

Cátedra nacional de
QUÍMICA
CUMex Dr. Mario Molina
2012



Química:
Nuevos Horizontes



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DEL ESTADO DE HIDALGO

Consortio de
Universidades
Mexicanas

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

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	159
<hr/>	
Esmeralda Rangel Vargas, Javier Castro Rosas, Carlos Alberto Gómez Aldapa, José Roberto Villagómez Ibarra, Norberto Chavarría Hernández	
Determinación de glifosato y ácido aminometilfosfónico en suelos mediante HPLC con derivatización pre-columna	164
<hr/>	
Gabriela Islas, José A. Rodríguez, Fidel Pérez Moreno, E. Gabriela Carrillo	
Evaluación de biomarcadores en <i>Tillandsia usneoides</i> L. como indicadores de respuesta a la contaminación atmosférica	170
<hr/>	
Georgina Martínez-Reséndiz, Rosa Icela Beltrán-Hernández, Samira Islas Valdez, Gabriela Alejandra Vázquez-Rodríguez, Claudia Coronel Olivares, Carlos Alexander Lucho-Constantino	
Estudio electroquímico y cinético del proceso de electrodeposición de níquel sobre HOPG	176
<hr/>	
Granados-Neri M., Mendoza-Huizar L.H.	
Método práctico y eficiente para la síntesis de 2-arilbenzoxazoles y de 2-ariloxazolopiridinas	182
<hr/>	
H. Briseño-Ortega, S. Rojas-Lima, H. López-Ruiz, J. Castro.	
Síntesis de derivados de 2-arilbenzoxazoles con posible actividad como organocatalizadores	188
<hr/>	
Imelda Pérez Pérez, Susana Rojas Lima, Heraclio López Ruiz	
Caracterización Hidrogeoquímica del Acuífero de Tulancingo, Hidalgo	194
<hr/>	
Ingrid Árcega Santillán, Elena María Otazo Sánchez, Eric Galindo Castillo, Otilio Acevedo Sandoval, Claudia Romo Gómez	
Síntesis del poli(feniltionocarbamato de alcohol vinílico) mediante la acción de microondas	200
<hr/>	
Irais Gómez López, Elena María Otazo Sánchez, Rosa María Richards Uribe, Francisco Prieto García, Alfredo Guevara Lara, José Roberto Villagómez Ibarra	

Método práctico y eficiente para la síntesis de 2-arilbenzoxazoles y de 2-ariloxazolopiridinas

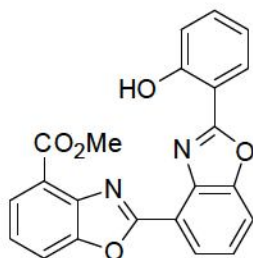
H. Briseño-Ortega, S. Rojas-Lima, H. López-Ruiz, J. Castro.

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Área Académica de Química.
Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5, Ciudad del Conocimiento, C.P. 42184,
Mineral de la Reforma, Hidalgo.

Resumen

Se describe una metodología versátil bajo condiciones suaves, tiempos de reacción cortos, catalizada por ácido fenilborónico en presencia de cianuro de potasio para la síntesis de 2-arilbenzoxazoles y 2-ariloxazolopiridinas a partir de salicilaldehídos y *o*-aminofenoles. Esta metodología permite la presencia de diferentes grupos funcionales en ambos reactivos, así como la fácil purificación de los productos.

Área: Química Orgánica.



Palabras clave: benzoxazol, oxazolopiridinas, multicomponentes.

Introducción

UK-1

Los benzoxazoles y sus derivados son estructuras estables y rígidas que a menudo se encuentran en productos naturales¹ y son utilizados en química medicinal debido a su amplio espectro de actividad biológica.² Por ejemplo, la estructura del benzoxazol es encontrada en una variedad de productos naturales citotóxicos,^{1,3} como el UK-1, que es un bis(benzoxazol) formado por la fusión de dos benzoxazoles diferentes mediante las posiciones 2 y 4, este es un metabolito antitumoral producido por la cepa 517-02 de la *Streptomyces sp.* que muestra actividad citotóxica moderada contra células HeLa, así como agentes anticancerígenos.^{2c,4} También han encontrado aplicación como herbicidas y como tinta blanqueadora fluorescente.⁵

Interesantemente, como análogo a los benzoxazoles las oxazolopiridinas son menos comunes en la literatura a pesar de que podría ofrecer algunas ventajas en química medicinal, debido a la alta solubilidad en agua del fragmento piridínico, ofreciendo un sitio adicional de protonación y formación de sales a través de la formación de un enlace de hidrogeno adicional.⁶ Las 2-ariloxazolopiridinas muestran propiedades biológicas tales como antiinflamatorias,⁷ antipiréticas, analgésicas y agentes anticoagulantes.⁸

Muchas oxazolopiridinas muestran propiedades de fluorescencia que las hacen buenas candidatas para la construcción de LED o sistemas de óptica no lineal.

Experimental

Los disolventes y reactivos utilizados en las reacciones fueron grado reactivo, adquirido con la compañía Sigma-Aldrich. La cromatografía en placa fina (CCF) se desarrolló en cromatoplasmas Merck-DC-F254, utilizando luz UV o vapor de yodo como agentes reveladores. Los puntos de fusión fueron determinados mediante un aparato BUCHI B-540. Los espectros de IR fueron determinados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Spectrum GX por Transformadas de Fourier. Los espectros de RMN fueron determinados en un equipo varían VNMR de 400 MHz usando CDCl_3 o $\text{DMSO}-d_6$ y TMS como estándar interno. El análisis elemental fue determinado a través de un analizador Perkin-Elmer Series II CHNS/O 2400. Las estructuras de rayos X se determinaron utilizando un difractómetro Oxford Xcalibur CCD usando una irradiación de $\text{Cu-K}\alpha$ (1.54118).

Resultados y discusión

En la búsqueda de nuevos métodos suaves que permitan la construcción de compuestos heterocíclicos bajo condiciones de reacción, recientemente se llevó a cabo la preparación de 2-arilbenzoxazoles **2** a partir del tratamiento de los iminoboronatos **1** con KCN en metanol a temperatura ambiente (Esquema 1).⁹



Esquema 1

Por otro lado, las reacciones de multicomponentes constituyen una herramienta de gran utilidad para la síntesis de heterocícllos, por lo que se exploró y aplicó esta metodología a la síntesis de 2-arilbenzoxazoles **3a-i**, así como a los benzoxazoles derivados 5-bromosalicilaldehído **5a-i** y 4-dietilaminosalicilaldehído **7a-i** (Esquema 2).¹⁰

Esquema 2

Esta metodología se ha extendido a la preparación de 2-arilbenzoxazoles heteroaromáticos **8a-c** así como en la preparación de 2-ariloxazolopiridinas **9a-e** con buenos rendimientos químicos (ver esquema 3), todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados mediante RMN de ¹H, ¹³C, IR, Análisis elemental, para los compuestos **9a** y **9e** se obtuvieron cristales adecuados para la difracción de rayos X (Figura 1).



Esquema 3

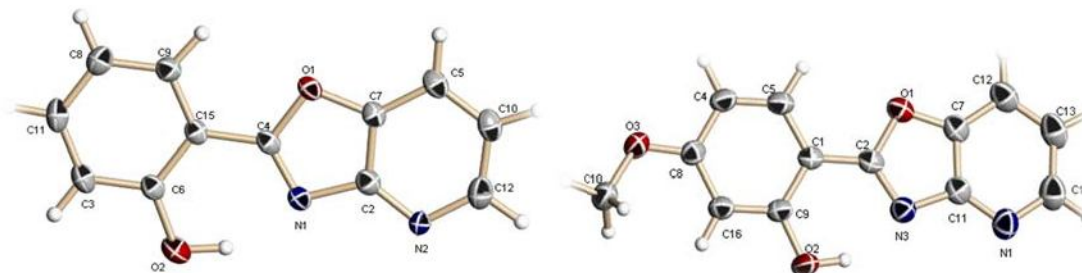


Figura 1. Estructuras de rayos X de la oxazolopiridina **9a** y **9e**.

Se determinó la actividad antimicrobiana de los compuestos sintetizados mediante el método Kirby-Bauer frente a diversas bacterias gram positivas y gram negativas, en la siguiente tabla se muestran los resultados preliminares del análisis antimicrobial, utilizando una concentración de 5×10^{-3} M en DMSO en la figura 2 se muestran las estructuras de los benzoxazoles que presentan actividad, se puede observar que los compuestos **D**, **E** y **F** presentan actividad de amplio espectro ya que inhiben tanto a bacterias gram positivas como gram negativas (Tabla 1).

Tabla 1. Estudio de actividad antimicrobiana.

	Gram (+)		Gram (-)			
	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosas</i>	<i>Escherichia coli</i> 0157:H7	<i>Bordetella pertusis</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
A					✓	✓
B			✓			
C				✓		
D	✓	✓	✓	✓		
E	✓	✓		✓		✓
F	✓	✓		✓	✓	✓
DMSO						

*Método Kirby-Bauer (método de difusión en agar)

Figura 2. Estructuras de benzoxazoles que presentan actividad antimicrobial.

Conclusiones

En este trabajo se presenta una metodología versátil, práctica y eficiente bajo condiciones de reacción suaves para la síntesis de 2-arilbenzoxazoles y 2-ariloxazolopiridinas, permitiendo la presencia de una gran cantidad de grupos funcionales.

Referencias

- 1.- (a) Deluca, M. R.; Kervin, S. M., *The Total Synthesis of UK-1*, *Tetrahedron Letters*, 38, 1997, 199; (b) Rodríguez, A. D.; Ramírez, C.; Rodríguez, I. I.; González, E., *Novel Antimycobacterial Benzoxazole Alkaloids, from the West Indian Sea Whip Pseudopterogorgia elisabethae*, *Organic Letters* 1, 1999, 527.
2. - (a) Potashman, M. H.; Bready, J.; Coxon, A.; Jr., De Melfi, T. M.; Di Pietro, L.; Doerr, N.; Elbaum, D.; Estrada, J.; Gallant, P.; Germain, J.; Gu, Y.; Harmange, J. C.; Kaufman, S. A.; Kendall, R.; Kim, J. L.; Kumar, G. N.; Long, A. M.; Neervannan, S.; Patel, V. F.; Polverino, A.; Rose, P.; VanderPlas, S.; Whittington, D.; Zanon, R.; Zhao, H., *Design, Synthesis, and Evaluation of Orally Active Benzimidazoles and Benzoxazoles as Vascular*



Endothelial Growth Factor-2 Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors, *Journal of Medicinal Chemistry* 50, 2007, 4351; (b) Huang, S. T.; Hsei, I. J.; Chen, C., Synthesis and anticancer evaluation of bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and benzothiazoles, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 14, 2006, 6106; (c) Kumar, D.; Jacob, M. R.; Reynolds, M. B.; Kerwin, S. M., Synthesis and Evaluation of Anticancer Benzoxazoles and Benzimidazoles Related to UK-1, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 10, 2002, 3997.

3.- Don, M.-J.; Shen, C. C.; Lin, Y. L.; Syu, W. Jr.; Ding, Y. H.; Sun, C. M., Nitrogen-containing compounds from *Salvia miltiorrhiza*, *Journal of Natural Products* 68, 2005, 1066.

4.- Easmon, J.; Pürstinger, G.; Thies, K. S.; Heinisch, G.; Hofmann, J., Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Antitumor Studies of 2-Benzoxazolyl Hydrazones Derived from Alpha-(N)-acyl Heteroaromatics, *Journal of Medicinal Chemistry* 49, 2006, 6343.

5. - Leaver, I. H.; Milligam, B., Fluorescent whitening agents—a survey (1974-82), *Dyes and Pigments* 5, 1984, 109.

6.- Heuser, S.; Keenan, M.; Weichert, A. G., New facile and mild synthesis of 2-substituted oxazolopyridines, *Tetrahedron Letters* 46, 2005, 9001.

7. - Boger, D. L.; Miyauchi, H.; Du, W.; Hardouin, C.; Fecik, R. A.; Cheng, H.; Hwang, I.; Hedrick, M. P.; Leung, D.; Acevedo, O.; Guimaraes, C. R. W.; Jorgensen, W. L.; Cravatt, B. F., Discovery of a Potent, Selective, and Efficacious Class of Reversible α -Ketoheterocycle Inhibitors of Fatty Acid Amide Hydrolase Effective as Analgesics, *Journal of Medicinal Chemistry* 48, 2005, 1849.

8.- Deng, J. Z.; McMasters, D. R.; Rabbat, P. M. A.; Williams, P. D.; Coburn, C. A.; Yan, Y. W.; Kuo, L. C.; Lewis, S. D.; Lucas, B. J.; Krueger, J. A.; Strulovici, B.; Vacca, J. P.; Lylea, T. A.; Burgeya, C. S., Development of an oxazolopyridine series of dual thrombin/factor Xa inhibitors via structure-guided lead optimization, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 15, 2005, 4411.

9.- López-Ruiz, H.; Briseño-Ortega, H.; Rojas-Lima, S.; Santillán, R. L.; Farfán, N., An efficient potassium cyanide-promoted synthesis of 2-arylbenzoxazoles from [4.3.0]boron heterobicycles, *Tetrahedron Letters* 51, 2010, 2633; (b) Briseño Ortega, H. Preparación de 2-arilbenzoxazoles a partir de iminoboronatos. Tesis de Licenciatura, UAEH (2008).

10.- López-Ruiz, H.; Briseño-Ortega, H.; Rojas-Lima, S.; Santillán, R. L.; Farfán, N., Phenylboronic acid catalyzed-cyanide promoted, one-pot synthesis of 2-(2-hydroxyphenyl)benzoxazole derivatives, *Tetrahedron Letters* 52, 2011, 4308.

