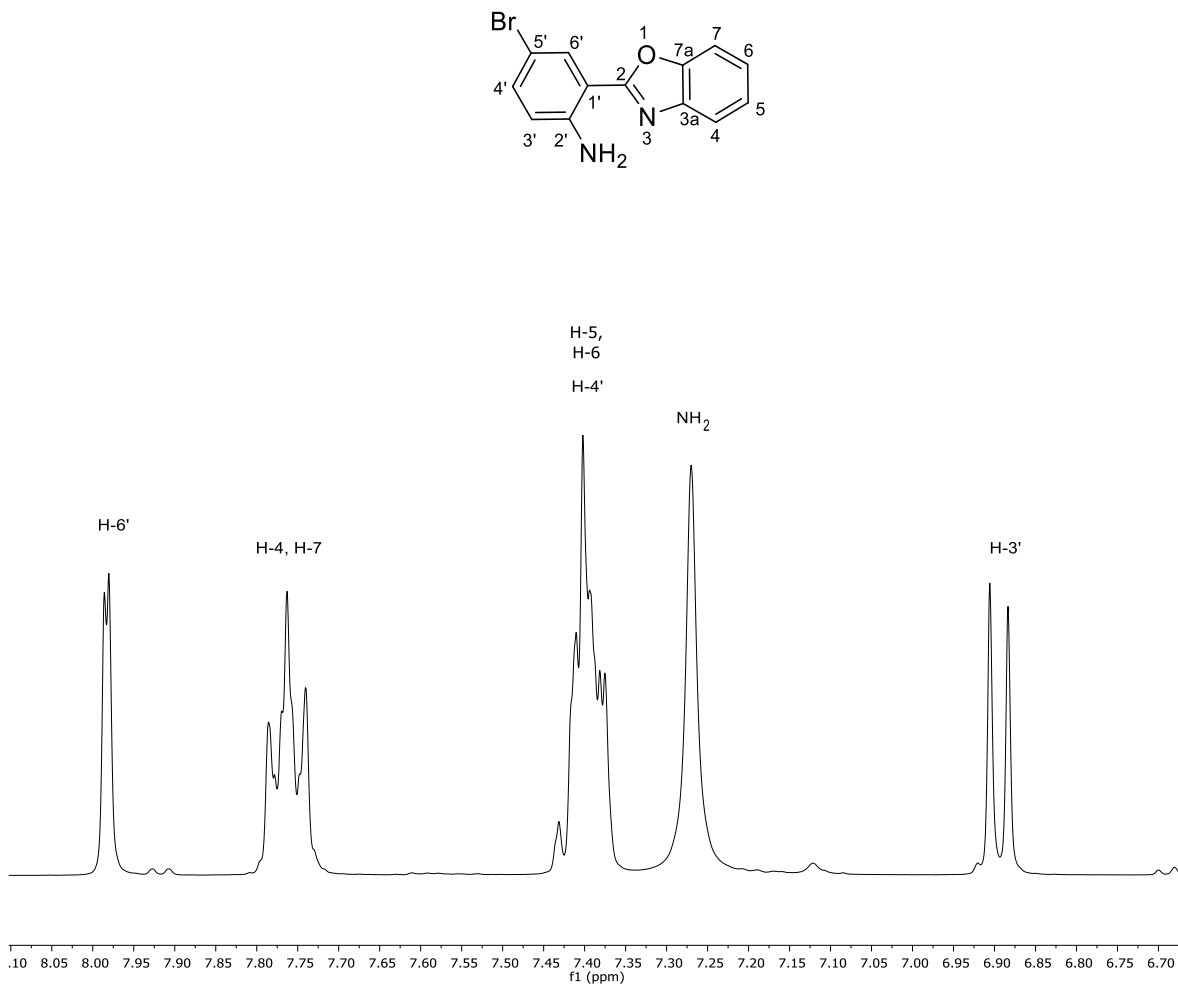


Figura 21. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz) del compuesto **3d** en  $\text{DMSO}-d_6$  a  $25^\circ\text{C}$ .

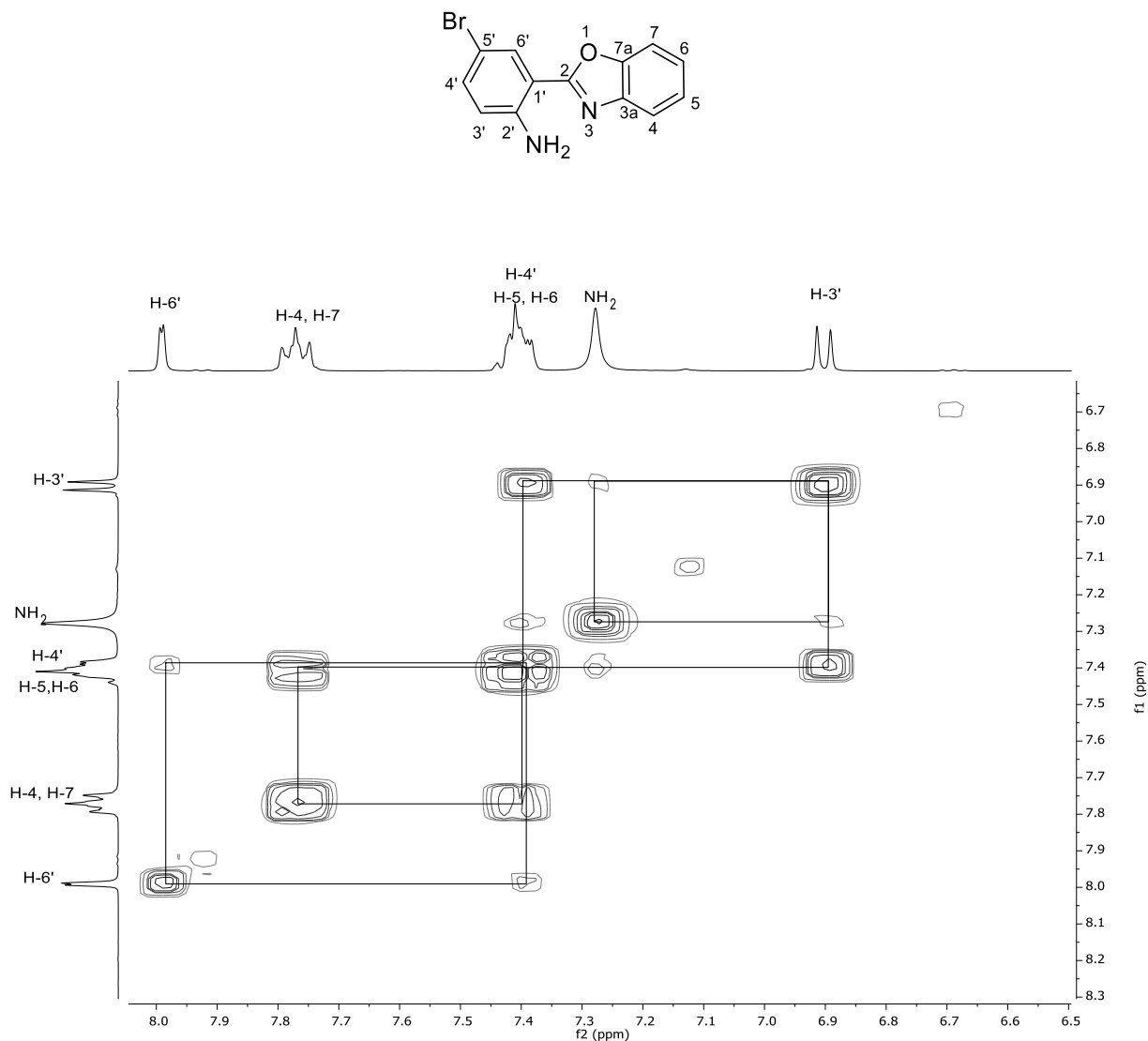
4.2.5. RMN de 2-(2'-amino-5'-bromofenil)benzoxazol (**3e**)

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 22) del compuesto (**3e**) se observó una señal doble ( $J = 2.2$  Hz) en 7.98 ppm correspondiente a H-6', en 7.76 se observó una señal múltiple que integra para dos protones H-4 y H-7, en 7.39 ppm se observó una señal múltiple que integra para tres protones H-5, H-6 y H-4', en 7.27 ppm una señal simple de los dos protones del grupo  $\text{NH}_2$ , finalmente en 6.89 ppm se observó una señal doble ( $J = 8.9$  Hz) que corresponde a H-3'.



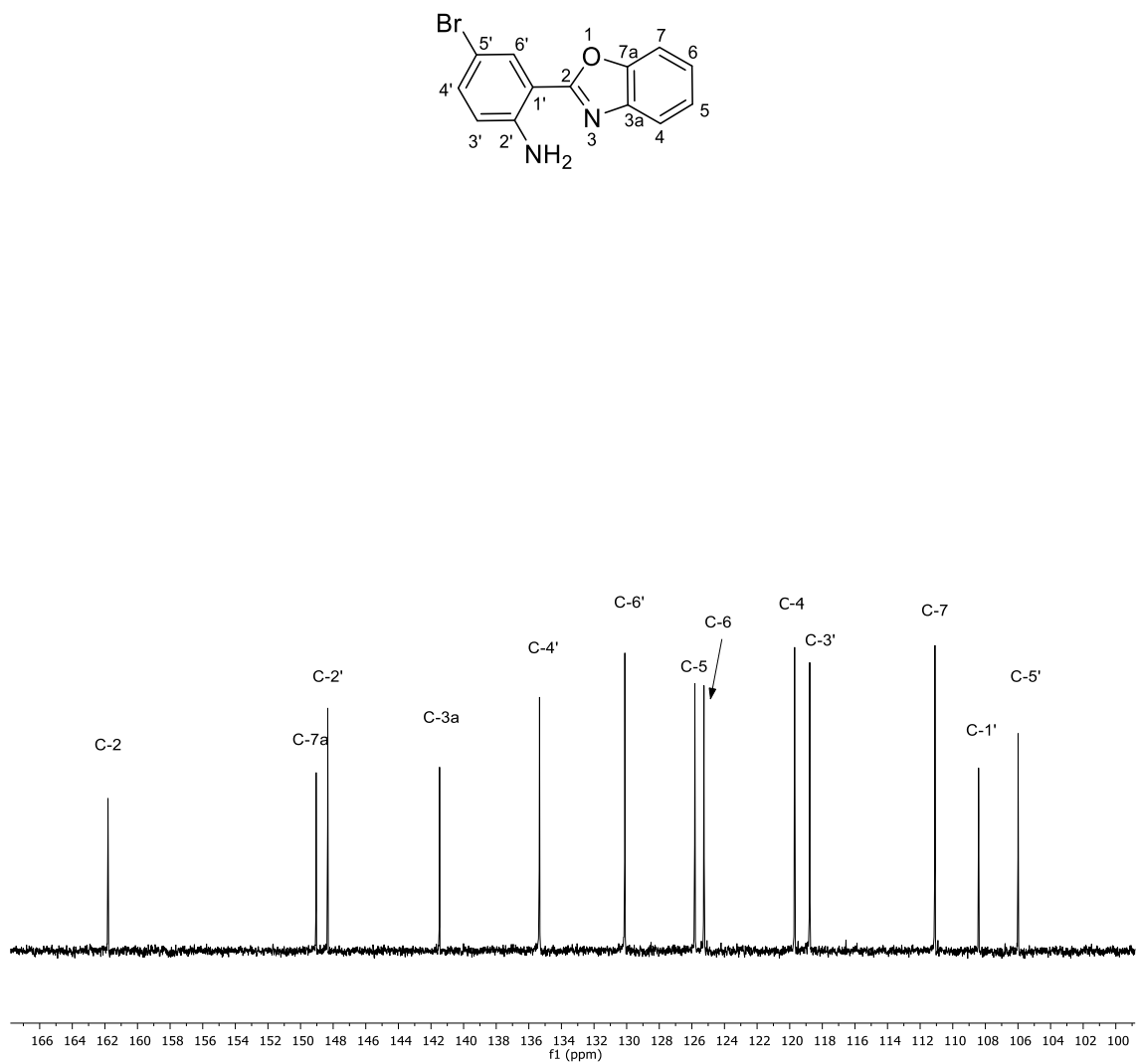
**Figura 22.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del compuesto **3e** en  $\text{DMSO}-d_6$ , a 25°C.

El espectro de correlación COSY (Figura 23) nos permitió ver la correlación a tres enlaces entre protones, teniendo así que H-6' correlaciona con la señal de H-4' ( $J = 2.2$  Hz), se observó asimismo la correlación de H-4' con H-3' ( $J = 8.9$  Hz), también se observa la correlación entre la señal de los protones H-4 y H-7 con la señal de los protones H-5 y H-6, se observó una correlación a cuatro enlaces entre H-3' y los protones del grupo  $\text{NH}_2$



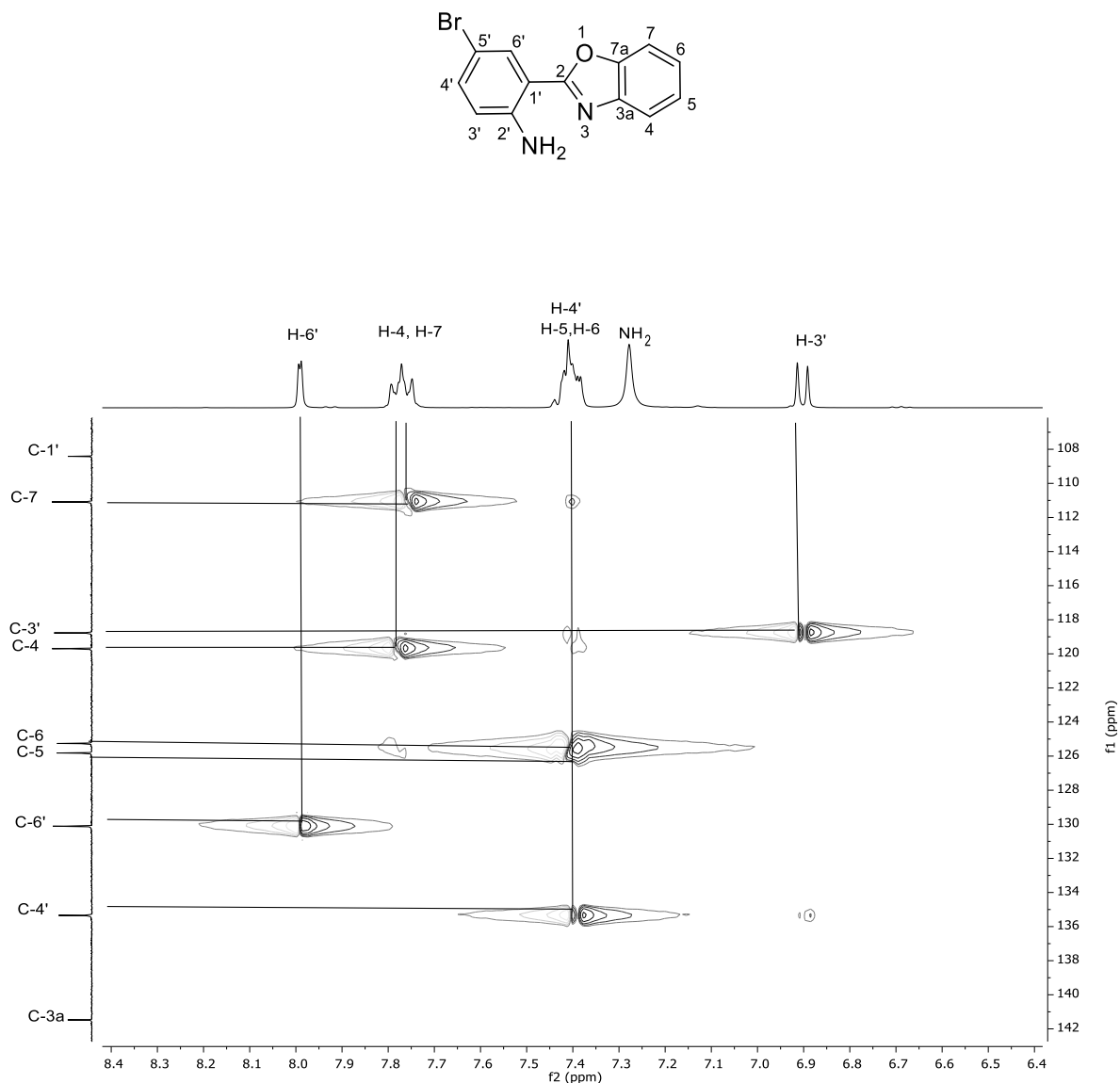
**Figura 23.** Espectro COSY del compuesto **3e** en  $\text{DMSO-d}_6$ , a 25°C.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (Figura 24) del compuesto **3e**, se observó una señal en 161.1 ppm la cual fue asignada a C-2, en 148.3 ppm a C-7a y en 147.6 ppm a C-2', también se observó una señal en 140.8 ppm la cual se asignó a C-3a, C-4' fue asignada en 134.6 ppm, C-6' en 129.4 ppm, C-5 en 125.1 ppm y C-6 en 124.5 ppm, la señal de 118.9 ppm fue asignada a C-4, la de 118.1 ppm a C-3', la de 110.4 ppm a C-7, en 107.7 ppm fue asignada C-1' y finalmente en 105.3 ppm fue asignada C-5'.



**Figura 24.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz) del compuesto **3e** en DMSO- $d_6$  a 25°C.

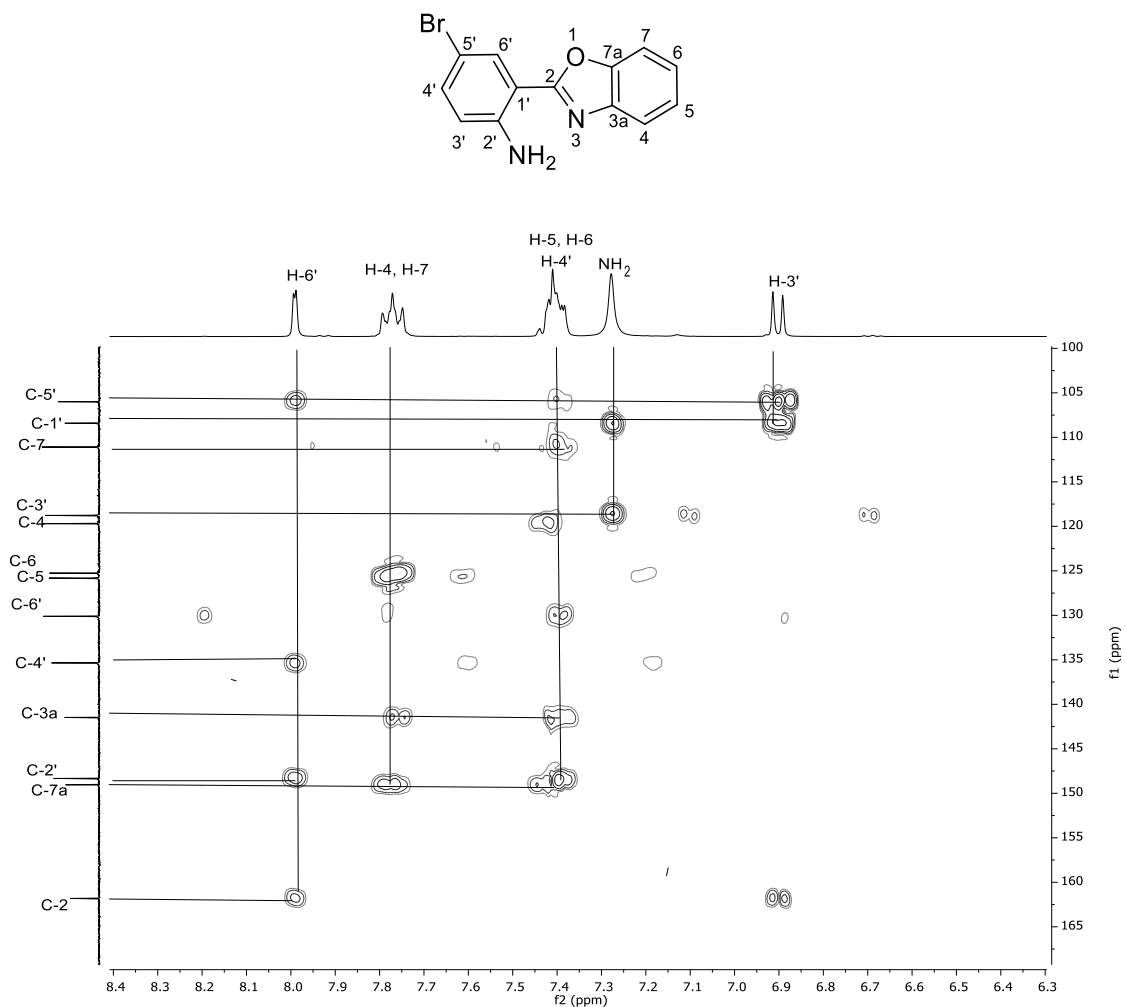
El espectro HSQC (Figura 25) nos permitió ver correlaciones entre protones y carbonos unidos directamente, teniendo que H-6' correlacionó con la señal en 129.4 ppm, la señal de H-4 y H-7 con las señales de 118.9 ppm y 110.4 ppm, la señal de H-4', H-5 y H-6 con las señales de 134.6 ppm, 125.1 ppm y 124.5 ppm, también la señal de H-3' mostró correlación con 118.1 ppm.



**Figura 25** Espectro HSQC del compuesto **3e** en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 25°C.



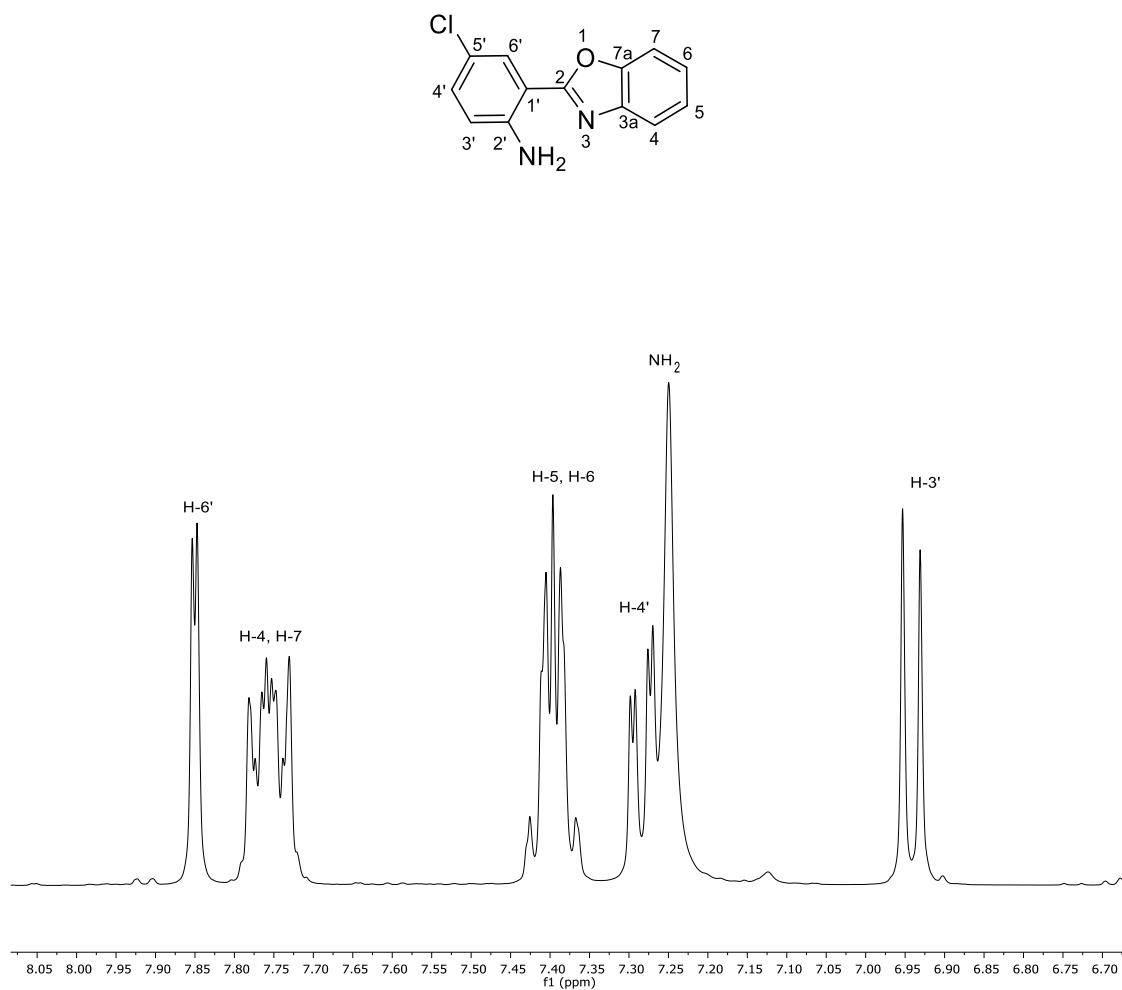
La asignación se llevó a cabo mediante la correlación de carbonos con protones a 2 o 3 enlaces, teniendo que C-5' en 105.3 correlaciona con las señales de protón H-6', H-4' y H-3', C-2' en 147.6 con la señal de H-6', C-1' en 107.7 mostró correlación con las señales de los protones NH<sub>2</sub> y H-3', C-2 en 161.1 muestra correlación con H-6', C-7a en 148.34 correlaciona con las señales H-4, H-7 y H-6, C-3a en 140.77 mostró correlación con las señales H-4, H-7 y H-5.



**Figura 26.** Espectro HMBC del compuesto **3e** en DMSO- $d_6$ , a 25°C.

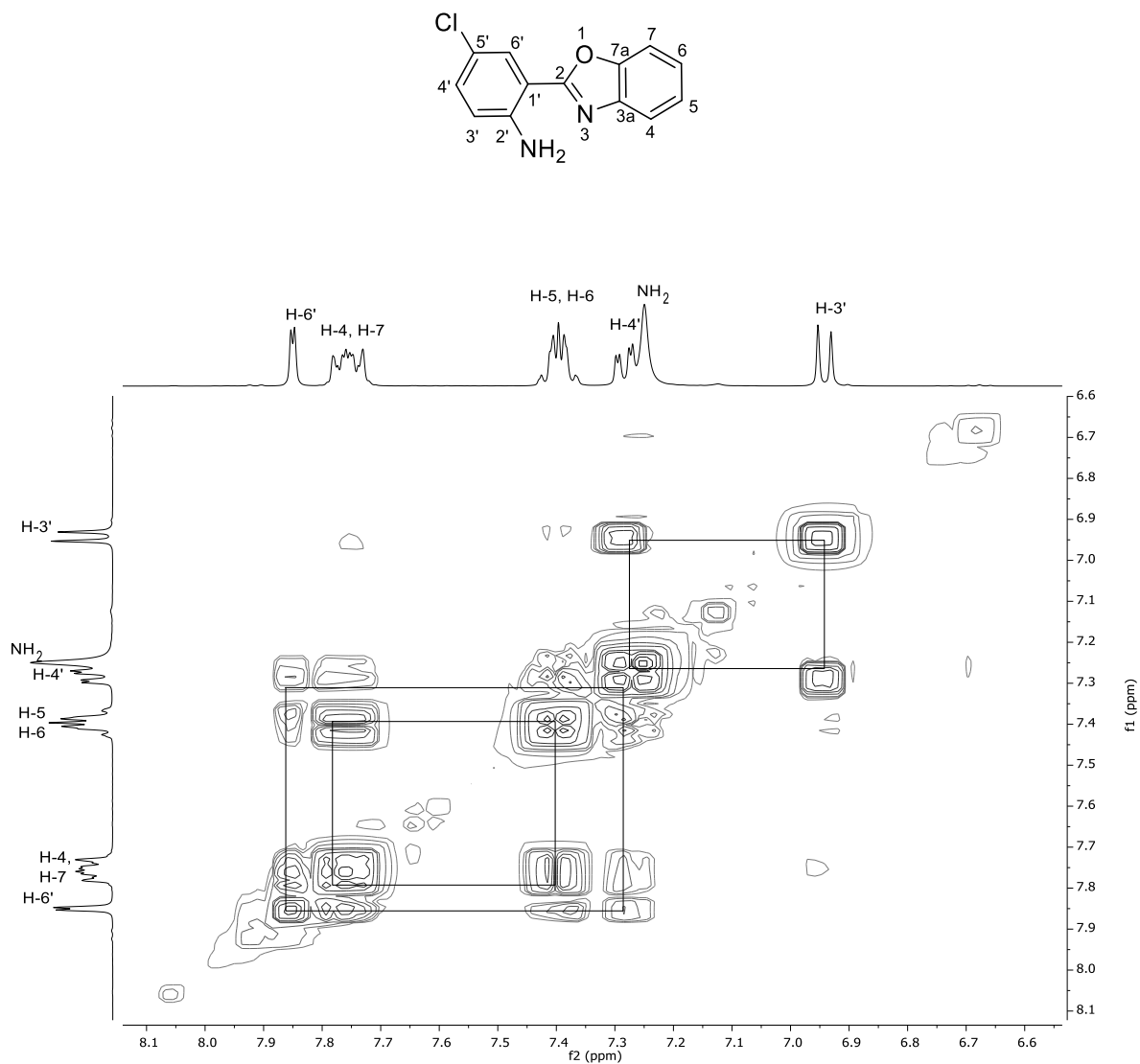
4.2.6. RMN de 2-(2'-amino-5'-clorofenil)benzoxazol (**3f**)

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 27) del compuesto **3f** se observó una señal doble en 7.85 ppm ( $J = 2.5$  Hz) la cual fue asignada H-6', la señal de 7.76 ppm se observó como una señal múltiple que integra para dos protones H-4, H-7, en 7.40 ppm también se observó una señal múltiple para los protones H-5 y H-6, en 7.28 ppm se observó una señal doble de dobles ( $J = 8.9$ , 2.5 Hz) correspondiente a H-4', en 7.25 ppm se observó una señal simple que integra para los dos protones del grupo  $\text{NH}_2$ , también se observó una señal doble en 6.94 ppm asignada a H-3' ( $J = 8.9$  Hz).



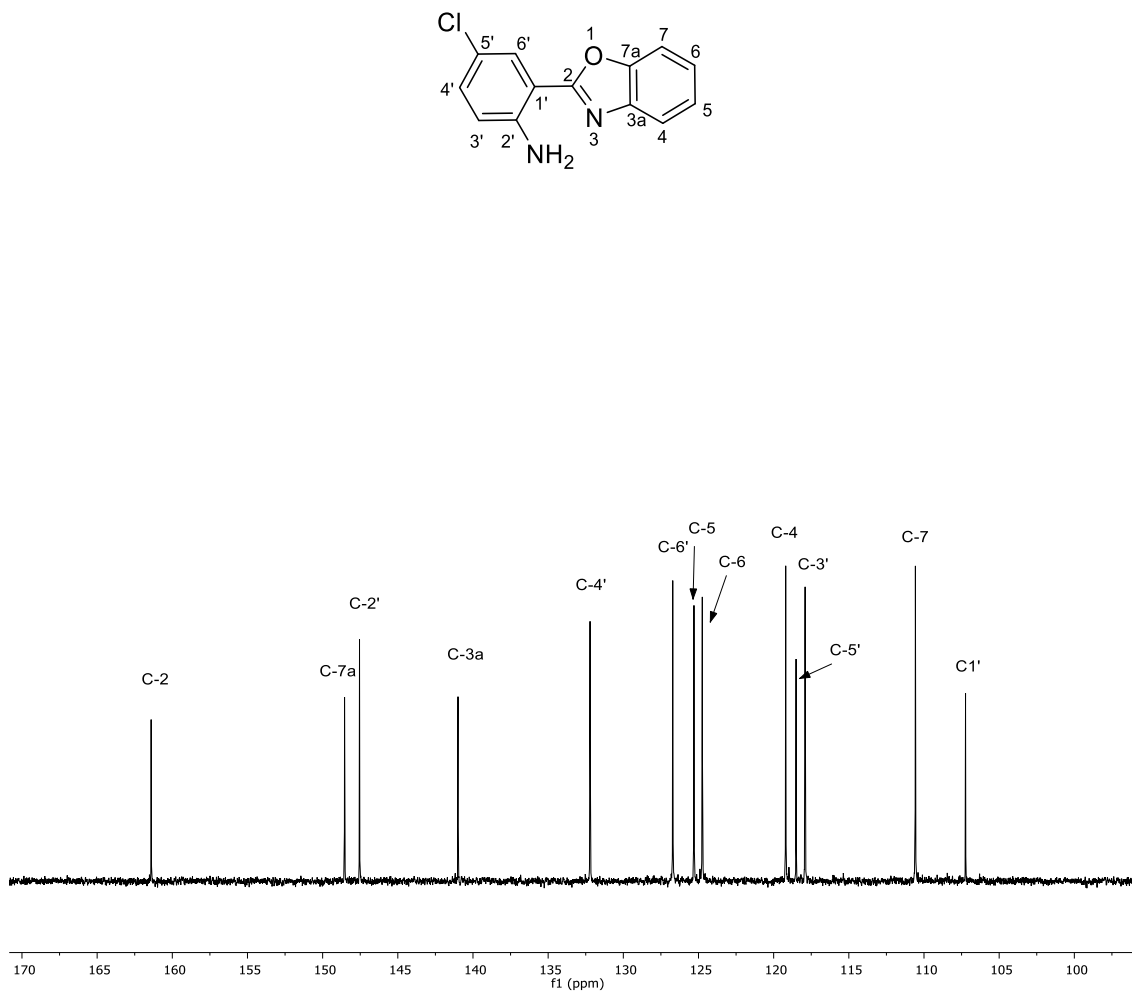
**Figura 27.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del compuesto **3f** en  $\text{DMSO}-d_6$ , a 25°C.

El espectro COSY (Figura 28) nos permitió ver interacciones entre protones a tres enlaces obteniendo la siguiente información: H-6' mostró correlación con H-4' y a su vez H-4' con H-3', la señal de los protones H-4 y H-7 mostraron correlación con la señal de H-5 y H-6.



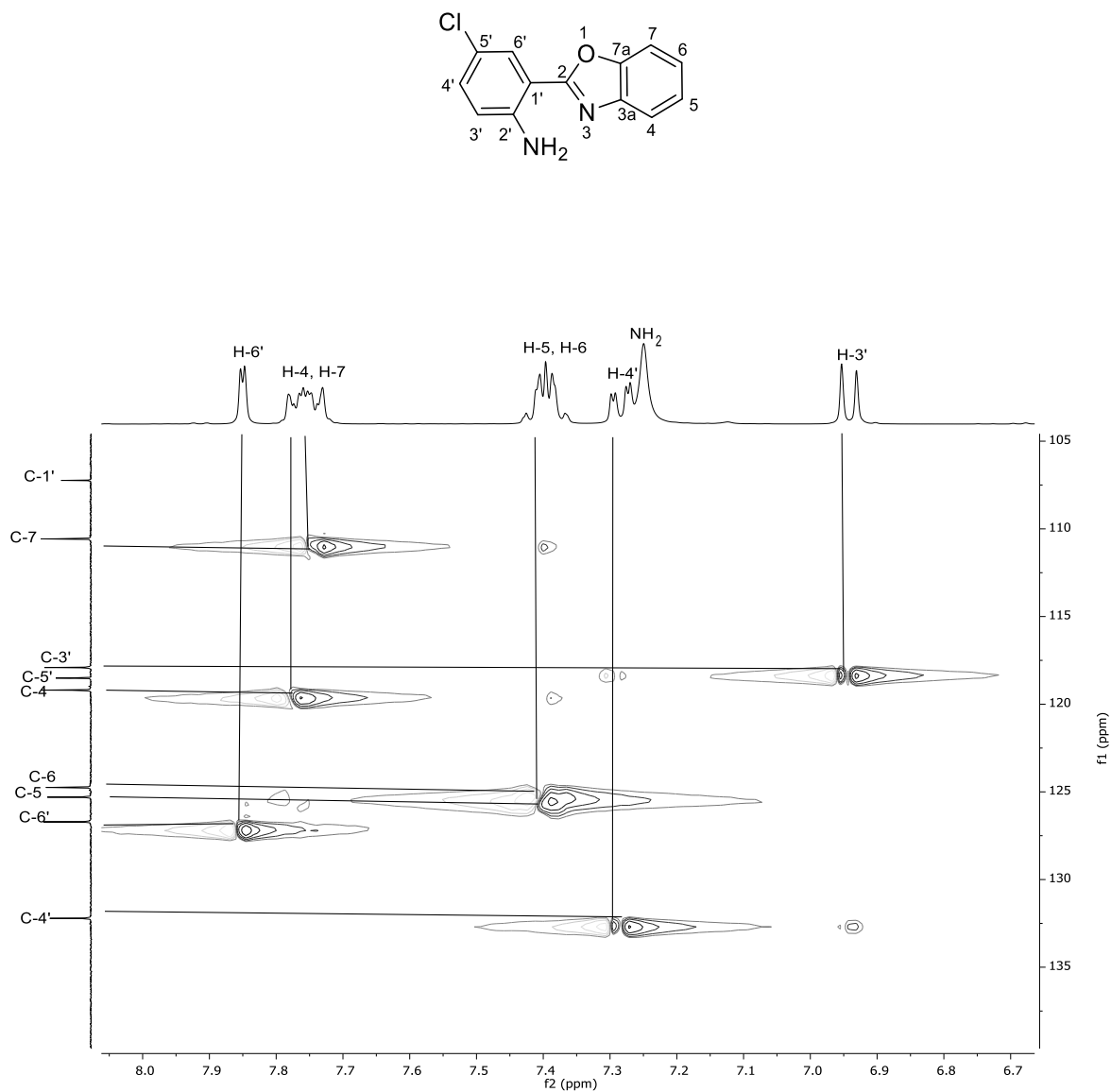
**Figura 28.** Espectro COSY del compuesto **3f** en DMSO- $d_6$ , a 25°C.

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (Figura 29) para el compuesto **3f** mostró una señal en 161.4 ppm la cual corresponde a C-2, la señal de 148.5 ppm fue asignada a 7a, la de 147.5 ppm a C-2', la de 141.0 ppm a C-3a, la de 132.2 ppm a C-4', la de 126.7 ppm a C-6' y la de 125.3 ppm a C-5, en 124.7 ppm asignamos la señal para C-6, en 119.2 ppm para C-4, en 118.5 ppm para C-5', en 117.91 ppm para C-3', en 110.6 ppm para C-7, y en 107.3 ppm para C-1'.



**Figura 29.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz) del compuesto **3f** en  $\text{DMSO}-d_6$  a 25°C.

El espectro HSQC (Figura 30) mostró la correlación de carbonos unidos a sus respectivos protones, partiendo del espectro de protón previamente observamos que las señales asignadas a H-6', H-4', H-3', H-5, H-6, H-4, H-7 correlacionan con los carbonos de las señales en 126.7, 132.2, 125.3, 117.9, 124.7, 119.2, 110.6 ppm respectivamente.



**Figura 30.** Espectro HSQC del compuesto **3f** en DMSO-*d*<sub>6</sub>, a 25°C

El espectro HMBC (Figura 31), nos ayudó a ver las correlaciones a dos y tres enlaces entre protones y carbonos, siendo principalmente utilizados para la asignación de carbonos cuaternarios.

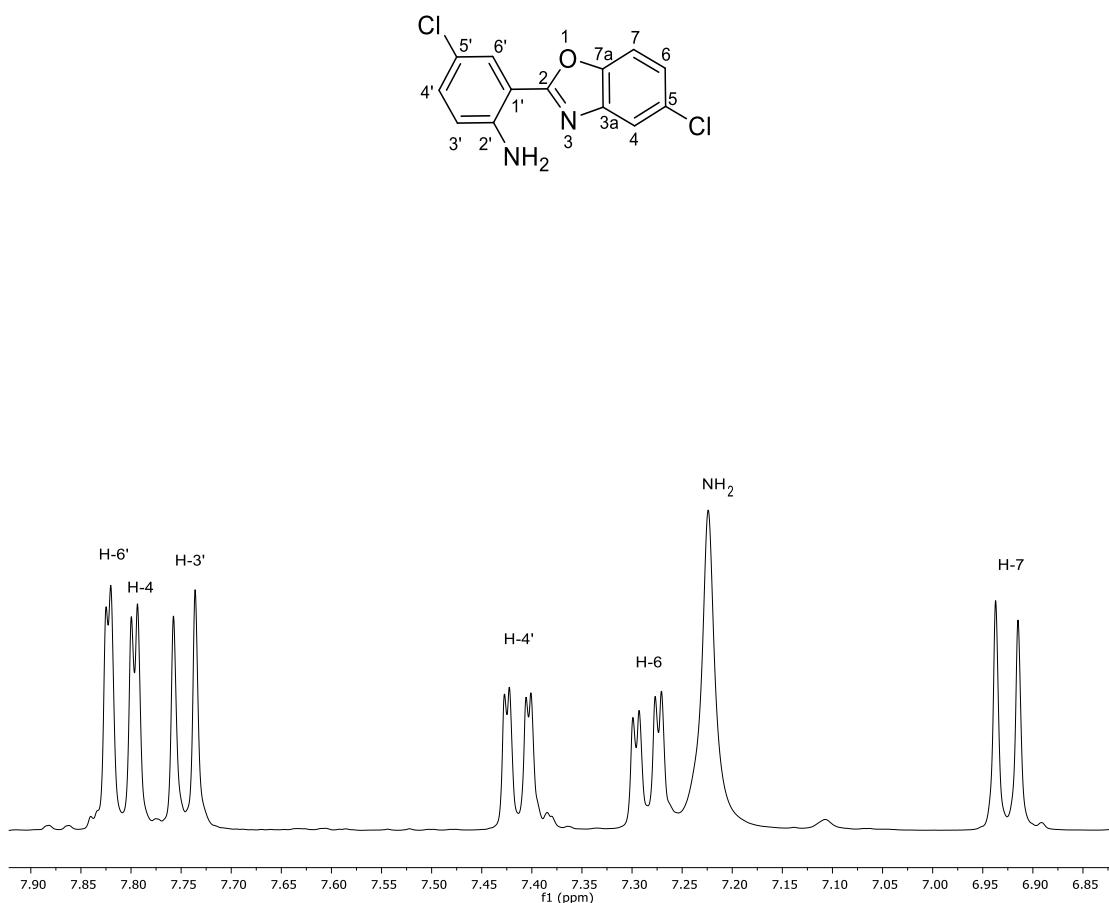
La señal correspondiente a C-5' correlacionó con las señales H-6', H-4' y H-3', C-2' correlacionó con H-4', C-2 con H-6', C-7a mostró correlación con H-4, H-7 y H-6, la señal de C-3a mostró acoplamiento con H-4, H-7 y H-5, C-1' mostró correlación con la señal de los protones NH<sub>2</sub> y H-3'.



**Figura 31.** Espectro HMBC del compuesto **3f** en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 25°C.

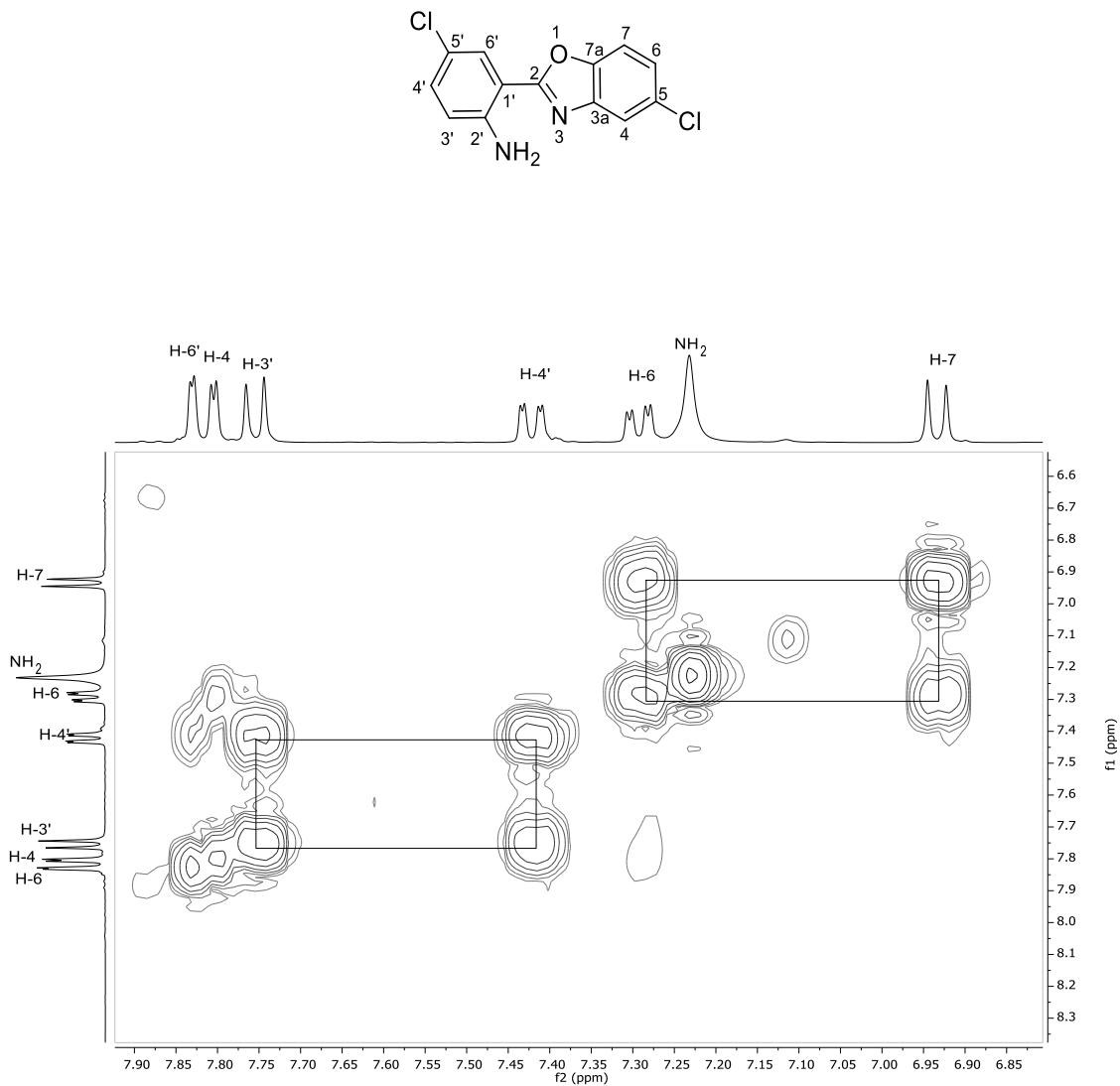
4.2.7. RMN de 2-(2'-amino-5'-clorofenil)-5-clorobenzoxazol (**3g**)

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 32) del compuesto **3g**, se observó una señal doble en 7.82 ppm ( $J = 1.8$  Hz), que integra para un protón y que fue asignado a H-6', en 7.80 ppm se observó una señal doble ( $J = 2.4$  Hz) correspondiente H-4, en 7.75 ppm se observó una señal doble con acoplamiento orto que corresponde a H-3' ( $J = 8.6$  Hz), en 7.41 ppm se observó una señal doble de dobles ( $J = 8.6, 1.8$  Hz) que fue asignada para H-4', en 7.28 ppm se observó una señal doble de dobles correspondiente a H-6 ( $J = 8.9, 2.4$  Hz), en 7.22 ppm se observó una señal intensa y ancha que corresponde a los protones del grupo  $\text{NH}_2$ , finalmente en 6.93 ppm se observó una señal doble ( $J = 8.9$  Hz) asignada a H-7.



**Figura 32** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del compuesto **3g** en  $\text{DMSO-d}_6$  a 25°C.

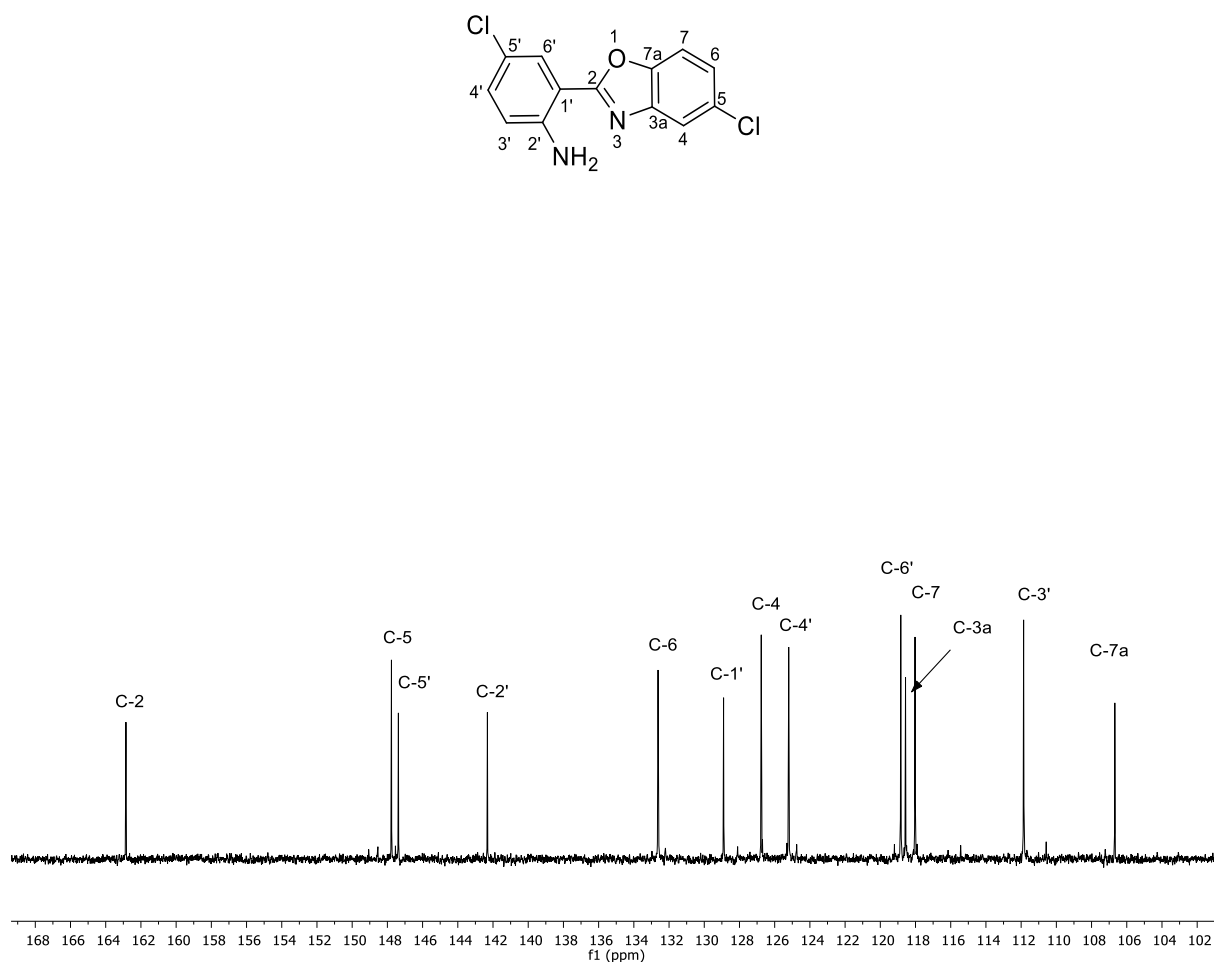
Para la asignación del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se utilizó un espectro de correlación COSY (Figura 33) en el que se observó que H-3' muestra un acoplamiento a tres enlaces con H-4', además se observó un acoplamiento entre H-6 y H-7.



**Figura 33.** Espectro COSY del compuesto **3g** en DMSO- $d_6$ , a 25°C.

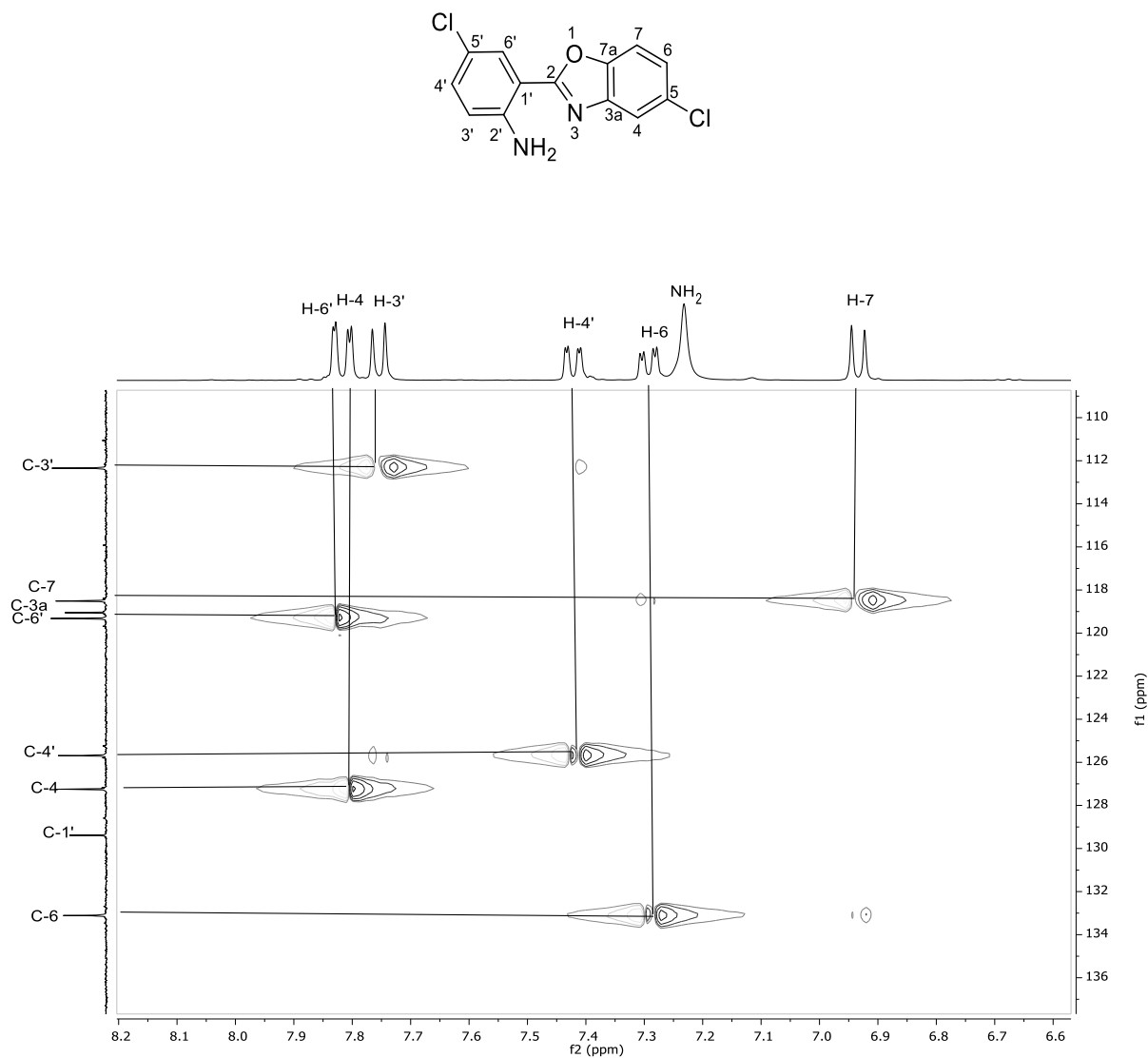


El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (Figura 34) mostró a C-2 como el carbono más desplazado en 162.8 ppm, en 147.8 ppm se observó C-5, mientras que la señal de 147.4 ppm correspondió a C-5', también se observó en 142.3 ppm la señal de C-2', en 132.6 ppm se asignó la señal para C-6, en 128.9 ppm se asignó la señal correspondiente a C-1', en 126.8 ppm la señal para C-4, en 125.2 ppm se observó la señal perteneciente a C-4', en 118.8 ppm se asignó la señal para C-6', en 118.6 ppm se mostró la señal de C-3a, la señal de C-7 se observó en 118.0 ppm, en 111.9 ppm se asignó la señal a C-3' y en 106.7 ppm se observó que corresponde a C-7a.



**Figura 34.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz) del compuesto **3g** en  $\text{DMSO}-d_6$ , a  $25^\circ\text{C}$ .

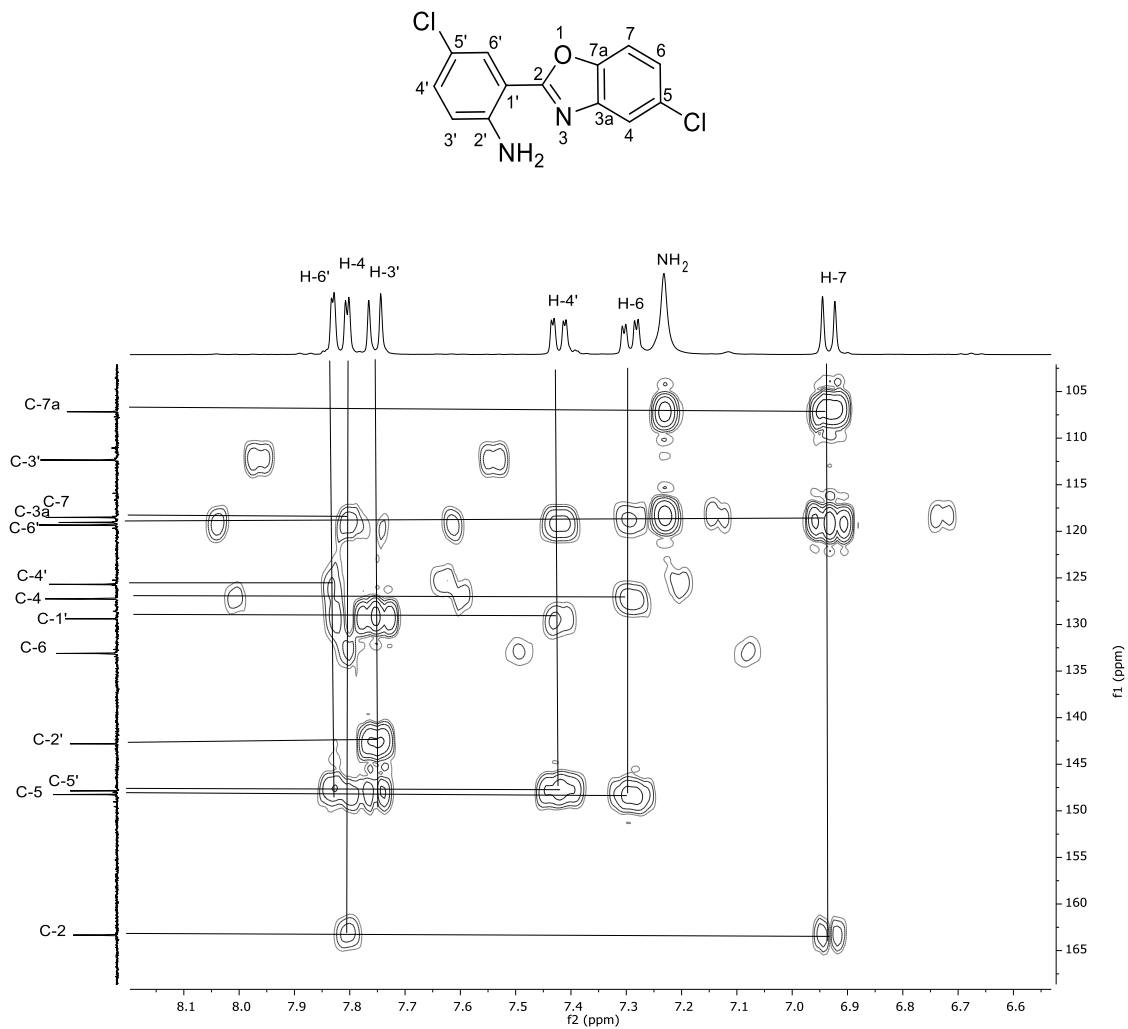
Con el espectro HSQC (Figura 35) fue posible asignar las señales de los carbonos protonados. De esta manera se observó que las señales de H-6', H-4', H-3', H-7, H-6, H-4 correlacionaron con las señales de carbono en 118.8 ppm, 125.2 ppm, 111.9 ppm, 118.0 ppm, 132.2 ppm y 126.8 ppm respectivamente.



**Figura 35.** Espectro HSQC del compuesto **3g** en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 25°C.

Con el espectro HMBC (Figura 36) se asignaron los carbonos cuaternarios mediante acoplamientos a 2, 3 y 4 enlaces carbono protón.

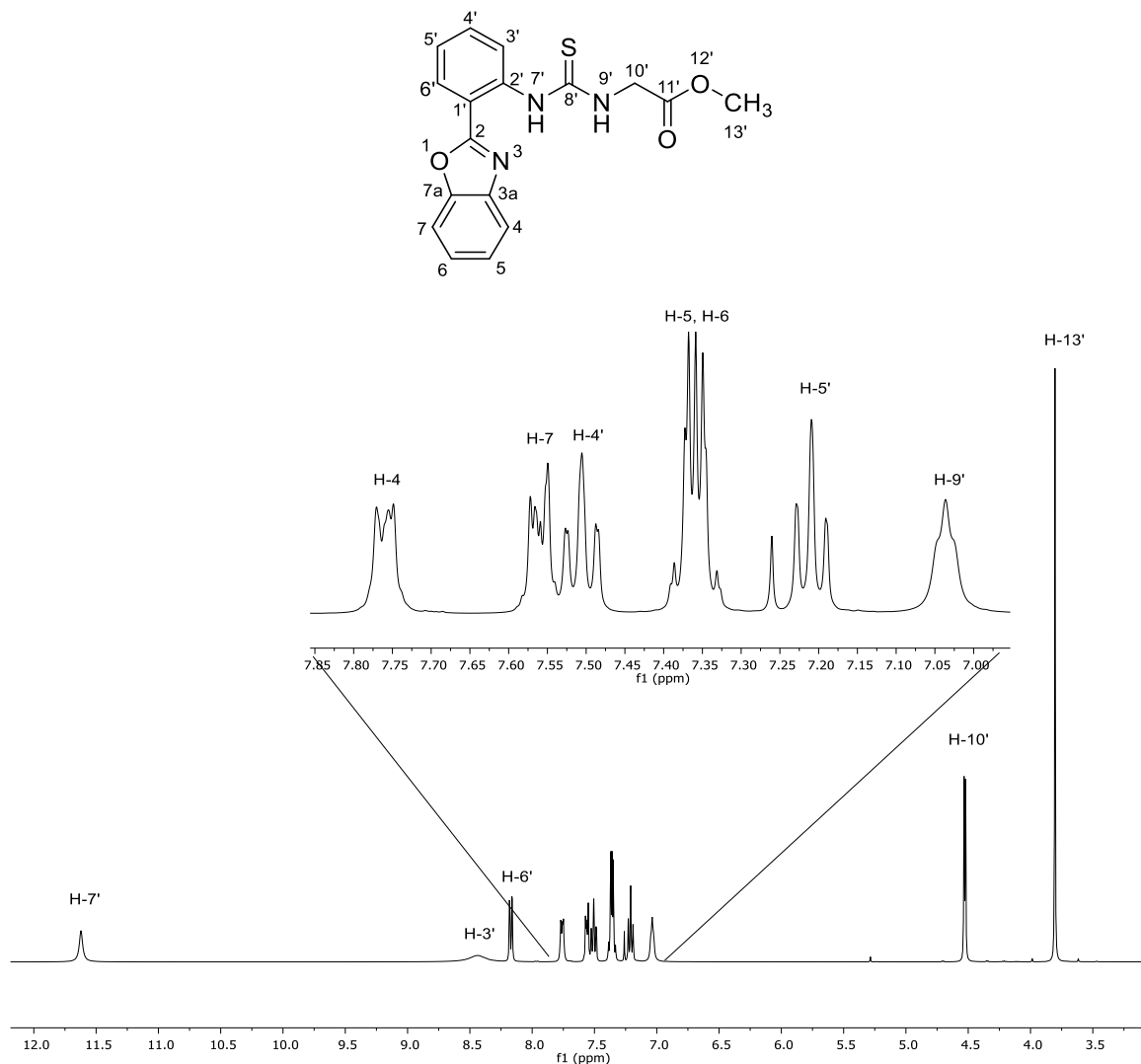
De esta forma C-2 mostró correlación a cuatro enlaces con H-4 y H-7, C-5 mostró acoplamiento con H-6 mientras que C-5' mostró correlación con H-4' y H-6', C-2' mostró correlación con H-3', C-1' se correlacionó a cuatro enlaces con H-4', C-3a mostró correlación con H-4, H-7 y H-6, C-7a correlacionó con H-7.



**Figura 36.** Espectro HMBC del compuesto **3g** en DMSO- $d_6$  a 25°C.

#### 4.2.8. RMN de ((2-benzoxazol-2-il)fenil)carbamotioilglicinato de metilo (**5**)

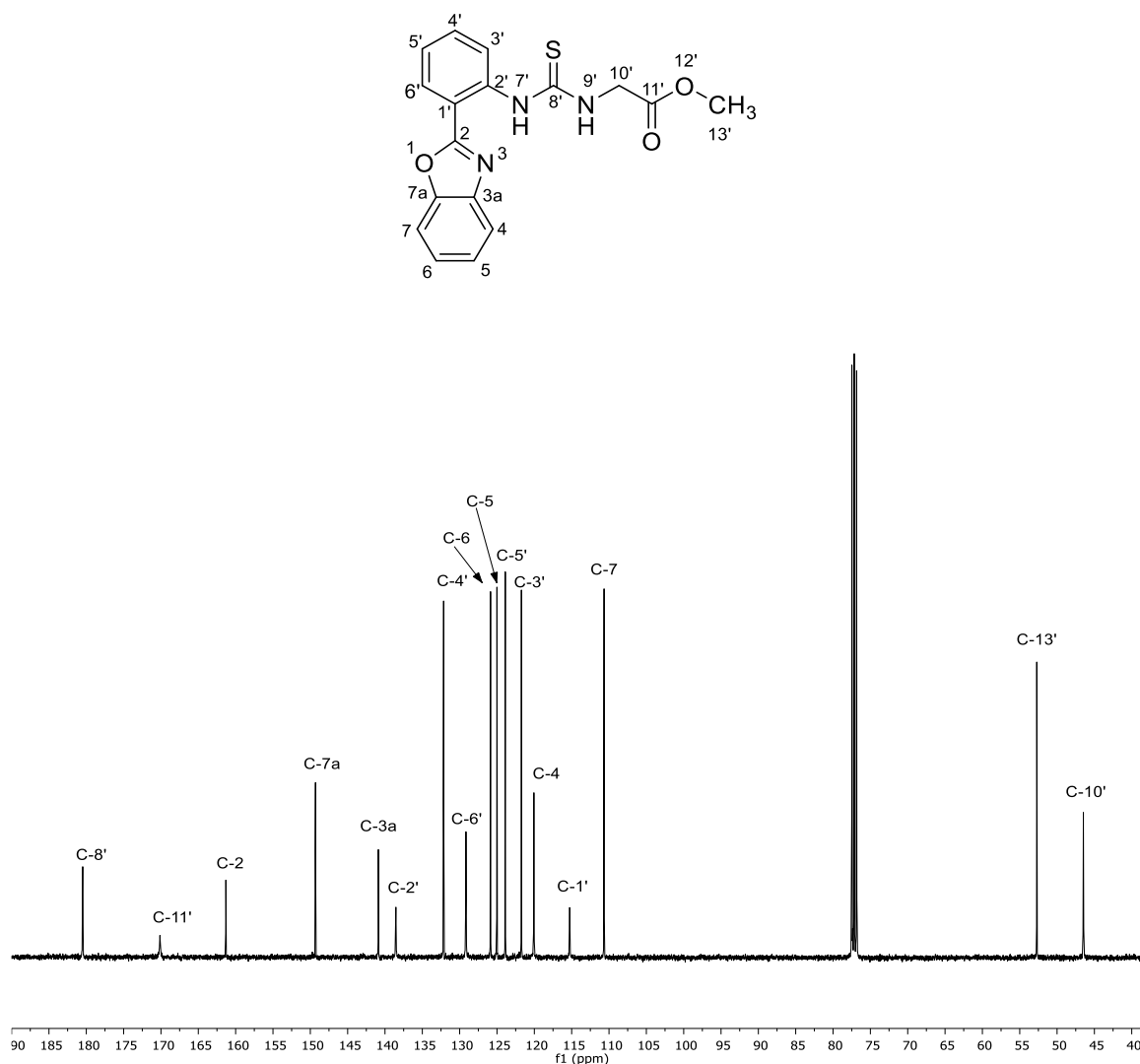
El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 37) mostró una señal simple ancha en 11.62 ppm la cual fue asignada a H-7' (NH), en 8.44 ppm se observó una señal simple ancha que se asignó a H-3', en 8.17 ppm se encuentra la señal de H-6' observándose como un doble de dobles ( $J = 7.9, 1.4$  Hz), la señal en 7.76 ppm se observó como una señal múltiple la cual integra para un protón H-4, en 7.56 ppm se observó una señal múltiple que se asignó a H-7, en 7.51 ppm se observó una señal doble de doble de dobles ( $J = 8.6, 7.4, 1.6$ ) la cual se asignó a H-4', en 7.37 ppm se observó una señal múltiple que integra para 2 protones asignada a H-5 y H-6, en 7.21 ppm se observó una señal doble de dobles ( $J = 7.9, 7.4$  Hz) asignada a H-5', en 7.04 ppm se observó una señal triple ( $J = 4.8$  Hz) para H-9' (NH), a frecuencias bajas se encontró H-10', en 4.53 ppm como una señal doble ( $J = 4.8$  Hz), en 3.80 ppm se observó una señal simple que integra para 3 protones y corresponde a H-13'.



**Figura 37.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) del compuesto **5** en  $\text{CDCl}_3$ , a  $25^\circ\text{C}$ .

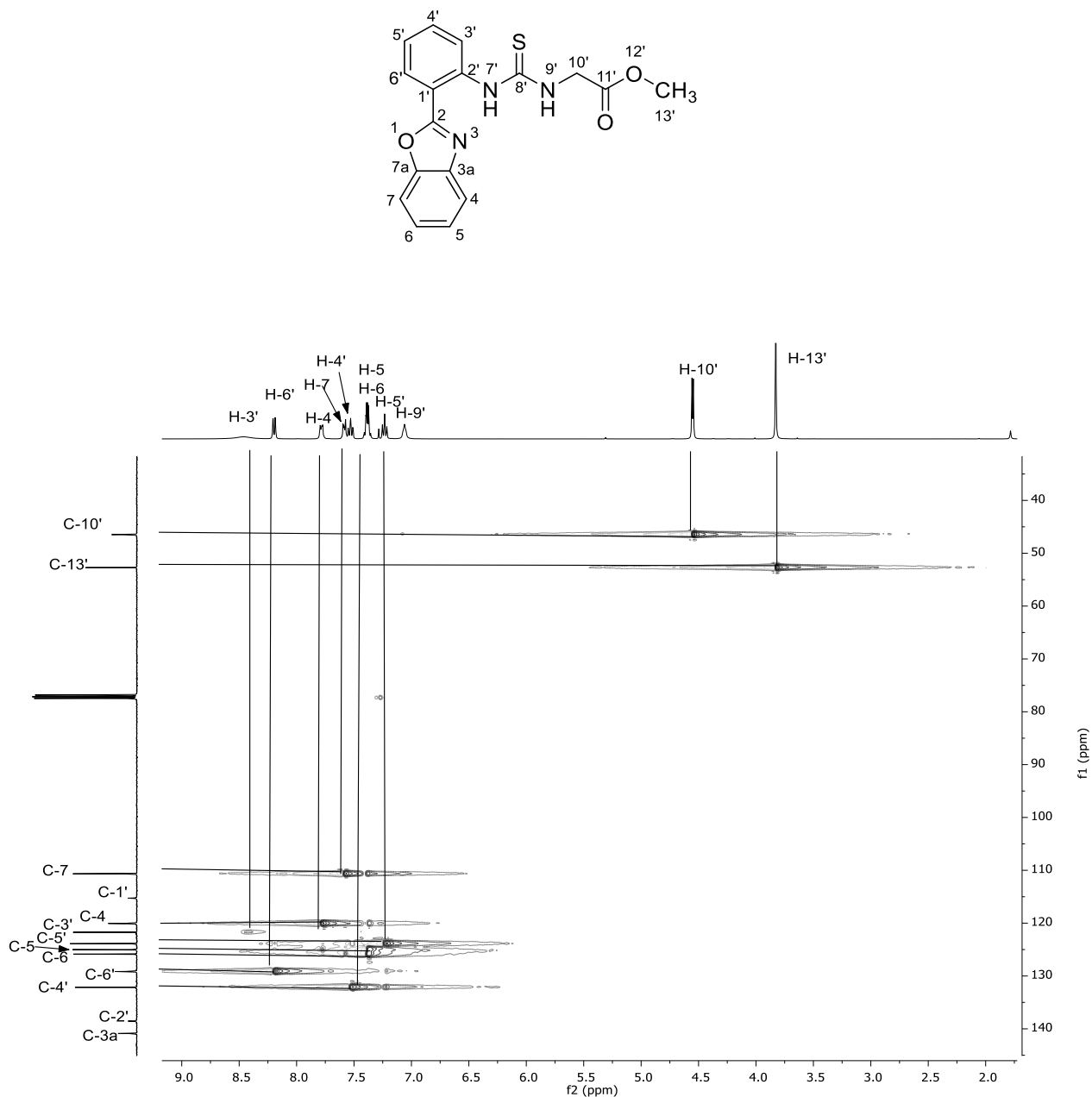


El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (Figura 39) mostró a frecuencias altas a C-8' en 180.5 ppm, el desplazamiento de C-8' se debe a la unión C=S, en 170.1 ppm se observó la señal para C-11' quien es un carbono de éster, se observó la señal correspondiente a C-2 en 161.3 ppm, la señal de 149.3 ppm corresponde a C-7a, en 140.9 ppm se observó la señal de C-3a, en 138.5 ppm se observó la señal de C-2', en 132.1 ppm se mostró la señal correspondiente a C-4', la señal de 129.16 ppm fue asignada a C-6', mientras que la señal de 125.9 ppm se asignó a C-6, en 125.0 ppm se observó una señal correspondiente a C-5, en 123.9 ppm se observó la señal de C-5', también se mostró una señal en 121.7 ppm que pertenece a C-3', en 120.1 ppm se encontró la señal de C-4, para C-1' se observó la señal en 115.3 ppm, en 110.7 ppm se asignó la señal a C-7, a frecuencias bajas se encontraron las señales para C-13' y C-10' en 52.7 ppm y 46.5 ppm correspondientemente.



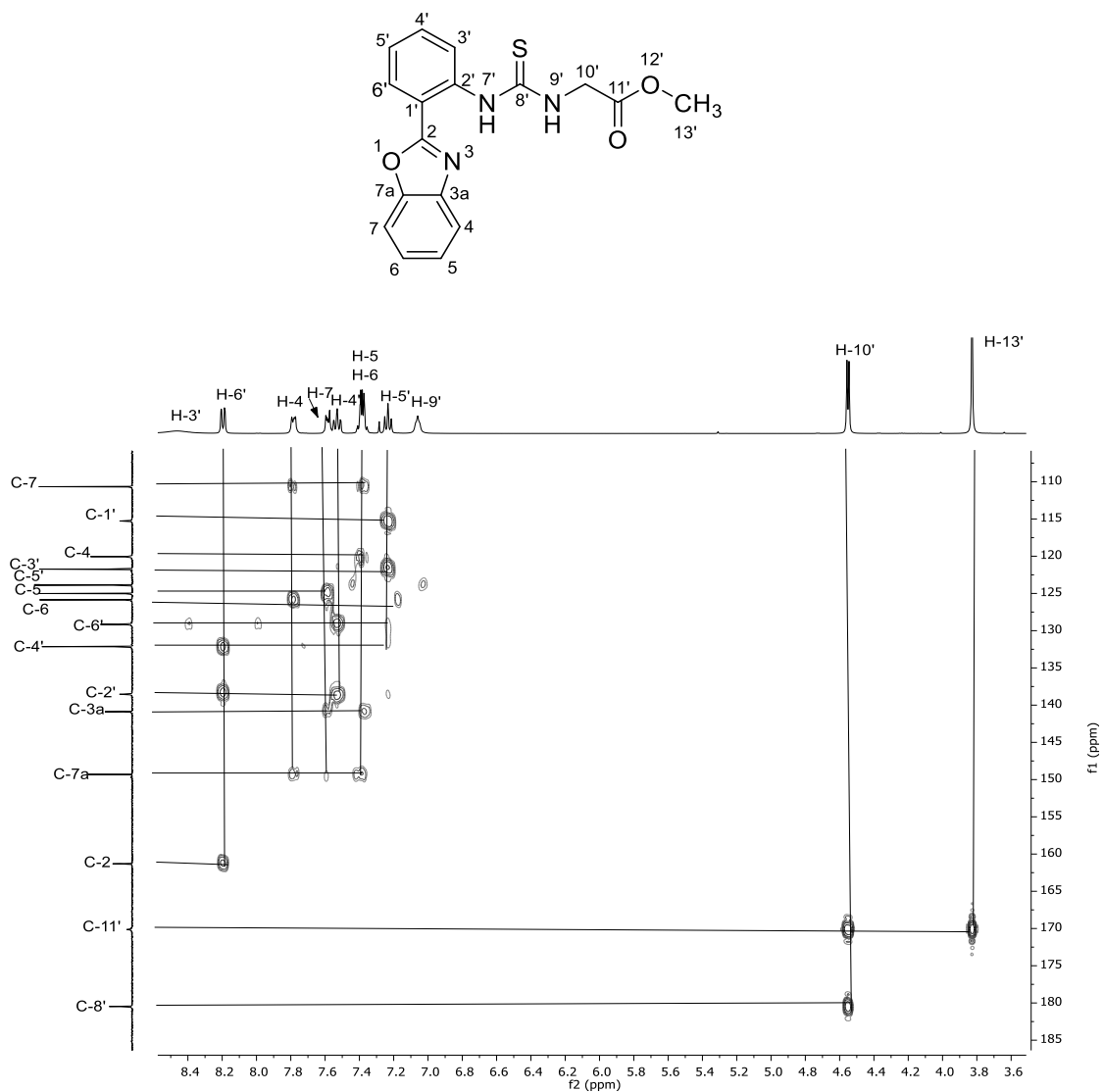
**Figura 39.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz) del compuesto **5** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .

El espectro HSQC (Figura 40) nos permitió asignar los carbonos protonados, observando que las señales de los protones H-3', H-6', H-4, H-7, H-4', H-5, H-6, H-5', H-10', H-13' correlacionaron con las señales de carbono en 121.7 ppm, 129.2 ppm, 120.1 ppm, 110.7 ppm, 132.1 ppm, 125.0 ppm, 125.9 ppm, 123.9 ppm y 46.5 ppm, 52.7 ppm respectivamente.



**Figura 40.** Espectro HSQC del compuesto **5** en CDCl<sub>3</sub> a 25°C.

El espectro HMBC (Figura 41) nos permitió correlacionar carbonos con protones a 3 y 4 enlaces, este espectro se utilizó principalmente para la asignación de carbonos cuaternarios, Así, C-7a correlacionó con H-4 y H-6, C-3a correlacionó con H-7 y H-5, C-2 mostró correlación con H-6', mientras que C-1' mostró correlación con H-5', C-2' se correlacionó a tres enlaces con H-6' y H-4', C-8' correlacionó con H-10', mientras que C-11' correlacionó con H-10' y H-13'



**Figura 41** Espectro HMBC del compuesto **5** en  $\text{CDCl}_3$  a  $25^\circ\text{C}$ .



### 4.3. Predicción de actividad biológica de los compuestos sintetizados.

La predicción de la actividad biológica de los compuestos **3a-3g** se llevó a cabo utilizando el sitio web Way2Drug, dentro del cual utilizamos el software PASS,<sup>32</sup> este software proporciona la predicción de los espectros de actividad de sustancias, utilizando una base de datos de compuestos activos similares a nuestro compuesto de interés.

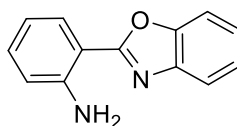
Con los antecedentes de actividad biológica que poseen los benzoxazoles nos centramos en la probabilidad de actividad sobre células tumorales, el programa nos proporcionó un valor de probabilidad de actividad y un valor de inactividad sobre una línea celular, llevándose a cabo la predicción en células tumorales y células normales.

Los compuestos **3a-3g** presentaron actividad sobre la línea celular MCF-7 correspondiente a las células de cáncer de mama, con valores de actividad mayores a 0.5, dependiendo de la estructura también pueden ser utilizados para Cáncer de vejiga urotelial (5637), oligodendroglioma (Hs683) y cáncer de páncreas (YAPC).

La ventaja que presentaron los 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles es la selectividad sobre las células cancerígenas ya que la probabilidad de actividad sobre células normales es bajo.

Para la tiourea **5** los resultados de probabilidad de actividad fueron de 0.326 para células leucémicas (C8166) y 0.331 para glioblastoma (T98G).

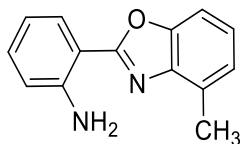
Con base en estos resultados se hace interesante evaluar la actividad citotóxica de los 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles frente a la línea celular MCF7 de cáncer de mama.



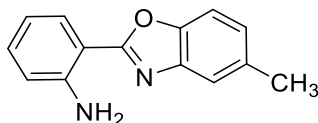
**3a**

**Tabla 3.** Predicción de actividad antitumoral del compuesto **3a**

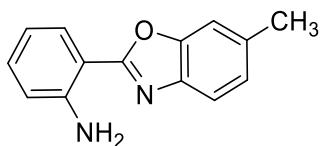
<b>Células tumorales</b>				
<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	<i>Línea celular</i>	<i>Nombre de la línea celular</i>	<i>Tejido /Órgano</i>
0.603	0.032	MCF7	Carcinoma de mama	Seno
0.448	0.085	Hs683	Oligodendroglioma	cerebro
<b>Células normales</b>				
<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	<i>Línea celular</i>	<i>Nombre de la línea celular</i>	<i>Tejido /Órgano</i>
0.143	0.099	IMR-90	Fibroblasto de pulmón embrionario	Pulmón
0.127	0.010	CRL-7065	Fibroblasto	Piel

**3b****Tabla 4.** Predicción de actividad antitumoral del compuesto **3b**

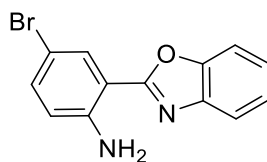
<b>Células tumorales</b>				
<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	<i>Línea celular</i>	<i>Nombre de la línea celular</i>	<i>Tejido /Órgano</i>
0.512	0.049	MCF7	Carcinoma de mama	Seno
0.399	0.004	5637	Carcinoma de vejiga urotelial	Tracto urinario
<b>Células normales</b>				
<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	<i>Línea celular</i>	<i>Nombre de la línea celular</i>	<i>Tejido /Órgano</i>
0.090	0.016	WIL2-NS	Célula linfoblastoide	Hematopoyética tejido linfoide
0.090	0.060	CRL-7065	Fibroblasto	Piel

**3c****Tabla 5.** Predicción de actividad antitumoral del compuesto **3c**

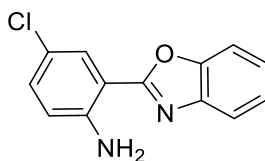
<b>Células tumorales</b>				
<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	<i>Línea celular</i>	<i>Nombre de la línea celular</i>	<i>Tejido /Órgano</i>
0.510	0.050	MCF7	Carcinoma de mama	Seno
0.407	0.086	YAPC	Carcinoma de páncreas	Páncreas
<b>Células normales</b>				
<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	<i>Línea celular</i>	<i>Nombre de la línea celular</i>	<i>Tejido /Órgano</i>
0.118	0.014	CRL-7065	Fibroblasto	Piel
0.093	0.013	WIL2-NS	Célula linfoblastoide	Hematopoyética tejido linfoide

**3d****Tabla 6.** Predicción de actividad antitumoral del compuesto **3d**

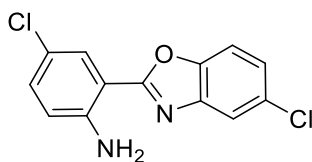
<b>Células tumorales</b>				
<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	Línea celular	Nombre de la línea celular	Tejido /Órgano
0.522	0.047	MCF7	Carcinoma de mama	Seno
0.380	0.005	5637	Carcinoma de vejiga urotelial	Tracto urinario
<b>Células normales</b>				
<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	Línea celular	Nombre de la línea celular	Tejido /Órgano
0.170	0.128	HEK293	Fibroblasto de riñón embrionario	Riñón
0.115	0.017	CRL-7065	Fibroblasto	Piel

**3e****Tabla 7.** Predicción de actividad antitumoral del compuesto **3e**

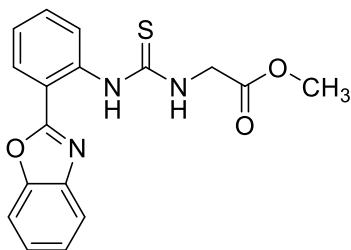
<b>Células tumorales</b>				
<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	Línea celular	Nombre de la línea celular	Tejido /Órgano
0.630	0.028	MCF7	Carcinoma de mama	Seno
0.348	0.012	5637	Carcinoma de vejiga urotelial	Tracto urinario
<b>Células normales</b>				
<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	Línea celular	Nombre de la línea celular	Tejido /Órgano
0.283	0.065	HEK293	Fibroblasto de riñón embrionario	Riñón
0.131	0.009	CRL-7065	Fibroblasto	Piel

**3f****Tabla 8.** Predicción de actividad antitumoral del compuesto **3f**

<b>Células tumorales</b>				
<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	<i>Línea celular</i>	<i>Nombre de la línea celular</i>	<i>Tejido /Órgano</i>
0.503	0.051	MCF7	Carcinoma de mama	Seno
0.491	0.062	Hs683	Oligodendroglioma	Cerebro
<b>Células normales</b>				
<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	<i>Línea celular</i>	<i>Nombre de la línea celular</i>	<i>Tejido /Órgano</i>
0.238	0.083	HEK293	Fibroblasto de riñón embrionario	Riñón
0.117	0.015	CRL-7065	Fibroblasto	Piel

**3g****Tabla 9.** Predicción de actividad antitumoral del compuesto **3g**

<b>Células tumorales</b>				
<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	<i>Línea celular</i>	<i>Nombre de la línea celular</i>	<i>Tejido /Órgano</i>
0.497	0.060	Hs683	Oligodendroglioma	Cerebro
0.492	0.054	MCF7	Carcinoma de mama	Seno
<b>Células normales</b>				
<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	<i>Línea celular</i>	<i>Nombre de la línea celular</i>	<i>Tejido /Órgano</i>
0,192	0.107	HEK293	Fibroblasto de riñón embrionario	Riñón
0.112	0.020	CRL-7065	Fibroblasto	Piel



5

**Tabla 10.** Predicción de actividad antitumoral del compuesto **5**

<b>Células tumorales</b>				
<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	<i>Línea celular</i>	<i>Nombre de la línea celular</i>	<i>Tejido /Órgano</i>
0.326	0.029	C8166	Células leucémicas	Sangre
0.331	0.056	T98G	Glioblastoma	Cerebro
<b>Células normales</b>				
<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	<i>Línea celular</i>	<i>Nombre de la línea celular</i>	<i>Tejido /Órgano</i>
0.178	0.121	HEK293	Fibroblasto embrionario de riñón	Riñón
0.096	0.044	WI-38	Fibroblasto embrionario de pulmón	Pulmón

## 5. CONCLUSIONES

- Se desarrolló un método general para la síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles a partir de anhídrido isatoico y 2-aminofenoles sustituidos en presencia de  $\text{ZnCl}_2$  como catalizador.
- Se aprovechó el potencial del anhídrido isatoico para la preparación de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles, observando que los rendimientos disminuyen cuando se tienen grupos electroattractores tanto en el anhídrido isatoico como en el 2-aminofenol.
- Se propuso un mecanismo de reacción para la formación de los 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles en donde el intermediario cetimina (**A**) es el responsable de la alta reactividad que presenta el anhídrido isatoico.
- Se caracterizaron todos los compuestos sintetizados de acuerdo a su aspecto, color, punto de fusión, espectroscopia vibracional y por estudios de resonancia magnética nuclear en una y dos dimensiones.
- Se llevó a cabo la evaluación de la actividad antitumoral *in sílico* de los compuestos sintetizados, mostrando que los 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles presentan actividad frente a la línea celular de cáncer de mama, por lo que se sugiere evaluar dichos compuestos *in vitro*.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1. Generalidades

Todo el material de vidrio y las cánulas fueron previamente secados en la estufa a 98°C.

Los reactivos utilizados fueron marca Sigma-Aldrich, grado analítico o ACS, los disolventes se destilaron previamente mediante el método convencional.

Los compuestos fueron purificados mediante cromatografía en columna, utilizando sílica gel Fluka de tamaño de partícula 0.04-0.063 mm (230-400 Mesh ASTM), así como para la cromatografía en capa fina se utilizaron cromatoplasas de sílica gel con un espesor de capa de 0.2 mm y se revelaron con una lámpara UV.

Los compuestos fueron caracterizados mediante RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , y espectros de dos espectros COSY, HSQC y HMBC, dichos espectros fueron obtenidos mediante un equipo Bruker de 400 MHz y en un equipo Varian VNMR de 400 MHz, se utilizó  $\text{CDCl}_3$  y  $\text{DMSO}-d_6$  dependiendo de la solubilidad del compuesto.

Los puntos de fusión fueron determinados con un equipo Büchi melting point B-450 digital usando tubos capilares, los datos no se reportan corregidos

## 6.2. Síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazoles

### Método general

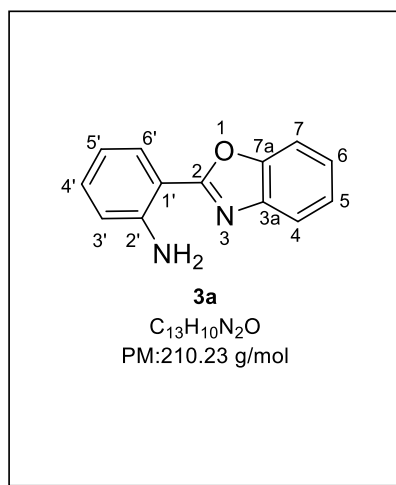
En un matraz balón de 50 mL se colocó bajo atmósfera de nitrógeno 1 mmol. de anhídrido isatoico y 10 mL de xileno, la mezcla de reacción se agito durante 10 min, posteriormente se añadió 1.2 mmol del aminofenol correspondiente y 0.3 mL de una solución de  $\text{ZnCl}_2$  en éter 0.1M (0.03 mmol), la reacción se calentó a reflujo durante 20 h.

Después de este tiempo, el disolvente se evaporó a sequedad utilizando la línea de vacío, posteriormente se disolvió con la cantidad necesaria de AcOEt, el compuesto se extrajo con 2 porciones de 25 mL de solución de NaCl al 10% y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro.

El compuesto se purifico mediante cromatografía en columna, y se eluyó con hexano-AcOEt (9:1), se recolectaron fracciones de 20 mL que posteriormente fueron cromatografiada mediante TLC para determinar en qué fracciones se encontraba el compuesto puro, las fracciones se unieron y se evaporaron.



### 6.2.1. Síntesis de 2-(2'-aminofenil) benzoxazol (**3a**)



Seguindo la metodología general se colocaron 542 mg (3.3 mmol) de anhídrido isatoico (**1a**) y 412 mg (3.8 mmol) del o-aminofenol (**2a**), se obtuvieron 391 mg del compuesto con un rendimiento de reacción de 56%, el compuesto (**3a**) es un sólido blanco, cuyo punto de fusión es 109-110 °C.

**RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :**

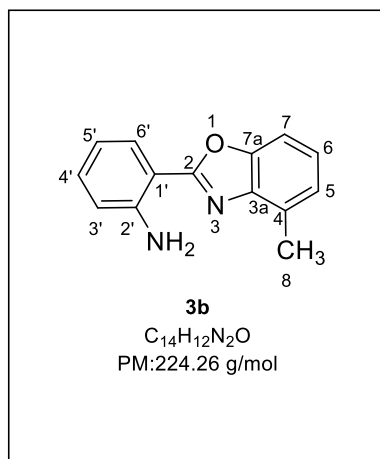
8.11 (dd,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, 1H, H-6'), 7.76 (m, 1H, H-4), 7.60 (m, 1H, H-7), 7.36 (m, 2H, H-6, H-5), 7.30 (ddd,  $J = 8.2, 7.3, 1.4$  Hz, 1H, H-4'), 6.83 (dd,  $J = 8.1, 1.1$  Hz 1H, H-3'), 6.83 (ddd,  $J = 8.1, 7.3, 1.1$  Hz, 1H, H-5'), 6.21 (s, 2H,  $NH_2$ ).

**RMN de  $^{13}C\{^1H\}$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :**

163.2 (C-2), 149.3 (C-7a), 147.9 (C-2'), 141.9 (C-3a), 132.5 (C-4'), 128.8 (C-6'), 124.8 (C-5), 124.4 (C-6), 119.4 (C-4), 116.8 (C-5'), 116.3 (C-3'), 110.3 (C-7), 108.7 (C-1').

**IR,  $cm^{-1}$ :** 3398  $NH_2$ , 3053 C-H (aromáticos), 1625 C=N, 1592 O-C=N.

### 6.2.2. Síntesis de 2-(2'-aminofenil)-4-metilbenzoxazol (3b)



De acuerdo a la metodología general se colocaron 518 mg (3.2 mmol) de anhídrido isatoico (**1a**) y 455 mg (3.7 mmol) del 2-amino-3-metilfenol (**2b**). Se obtuvieron 367 mg de (**3b**), el rendimiento de la reacción fue de 52%, obteniendo un sólido de color naranja intenso cuyo punto de fusión es 99-101°C.

**RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :**

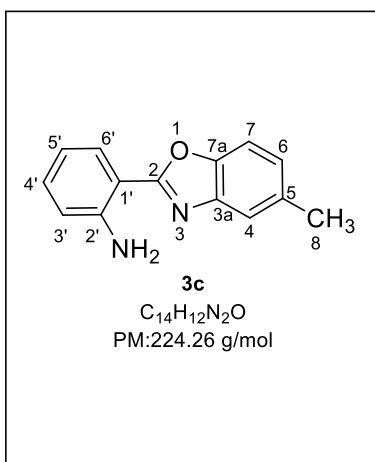
8.09 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H, H-6'), 7.40 (d,  $J = 8.1$ , 1H, H-7), 7.29 (ddd,  $J = 8.2, 7.1, 1.5$  Hz, 1H, H-4'), 7.23 (dd,  $J = 8.0, 7.6$  Hz, 1H, H-6), 7.14 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-5), 6.83 (ddd,  $J = 8.1, 7.1, 1.3$  Hz, 1H, H-5'), 6.81 (dd,  $J = 8.2, 1.3$  Hz, 1H, H-3'), 6.24 (s, 2H,  $NH_2$ ), 2.66 (s, 3H, C-8).

**RMN de  $^{13}C\{^1H\}$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :**

162.7 (C-2), 149.3 (C-7a), 148.2 (C-2'), 141.5 (C-3a), 132.6 (C-4'), 130.2 (C-4), 129.0 (C-6'), 125.2 (C-5), 124.8 (C-6), 117.2 (C-3'), 116.6 (C-5'), 109.3 (C-1'), 107.9 (C-7), 16.9 (C-8).

**IR,  $cm^{-1}$ :** 3372  $NH_2$ , 2924 C-H (aromáticos), 1729 C=N, 1604 O-C=N.

### 6.2.3. Síntesis de 2-(2'-aminofenil)-5-metilbenzoxazol (**3c**)



Para la preparación de **3c** se colocaron 0.5105 g (3.1 mmol) de anhídrido isatoico (**1a**) y 453 mg (3.7 mmol) del 2-amino-4-metilfenol (**2c**), obteniendo 334 mg de 2-(2'-aminofenil)-5-metilbenzoxazol (**3c**) con un rendimiento de reacción de 48%, el compuesto obtenido es de color blanco y su punto de fusión es de 102-104 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:**

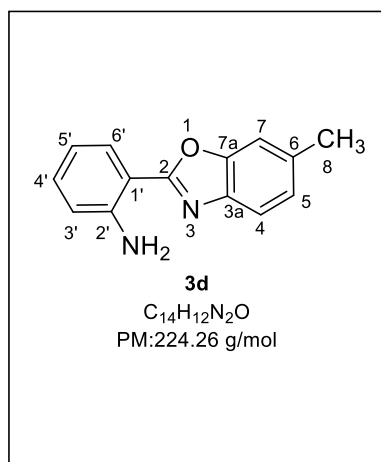
8.08 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H, H-6'), 7.53 (s, 1H, H-4), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-7), 7.30 (ddd, *J* = 8.5, 6.3, 1.3 Hz, 1H, H-4'), 7.16 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H, H-6), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-3'), 6.79 (ddd, *J* = 8.2, 6.3, 1.3 Hz, 1H, H-5'), 6.21 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.51 (s, 3H, H-8)

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:**

163.2 (C-2), 147.8 (C-2'), 147.5 (C-7a), 142.1 (C-5), 134.1 (C-3a), 132.2 (C-4'), 128.6 (C-6'), 125.7 (C-6), 119.4 (C-4), 116.7 (C-5'), 116.2 (C-3'), 109.6 (C-7), 108.9 (C-1'), 21.5 (C-8).

**IR, cm<sup>-1</sup>:** 3465 NH<sub>2</sub>, 3324 C-H (aromáticos), 1614 C=N, 1590 O-C=N.

#### 6.2.4. Síntesis de 2-(2'-aminofenil)-6-metilbenzoxazol (**3d**)



Para la síntesis de **3d** se siguió la metodología general colocando 502 mg (3.1 mmol) de anhídrido isatoico (**1a**) y 453 mg (3.7 mmol) del 2-amino-5-metilfenol (**2d**), se obtuvieron 145 mg de (**3d**), el rendimiento de reacción fue de 21%, es un sólido blanco cuyo punto de fusión es de 133-136°C.

##### RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ

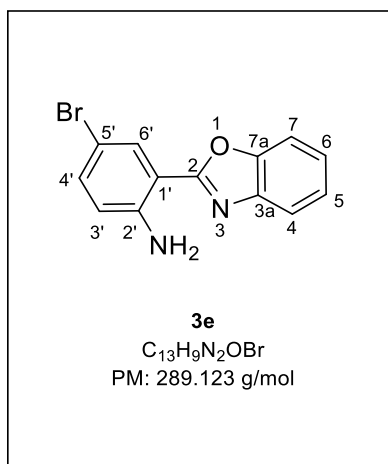
7.89 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, H-6'), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-4), 7.54 (m, 1H, H-7), 7.26 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.6 Hz, 1H, H-4'), 7.19 (d, *J* = 8.1, 1H, H-5), 7.09 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.90 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H, H-3'), 6.68 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H, H-5'), 2.45 (s, 3H, H-8).

##### RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ

162.7 (C-2), 149.3 (C-7a), 149.09 (C-2'), 139.5 (C-3a), 135.4 (C-6), 132.8 (C-4'), 128.4 (C-6'), 126.1 (C-5), 118.9 (C-4), 116.5 (C-5'), 115.9 (C-3'), 111.0 (C-7), 107.0 (C-1'), 21.7 (C-8).

IR, cm<sup>-1</sup>: 3372 NH<sub>2</sub>, 3178 C-H (aromáticos), 1622 C=N, 1487 O-C=N

### 6.2.5. Síntesis de 2-(2'-amino-5'-bromofenil)benzoxazol (**3e**)



Para la síntesis de **3e** se siguió la metodología general, se colocaron 726 mg (3.0 mmol) de anhídrido-5-bromo isatoico (**1b**) y 407mg (3.7 mmol) de 2-aminofenol (**2a**), obteniendo 359 mg del compuesto con un rendimiento de 41%, (**3e**) es un sólido verde tenue cuyo punto de fusión es 156-158 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ**

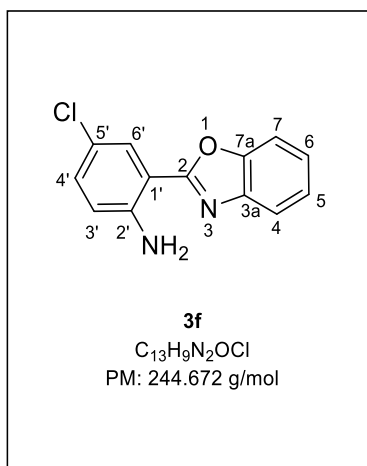
7.98 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-6), 7.76 (m, 2H, H-4, H-7), 7.39 (m, 3H, H-4', H-5, H-6), 7.27 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-3').

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ**

161.1 (C-2), 148.3 (C-7a), 147.6 (C-2'), 140.8 (C-3a), 134.6 (C-4'), 129.4 (C-6'), 125.1 (C-5), 124.5 (C-6), 118.9 (C-4), 118.1 (C-3'), 110.4 (C-7), 107.7 (C-1'), 105.3 (C-5').

**IR, cm<sup>-1</sup>:** 3428 NH<sub>2</sub>, 3296 C-H (aromáticos), 1615 C=N, 1530 O-C=N

### 6.2.6. Síntesis de 2-(2'-amino-5'-clorofenil)benzoxazol (**3f**)



Para la síntesis de **3f** se siguió la metodología general, se colocaron 601 mg (3.0 mmol) de anhídrido-6-cloro isatoico (**1c**) y 399 mg (3.6 mmol) de 2-aminofenol (**2a**), obteniendo 215 mg de (**3f**) con un rendimiento de reacción de 29%, (**3f**) es un sólido de color rosa tenue cuyo punto de fusión es 149-151 °C.

#### RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

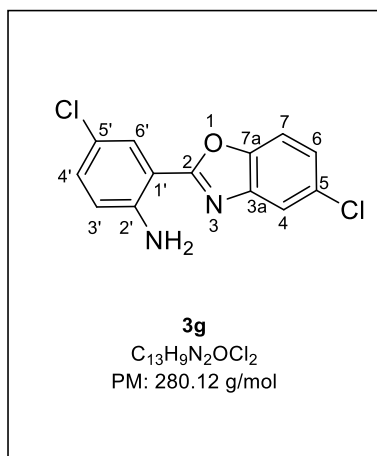
7.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-6'), 7.76 (m, 2H, H-4, H-7), 7.40 (m, 2H, H-5, H-6), 7.28 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H, H-4'), 7.25 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-3').

#### RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

161.4 (C-2), 148.5 (7a), 147.5 (C-2'), 141.0 (C-3a), 132.2 (C-4'), 126.7 (C-6'), 125.3 (C-5), 124.7 (C-6), 119.2 (C-4'), 118.5 (C-5'), 117.9 (C-3'), 110.6 (C-7), 107.3 (C-1').

IR, cm<sup>-1</sup>: 3467 NH<sub>2</sub>, 3319 C-H (aromáticos), 1622 C=N, 1539 O.C=N.

### 6.2.7. Síntesis de 2-(2'-amino-5'-clorofenil)-5-clorobenzoxazol (**3g**)



Para la síntesis de **3g** se siguió la metodología general y se colocaron 601 mg (3.0 mmol) de anhídrido-6-cloro isatoico(**1c**) y 521 mg (3.6 mmol) de 2-amino-4-clorofenol (**2e**), obteniendo 188 mg de 2-(2'-amino-5'-clorofenil)-5-clorobenzoxazol (**3g**) con un rendimiento de 22 %, el compuesto **3g** es un sólido amarillo tenue cuyo punto de fusión es 178-181 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ**

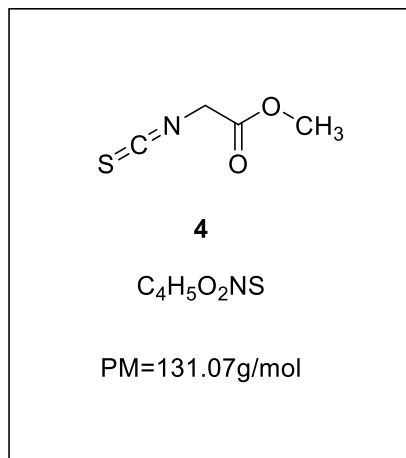
7.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-6'), 7.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-4), 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-3'), 7.41 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.28 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H, H-6), 7.22 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-7).

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ**

162.8 (C-2), 147.8 (C-5), 147.4 (C-5'), 142.3 (C-2'), 132.6 (C-6), 128.9 (C-1'), 126.8 (C-4), 125.2 (C-4'), 118.8 (C-6'), 118.6 (C-3a), 118.0 (C-7), 111.9 (C-3'), 106.7 (C-7a).

**IR, cm<sup>-1</sup>:** 3486 NH<sub>2</sub>, 3442 C-H (aromáticos), 1609 C=N, 1533 O-C=N.

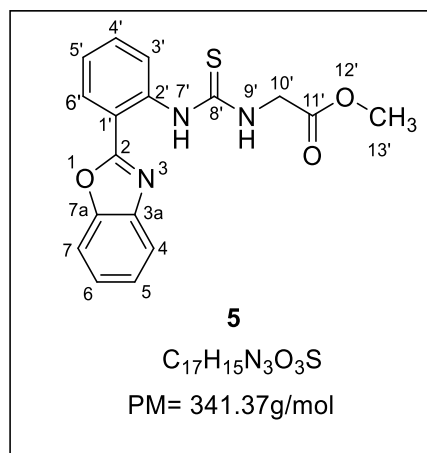
### 6.3. Síntesis de 2-isotiocianoacetato de metilo (4)



Para la síntesis de metil-2-isotiocianoacetato (**4**) se agregaron 1g (11.49 mmol) de glicerato de metilo y 5.0 mL (37.78 mmol) de trietilamina en THF, se dejó agitar durante unos minutos y posteriormente fue agregado gota a gota durante 30 min 0.668mL (11.49 mmol) de disulfuro de carbono, al transcurso de una hora la reacción se enturbeció un poco mostrándonos la formación de un sólido, se agregaron 2.41g (12.64 mmol) de cloruro de tosilo manteniendo la agitación durante una , posteriormente el disolvente se evaporó, el compuesto fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando una fase Hexano:AcOEt 9:1 obteniendo 26 fracciones, el compuesto se encontró en las fracciones de la 14 a la 21, se obtuvieron 0.2016 g de **4** con un rendimiento de reacción de 19%, el compuesto **4** es un líquido aceitoso de color amarillo.



#### 6.4. Síntesis de ((2-benzoxazol-2-il)fenil)carbamoilglicinato de metilo (**5**)



Para la síntesis de **5** se colocaron 0.1730g (1.32 mmol) de metil-2-isotiocianoacetato (**4**) y 0.2690g (1 mmol) de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol (**3a**) y se dejaron agitando en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 7 días, la purificación del compuesto se llevó a cabo mediante cromatografía en columna, utilizando una mezcla Hexano:AcOEt 8:2, se obtuvieron 24 fracciones de las cuales el compuesto se encontró en las fracciones de la 14 a la 20, el rendimiento de reacción fue de 37%, el compuesto **5** es un sólido cristalino de color blanco con punto de fusión de 148-149 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:**

11.62 (s, 1H, H-7'), 8.44 (s, 1H, H-3'), 8.17 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H, H-6'), 7.76 (m, 1H, H-4), 7.56 (m, 1H, H-7), 7.51 (ddd, J = 8.6, 7.4, 1.4 Hz, 1H, H-4'), 7.37 (m, 2H, H-5, H-6), 7.21 (dd, J = 7.9, 7.6 Hz, 1H, H-5'), 7.04 (t, J = 4.8 Hz 1H, H-9'), 4.53 (d, J = 4.8 Hz, 2H, H-10'), 3.80 (s, 3H, H-13').

**RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:**

180.5 (C-8'), 170.1 (C-11'), 161.3 (C-2), 149.3 (C-7a), 140.9 (C-3a), 138.5 (C-2'), 132.1 (C-4'), 129.2 (C-6'), 125.9 (C-6), 125.0 (C-5), 123.9 (C-5'), 121.7 (C-3'), 120.1 (C-4), 115.3 (C-1'), 110.7 (C-7), 52.7 (C-13'), 46.5 (C-10').

**IR, cm<sup>-1</sup>:** 3263 NH<sub>2</sub>, 2921 C-H, 1674 C=N, 1618 O-C=N, 1352 C=S.

## REFERENCIAS

- Oro, L. A. *An. Quím.*, **2011**, 107, 8–9.
- Kaur, A., Wakode, S., Pathak D.P. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2015**, 7, 16-23.
- Briseño Ortega, H. Tesis de doctorado. UAEH., Síntesis de 2-arilbenzoxazoles y su evaluación como agentes antibacteriales, antioxidantes y fluorescentes. **2013**.
- Holmes, G. A., Rice, K., Snyder C. R. *J. Mater. Sci.*, **2006**, 41, 4105–4116.
- Turkylmaz, M. *IJASEAT*, **2017**, 5, 118-121.
- Shakeel, A., Altaf A. A., Qureshi, A. M., Badshah, A. *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry*, **2016**, 2, 10-20.
- Nguyen, T. B., Ermolenko, L., Al-Murabit, A. *Synthesis*, **2014**, 46, 3172–3179.
- Liu, W., Zhou, J., Zhang, T., Zhu, H., Qian, H., Zhang, H., Huang, W., Gust, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 2701–2704.
- Reyes, C. E. Tesis de licenciatura. UAEH. Síntesis de ureas y tioureas derivadas de 2-arilbenzoxazoles y su aplicación como organocatalizadores. **2016**.
- Chang, J., Zhao, K., Pan, S. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 951-954.
- Pottorf, R. S., Chadha, N. K., Katkevics, M., Ozola, V., Suna, E., Ghane, H., Regberg T., Player, M. R. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 175-178.
- Maradolla, M. B., Allam, S. K., Mandha, A., Chandramouili, G. V., P. *ARKIVOC*, **2008**, 15, 42-46.
- Um, S. *Dyes and Pigments*, **2007**, 75, 185-188.
- Cho, Y. H., Lee, C. Y., Ha, D. C., Cheon, C. H. *Synth. Catal.*, **2012**, 354, 2992-2996.
- Ramineni, S., Kannasani, R., K., Peruri, V., V., S. *Green Chem. Lett. Rev.*, **2014**, 7, 85-89.
- Button, K. M., Gossage, R. A., Jenkins, H. A., Mahdi, T., Resanovic S. *J. Heterocyclic Chem.*, **2010**, 47, 268-271.
- López-Ruiz, H., Briseño-Ortega, H., Rojas-Lima, S., Santillan, R., Farfán, N. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 4308-4312.
- Evindar, G., Batey, R. A. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1802-1808.
- Bonnamour, J., Bolm, C., *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2665-2667.
- Gajare, A. S., Shaikh, N. S., Jnaneshwara, G. K., Deshpande, V. H., Ravindranathan, T., Bedekar, A. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 999–1000.
- Button, K. M., Gossage, R. A., *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, 40, 513-517.
- Pérez Pérez, I., Tesis de doctorado. UAEH. Diseño y síntesis de (S)-prolinamidas que contienen el fragmento 2-arilbenzoxazol y su posible aplicación en organocatálisis asimétrica. 2014.
- Chen, M., Lv, X., Liu, Y., Zhao, Y., Liu, J., Wang, P., Guo, W. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 2345-2349.
- Patil, V. D., Sutar, N. R., Patil, K. P., Giddh, P. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2015**, 51, 1019–1022.
- Khalafi-Nezhad, A., Panahi, F. *ACS Catal.*, **2014**, 4, 1686-1692.
- Qiao, J. X., Wang, T. C., Hu, C., Li, J., Wexler, R. R., Lam, P. Y. S. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 1804-1807.

27. Cellier, M., Fabrega, O. J., Fazackerley, E., James, A. L., Orega, S., Perry, J. D., Salwatura, V. L., Stanfoth, S. P. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19, 2903–2910
28. Koketsu, M., Fukuta, Y., Ishihara, H. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6333–6335.
29. Maddani, M., Prabhu, K., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 2327–2332.
30. Kumamoto, K., Misawa, Y., Tokita, S., Kubo, Y., Kotsuki, H. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 1035–1038.
31. Chiu, S. J., Chou, C. H. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 49, 9271–9272
32. <http://www.way2drug.com/cell-line/>