



# Química: Nuevos Horizontes



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DEL ESTADO DE HIDALGO



UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

INSTITUTO DE CIENCIA BÁSICAS E INGENIERÍA  
ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

EDITOR

GIAAN ARTURO ÁLVAREZ ROMERO

COEDITORES

GUADALUPE YOSELÍN AGUILAR LIRA

SELENE IRISAIS RIVERA SÁNCHEZ



**Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo**  
Carretera Pachuca – Tulancingo Km. 4.5  
Mineral de la Reforma, Hidalgo C.P. 42184  
México.

# **Química: Nuevos Horizontes**

## **2012**



**Editor**  
**Giaan Arturo Álvarez Romero**

**Coeditores**  
**Guadalupe Yoselín Aguilar Lira**  
**Selene Irisáis Rivera Sánchez**

<b>Cambios en la susceptibilidad térmica de células de <i>Vibrio cholerae</i>, <i>Salmonella spp.</i>, y <i>Escherichia coli</i> durante su ingreso al estado viable no cultivable</b>	159
<hr/>	
Esmeralda Rangel Vargas, Javier Castro Rosas, Carlos Alberto Gómez Aldapa, José Roberto Villagómez Ibarra, Norberto Chavarría Hernández	
<b>Determinación de glifosato y ácido aminometilfosfónico en suelos mediante HPLC con derivatización pre-columna</b>	164
<hr/>	
Gabriela Islas, José A. Rodríguez, Fidel Pérez Moreno, E. Gabriela Carrillo	
<b>Evaluación de biomarcadores en <i>Tillandsia usneoides</i> L. como indicadores de respuesta a la contaminación atmosférica</b>	170
<hr/>	
Georgina Martínez-Reséndiz, Rosa Icela Beltrán-Hernández, Samira Islas Valdez, Gabriela Alejandra Vázquez-Rodríguez, Claudia Coronel Olivares, Carlos Alexander Lucho-Constantino	
<b>Estudio electroquímico y cinético del proceso de electrodeposición de níquel sobre HOPG</b>	176
<hr/>	
Granados-Neri M., Mendoza-Huizar L.H.	
<b>Método práctico y eficiente para la síntesis de 2-arilbenzoxazoles y de 2-ariloxazolopiridinas</b>	182
<hr/>	
H. Briseño-Ortega, S. Rojas-Lima, H. López-Ruiz, J. Castro.	
<b>Síntesis de derivados de 2-arilbenzoxazoles con posible actividad como organocatalizadores</b>	188
<hr/>	
Imelda Pérez Pérez, Susana Rojas Lima, Heraclio López Ruiz	
<b>Caracterización Hidrogeoquímica del Acuífero de Tulancingo, Hidalgo</b>	194
<hr/>	
Ingrid Árcega Santillán, Elena María Otazo Sánchez, Eric Galindo Castillo, Otilio Acevedo Sandoval, Claudia Romo Gómez	
<b>Síntesis del poli(feniltionocarbamato de alcohol vinílico) mediante la acción de microondas</b>	200
<hr/>	
Irais Gómez López, Elena María Otazo Sánchez, Rosa María Richards Uribe, Francisco Prieto García, Alfredo Guevara Lara, José Roberto Villagómez Ibarra	

## Síntesis de derivados de 2-arilbenzoxazoles con posible actividad como organocatalizadores

Imelda Pérez Pérez, Susana Rojas Lima, Heraclio López Ruiz.

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo Área Académica de Química  
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Pachuca Tulancingo  
Km. 4.5, Tel. (771) 7172000 ext. 2209, Laboratorio Número 7, lima@uaeh.edu.mx

### Resumen

La catálisis a través de interacción por puente de hidrógeno ha sido introducida como una metodología importante en catálisis asimétrica, tratando de emular el estado de transición presente en catálisis enzimática. La organocatálisis es una alternativa para hacer catálisis asimétrica, en donde moléculas orgánicas quirales, actúan como especies catalíticamente activas vía la formación de enlaces covalentes, como en caso de la L-prolina o vía interacciones no covalentes (como puentes de hidrógeno) cuando se utilizan ureas o tioureas.<sup>1</sup> En el presente proyecto, se busca sintetizar compuestos que contengan un fragmento ácido proveniente de una tiourea o amida y uno básico tal como un fragmento amina, de modo que puedan actuar como *organocatalizadores bifuncionales*, a partir de amino-2-arilbenzoxazoles y aminoácidos ópticamente puros de manera tal que puedan inducir diastereoselectividad bloqueando una cara del sustrato en el estado de transición.

**Área:** Química Orgánica.

**Palabras clave:** Organocatálisis, bifuncional, benzoxazol.

### Introducción

Los fármacos son sustancias que en cantidades relativamente pequeñas provocan una respuesta por parte de los organismos vivos. Este efecto es resultado de la interacción entre moléculas del fármaco y un sitio específico de la superficie celular; es decir, un biorreceptor. Dichos receptores poseen características estructurales que actúan en una forma complementaria con el fármaco para iniciar una serie de eventos que conducen a la respuesta biológica.<sup>2</sup>

Para el químico orgánico dedicado a la síntesis de compuestos farmacéuticos es de suma importancia el poder preparar los compuestos activos enantioméricamente puros. De otra manera, las síntesis que proporcionan racematos son insatisfactorias, pues el rendimiento químico máximo es por necesidad menor o igual al 50%.

En el año 2000 David W. C. MacMillan definió la organocatálisis como la utilización de moléculas orgánicas de bajo peso molecular como catalizadores en reacciones orgánicas.<sup>3</sup>



La mayoría de los organocatalizadores se pueden clasificar como Bases de Lewis, Ácidos de Lewis, Bases de Bronsted y Ácidos de Bronsted.<sup>4</sup> Sin embargo, en las últimas décadas varios grupos de investigación mostraron que la incorporación de un fragmento básico y uno ácido en una molécula quiral puede favorecer interacciones entre un grupo funcional y por consiguiente lograr una *organocatálisis bifuncional quiral* eficiente.<sup>5</sup> Debido a esto, el desarrollo de nuevos organocatalizadores se ha enfocado al diseño de compuestos tales como ureas/tioureas, binoles/dioles así como ácidos fosfóricos.<sup>1</sup>

### Experimental

El material de vidrio, cánulas, etc., fueron secados en una estufa a 100°C por 12 horas antes de ser usados.

Los disolventes grado técnico fueron destilados y secados por métodos convencionales antes de su uso. El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina con cromatoplasmas Merk-DC-F254, espesor de capa 0.2 mm usando una lámpara de UV. La purificación de los compuestos se llevó a cabo por medio de cromatografía en columna utilizando columnas empacadas con gel de sílice Fluka tamaño de partícula 0.04-0.063 mm (230-400 Mesh ASTM).

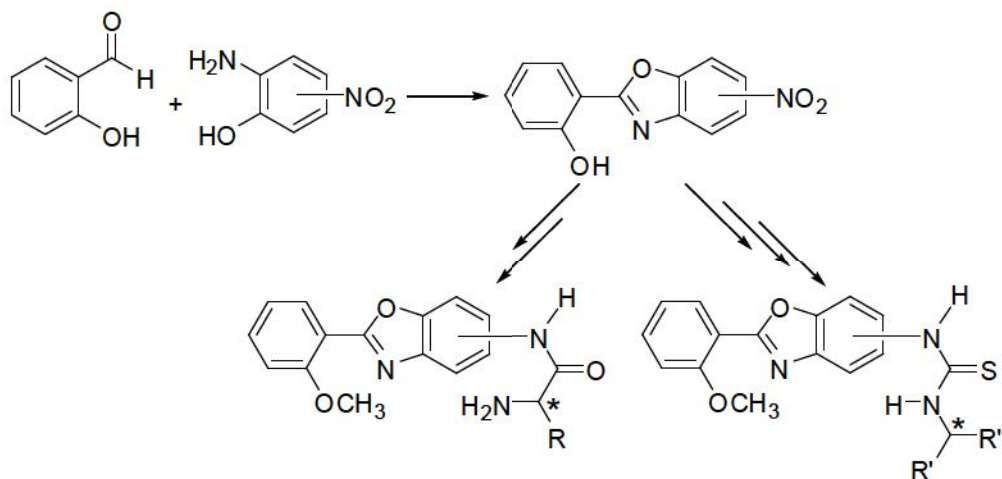
Los reactivos fueron adquiridos comercialmente de Sigma-Aldrich. Los espectros de IR se obtuvieron en el rango de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  en un espectrofotómetro FT-IR Perkin-Elmer System 2000. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y en dos dimensiones, se obtuvieron en un espectrómetro Varian VNMR de 400 MHz a una frecuencia de 399.78 MHz para  $^1\text{H}$  y de 100.53 MHz para  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ , utilizando como referencia TMS o disolvente residual. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi Melting Point B-540 utilizando tubos capilares abiertos. Las estructuras de rayos X se determinaron utilizando un difractor Oxford Xcalibur CCD usando una irradiación de Cu-K $\alpha$  (1.5418).

### Resultados y discusión

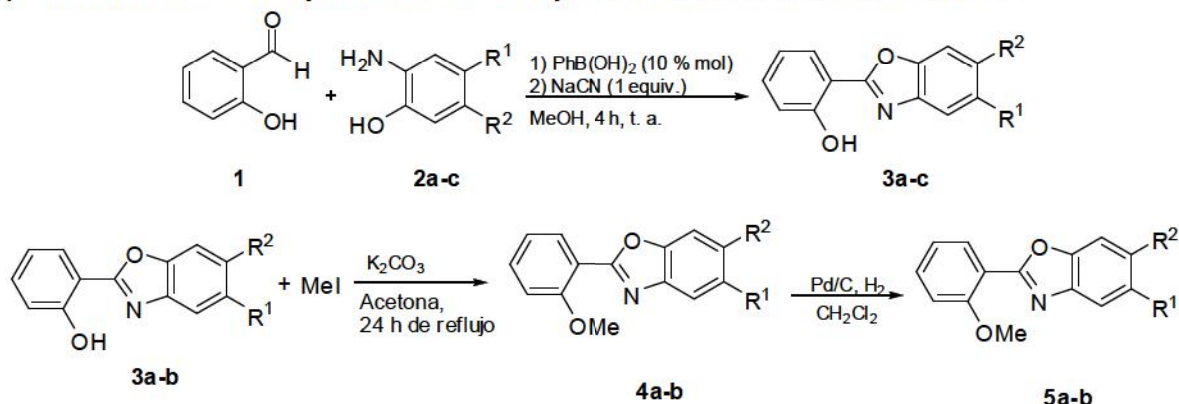
El objetivo principal de este trabajo es diseñar y sintetizar organocatalizadores bifuncionales que contengan en su estructura grupos tiourea o amida, (Ácidos de Bronsted) y un fragmento amino (Base de Bronsted), partiendo de amino-2-arilbenzoxazoles y aminoácidos quirales que induzcan diastereoselectividad.

La propuesta consta de 2 etapas principales: La primera, corresponde a la preparación de los 2-arilbenzoxazoles sustituidos con grupos amino para posteriormente transformarlos a los isotiocianatos respectivos, que lleven a cabo reacciones con aminas, aminoalcoholes y/o aminoácidos quirales para obtener las tioureas correspondiente; así como a partir de los 2-arilbenzoxazoles, llevar a cabo la formación de amidas con diferentes aminoácidos ópticamente puros (Esquema 1). Una vez obtenidos estos compuestos, en la segunda etapa, se evaluará su capacidad catalítica en síntesis asimétrica. En el presente trabajo se describen los resultados preliminares de tal propuesta.





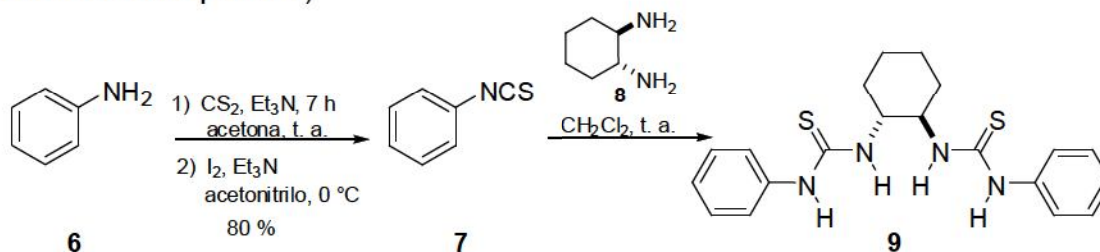
La preparación de los 2-arylbenzoxazoles se llevó a cabo siguiendo la metodología descrita por nuestro grupo de trabajo<sup>6</sup> como se muestra en el esquema 2. Una vez preparados estos compuestos, se llevó a cabo la metilación del grupo hidroxilo mediante el tratamiento con iodometano en acetona en presencia de  $K_2CO_3$ , estos compuestos posteriormente se redujeron utilizando  $H_2$  y Pd/C como catalizador en  $CH_2Cl_2$ .



**Tabla 1. Rendimientos químicos de 2-arylbenzoxazoles.**

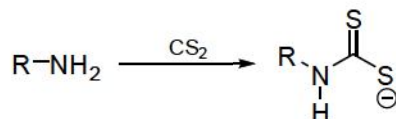
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Compuesto	Compuesto	Compuesto
			3	4	5
			(%)	(%)	(%)
<b>a</b>	NO <sub>2</sub>	H	68	92	90
<b>b</b>	H	NO <sub>2</sub>	60	94	99
<b>c</b>	Cl	NO <sub>2</sub>	63	----	----

Para establecer las condiciones de trabajo que permitan la obtención de los isotiocyanatos correspondientes se llevó a cabo el tratamiento de la anilina (**6**) con CS<sub>2</sub> y Et<sub>3</sub>N en acetona seguida del tratamiento con I<sub>2</sub> y Et<sub>3</sub>N.<sup>7</sup> El isotiocianato obtenido se hizo reaccionar con el (*R,R*)-1,2-diaminociclohexano (**8**) generando la bistiurea **9** como se muestra en el esquema 3).



Esquema 3.

Esta metodología se aplicó utilizando los amino-2-arilbenzoxazoles sin embargo, el rendimiento químico disminuyó considerablemente por lo que se hicieron algunas modificaciones en la etapa de formación de los ditiocarbamatos (Esquema 4). Actualmente se trabaja en encontrar mejores condiciones que incrementen los rendimientos químicos.

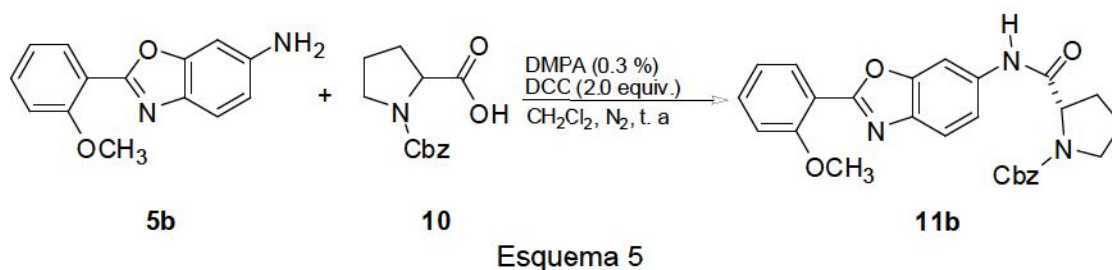


Esquema 4.

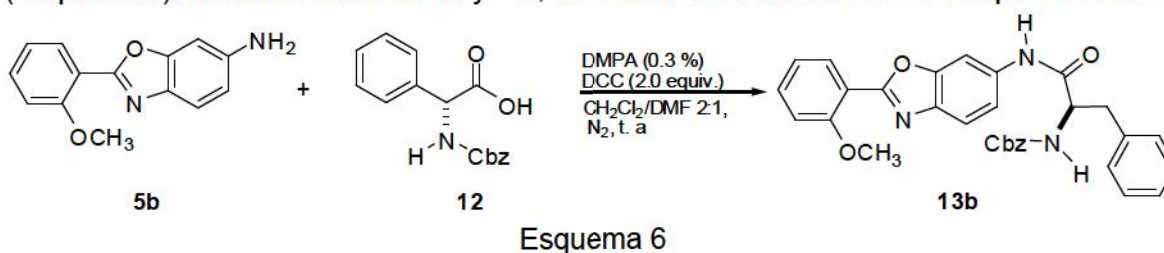
**Tabla 2. Variantes en las condiciones de reacción para la síntesis de ditiocarbamatos.**

Prueba	Amina	CS <sub>2</sub> (Equiv.)	Base (Equiv)	Disolvente	Tiempo de reacción (h)
1	<b>5a</b>	1.5	Et <sub>3</sub> N (3.0)	Acetona/Diclorometano (2:1)	20
2	<b>5a</b>	3.0	Et <sub>3</sub> N (3.0)	Acetona	12
3	<b>5a</b>	3.0	Et <sub>3</sub> N (10.0)	Diclorometano	17
4	<b>5a</b>	3.0	Et <sub>3</sub> N (15.0)	Diclorometano anhidro	2
5	<b>8</b>	0.9	KOH (1.5)	Acetona	1

Por otra parte, la síntesis de amidas derivadas de L-prolina y amino-2-arilbenzoxazoles se realizó como se muestra en el esquema 5,<sup>8</sup> obteniendo el compuesto **11b**.



Así mismo, se llevó a cabo la preparación del compuesto **13b** siguiendo las condiciones de Tsogoeva<sup>1</sup> utilizando DCC y una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMF 2:1 como disolvente para la obtención de la amida derivada de la fenilalanina *N* protegida (Esquema 6). Mediante RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, se evidenció la formación del compuesto **13b**.



En la preparación de 2-arylbenzoxazoles se obtuvieron cristales adecuados para el estudio de difracción de rayos X de monocristal del compuesto **5b** (Figura 1), así como del compuesto **14** y en base al estudio por difracción de rayos X, en la figura 1 se muestra la posible estructura de este último. Se propone que este compuesto es el resultado de una hidrogenación parcial del compuesto **2a**.



### Conclusiones

Hasta el momento se ha llevado a cabo la preparación de amino-2-arylbenzoxazoles (**3**) con excelentes rendimientos químicos. Estos compuestos se han utilizado en la preparación de los ditiocabamatos, desafortunadamente se han obtenido en rendimientos bajos.

Respecto de la síntesis de amidas, ha sido posible obtener las amidas derivadas de L-Prolina-*N*-Cbz así como de la L-Fenilalanina-*N*-Cbz los cuales se probarán en reacciones organocatalíticas asimétricas.



## Referencias

- <sup>1</sup> Takemoto, Y. Development of Chiral thiourea catalysts and its application to asymmetric catalytic reactions, *Chem. Pharm. Bull.* 58, 2010, 593-601.
- <sup>2</sup> Juaristi, E. Introducción a la Estereoquímica y al análisis conformacional. El Colegio Nacional, México, 2007.
- <sup>3</sup> Ahrendt, K. A., MacMillan, D. W. C., Borths, C. J. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective organocatalytic Diels-Alder reaction, *J. Am. Chem. Soc.* 122, 2000, 4243-4244.
- <sup>4</sup> Seayad, J., List, B. Asymmetric organocatalysis, *Org. Biomol. Chem.* 3, 2005, 719-724.
- <sup>5</sup> Almasi, D. "Organocatalizadores quirales bifuncionales en adiciones conjugadas y reacciones aldólicas enantioselectivas" Tesis, Universidad de Alicante, Alicante, Junio 2009.
- <sup>6</sup> López-Ruiz, H., Briseño-Ortega, H., Rojas-Lima, S., Santillán, R., Farfán, N., An efficient potassium cyanide-promoted synthesis of 2-arylbenzoxazoles from [4.3.0]boron heterobicycles, *Tetrahedron Lett.* 51, 2010, 2633-2635.
- <sup>7</sup> a) Chaskar, A. C., Bandgar, B. P., Modhave, R. K., Patil, A. B., Yewale, S. *Synth. Commun.* Novel synthesis of anthelmintic drug 4-isothiocyanato-4'-nitrodiphenyl ether and its analogs, 39, 2009, 992-1001. b) Nath, J., Ghosh, H., Yella, R., K., Patel, B. Molecular Iodine Mediated preparation of isothiocyanates from dithiocarbamic acid salts, *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 1849-1851
- <sup>8</sup> a) Rovak, M. T., Herbage, M. A., Ellman, J. A. Development of an *N*-sulfinyl prolinamide for the asymmetric aldol reaction, *Tetrahedron*, 67, 2011, 4412-4416. b), Chen, G., Fu, X., Li, C., Wu, C., Qiang, Miao, Q., Highly efficient direct a larger-scale aldol reactions catalyzed by a flexible prolinamide base-metal Lewis acid bifunctional catalyst in the presence of water, *J. Organomet. Chem.* 702, 2012, 19-26. c) Tsogoeva, S. B., Shengwei, W., Highly enantioselective addition of ketones to nitroolefins catalyzed by new thiourea-amide bifunctional organocatalysts, *Chem. Commun.* 2006, 1451-1453.

