

UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN
CAMPUS TUXTEPEC

LICENCIATURA EN CIENCIAS QUÍMICAS



**MECANOSÍNTESIS DE BENZOXAZOLES FUNCIONALIZADOS CON
POTENCIAL APLICACIÓN EN EL DESARROLLO DE DIODOS
ORGÁNICOS EMISORES DE LUZ**

TESIS

Para obtener el título de
Licenciado en Ciencias Químicas

Presenta

Lucio Peña Zarate

Directora

Dra. Nelda Xanath Martínez Galero
Instituto de Química Aplicada
Universidad del Papaloapan

Co-directora

Dra. Susana Rojas Lima
Instituto de Química
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

San Juan Bautista Tuxtepec, Oaxaca. Septiembre 17 de 2021



Universidad del Papaloapan

San Juan Bautista Tuxtepec, Oax. a 30 de agosto de 2021

Asunto: Autorización de impresión de tesis

M. EN C. HÉCTOR LÓPEZ ARJONA
VICERRECTOR-ACADÉMICO
UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN
P R E S E N T E

Sirva la presente para informarle que los miembros de la Comisión Revisora del trabajo de tesis del pasante de la Licenciatura en Ciencias Químicas LUCIO PEÑA ZARATE con número de matrícula 14060023, revisó y aprobó el trabajo de investigación denominado “Mecanosíntesis de benzoxazoles funcionalizados con potencial aplicación en el desarrollo de diodos orgánicos emisores de luz” mismo que será presentado como prueba escrita del acto de recepción profesional, para obtener el Título de Licenciado en Ciencias Químicas.

Por lo anterior y de acuerdo a los lineamientos institucionales, se le da trámite legal para que proceda a su impresión el trabajo presentado.

Atentamente

terra uberrima, mens aperta

Bou Lo-tama, chi ji jú

Dra. Roxana Martínez Pascual
Jefa de Carrera
Licenciatura en Ciencias Químicas



C.c.p. M. E. Yesenia Barrientos Arenal, Jefa de Servicios Escolares

OAXACA

Campus Loma Bonita
Av. Ferrocarril SIN, Col. Ciudad Universitaria, Loma Bonita, Oaxaca C.P.68400
Tel/Fax: 01 281 872 92 30

www.unpa.edu.mx

Campus Tuxtepec
Circuito Central N° 200, Col. Parque Industrial C.P. 68301
Tel/Fax: 01 287 875 92 40



Universidad del Papaloapan

Tuxtepec, Oaxaca a 30 de agosto de 2021
ASUNTO: Designación de sinodales

M. E. YESENIA BARRIETOS ARENAL
JEFA DE SERVICIOS ESCOLARES
PRESENTE

Con base en el dictamen de la comisión revisora, se autoriza la impresión del trabajo de tesis del alumno LUCIO PEÑA ZARATE (Matricula 14060023) "Mecanosíntesis de benzoxazoles funcionalizados con potencial aplicación en el desarrollo de diodos orgánicos emisores de luz", para ser presentado como trabajo de tesis para obtener el título de Licenciado en Ciencias Químicas, toda vez que cumple satisfactoriamente con la reglamentación establecida para tal fin.

El Jurado de Examen Profesional estará compuesto por los siguientes profesores:

Dr. Miguel Angel García Muñoz	Universidad del Papaloapan	Presidente
Dr. Nelda Xanath Martínez Galero	Universidad del Papaloapan	Secretaria
Dra. Rocio Meza Gordillo.	Instituto Tecnológico de Tuxtla Gutiérrez	Vocal
Dr. Lemuel Pérez Picaso	Universidad del Papaloapan	1 ^{er} Suplente
Dr. Erick Juárez Arellano	Universidad del Papaloapan	2 ^o Suplente

Sin más por el momento, le envío cordiales saludos.

Atentamente
terra uberrima, mens aperta
Bou Lo-tama, chi ji ji



Dra. Roxana Martínez Pascual
Jefa de Carrera
Licenciatura en Ciencias Químicas



M. en C. Héctor López Arjona
Vó.Bo.
Vicerrector Académico

**VICE-RECTORIA
ACADEMICA**

C.e.p. Dra. Nelda X. Martínez Galero-Directora de Tesis
C.e.p. Lucio Peña Zarate, sustentante
C.e.p. Archivo de la jefatura

El presente trabajo de tesis de investigación fue realizado con apoyo de:

a) Perfil Deseable del Programa para el Desarrollo Profesional Docente (PRODEP)2018-2021 en el proyecto UNPA del Instituto de Química Aplicada *Microrreactores en la síntesis y degradación de compuestos orgánicos con actividad biológica*, 2019-2022

b) Proyecto Fortalecimiento a CA PRODEP, *Caracterización del metaboloma de Theobroma cacao L. y T. bicolor Humb. & Bonpl. de la región Baja Chinantla a través de HDMS*, 2017-2019

c) Cuerpo académico UNPA-CA-33 *Innovación en metabolómica y síntesis orgánica de interés industrial*

Y la infraestructura de los laboratorios siguientes:

1. Síntesis Orgánica y Productos Naturales

2. Instrumentación Analítica

3. Desarrollo de Materiales

Parte de este trabajo de tesis de investigación fue presentado en los siguientes congresos:

- **2° Encuentro de estudiantes de Licenciatura y Posgrado de la UNPA** con el trabajo titulado **“Mecanosíntesis de benzoxazoles funcionalizados en C2, C4 y C5 con potencial aplicación en el desarrollo de diodos orgánicos emisores de luz”**, el cual se llevó a cabo en San Juan Bautista Tuxtepec, Oaxaca, México, del 22 al 29 de Junio de 2018.
- **IX Congreso Nacional de Cristalografía, X11 Congreso Nacional de Microscopia, VII Reunión de usuarios de Luz Sincrotón (RedTULS-8)** con el trabajo titulado **“Síntesis de benzoxazoles como sistemas modulares en el diseño de diodos orgánicos emisores de luz”** el cual se llevó a cabo en la Ciudad de Oaxaca, Oaxaca, México, del 20 al 25 de Octubre de 2018.
- **5ª Reunión de Resonancia Magnética Nuclear, Experimental, Escuela Internacional de RMN** con el trabajo titulado **“Mecanosíntesis de benzoxazoles como materiales en el desarrollo de diodos orgánicos emisores de luz”**, el cual se llevó a cabo en Cuernavaca, Morelos, México, del 04 al 06 de Septiembre de 2019.
- **5ª Reunión de Resonancia Magnética Nuclear, Experimental, Escuela Internacional de RMN** con el trabajo titulado **“Mecanosíntesis de iminas para la construcción de COFs cristalinos”**, el cual se llevó a cabo en Cuernavaca, Morelos, México, del 04 al 06 de Septiembre de 2019.
- **3er Congreso Internacional en Energías Renovables 2019** con el trabajo titulado **“Desarrollo de diodos orgánicos emisores de luz”**, el cual se llevó a cabo Santo Domingo Tehuantepec, Oaxaca, México, el 13 de Noviembre de 2019

DEDICATORIA

A mi madre la Sra. Celerina Zarate Condado, por siempre darme su apoyo y confianza y alentarme siempre a seguir adelante

A mi padre, el Sr. Lucio Peña Valerio Q.E.P.D, por sus consejos en los momentos difíciles de la vida, por su apoyo y confianza aun estando en situaciones difíciles...†

A mi abuelo el Sr. Bernabé Zarate Condado Q.E.P.D, por compartir sus sueños conmigo alentarme en las situaciones difíciles de la vida, por cada sabio consejo y apoyarme en cada uno de los distintos ámbitos...†

“Ya no pudieron ver concluido esta etapa de mi vida, pero sé que de donde estén se encontraran muy orgullosos de mí, y que puedan seguir observando mis logros de donde sea que se encuentran...los quiero mucho y los extraño”

A la Sra. Irma y Sr. Daniel y su hermosa familia que me acogieron y cuidaron como uno más de su familia, por sus consejos y gran apoyo en esta etapa de mi vida

A la Dra. Nelda Xanath Martínez Galero, por compartir su experiencia conmigo, alentarme a seguir adelante y su apoyo incondicional

AGRADECIMIENTOS

A mi hermana, que siempre me dio su confianza y apoyo cuando más lo necesite

A mis asesoras la Dra. Susana Rojas limas y a la Dra. Nelda Xanath Martínez Galero, por compartir sus conocimientos y por la confianza brindada en todo momento hasta la conclusión de este trabajo

Al Dr. Erick Adrián Juárez Arellano, por compartir su conocimiento y proporcionarme las herramientas necesarias para poder llevar a cabo este proyecto

Al Dr. Heraclio López Ruiz, por compartir su conocimiento y apoyo en el trabajo de tesis

A los doctores que me impartieron clases, por compartir su conocimiento y consejos a lo largo de la carrera

A mis amigas de Ing. En Alimentos Karen y Elizabeth, por su amistad incondicional a lo largo de la carrera

A mi compañera, amiga y colega la Lic. Dulce Concepción Hernández Octavo, por su apoyo, por su compañía cuando se requería estar de tiempo completo en la universidad para avanzar con trabajo experimental y su apoyo en situaciones difíciles

A mis amigos y compañeros de generación de la carrera, por su apoyo y amistad incondicional

A los amigos que me encontré e a lo largo de esta travesía, de la UAEH, Hospital Infantil Federico Gómez y congresos, gracias por sus aportaciones y amistad

A la UNPA y la UAEH por proporcionarme las instalaciones para poder desarrollar el trabajo de tesis

A todas y cada una de las personas que de alguna manera estuvieron involucradas en el proceso de mi formación. A todos muchas gracias

Índice

RESUMEN	14
1. INTRODUCCIÓN	15
2. ANTECEDENTES.....	17
2.1 Mecanoquímica.....	17
2.2 Estructura química y propiedades luminiscentes.....	22
2.2.1 Diodos orgánicos emisores de luz	23
2.3 Síntesis de benzoxazoles.....	24
2.3.1 Mecanosíntesis de benzoxazoles.....	30
3. JUSTIFICACIÓN.....	32
4. OBJETIVOS.....	33
5. METODOLOGÍA.....	34
5.1 Reactivos.....	34
5.2 Equipos y técnicas utilizadas	34
5.2.1 Molino planetario	34
5.2.2 Espectroscopia de infrarrojo.....	34
5.2.3 Resonancia magnética nuclear	34
5.2.4 Cromatografía.....	35
5.2.5 Punto de fusión.....	35
5.3 Mecanosíntesis de 2-arilbenzoxazoles 7-15	35
5.4 Procedimiento de síntesis en un paso de los 2-arilbenzoxazoles en disolución.	36
5.5 Cálculos <i>in silico</i> de los niveles de energía HOMO/LUMO de 7-15	36
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	38
6.1 Mecanosíntesis de 2-arilbenzoxazoles 7-12	38
6.2 Efecto de las variables independientes en la mecano-síntesis de 7-12	38
6.2.1 Material de los tazones y bolas	39
6.2.3 Efecto en el número de esferas.....	40
6.2.4 Efecto del tiempo de operación del molino planetario.....	41
6.2.5. Efecto de la concentración del catalizador.....	42
6.3 Mecanosíntesis de las bases de Schiff intermediarias 16-24	43
6.4 Síntesis en disolución de los 2-arilbenzoxazoles 7-15	45
6.5 Identificación de productos mediante ATR-FTIR y RMN de ¹ H y ¹³ C.....	48

6.6 Cálculos <i>in silico</i> de los niveles de energía HOMO/LUMO de productos principales	63
12. CONCLUSIONES.....	89
13. PERSPECTIVAS	90
14. REFERENCIAS	91
ANEXO I.....	97
AI. Mecanosíntesis de 2-arilbenzoxazoles.....	97
BI. Mecanosíntesis de iminas	104
ANEXO II	110
AII. Espectros de RMN de ¹ H de los 2-arilbenzoxazoles del 7-15	110
BII. Espectro de RMN de ¹ H de las iminas 16-19, 21, 22 y 24	118
CII. Espectros de RMN de ¹³ C de los compuestos 7-15	125
DII. Espectros de RMN de ¹³ C de los compuestos 16-24	132
EII. Espectros de FTIR-ATR de los 2-arilbenzoxazoles 7-15 . Comparativo de la síntesis <i>one-pot</i> vs mecanoquímica.....	136
FII. Espectros de FTIR-ATR de las iminas 16-24 y reactivos.....	141

Índice de figuras

Núm.		Pág.
1	Estructura del benzoxazol	15
2	Cambios en la velocidad de una reacción mecanoquímica.	19
3	Movimientos en molinos de bolas: A) rotación en su propio eje, B) caída en cascada, C) centrífuga	19
4	Movimiento en un molino planetario	20
5	Diagrama de transiciones energéticas según Jablonski	23
6	Estructura de un OLED simple y el correspondiente diagrama de energía	24
7	Actividad biológica y fluorescente en 2-arilbenzoxazoles	25
8	Ciclación oxidativa utilizando DDQ como agente oxidante	25
9	Ciclación catalizada por metales	26
10	Síntesis de 2-arilbenzoxazoles catalizada por PdCl ₂	26
11	Síntesis de 2-arilbenzoxazoles catalizada por KCN y PhB(OH) ₂	27
12	Síntesis de 2-arilbenzoxazoles catalizada con TsOH y CuI	27
13	Síntesis de 2-arilbenzoxazoles catalizada por NP de CuFe ₂ O ₄	27
14	Síntesis de 2-arilbenzoxazoles promovida por radiación de microondas	28
15	Síntesis de 2-arilbenzoxazoles catalizada por MOF-235	28
16	Síntesis de 2-arilbenzoxazoles en medio oxidativo con Fe(III)	28
17	Síntesis de 2-arilbenzoxazoles catalizada por Ni (II)	29
18	Mecanosíntesis de 2-arilbenzoxazoles catalizada por NP de ZnO	30
19	Mecanosíntesis de heterociclos <i>vía</i> molienda manual con mortero	31
20	Mecanosíntesis de 2-arilbenzoxazoles catalizada por KCN y PhB(OH) ₂	38
21	Efecto de la concentración del PhB(OH) ₂ en el rendimiento de 8	42
22	Condiciones de proceso para la mecanosíntesis de 7-12	43
23	Mecanosíntesis de las iminas intermediarias 16-24 .	44
24	Mecanismo propuesto para mecanosíntesis de 7 en ausencia de disolvente	45
25	Síntesis en disolución de los benzoxazoles 7-15	46
26	Correlación de las frecuencias de FTIR-ATR experimentales y teóricas de 7	50
27	Correlación de las frecuencias de FTIR-ATR experimentales y teóricas de 8	50
28	Correlación de las frecuencias de FTIR-ATR experimentales y teóricas de 9	51
29	Correlación de las frecuencias de FTIR-ATR experimentales y teóricas de 10	51
30	Correlación de las frecuencias de FTIR-ATR experimentales y teóricas de 11	52
31	Correlación de las frecuencias de FTIR-ATR experimentales y teóricas de 12	52
32	Experimentos RMN de ¹ H en CDCl ₃ del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)benzoxazol, 13	54
33	Experimento RMN COSY en CDCl ₃ del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)benzoxazol, 13	55
34	Experimentos RMN de ¹³ C en CDCl ₃ del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)benzoxazol, 13	56
35	Correlación de las frecuencias de FTIR-ATR experimentales y teóricas de 13	56
36	Experimento RMN de ¹ H en CDCl ₃ del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)-4-metilbenzoxazol, 14	57

37	Experimento RMN COSY en CDCl ₃ del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)-5-metilbenzoxazol, 14	58
38	Experimento RMN de ¹³ C en CDCl ₃ del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)-4 – metilbenzoxazol, 14	59
39	Correlación de las frecuencias de FTIR-ATR experimentales y teóricas de 14	60
40	Experimento RMN de ¹ H en CDCl ₃ del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)-5-metilbenzoxazol, 15	61
41	Experimento RMN COSY en CDCl ₃ del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)-5-metilbenzoxazol, 15	62
42	Correlación de las frecuencias de FTIR-ATR experimentales y teóricas de 15	62
43	Energía HOMO-LUMO mediante DFT, B3LYP/6-31G(d,p) para cálculo de <i>gap</i> óptico	63
44	Experimento RMN de ¹ H del crudo de reacción mostrando las señales de: salicilaldehído 1 a 10.26 ppm, <i>o</i> -aminofenol 4 , a 6.34 ppm e imina 16 a 8.96 ppm	65
45	Experimento RMN de ¹ H en DMSO del 1 ^a -[[2 -hidroxifenil)imino]metil]fenol, 16	66
46	Espectros FTIR-ATR del salicilaldehído 1 (azul), del compuesto 16 (amarillo) y del 2-aminofenol 4 (naranja)	67
47	Experimento RMN de ¹ H del crudo de reacción mostrando las señales de: salicilaldehído 1 a 10.27 ppm, 2-amino-3-metilfenol 5 a 6.34 ppm e imina 17 a 8.96 ppm	68
48	Experimento RMN de ¹ H en DMSO del 1 ^a -[[2-hidroxi-3-metilfenil)imino]metil]fenol, 17	69
49	Espectros FTIR-ATR apilados del salicilaldehído 1 (azul), del compuesto 17 (amarillo) y del 2-amino-3-metilfenol 5 (naranja).	70
50	Experimento RMN de ¹ H del crudo de reacción mostrando las señales de: salicilaldehído 1 a 10.27 ppm, 2-amino-4-aminofenol 6 a 6.19 ppm e imina 18 a 8.96 ppm	71
51	Experimento RMN de ¹ H en DMSO del 1 ^a -[[2-hidroxi-4-metilfenil)imino]metil]fenol, 18	72
52	Espectros FTIR-ATR apilados del salicilaldehído 1 (azul), del compuesto 18 (amarillo) y del 2-amino-4-metilfenol 6 (naranja)	73
53	Experimento RMN de ¹ H del crudo de reacción, donde se observa la señal del bromo-salicilaldehído 2 a 10.21 ppm, y la del 2-aminofenol 4 a 6.38 ppm y el de la imina 19 a 8.96 ppm	74
54	Experimento de RMN de ¹ H en DMSO del 5'-bromo-1 ^a -[[2-hidroxifenil)imino]metil]fenol, 19	75
55	Experimento de RMN COSY en DMSO del 5'-bromo-1 ^a -[[2-hidroxifenil)imino]metil]fenol, 19	76
56	Espectros FTIR-ATR apilado, del 5-bromosalicilaldehído 2 (azul), del compuesto 19 (amarillo) y del 2-aminofenol 4 (naranja).	77
57	Espectros FTIR-ATR apilados del bromo-salicilaldehído 2 (azul), del compuesto 20 (amarillo) y del 2-amino-3-metilfenol 5 (naranja).	78
58	Experimentos RMN de ¹ H del crudo de reacción mostrando las señales de: 5-bromosalicilaldehído 2 a 10.21 ppm y de la imina 21 a 8.96 ppm.	79
59	Experimento RMN de ¹ H en DMSO del 5-bromo-1 ^a -[[2-hidroxi-4-metilfenil)imino]metil]fenol, 21	80
60	Espectros FTIR-ATR apilados del 5-bromosalicilaldehído 2 (azul), del compuesto 21 (amarillo) y del 2-amino-4-metilfenol 6 (naranja).	81

61	Experimentos RMN de ¹ H del crudo de reacción mostrando las señales de: 5-nitrosalicilaldehído 3 a 10.25 ppm, 2-aminofenol 4 a 6.42 ppm y la imina 22 a 9.25 ppm	82
62	Experimento RMN de ¹ H en DMSO del 5'-nitro-1 ^a -[[2-hidroxifenil]imino]metil]fenol, 22	83
63	Espectros FTIR-ATR apilados del 5-nitrosalicilaldehído 3 (azul), del compuesto 22 (amarillo) y del 2-aminofenol 4 (naranja)	84
64	Espectros FTIR-ATR apilados del 5-nitrosalicilaldehído 3 (azul), del compuesto 23 (amarillo) y del 2-amino-3-metilfenol 5 (naranja).	85
65	Experimento RMN de ¹ H del crudo de reacción, donde se observa la señal del 5-nitrosalicilaldehído 3 a 8.38 ppm, del 2-amino-4-metilfenol 6 a 6.41 ppm y de la imina 24 a 8.56 ppm.	86
66	Experimento RMN de ¹ H en DMSO del 5'-nitro-1 ^a -[[2-hidroxi-4-metilfenil]imino]metil]fenol, 24	87
67	Espectros FTIR-ATR apilados del 5-nitrosalicilaldehído 3 (azul), del compuesto 24 (amarillo) y del 2-amino-4-metilfenol 6 (naranja)	88

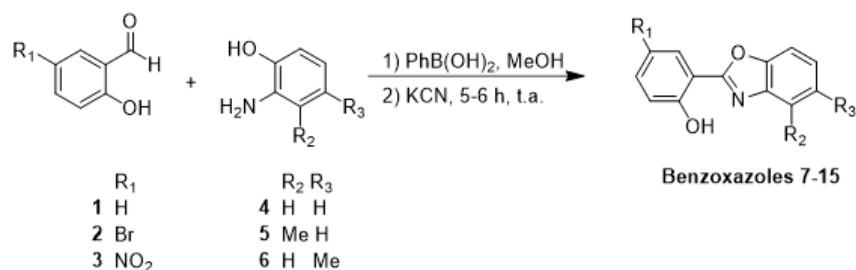
Índice de Tablas

Núm.		Pág
1	Materiales utilizados en mecosíntesis mediante molinos de bolas	20
2	Resumen de los métodos de síntesis de 2-arilbenzoxazoles en disolución	29
3	Variables dependientes e independientes en la mecosíntesis de 7-15	39
4	Constantes y variables dependientes e independientes para la mecosíntesis de 9 mediante molino planetario	39
5	Condiciones experimentales para la determinación de la velocidad de mecosíntesis	40
6	Condiciones experimentales para la determinación del número de bolas de molienda	41
7	Condiciones experimentales para la determinación del tiempo de reacción	41
8	Parámetros para la mecosíntesis de 2-arilbenzoxazoles	42
9	Parámetros para la mecosíntesis de las iminas 16-24	44
10	Rendimientos de los arilbenzoxazoles 7-15 en la síntesis en disolución	47
11	Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento (δ =ppm, J = Hz) de los espectros de RMN de ^1H de los 2-(2-hidroxifenil)benzoxazoles 7-15 en CDCl_3	47
12	Desplazamientos químicos de los espectros de RMN de ^{13}C de los 2-(2-hidroxifenil)benzoxazoles 7-14 (δ =ppm) en CDCl_3	48
13	Datos de FTIR-ATR de los benzoxazoles por <i>one-pot</i> y mecanoquímica	49
14	Datos de FTIR-ATR de los compuestos 13-15	53

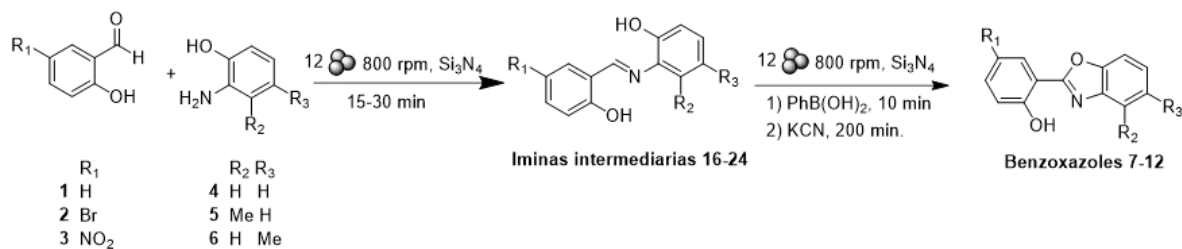
RESUMEN

La síntesis de 2-arilbenzoxazoles con características semiconductoras viables en la configuración de materiales electroluminiscentes para el desarrollo de OLED a partir de metodologías ecoeficientes, se presenta como una necesidad en la sociedad actual. En este documento, se presentan los resultados de la síntesis en un paso de 2-arilbenzoxazoles a través de dos rutas: mecanoquímica (7-12) y reacciones MCR (7-15). Se presentan, además, las bases de Schiff intermediarias de reacción 16-24, obtenidas mediante mecano-síntesis.

Síntesis en disolución



Mecano-síntesis en molino planetario



1. INTRODUCCIÓN

Los benzoxazoles son compuestos de gran interés en la síntesis orgánica por su uso potencial en áreas tan diversas como biología molecular, química farmacéutica, ingeniería biomédica y química de materiales. Tan solo en esta última, se han desarrollado nuevos materiales por su aplicación como: semiconductores [1], materiales electroluminiscentes [2] y fotoluminiscentes funcionales [3] en aplicaciones como colectores de energía solar, diodos orgánicos emisores de luz [4], colorantes en fibras sintéticas y pigmentos fluorescentes [5]. Los materiales derivados de benzoxazoles han sido estudiados como sensores químicos, marcadores biomoleculares, agentes de tinción/contraste en investigaciones químico-biológicas [6] y diagnósticos clínicos [7].

La estructura base de estos compuestos es el benzoxazol (1-oxa-3-aza-1H-indeno, C_7H_5NO), un compuesto heterocíclico aromático que tiene en su estructura, un anillo bencénico fusionado a un oxazol (Figura 1), un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de oxígeno en la posición 1 y de nitrógeno en la posición 3.

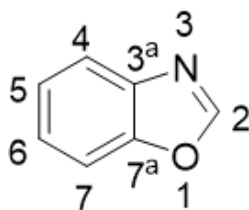


Figura 1. Estructura del benzoxazol

Algunas síntesis de benzoxazoles plantean modificaciones estructurales en la posición 2 y en el anillo de benceno del benzoxazol. De esta manera es posible obtener una gama de 2-arilbenzoxazoles que, mediante deslocalización del sistema π , presentan el fenómeno electrónico capto-dativo o *push-pull*. Este fenómeno electrónico es una propiedad deseable en el desarrollo de materiales con características optoelectrónicas como los diodos orgánicos emisores de luz (OLED, por sus siglas en inglés). Dada la importancia de estos materiales, existe el interés de desarrollar metodologías en síntesis orgánica innovadoras como alternativa a las existentes para obtener estos compuestos de manera más eficiente y con un enfoque de química verde. En particular, en metodologías en donde la molécula objetivo es obtenida en la menor cantidad de etapas posibles, con buen rendimiento global, como la mecanosíntesis y las reacciones multicomponentes (MCR, por sus siglas en inglés), ambas con la posibilidad de realizar síntesis *one-pot*, una estrategia sintética poderosa que permite

acceder a compuestos de cierta complejidad en una sola etapa de reacción [8]. Las reacciones multicomponentes se definen como una colección de subreacciones, que ocurren de manera simultánea o secuencial, y que involucran tres o más moléculas reactivas y permiten la síntesis de un producto por la mezcla directa de más de dos reaccionantes en un solo paso. Las MCR tienen muchas ventajas en comparación con las síntesis clásicas, en las cuales el producto final se obtiene *vía* una secuencia multietapas con formación de un solo intermediario por etapa de reacción. Las MCR han contribuido de manera sustancial en la formación de bibliotecas de compuestos bioactivos lo que ha permitido acelerar el proceso de descubrimiento y desarrollo de metodologías de síntesis para moléculas orgánicas con diferentes aplicaciones en la ciencia de los materiales [9].

Por otra parte, el desarrollo de estrategias más eficientes y amigables con el medio ambiente a partir de reactivos disponibles es de gran importancia y es deseable bajo los preceptos de la Química Verde [8]. En este sentido, las reacciones realizadas en ausencia de disolventes han atraído cada vez más atención en las últimas décadas porque proporcionan protocolos ambientalmente favorables y proporcionan procesos orgánicos eficientes en la química sintética moderna. Entre las técnicas actuales, el molino de bolas es una herramienta atractiva y práctica para promover reacciones en ausencia de disolventes. En muchos casos, las reacciones realizadas en condiciones de molienda utilizando esferas de distintos materiales, conducen a mayores rendimientos en comparación con las contrapartes en fase líquida. Además, los protocolos mecanoquímicos pueden incluso alterar la selectividad química, proporcionando productos inesperados que no pueden ser generados por reacciones análogas basadas en los fenómenos en disolución. Por lo tanto, la técnica de síntesis de compuestos orgánicos mediante el uso de morteros y molinos se ha utilizado ampliamente en química sintética [8].

Debido a la importancia mencionada, el trabajo de tesis presenta las condiciones del proceso de mecanosíntesis de las iminas intermediarias **16-24** y de los 2-arilbenzoxazoles **7-12** correspondientes a la ciclación oxidativa de iminas a partir de la adición de PhB(OH)_2 y KCN como catalizadores. Además, a partir de condiciones de una reacción descrita en la literatura [10], se realizó la síntesis *one-pot* en disolución de los 2-arilbenzoxazoles **7-15**, como reacción de referencia.

2. ANTECEDENTES

El desarrollo de nuevos métodos de síntesis capaces de formar múltiples enlaces en una sola etapa, con buenos rendimientos globales y respetando el medio ambiente se ha convertido en un gran reto para el químico sintético. En este sentido, las reacciones en las que participan múltiples componentes en un solo paso de reacción, cumplen con estos criterios y juegan un papel innovador en la química actual. De acuerdo con los preceptos de la Química Verde, se deben obtener las moléculas deseadas a partir de precursores fácilmente accesibles y baratos, en menos tiempo y menor número de etapas y procedimientos sustentables [11-12].

Una reacción química es un proceso en el que un conjunto de sustancias llamadas reactivos se transforman en un nuevo conjunto de sustancias llamadas productos. Estas reacciones pueden realizarse en cualquier estado de la materia. Las más conocidas son las reacciones en fase gaseosa y fase líquida o en disolución. Las reacciones en disolución representan al método de síntesis con mayor cobertura en síntesis orgánica. En estas reacciones, las materias primas requieren estar disueltas en algún tipo de disolvente para: incrementar la energía interna de las moléculas a través de la transferencia de energía por convección, o facilitar las colisiones efectivas y que conduzca a la reacción, o bien, porque se requiere el disolvente como medio de algún catalizador. Actualmente existen diversas metodologías de síntesis no convencionales como la fotocatalisis heterogénea, síntesis a través de microondas, microrreactores, fotoquímica y mecanoquímica [13]. De ellas, la síntesis mediante microondas y la mecanoquímica son alternativas sintéticas en estado sólido.

2.1 Mecanoquímica

La mecanoquímica es la rama de la química que se refiere a productos químicos y cambios fisicoquímicos de sustancias de todos los estados de agregación debido a la influencia de energía mecánica. Es una alternativa energéticamente eficiente a través de un proceso de molienda de alta frecuencia que proporciona energía suficiente a los reactivos para iniciar una reacción química. La molienda se consigue mediante los impactos intensos de esferas de acero, u otros materiales de densidad conocida, que son agitadas junto con los reactivos y los catalizadores en un recipiente que rota a una velocidad controlada [12].

La síntesis mecanoquímica o mecanosíntesis es una metodología que, en los últimos años ha presentado un gran interés debido a las ventajas económicas y ambientales que ofrece: no necesita el uso de disolventes. Por muchos años, esta técnica ha permitido, en el área de

química inorgánica y metalurgia, la obtención de productos de reacción sólidos con una alta homogeneidad y tamaños de partícula menores a los que se obtienen por otros métodos [14-16]. Aunque nació en estas ramas de la ciencia, sus aplicaciones se han diversificado a distintas áreas de la química tales como la orgánica, organometálica y supramolecular [17-18]. Las ventajas del enfoque mecanoquímico para la síntesis orgánica pueden ilustrarse para la producción de benzoato de sodio y salicilato de sodio, dos de los productos más importantes de la industria farmacéutica. El benzoato de sodio suele obtenerse mediante la neutralización del ácido benzoico mediante sosa en una solución acuosa. Para obtener 500 kg del benzoato se requieren 3000 L de agua y el proceso dura 60 h. Otro ejemplo es la síntesis de salicilato de sodio. También se requieren seis etapas tecnológicas y todo el proceso dura 70 h. Para obtener 500 kg de salicilato de sodio, se requiere una mezcla de agua (500 L) y alcohol etílico (100 L) y 70 h de proceso. Ambos procesos requieren 6 etapas. La aplicación de métodos mecanoquímicos ha permitido la neutralización de varios ácidos orgánicos (benzoico, salicílico, cítrico, sebácico, indolacético, ascórbico) en una etapa sin disolventes utilizando NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃ o CaCO₃ como agentes neutralizantes [19].

La cinética que sigue una reacción por mecanoquímica (Figura 2). La primera fase ocurre antes del tratamiento mecánico y no se observa cambio en la velocidad de la transformación. A temperatura ambiente, la mayoría de las reacciones en estado sólido suceden a tiempos lo suficientemente grandes como para poder ser medidos. En la fase 2, se puede observar que, con la aplicación de energía mecánica, da como resultado un incremento significativo de la velocidad de reacción, con un comportamiento logarítmico. En la fase 3, la energía de los intermediarios se estabiliza durante todo el procedimiento mecánico, por lo tanto, el sistema se mantiene en estado estacionario. Finalmente, en la fase 4, se interrumpe el proceso de molienda y la velocidad de reacción disminuye presentando un comportamiento de decaimiento exponencial.

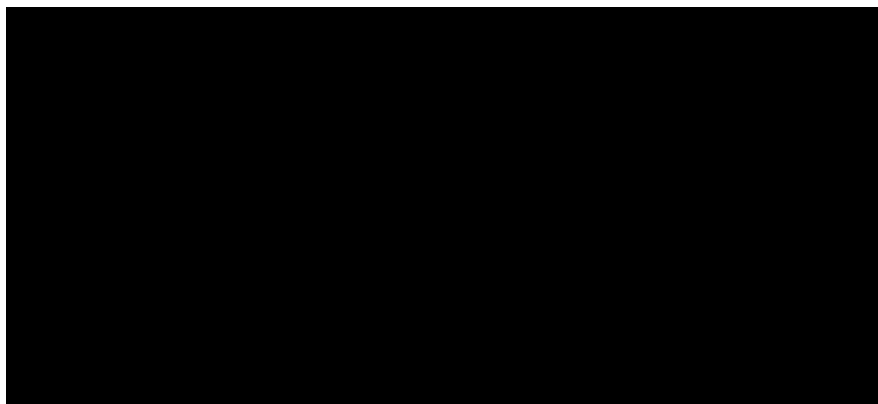


Figura 2. Cambios en la velocidad de una reacción mecanoquímica.

Con el avance de la tecnología, se han diseñado y desarrollado distintos tipos de sistemas de molienda en los que se destaca el molino de bolas y el molino planetario ya que son los más usados en mecanoquímica. Los dispositivos de molienda aplican fuerza homogénea, tienen alta reproducibilidad, control de velocidad, atmósfera controlada y son escalables [18].

El movimiento giratorio del tazón en los molinos de bolas produce la pulverización de sólidos, la activación mecánica o la mecanoquímica [19]. El medio abrasivo consiste en una serie de esferas de materiales con diversa densidad y diversos tamaños que se introducen dentro de la cámara del tazón (Figura 3).

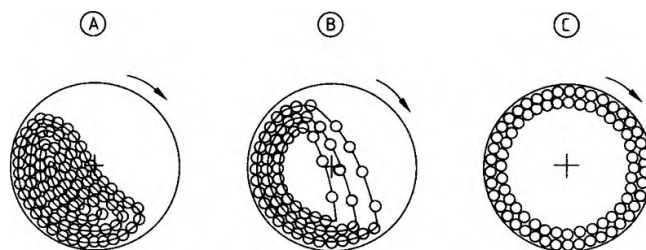


Figura 3. Movimientos en molinos de bolas: A) rotación en su propio eje, B) caída en cascada, C) centrífuga [19].

El molino planetario debe su nombre al movimiento traslacional y rotacional de los planetas, de manera que el equipo está constituido por un disco giratorio central que genera el movimiento centrífugo en el cual se incorporan dos tazones que orbitan alrededor del eje central giratorio y están colocados en posición opuesta en el disco y a 180° grados uno del otro. Dichos tazones giran en sentido contrario al movimiento centrífugo lo que permite libertad de movimiento a las bolas (Figura 4), al haber mayor número de impactos o colisiones, este molino se considera más energético que los molinos de bolas [12, 18]. El principal tipo de fuerza aplicada en la molienda planetaria es la fuerza de corte o cizalla. Una

característica importante es que el material y el tamaño de los tazones y esferas pueden ser modificados.



Figura 4. Movimiento en un molino planetario [19]

2.1.1 Variables de operación en mecanoquímica

Dentro de la operación en la molienda mecánica se describen una serie de parámetros que están relacionados con la cinética de reacción: tipo de molino, tipo del material de molienda, volumen del tazón, y número y tamaño de las bolas.

El tipo del material de molienda es uno de los parámetros más importantes a controlar durante el proceso mecanoquímico, ya que la energía que se produce está directamente relacionada con las propiedades de los materiales (densidad, módulo de Young y dureza) e influyen significativamente en el resultado de las reacciones. En la tabla 1 se describen las propiedades de alguno de los materiales más utilizados para el desarrollo de metodologías sintéticas, así como reducción del tamaño de partículas.

Tabla 1. Materiales utilizados en mecanosíntesis mediante molinos de bolas.

Material (Tazón y esferas)	Energía	Densidad g/cm ³	Resistencia al desgaste por fricción	Componentes principales
Ágata	Muy bajo	2.65	Bueno	99.9% SiO ₂
Nitruro de silicio	Bajo	3.1	Extremadamente bueno	90% Si ₃ N ₄
Corindón sinterizado	Bajo	3.7	Algo bueno	99.7% Al ₂ O ₃
Óxido de Zirconio	Moderado	5.7	Muy bueno	95% ZrO ₂
Acero inoxidable	Alto	7.8	Algo bueno	Tazón: 17-19% Cr + 8-10%Ni Bolas: 12.5-14.5% Cr +1%Ni
Acero reforzado	Alto	7.9	Bueno	Tazón: 11-12% Cr Bolas: 1.0-1.65% Cr
Carburo de tungsteno	Muy alto	14.7	Muy bueno	93% TC + 6% Co

Es necesario tomar en cuenta el deterioro del material tanto en los tazones como en las bolas, ya que una pérdida de peso puede conducir a la pérdida de la reproducibilidad del proceso.

Otros parámetros importantes son el volumen de tazón, el número y tamaño de bolas. Generalmente el diámetro de las bolas es de 5-20 mm y está relacionado a la superficie de molienda de las bolas, a través de la ecuación 1. Una cantidad mayor de esferas en un tazón de tamaño reducido, el número de colisiones será menor, por ello, otra característica estrechamente relacionada con el número de bolas (n_{MB}) es el diámetro de las bolas de molienda (d_{MB}).

$$A_{s,MB} = \pi n_{MB} d_{MB}^2 \dots (1)$$

donde $A_{s,MB}$ es la superficie de reacción, n_{MB} número de bolas y d es el diámetro de las bolas. Un estudio de la reacción de condensación de Knoevenagel demostró que el diámetro de las bolas de molienda tiene un efecto directamente proporcional en la cinética de reacción, esto es, los tiempos de reacción disminuyeron al disminuir el diámetro de las bolas, debido, al aumento de la superficie de contacto [20], lo que tiene una relación directa con la ecuación 1. Por otra parte, en la reacción de deshidrogenación del γ -terpeno [21] la superficie de reacción no tiene una influencia significativa en la reacción ya que el rendimiento es independiente del valor $A_{s,MB}$.

La frecuencia de operación está relacionada con la energía cinética de un sistema giratorio, y con la energía de tensión transferida al material de alimentación descrita por la ecuación 2

$$E_{tensión} = d_{MB}^3 v_p^2 \rho_{MB} k^{-1} \quad \text{donde } k = f(E_{Y,i}) \dots (2)$$

Donde $E_{tensión}(J)$ es la energía de tensión transferida a los reactivos, d es el diámetro de las bolas del molino (m), $v_p (ms^{-1})$ es la velocidad periférica, ρ_{MB} es la densidad de las bolas de molienda y $E_{Y,i}$ es el módulo de Young o módulo de elasticidad del material de molienda, e indica la correlación con la rotación o frecuencia de oscilación, $v_{osc}(Hz \equiv s^{-1})$ [22].

Finalmente, también se aplican aquellas variables que generalmente cambian en cualquier optimización de reacción estándar, como la estequiometría, el tiempo de reacción y la temperatura. Sin embargo, la temperatura no es un parámetro que se pueda controlar

fácilmente, el recipiente de reacción se calienta debido a las colisiones y depende del volumen del tazón, número las bolas, de la muestra, así como de la frecuencia de oscilación.

2.2 Estructura química y propiedades luminiscentes

Los compuestos orgánicos que presentan el fenómeno electrónico capto-dativo o *push-pull* son sistemas moleculares en los que ocurren efectos inductivos positivos y negativos en torno a un punto o sección común de la molécula. Esta sección común puede ser un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno tal como ocurre en los alquenos *push-pull*. Los efectos inductivos positivos son ejercidos por grupos químicos electrodonadores, entre los que se destacan los mercaptanos, los grupos alcoxi o los grupos amino. Los efectos inductivos negativos son ejercidos por grupos químicos electroattractores, entre los cuales se encuentran anillos aromáticos, grupos ciano, grupos carbonilo o grupos nitro. El término *push-pull* es de origen inglés; *push* significa empujar, lo cual quiere decir que en este tipo de moléculas se observa un efecto de introducción de la densidad electrónica a un enlace múltiple localizado o deslocalizado (efecto inductivo positivo); *pull* significa el efecto contrario, es decir, la disminución de la densidad electrónica en un enlace múltiple (efecto inductivo negativo). Estos efectos originan características ópticas particulares a los compuestos, lo cual posibilita que los compuestos *push-pull* sean intermediarios importantes en la síntesis orgánica [23].

Los materiales luminiscentes son materiales capaces de absorber energía y volver a emitirla en forma de luz visible. Estos fotones que se generan en la luz emitida son causados por transiciones electrónicas del material en estado sólido. La energía absorbida se aporta como radiación electromagnética de energía superior, lo que provoca algunas transiciones desde la banda de valencia a la banda de conducción tal como la luz ultravioleta u otras fuentes. Según el origen de la luminiscencia, los materiales se pueden clasificar en algunas categorías como fluorescentes, fosforescentes, electroluminiscentes, quimioluminiscentes, termoluminiscentes, triboluminiscentes, radioluminiscentes y fotoluminiscentes. Estos tipos de materiales pueden tener aplicaciones tan diversas como la industria textil, la iluminación comercial, sector salud, industria optoelectrónica [24].

La fluorescencia es debida a un proceso de emisión generado por la absorción de radiación electromagnética (fotones) desde el estado basal energético singulete S_0 . En el estado S_0 , un electrón comparte orbital con otro electrón con espín antiparalelo, dicho de otra forma, todos los electrones en la molécula tienen sus espines apareados. Una transición electrónica típica,

implica que un electrón en estado singlete se promueva a un orbital de mayor energía adquiriendo un estado doblete donde su espín no se encuentra complementado por otro antiparalelo S_1 ó S_2 . Otra transición, en la cual los electrones en estado S_0 , pueden ser promovidos a dos orbitales degenerados, igual energía, adquiriendo un estado triplete en el cual sus espines son paralelos T_1 . Las transiciones de espín, pueden absorber y emitir energía en forma de luz. En consecuencia, el regreso al estado basal es “permitido” por el espín y ocurre rápidamente por emisión de un fotón. Las velocidades de emisión son típicamente de 10^8 s^{-1} , por lo que la vida media de la fluorescencia es cercana a 10 nanosegundos. La figura 5 presenta el diagrama de energía de Jablonski mostrando estas transiciones.

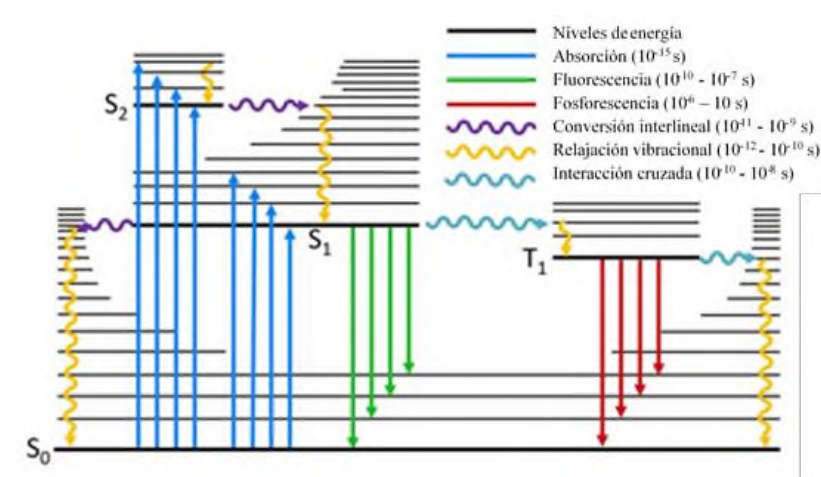


Figura 5. Diagrama de transiciones energéticas según Jablonski.

Por otra parte, la electroluminiscencia es la emisión de luz por parte de una molécula, cuando es sometida a la aplicación de una diferencia de potencial eléctrico o voltaje. Este proceso se basa en la emisión de un cuanto de energía en forma de un fotón cuando los electrones se relajan pasando de un estado de alta energía a un estado energético inferior [25].

2.2.1 Diodos orgánicos emisores de luz

Variaciones estructurales de los benzoxazoles presentan luminiscencia como fluorescencia y electroluminiscencia [26], de ahí su gran interés en aplicaciones como materiales [27] [28]. Se han buscado formas de generar materiales para su utilización en abrigantadores ópticos de textiles [28], colorantes de láser [29] y diodos orgánicos emisores de luz (*OLED*, por sus siglas en inglés). Los *OLED* consisten en una o más capas de moléculas orgánicas con propiedades semiconductoras situadas entre dos electrodos [30]. El mecanismo de funcionamiento se genera cuando se aplica un campo eléctrico externo al dispositivo, el

cátodo inyecta electrones a la película orgánica, mientras que, de forma simultánea, el ánodo extrae electrones a la película. Cuando al interior de esta película orgánica un electrón y una carga positiva se encuentran, pueden recombinarse para formar un excitón, el cual puede “desactivarse” de forma radiactiva, emitiendo un fotón (Figura 6). La energía que posea el fotón generado será la responsable del color de la luz emitida, que se detecta a través del ánodo. Para poder observar este efecto, es necesario que el material orgánico que forma esa película sea fluorescente o fosforescente [30].

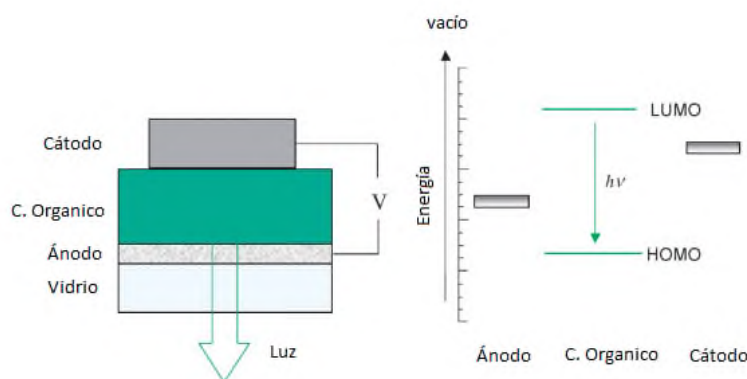


Figura 6. Estructura de un OLED simple y el correspondiente diagrama de energía [30].

2.3 Síntesis de benzoxazoles

Las reacciones de componentes múltiples (MCR, por sus siglas en inglés) o reacciones multicomponentes, se definen como procesos para ensamblar, en una sola etapa al menos, tres reactivos de partida, los cuales participarán en la formación del producto final, todo en un proceso que se denomina *one-pot* o en un solo matraz. En química, una síntesis que se realiza en un solo matraz es una estrategia para mejorar la eficiencia de una reacción química mediante la cual un reactivo se somete a reacciones químicas sucesivas en un mismo reactor. De este modo es posible evitar los procesos de separación y purificación de los compuestos intermediarios, ahorrando tiempo y recursos e incrementando el rendimiento [13].

Los 2-arilbenzoxazoles son compuestos con propiedades biológicas de interés en la industria farmacéutica, productos naturales, agroquímicos, además de características fluorescentes aplicadas al área de materiales funcionales. La figura 7 muestra algunos derivados de 2-arilbenzoxazoles con actividad biológica y fluorescente, conferida por el grupo benzoxazol. Existen diferentes métodos para sintetizar 2-arilbenzoxazoles, entre los principales se

encuentran la condensación térmica convencional, la condensación térmica optimizada por irradiación de microondas, la ciclación catalizada por metales, la ciclación oxidativa, entre otros. A continuación, se presentan algunas publicaciones acerca de la síntesis de derivados de benzoxazoles a partir de aminofenoles y aldehídos como precursores.

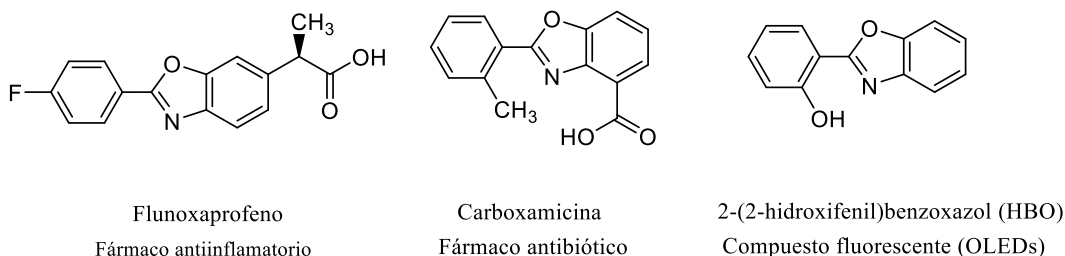


Figura 7. Actividad biológica y fluorescente en 2-arilbenzoxazoles.

En 2002, Chang y colaboradores [31], presentaron la síntesis de 2-arilbenzoxazoles por ciclación oxidativa de bases de Schiff, utilizando como precursores 2-aminofenoles y aldehídos aromáticos. La condensación fue efectuada en MeOH a 45°C para obtener el intermediario imino. Posteriormente, dicho intermediario fue ciclado y oxidado utilizando DDQ como agente oxidante en CH₂Cl₂ (Figura 8). El rendimiento de esta reacción fue entre 74 y 96%. Posterior a la remoción del DDP formado por la reducción del DDQ, los rendimientos después de este proceso disminuyeron considerablemente (55-90%). El tiempo de reacción fue de 16 horas. La pureza de los compuestos finales fue 86-99%, determinada por HPLC [31].

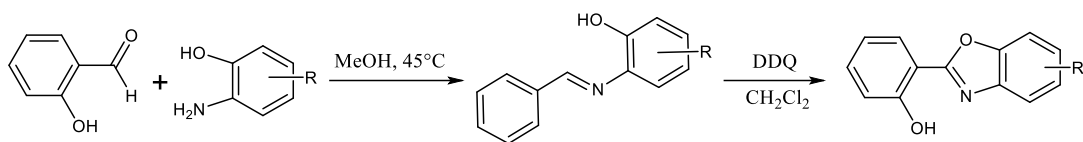


Figura 8. Ciclación oxidativa utilizando DDQ como agente oxidante [31].

En 2006, Evindar y colaboradores [32] sintetizaron una serie de 2-arilbenzoxazoles a través de la ciclación acelerada de *o*-halobenzanilidas con agentes ligantes, catalizada por metales. Los 2-arilbenzoxazoles obtenidos son distinguidos por sus propiedades biológicamente activas para ser empleados como fármacos. La optimización en la formación de benzoxazoles fue precedida por 2-haloanilinas que fueron aciladas luego de su reacción con 1,10-fenantrolina empleado como agente ligante (LG) en presencia de Cs₂CO₃ para la formación del intermediario 2-haloanilida, seguida de la ciclación catalizada por CuI. La reacción fue

efectuado en DME, en una atmósfera de N₂ a 80°C y en un sistema a reflujo por 24 horas. El rendimiento de los productos de reacción fue >99% [32]. La figura 9 presenta la reacción para la obtención del 2-arilbenzoxazol por ciclación oxidativa.

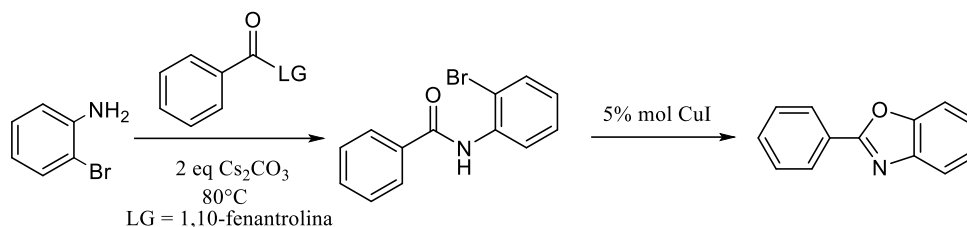


Figura 9. Ciclación catalizada por metales [32].

En 2011, Boissarie y colaboradores [33] describieron un nuevo método de síntesis de una serie de 2-arilbenzoxazoles. Por medio de la reacción MCR utilizando PdCl₂ y fosfinoferroceno (dppf) como catalizadores en tolueno a reflujo, se produjeron, por medio de un proceso oxidativo, 2-arilbenzoxazoles cuyo rendimiento oscila entre 70-85% y tiempos de reacción entre 2 y 3.5 horas, tal como lo muestra la figura 10 [33].

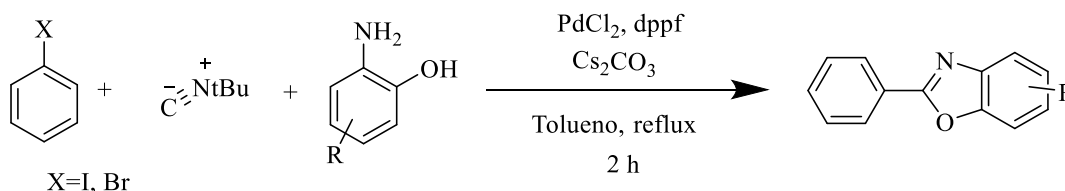


Figura 10. Síntesis de 2-arilbenzoxazoles catalizada por PdCl₂ [33].

En 2011, López-Ruiz y colaboradores [10] describieron la síntesis en un solo paso de derivados de 2-(2-hidroxifenil)benzoxazoles catalizada por ácido fenilborónico [PhB(OH)₂] y promovida por cianuro (Figura 11). La reacción utilizó como precursores el salicilaldehído y 2-aminofenol en concentraciones equimolares, la condensación de los reactivos se efectuó a temperatura ambiente en presencia de PhB(OH)₂ y MeOH como disolvente. Posterior a la formación del intermediario imino, fue adicionado KCN para promover la ciclación y la obtención del producto final. El tiempo de reacción fue de 4 h y el rendimiento para los distintos derivados obtenidos fue de 19-78%, particularmente para los compuestos 2-(2-hidroxifenil)benzoxazol, 2-(2-hidroxifenil)-4-metilbenzoxazol y 2-(2-hidroxifenil)-5-metilbenzoxazol el rendimiento fue 48-57% respectivamente [10].

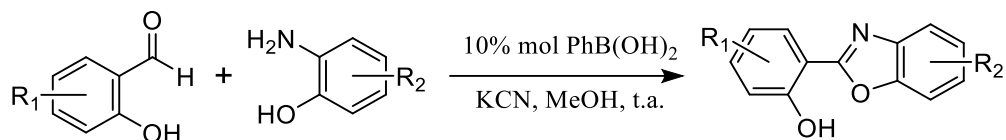


Figura 11. Síntesis de 2-arilbenzoxazoles catalizada por KCN y PhB(OH)₂ [10].

En 2014, Mayo y colaboradores [34] describieron la síntesis de benzoxazoles sustituidos en la posición 2 a partir de la reacción de ciclación de aminofenoles y β-dicetonas con TsOH y CuI como catalizadores en acetonitrilo. La reacción se efectuó a 80 °C durante 16 h y los productos fueron obtenidos con un rendimiento máximo de 49% (Figura 12).

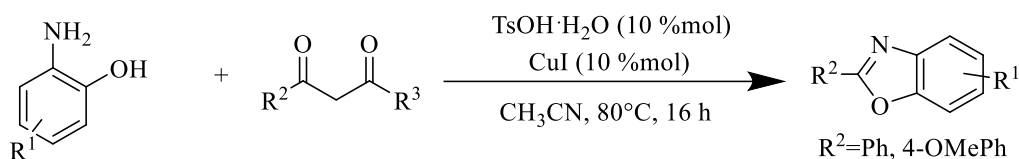


Figura 12. Síntesis de 2-arilbenzoxazoles catalizada con TsOH y CuI [34].

En este mismo año, Sarode y colaboradores [35] describieron la síntesis de 2-arilbenzoxazoles a partir de 2-nitrofenol y bencilamina catalizada con 10 % mol de nanopartículas (NP) de CuFe₂O₄ a 130 °C durante 16 h. Los productos fueron obtenidos con rendimientos del 80-92%. Una explicación sobre el mecanismo que se lleva a cabo en la reacción es que existe una oxidación de la bencilamina por presencia de O₂ en la superficie del catalizador. Esta reacción conduce a la formación del aldehído correspondiente y el amoníaco requerido para la formación del *orto*-aminofenol a partir del nitrofenol. Finalmente, a través de la reacción del benzaldehído y del aminofenol mediante catálisis heterogénea de las NP de CuFe₂O₄, se obtienen los 2-arilbenzoxazoles (Figura 13).

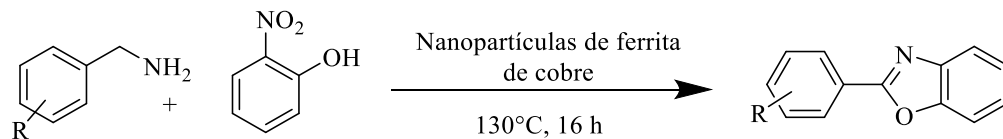


Figura 13. Síntesis de 2-arilbenzoxazoles catalizada por NP de CuFe₂O₄ [35].

Hossein y colaboradores [36], en 2017 describieron un protocolo eficiente para la síntesis optimizada de 2-arilbenzoxazoles en un solo paso, promovida por radiación de microondas

y libre de catalizadores (Figura 14). Los precursores empleados fueron aminofenoles y aldehídos aromáticos, los cuales reaccionaron en presencia de NPde MnO₂ utilizadas como agente oxidante, y un medio optimizado con CH₃CN como disolvente a temperatura ambiente. El medio de reacción fue irradiado con microondas a intervalos de tiempo entre 0.12 y 0.23 horas. El rendimiento de los productos obtenidos fue de 75-94% [36].

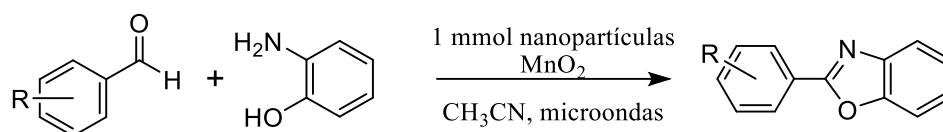


Figura 14. Síntesis de 2-arilbenzoxazoles promovida por radiación de microondas [36].

En 2019, Doan y colaboradores [37] sintetizaron benzoxazoles a partir de 2-aminofenoles, alcohol bencílico y peróxido orgánico a 120 °C durante 6 h mediante catálisis heterogénea oxidativa con MOF-235 (Figura 15). La reacción ocurre con rendimientos del 72-87%, *vía* la formación de la imina que permite la formación del anillo del oxazol [37]

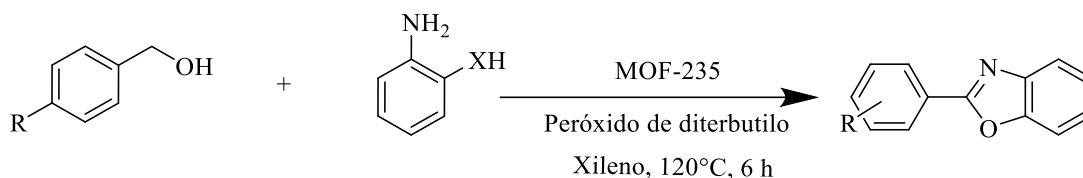


Figura 15. Síntesis de 2-arilbenzoxazoles catalizada por MOF-235 [37].

En 2020, Henry y colaboradores [38] describieron una síntesis de 2-arilbenzoxazoles, a partir de la ciclación de N-arilbenzamidias en un proceso *one-pot*, por medio de la reacción de bromación regioselectiva catalizada por Fe(III), seguida de *O*-ciclación catalizada por Cu(I) (Figura 16). Los rendimientos de esta reacción fueron del 40 al 60%, mientras que los tiempos de reacción fueron de 20 a 52 h.

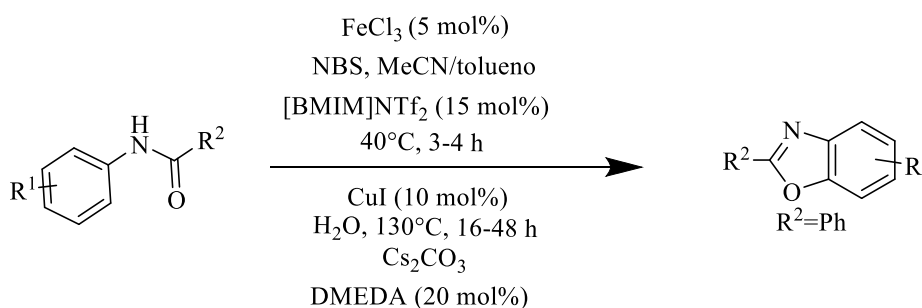


Figura 16. Síntesis de 2-arilbenzoxazoles en medio oxidativo con Fe(III) [38].

Ese mismo año, Layek y colaboradores [39] describieron la síntesis de 2-arilbenzoxazoles partiendo de 2-aminofenol y benzaldehídos. La reacción se catalizó con 0.5 % mol de complejos de Ni (II), en DMF a 80 °C. La ciclación utilizando el complejo de níquel $[\text{NiL}^1(\text{PPh}_3)]$ como catalizador, presentó rendimientos altos en la formación del 2-arilbenzoxazol, debido al ligando fosfina, presenta una fácil disociación, debido a un impedimento estérico alto, favorece la interacción enlazante del par de electrones de la imina con el complejo de níquel, promoviendo la ciclación y formación del oxazol. Esta metodología permitió obtener los 2-arilbenzoxazoles con rendimientos del 87 al 93% y tiempos de reacción de 3 a 4 h (Figura 17).

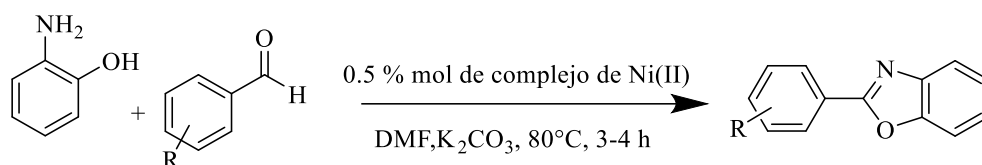


Figura 17. Síntesis de 2-arilbenzoxazoles catalizada por Ni (II) [39].

La tabla 2, resume los distintos métodos de síntesis en disolución mencionados *vide supra*, rendimientos y tiempos de reacción en horas.

Tabla 2. Resumen de los métodos de síntesis de 2-arilbenzoxazoles en disolución.

Reacciones de síntesis de 2-arilbenzoxazoles		%	t (h)
a)		55-90	16
b)		<99	24
c)		70-85	2-3.5
d)		48-57	4

e)		0-49	16
f)		80-92	16
g)		92	0.16
h)		72-87	6
i)		40-60	50-62
j)		87-93%	3-4

2.3.1 Mecanosíntesis de benzoxazoles

En 2014, Sharma y colaboradores [40] publicaron la mecosíntesis de 2-arylbenzoxazoles realizada en un molino planetario, utilizando 2-aminofenol y arilaldehídos como precursores (Figura 18). Esta reacción ocurre *vía* un proceso catalítico oxidativo de NP de ZnO como catalizador con rendimientos de 80-92%. Las condiciones de molienda descritas fueron: a) volumen del tazón de 80 mL, b) número de esferas 20, diámetro de esferas 5mm, c) material de carburo de tungsteno, d) tiempo de molienda de 30 min y e) velocidad de molienda de 600 rpm.

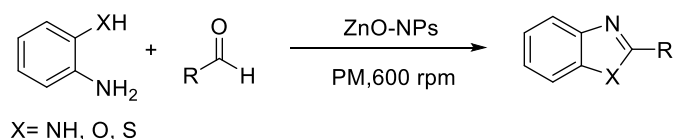


Figura 18. Mecanosíntesis de 2-arylbenzoxazoles catalizada por NP de ZnO [40].

En 2014, Banerjee y colaboradores [41], describieron la mecosíntesis (Figura 19) de benzotiazoles y bencimidazoles, los cuales presentan un andamio estructural similar a los benzoxazoles, por medio del uso de molienda manual asistida con disolvente (LAG, por sus siglas en inglés). Bajo las condiciones mecosintéticas se obtuvieron rendimientos del 60-90% a partir de una serie de benzaldehídos aromáticos y *o*-aminotiofenol u *o*-fenilendiamina. Esta reacción ocurre *vía*, la formación de iminas, con posterior cierre de anillo mediante un proceso oxidativo con oxígeno.

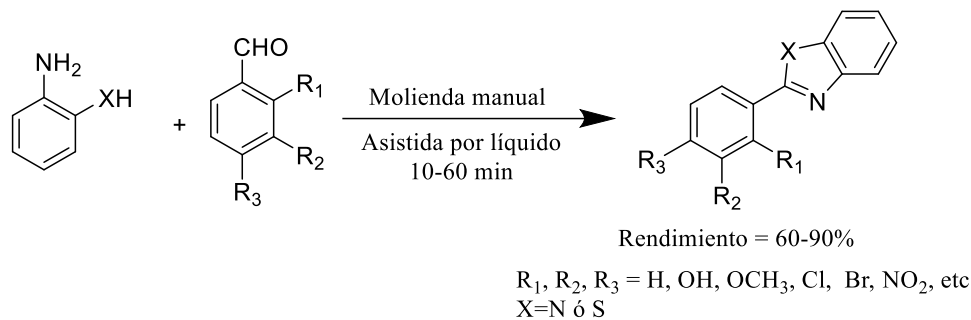


Figura 19. Mecosíntesis de heterociclos *vía* molienda manual con mortero [41].

3. JUSTIFICACIÓN

El diseño, desarrollo o descubrimiento de nuevas rutas de síntesis capaces de formar múltiples enlaces en una sola etapa y con buenos rendimientos globales, respetando el medio ambiente, se ha convertido en un gran reto para el químico orgánico para aumentar la productividad en empresas y satisfacer la creciente demanda de nuevos compuestos.

En este sentido, las reacciones en las que participan múltiples componentes sin utilizar disolventes orgánicos cumplen con algunos de los criterios de la Química Verde y juegan un papel innovador para la producción a gran escala. Además, la búsqueda de nuevos derivados de benzoxazoles con características semiconductoras viables en la configuración de materiales electroluminiscentes para el desarrollo de dispositivos orgánicos emisores de luz (OLED) a partir de metodologías ecoeficientes, se presenta como una alternativa a las reacciones en disolución clásicas y romper el paradigma donde el disolvente debe prevalecer para llevarse a cabo la reacción.

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar los parámetros de operación para la mecosíntesis de 2-arilbenzoxazoles mediante un molino planetario con esferas de dos distintos materiales

Objetivos particulares

- a) Mecanosíntesis de 2-arilbenzoxazoles mediante un molino planetario. Efecto del material de molienda, velocidad de molienda, número de esferas y tiempo.
- b) Mecanosíntesis de las iminas intermediarias en un molino planetario
- c) Síntesis en disolución de los 2-arilbenzoxazoles como reacción comparativa al método por mecosíntesis.
- d) Caracterización de los productos principales obtenidos mediante FTIR-ATR y de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C
- e) Cálculos *in silico* de los niveles de energía HOMO/LUMO de los productos principales

5. METODOLOGÍA

5.1 Reactivos

Los reactivos utilizados fueron salicilaldehído, 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído, 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído, 2-aminofenol, 3-metil-2-aminofenol y 4-metil-2-aminofenol. Como catalizador se utilizó ácido fenilborónico [PhB(OH)₂] y cianuro de potasio (KCN). El disolvente empleado para el medio de reacción fue metanol anhidro. Todos los reactivos y el disolvente utilizados fueron de grado reactivo, adquiridos de Sigma Aldrich.

5.2 Equipos y técnicas utilizadas

5.2.1 Molino planetario

La mecosíntesis de los 2-arilbenzoxazoles se realizó en un molino planetario de bolas modelo Premium Line (Pulverisette 7, Idar-Oberstein, Alemania). El material de las esferas y tazones utilizados fueron de nitruro de silicio (Si₃N₄) y acero inoxidable. El volumen de los tazones fue de 45 mL y diámetro de las esferas fue de 10 mm. Cada experimento fue realizado por triplicado. Además, los rendimientos descritos en los experimentos 1-5 (Tabla 4-6) fueron los valores promedio de ambos tazones y los rendimientos de los experimentos 6 (Tabla 8) y 7 (Tabla 9) son el promedio de ambos experimentos en un solo experimento.

5.2.2 Espectroscopia de infrarrojo

Los espectros de infrarrojo de los compuestos fueron obtenidos en un equipo FTIR-ATR, Spectrum 100 (Perkin Elmer, Massachusetts, USA), por el método de reflectancia total atenuada (ATR), con intervalo de lectura de 4000-500 cm⁻¹ y velocidad 4 barridos por minuto.

5.2.3 Resonancia magnética nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) fueron adquiridos por medio de experimentos de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C en un espectrómetro a 400 MHz (Jeol, Massachusetts, USA). Se utilizó cloroformo (CDCl₃) y dimetilsulfóxido (DMSO) deuterado y como compuesto de referencia interna predeterminado en el equipo se usó tetrametilsilano (TMS).

5.2.4 Cromatografía

El análisis por cromatografía en capa fina (TLC), se efectuó utilizando placas pre-recortadas de gel de sílice 60 Merck F254. Para la fase móvil se utilizó un sistema de elución de hexano y acetato de etilo (relación 80:20). El revelado de las placas fue logrado empleando luz UV a longitudes de onda de 254 y 365 nm.

5.2.5 Punto de fusión

El punto de fusión de los compuestos obtenidos se determinó en un aparato EZ-Melt AMPA (Stanford Research System, Zaventem, Bélgica) para muestras a capilar abierto, con la escala en grados Celsius en el manejo de la temperatura.

5.3 Mecanosíntesis de 2-arilbenzoxazoles 7-15

El experimento por mecano-síntesis propuesto constó de cuatro variables de entrada o de control del proceso: material de las esferas y tazones del molino planetario (acero inoxidable y Si₃N₄), número de esferas de 10 mm de diámetro (6 y 12), velocidad de giro de los tazones en el molino (300, 500 y 800 rpm) y tiempo de reacción (2 y 4 h) y tres variables de respuesta: 1) formación de las iminas intermedias, 2) de los 2-arilbenzoxazoles y 3) rendimiento.

Tabla 3. Variables dependientes e independientes en la mecano-síntesis de 7-15

Variables independientes				Variables dependientes	Constantes
Material	Número de esferas	Velocidad (rpm)	Tiempo (h)	<ul style="list-style-type: none">• Formación de iminas intermedias (Si/No)• Formación del benzoxazol (Si/No)• Rendimiento (Rdt %)	<ul style="list-style-type: none">• Cantidad inicial de reactivos (1 equivalente)• Cantidad de catalizador• Tamaño de esferas (10mm)
Acero Si ₃ N ₄	6 12	300 500 800	2 4		

La mecano-síntesis de los 2-arilbenzoxazoles se llevó a cabo en tazones de 45 mL, se colocaron 1 equivalente del aldehído aromático, 1 equivalentes de aminofenol y 10% de PhB(OH)₂. Inicialmente, se dejó la reacción 10 minutos y posteriormente se adicionó 1 equivalente de KCN. La reacción se mantuvo hasta 4 h (Figura 20). El seguimiento de la reacción se realizó mediante TLC hasta observar el consumo de la materia prima. Los crudos de reacción fueron disueltos en MeOH para cristalización. Posteriormente los cristales fueron filtrados de sus aguas madres y lavados con MeOH frío, y redisueltos en MeOH para inducir la recristalización y posteriormente ser analizados por espectroscopía FTIR-ATR y RMN de ¹H y ¹³C.

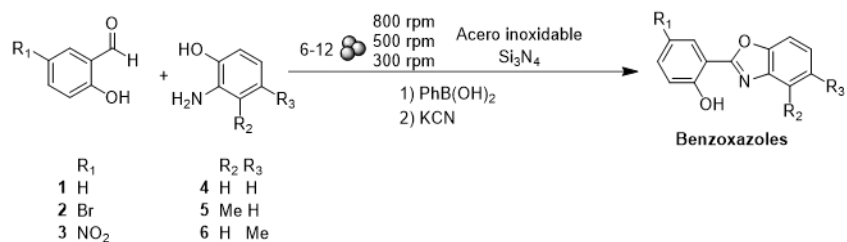


Figura 20. Mecanosíntesis de 2-arilbenzoxazoles catalizada por KCN y PhB(OH)₂.

5.4 Procedimiento de síntesis en un paso de los 2-arilbenzoxazoles en disolución.

Para comparar tiempos de reacción y rendimientos de la síntesis en un paso de benzoxazoles en disolución y *vía* mecano-síntesis, fue seleccionada la metodología establecida por López-Ruiz y colaboradores [10] en 2011, la cual presenta rendimientos moderados (48-57%) y 4 h de reacción (Figura 11). Brevemente, para los 2-arilbenzoxazoles **7-15**, el procedimiento fue: en un matraz balón de 100 mL, provisto de una barra magnética se colocaron 1 equivalente del aldehído aromático, 1 equivalentes de aminofenol y 10% de PhB(OH)₂ disueltos en 50 mL de metanol, se dejó la reacción en agitación hasta disolución completa y posteriormente se adicionó 1 equivalente de KCN disuelto en 1 mL de agua destilada. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 5 a 6 h matraz abierto. El seguimiento de la reacción se realizó mediante cromatografía de capa fina hasta que se observó el consumo de la materia prima. El crudo de reacción fue enfriado para inducir la cristalización. Los cristales fueron filtrados de sus aguas madres y lavados con MeOH frío. Los cristales fueron redissueltos en MeOH para inducir la recristalización. Cabe aclarar que **7-12** fueron descritos por López Ruiz [10], mientras que **13-15** no se encuentran descritos en la literatura.

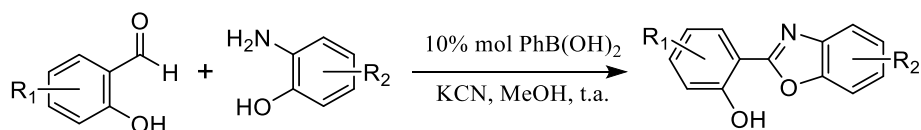


Figura 11. Síntesis de 2-arilbenzoxazoles catalizada por KCN y PhB(OH)₂ [10].

5.5 Cálculos *in silico* de los niveles de energía HOMO/LUMO de 7-15

La banda prohibida o banda *gap*, en la química del estado sólido y en el campo de los materiales, es la diferencia de energía entre la parte superior de la banda de valencia y la parte inferior de la banda de conducción. El valor de esta energía define el comportamiento de materiales como aislantes, semiconductores o conductores y su predicción puede ser

calculada a partir de los orbitales moleculares frontera más altos ocupados y desocupados (HOMO y LUMO) mediante métodos teóricos relacionados con la teoría de bandas. La banda prohibida es una de las primordiales contribuciones en el campo de la mecánica cuántica. De modo que, la conductividad eléctrica de un semiconductor depende en gran medida de la anchura del *gap*. Los únicos portadores útiles para conducir son los electrones que tienen suficiente energía térmica para poder saltar la banda prohibida.

Las estructuras de los 2-arilbenzoxazoles con sustituyentes con efecto inductivo y mesomérico (Br y NO₂) en el arilo en C2 del oxazol y efecto inductivo (CH₃) en C4 y C5 del benzoxazol, fueron optimizadas mediante la teoría de funcionales de la densidad (DFT), utilizando funcional híbrido B3LYP/6-31G(d,p) del programa Gaussian 03. Las energías de los orbitales moleculares frontera más altos ocupados y desocupados (HOMO y LUMO) fueron obtenidas a partir de las estructuras optimizadas mediante el mismo método [42]. La diferencia energética entre HOMO-LUMO (o *gap* óptico) es un indicador de las propiedades conductoras o semiconductoras de un material.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Mecanosíntesis de 2-arilbenzoxazoles 7-12

La mecano-síntesis de los benzoxazoles se llevó a cabo en tres pasos consecutivos:

- reacción entre el salicilaldehído y el aminofenol
- adición de PhB(OH)_2
- adición de KCN

El procedimiento general para la mecano-síntesis de los 2-arilbenzoxazoles se llevó a cabo en tazones de 45 mL. En el primer paso se hizo reaccionar durante 10 minutos 1 equivalente del aldehído, 1 equivalente de aminofenol y 10% de PhB(OH)_2 . Posteriormente se adicionó 1 equivalente de KCN.

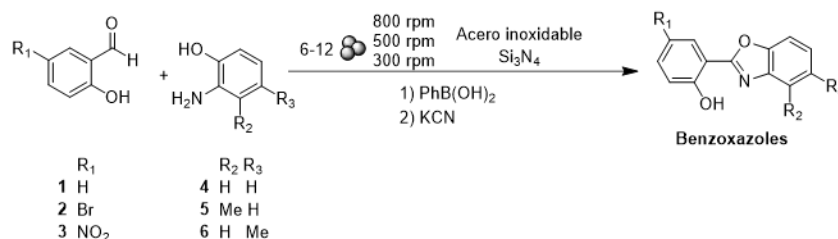


Figura 20. Mecanosíntesis de 2-arilbenzoxazoles catalizada por KCN y PhB(OH)_2 .

El seguimiento de la reacción se realizó mediante cromatografía de capa fina hasta que se observó el consumo de la materia prima y se mantuvo hasta 4 h (Figura 20). Los crudos de reacción fueron disueltos en MeOH para cristalización. Posteriormente los cristales fueron filtrados de sus aguas madres y lavados con MeOH frío, y redissueltos en MeOH para inducir la recristalización y posteriormente ser analizados por espectroscopía FTIR-ATR y RMN de ^1H y ^{13}C . De este procedimiento se sintetizaron los 2-arilbenzoxazoles 7-12.

6.2 Efecto de las variables independientes en la mecano-síntesis de 7-12

Los experimentos por mecano-síntesis consideraron cuatro variables de entrada o de control del proceso: material de las esferas y tazones del molino planetario (acero inoxidable y Si_3N_4), número de esferas de 10 mm de diámetro (6 y 12), velocidad de giro de los tazones en el molino (300, 500 y 800 rpm) y tiempo de reacción (2 y 4 h) y tres variables de respuesta: 1) formación de las iminas intermedias, 2) formación de los 2-arilbenzoxazoles y 3) rendimiento de cada uno de los compuestos anteriores.

Tabla 3. Variables dependientes e independientes en la mecosíntesis de 7-12

Variables independientes				Variables dependientes	Constantes
Material	Número de esferas	Velocidad (rpm)	Tiempo (h)	<ul style="list-style-type: none"> • Formación de iminas intermediarias (Si/No) • Formación del benzoxazol (Si/No) • Rendimiento (Rdt %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cantidad inicial de reactivos (1 equivalente) • Cantidad de catalizador • Tamaño de esferas (10mm)
Acero	6	300	2		
Si ₃ N ₄	12	500	4	800	

6.2.1 Material de los tazones y bolas

Con la finalidad de observar el efecto del material de los tazones y de las esferas en el rendimiento de la reacción, fueron probados dos tipos de materiales: acero inoxidable (densidad 7.8 g/cm³) y Si₃N₄ (densidad 3.1 g/cm³).

Para el experimento 1, se seleccionó la reacción con mayor rendimiento entre el salicilaldehído **1** y los *orto*-aminofenoles **4-6**, para producir los benzoxazoles **7-9**. De modo que se realizó la mecosíntesis de **9** a partir de **1** y **6**. Además, en este experimento se utilizó acero como material de molienda, tanto en las esferas como en los tazones. Las condiciones de proceso mecanoquímico fueron: 6 esferas de 10 mm, 300 rpm de velocidad de molino y 2 h de tiempo de reacción. Como resultado, se obtuvo la degradación de las materias primas, observándose la formación de un líquido negro y olor a quemado y no se observó la formación de **9** por TLC.

En el experimento 2, se utilizó Si₃N₄ como material de molienda tanto en las esferas como en los tazones. Las condiciones de proceso fueron: 6 esferas de 10 mm, 300 rpm de velocidad de molino y 2 h de tiempo de reacción. Del seguimiento mediante TLC se observó la formación de **9** con un rendimiento de 1.5% y gran parte de las materias primas quedaron sin reaccionar (Tabla 4). Debido a que con el Si₃N₄ se observó la formación del benzoxazol y hubo degradación de la materia prima, el material de acero quedó descartado de los experimentos posteriores.

Tabla 4. Efecto del material de tazones y esferas en la mecosíntesis del benzoxazol **9**

Experimento	Variables independientes				Resultados
	Material	Número de esferas	Velocidad (rpm)	Tiempo (h)	
1	Acero	6	300	2	1. Degradación de materias primas 2. No ocurre la formación del benzoxazol 9
2	Si ₃ N ₄	6	300	2	3. Gran parte de la materia prima queda sin reaccionar. 4. Formación del benzoxazol 9 5. Rendimiento del benzoxazol 9 , 1.5%

6.2.2 Efecto de la velocidad de operación

El efecto de la velocidad de operación del molino en el rendimiento de la reacción fue probado utilizando tres velocidades de giro: 300, 500 y 800 rpm (Tabla 5). En el experimento 2, se utilizó nitruro de silicio como material de molienda tanto de las esferas como de los tazones, 6 esferas de 10 mm, 300 rpm de velocidad de molino y 2 h de tiempo de reacción. En los experimentos 3 y 4, se utilizaron las mismas condiciones exceptuando las velocidades, siendo de 500 y 800, respectivamente. Como resultado de los experimentos 1, 2 y 3 se observó la formación del compuesto **9**, con rendimientos de 1.5%, 4.75% y 8.16% respectivamente, estos valores muestran que el aumento en la velocidad de operación se refleja en el incremento del rendimiento, por lo obtenido con estos tres experimentos los cuales se realizaron por triplicado la velocidad de 800 rpm se fijó como constante en los siguientes experimentos al obtener el compuesto **9** con mayor rendimiento, cabe destacar que no se probaron velocidades más elevadas debido a una condición del material descrita en el manual de operación, además como se puede observar los rendimientos fueron muy bajos, por lo que se requería una mayor cantidad de energía para alcanzar la barrera energética, pero la velocidad ya no era un parámetro para obtener esta energía faltante por lo que se utilizó el experimento 4 como base para el ensayo de la siguiente variable independiente: el número de esferas.

Tabla 5. Efecto de la velocidad del rotor en la mecanosíntesis de **9**.

Experimento	Variables independientes				Resultado
	Material	Número de esferas	Velocidad (rpm)	Tiempo (h)	
2	Si_3N_4	6	300	2	3. Gran parte de la materia prima queda sin reaccionar. 4. Formación de 9 5. Rendimiento de 9 , 1.5%
3	Si_3N_4	6	500	2	6. Gran parte de la materia prima queda sin reaccionar. 7. Formación de 9 8. Rendimiento de 9 , 4.75%
4	Si_3N_4	6	800	2	9. Gran parte de la materia prima queda sin reaccionar. 10. Formación del benzoxazol en un bajo porcentaje 11. Rendimiento de 9 , 8.16%

Número de ciclos=24, tiempo de ciclo=5 min, Pausas entre ciclos= 1min, relación masa reactivos: esferas=1:10

6.2.3 Efecto en el número de esferas

Esta nueva variable afecta el grado de conversión de reactivos a productos, debido a que un número mayor de colisiones genera más componentes mecano-activados, por lo cual hay mayor probabilidad de que se forme el producto. En el experimento 4 el número de bolas

utilizado fue de 6, consiguiendo un rendimiento de 8.16%, mientras que al duplicar el número de esferas a 12, el rendimiento alcanzado fue de 21.12% (Tabla 6).

Tabla 6. Efecto del número de esferas en la mecano-síntesis **9**.

Experimento	Variables independientes				Resultado
	Material	Número de esferas	Velocidad (rpm)	Tiempo (h)	
4	Si_3N_4	6	800	2	9. Gran parte de la materia prima queda sin reaccionar. 10. Formación del benzoxazol en un bajo porcentaje 11. Rendimiento de 9 , 8.16%
5	Si_3N_4	12	800	2	12. Formación de 9 13. Rendimiento de 9 , 21.12%

Número de ciclos=24, tiempo de ciclo=5 min, Pausas entre ciclos= 1min, relación masa reactivos: esferas=1:10 y 1:20

6.2.4 Efecto del tiempo de operación del molino planetario

Este se estableció desde un inicio siendo como máximo un tiempo total de molienda de 4 h, para que fuera comparativo con la literatura [10]. En el experimento 5, se realizó la reacción para la obtención del benzoxazol **9** durante 2 h obteniéndose 21.12%, en el experimento 6, se modificó el tiempo a 4 h obteniéndose un rendimiento de 52.45% (Tabla 7). Este aumento del rendimiento se debe al aumento del tiempo de residencia de los reactivos en el molino de bolas, esto va acompañada de un aumento de las colisiones entre las partes móviles del molino y las bolas de molienda con la cámara del molino o el material de alimentación. Por lo que se distribuye más energía a la carga de molino [12].

Tabla 7. Efecto del tiempo de molienda en la mecano-síntesis de **9**.

Experimento	Variables independientes				Resultado
	Material	Número de esferas	Velocidad (rpm)	Tiempo (h)	
5	Si_3N_4	12	800	2	12. Formación de 9 13. Rendimiento de 9 , 21.12%
6	Si_3N_4	12	800	4	14. Formación de 9 15. Rendimiento de 9 , 52.45%

Número de ciclos=24, tiempo de ciclo=5 min, Pausas entre ciclos= 1min, relación masa reactivos: esferas=1:10 y 1:20

Siendo entonces las condiciones de operación del experimento 6 las utilizadas para sintetizar **7-12** y observar los rendimientos de la serie (Tabla 8). La disminución observada en el rendimiento de los compuestos **8** y **11** (25.12 y 24.41 %), se puede atribuir al impedimento estérico del metilo en el carbono C3 de las iminas intermediarias **17** y **20** (Figura 21). Los compuestos **7-12** fueron analizados a partir de la comparación de los espectros infrarrojo de los compuestos sintetizados por *one-pot* en disolución, los cuales fueron utilizados como referencia para seguir el avance de la reacción.

Para incrementar el rendimiento de reacción de **8** y **11**, se experimentó modificando la cantidad del $PhB(OH)_2$, dado que una concentración mayor del catalizador aumentara la

probabilidad de obtener iminas activadas para posteriormente estas reaccionen con el KCN y se produzca la formación del 2-arilbenzoxazol.

Tabla 8. Parámetros para la mecosíntesis de 2-arilbenzoxazoles **7-12** y rendimientos.

Experimento	Variables independientes				Condiciones de reacción	Rendimiento*
	Material	Número de esferas	Velocidad (rpm)	Tiempo (h)		
6	Si_3N_4	12	800	4	Paso 1. Salicilaldehído (1-3) + Aminofenol (4-6) [30 min (6 ciclos, 5 pausas)] Paso 2. PhB(OH) ₂ [10 min (2 ciclos 1 pausa)] Paso 3. KCN [200 min (40 ciclos, 39 pausas)]	7 , 56.15% 8 , 25.12% 9 , 52.45% 10 , 53.03% 11 , 24.41% 12 , 40.61%

*Bajo estas condiciones de reacción, no se observó la formación de 13, 14 y 15

6.2.5. Efecto de la concentración del catalizador

Con la finalidad de observar el efecto de la concentración del catalizador sobre el rendimiento de la reacción, se llevó a cabo el experimento 6, variando las concentraciones del PhB(OH)₂ de 10%, 50%, 100% mol. Debido a que una mayor concentración del catalizador aumenta la probabilidad de choques efectivos entre las materias primas y el catalizador y favorece la formación de complejos de boro. Los resultados se muestran en la figura 21. En ésta se observa que con el 50% de PhB(OH)₂, presentó el rendimiento más elevado, que comparado con la condición inicial de 10%, solo hubo diferencia del 11% en rendimiento, por ello se decidió seguir utilizando el 10% en mol de PhB(OH)₂. En el caso del incremento al 100% mol de PhB(OH)₂ se observó un descenso sustancial en el rendimiento del producto, esto se pudo deber a que este se haya coordinado con el cianuro, quedando inactivado para reaccionar con la imina, además este resultado coincide con el comportamiento descrito en la literatura [10].

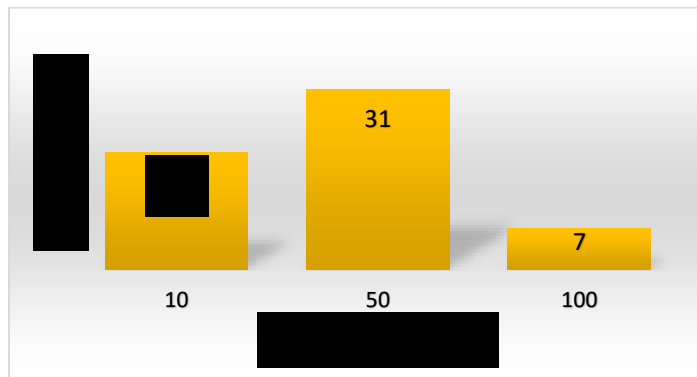


Figura 21. Efecto de la concentración del PhB(OH)₂ en el rendimiento de **8**.

A partir las condiciones de proceso obtenidas: Si₃N₄, 12 bolas, 800 rpm, 4 h de proceso, se sintetizaron los compuestos **7-12**, los cuales fueron analizados mediante FTIR-ATR y RMN (ANEXO I). La figura 22 muestra la reacción de mecanosíntesis de **7-12** con las condiciones de proceso.

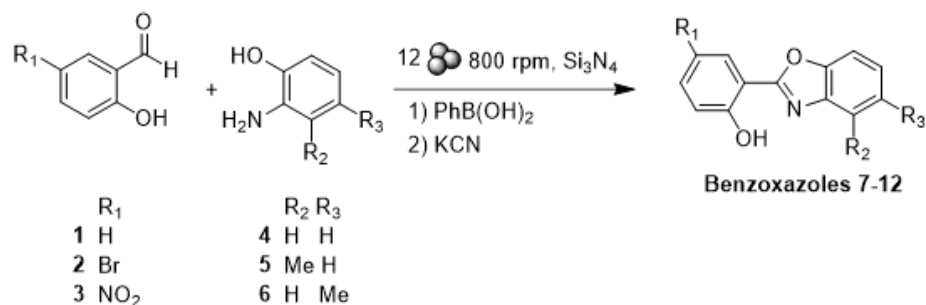


Figura 22. Condiciones de proceso para la mecanosíntesis de **7-12**

De la reacción entre el aldehído **3** y los *orto*-aminofenoles **4-6** en condiciones de proceso por mecanosíntesis del experimento **6**, se observó por TLC la formación de las iminas **22-24** a 0.25 h de reacción. Bajo ninguna de estas condiciones se observó la formación de **13-15**.

6.3 Mecanosíntesis de las bases de Schiff intermediarias **16-24**

Por otra parte, y para observar el efecto de la cantidad de KCN en el rendimiento de la reacción de formación de **8**, se retiró el KCN de la reacción, observando únicamente la formación de la imina intermediaria **17**, compuesto con un R_f de 0.5 en Hex:AcOEt (90:10). El compuesto **17** además, es muy estable durante el tiempo total de molienda (2 h). Por ello, y bajo las condiciones del experimento 7, se obtuvieron las iminas intermediarias **16-24** (Tabla 9, Figura 24). Las iminas conocidas también como bases de Schiff son estructuras privilegiadas por lo que los intermediarios obtenidos podrían ser modificados y estudiados en un posterior trabajo para determinar sus propiedades y aplicaciones en óptica no lineal, catálisis [43], como OLED [44], como ligantes para la obtención de complejos con metales de transición con propiedades antibacterianas [45], antioxidante [46] y en la obtención de andamios supramoleculares [47].

Tabla 9. Parámetros para la mecosíntesis de las iminas **16-24** y rendimientos.

Experimento	Variables independientes				Compuesto	Rendimiento obtenido por NMR (%)	Tiempo de reacción (min)
	Material	Número de esferas	Velocidad (rpm)	Tiempo (h)			
7	Si_3N_4	12	800	0.5	16	86	30
					17	92	30
					18	84	30
					19	84	30
					20	SD*	30
					21	92	30
					22	88	15
					23	SD*	15
					24	85	15

SD*: Sin dato. No se obtuvieron los experimentos de NMR debido a la insolubilidad en MeOD, $CDCl_3$ y $DMSO-d_6$

A partir de los resultados obtenidos se sintetizaron los compuestos **16-24**, los cuales fueron analizados mediante FTIR-ATR y RMN (ANEXO II). Los compuestos **21** y **23** fueron analizados únicamente por infrarrojo debido a que fueron insolubles en los disolventes deuterados MeOD, $CDCl_3$ y $DMSO-d_6$ para obtener los espectros de RMN de 1H y ^{13}C . La figura 23 muestra la reacción de mecosíntesis de **16-24** con las condiciones de proceso (Si_3N_4 , 12 bolas, 800 rpm, 30 min de proceso).

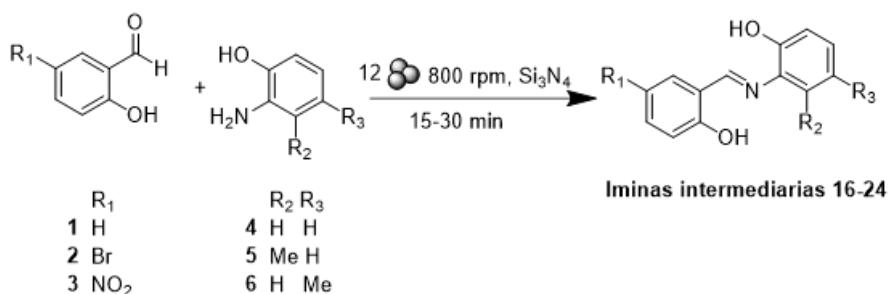


Figura 23. Mecanosíntesis de las iminas intermedias **16-24**.

En el mecanismo propuesto tanto el $PhB(OH)_2$ y el KCN forman parte de la reacción. En este mecanismo se observa, en un primer paso, la reacción de condensación entre el carbonilo del aldehído **1** y la amina del aminofenol **2** para la formación de la imina intermedia **16** y la pérdida de una molécula de agua. Posteriormente, la formación del complejo de boro **A** [10, 48] por la reacción entre la imina **16** y el $PhB(OH)_2$. En un siguiente paso, por la adición del KCN para formar el α -aminonitrilo **B** descrito en trabajos de Zang [49]. Por oxidación **B**, se obtiene el iminonitrilo **C**. Posteriormente se lleva a cabo la eliminación del ion cianuro

mediante un proceso de tipo benzoinico (**D** y **E**) conduciendo a la formación del anillo de benzoxazol **F**, el cual pierde una molécula del catalizador PhB(OH)_2 , obteniendo el 2- arilbenzoxazol **7** como producto final (Figura 24).

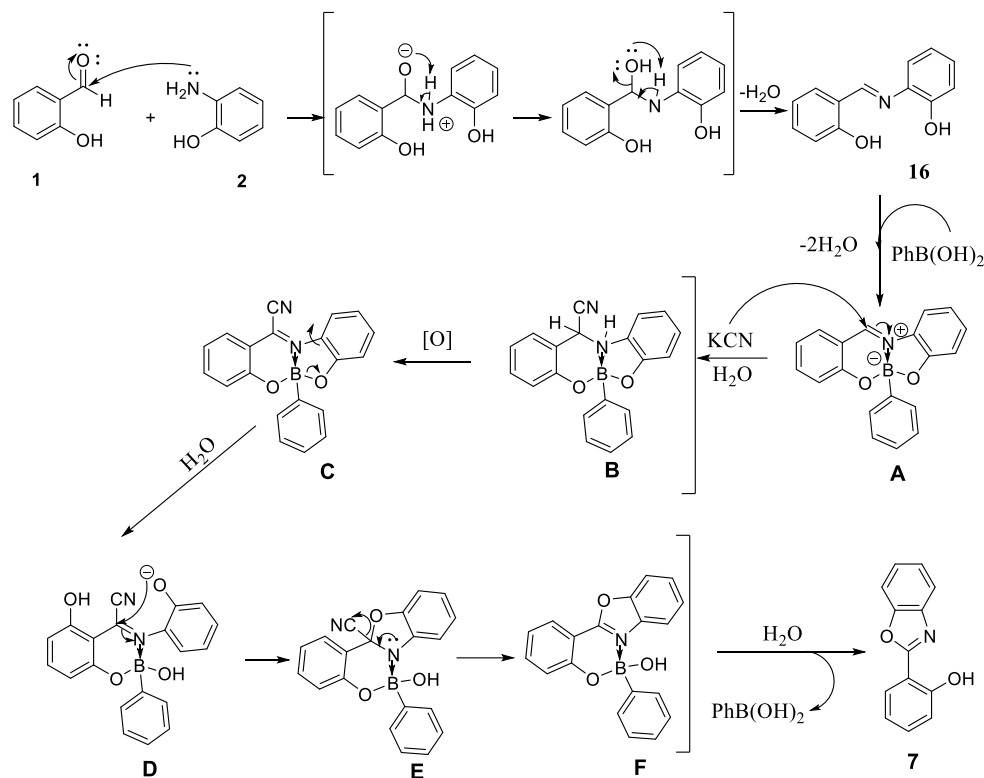


Figura 24. Mecanismo propuesto para mecano-síntesis de **7** en ausencia de disolvente.

6.4 Síntesis en disolución de los 2-arilbenzoxazoles 7-15

Los 2-arilbenzoxazoles **7-13** son compuestos ya descritos en la literatura y fueron sintetizados en este trabajo mediante el método en disolución de López-Ruiz [10], utilizada como modelo para comparar *versus* los rendimientos obtenidos *vía* mecano-síntesis de los 2-arilbenzoxazoles en estado sólido (Figura 25). Todos los compuestos fueron obtenidos con rendimientos similares a los publicados con tiempos de reacción entre 5 y 6 h (Tabla 10).

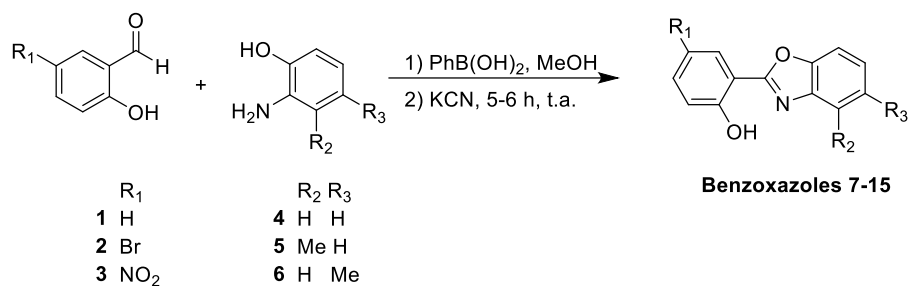


Figura 25. Síntesis en disolución de los benzoxazoles **7-15**

Por este mismo método se sintetizaron tres arilbenzoxazoles (**13-15**) con un grupo nitro en la posición 5' como sustituyente electroattractor. De éstos, **13** no había sido sintetizado por el método de López-Ruiz, mientras que **14** y **15** no habían sido obtenidos por algún método sintético publicado según la base de datos de Scifinder. Estos 2-arilbenzoxazoles tienen un alto valor al contener un grupo NO₂ en la estructura ya que se sabe por medio de la literatura sobre benzoxazoles que poseen este sustituyente son motivos comunes en productos naturales y en moléculas biológicamente relevantes [50], así como su efecto electroattractor en los anillos aromáticos mejoran el efecto *push-pull*, esto se interpreta en la mejora de las propiedades fluorescentes de estos sistemas [51].

Procedimiento general para la síntesis de 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazoles 7- 15

En un matraz balón de 50 mL provisto de un agitador magnético se añadió 1 equivalente de aldehído, 1 equivalente de *o*-aminofenol, 10% mol de PhB(OH)₂ disuelto en 25 mL de metanol. La reacción se dejó en agitación hasta observar por TLC el consumo de las materias primas y posteriormente se adicionó 1 equivalente de KCN disuelto en 0.5 mL de agua destilada. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a matraz abierto durante 5-6 h para los compuestos **7-12** y 46 h para los compuestos **13-15**. Todos los productos fueron insolubles en el medio de reacción, de modo que fueron purificados mediante recristalización en metanol. Los puntos de fusión de cada uno de estos compuestos se presentan en **Anexo I**. La tabla 10 presenta el comparativo de los rendimientos de ambos métodos de síntesis: mecano-síntesis y en disolución.

Tabla 10. Rendimientos de los arilbenzoxazoles en los dos métodos sintéticos

Compuesto	R	Síntesis en disolución		Mecanosíntesis	
		Tiempo (h)	Rendimiento (%)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
7	-H	5	56.62	4	56.15
8	-Me	5	38.70	4	25.12
9	-Me	5	60.46	4	52.45
10	-H	6	41.57	4	53.03
11	-Me	6	39.59	4	24.41
12	-Me	6	62.89	4	40.61
13	-H	46	7.31	SR*	
14	-Me	46	3.40	SR	
15	-Me	46	2.47	SR	

*SR. Sin reacción.

6.1.1 Espectroscopía de RMN de los compuestos 7-15

Los espectros de RMN de los experimentos ^1H , COSY y ^{13}C de la reacción de síntesis de **7-15** en disolución se presenta en el Anexo I y II. Las tablas 11 y 12 resumen la información de los valores de desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de **7-15**, los espectros de cada uno se muestran en el **Anexo II**.

Tabla 11. Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento (δ =ppm, J = Hz) de los espectros de RMN de ^1H de los 2-(2-hidroxifenil)benzoxazoles **7-15** en CDCl_3 .

Benzoxazol	-OH	H-6'	H-5'	H-4'	H-3'	H-7	H-6	H-5	H-4	-Me
7	11.48 sa	8.03 dd, $J=7.9$	7.01 ddd, $J=7.8, 7.3, 1.1$	7.44 ddd, $J=8.3, 7.3, 1.7$	7.13 dd, $J=8.4, 1.1$	7.63-7.58 m	7.41-7.35 m	7.41-7.35 m	7.75-7.71 m	-
8	11.57 sa	8.01 ddd, $J=7.9, 1.7, 0.32$	7.01 ddd, $J=7.9, 7.3, 1.1$	7.46-7.40 m	7.13 ddd, $J=8.3, 1.2, 0.5$	7.46-7.40 m	7.26 dd, $J=7.86$	7.17 dq, $J=7.7, 0.9$	-	2.63, s
9	11.53 sa	8.00 dd, $J=7.9, 1.7$	7.00 ddd, $J=8.00, 7.3, 1.0$	7.49-7.40 m	7.12 dd, $J=8.4, 1.1$	7.49-7.40 m	7.17 ddd, $J=8.3, 1.2, 0.5$	-	7.51 dd, $J=2.0, 0.9$	2.49, s
10	11.45 sa	8.13 d, $J=2.5$	-	7.50 dd, $J=8.8, 2.5$	7.01 d, $J=8.8$	7.64-7.58 m	7.43-7.37, m	7.43-7.37, m	7.76-7.70, m	-
11	11.56 sa	8.11 dd, $J=2.5, 0.9$	-	7.49 dd, $J=8.9, 2.5$	7.01, dd, $J=8.8, 0.6$	7.42 dd, $J=8.2, 2.0$	7.28, dd, $J=8.0, 7.8$	7.18, ddc, $J=7.6, 2.1, 0.9$	-	2.62, s
12	11.50 sa	8.09 d, $J=2.5$	-	7.51-7.45 m	7.00, d, $J=8.8$	7.51-7.45 m	7.19, ddd, $J=8.4, 1.7, 0.7$	-	7.51-7.45, m	2.49, s
13	12.28, sa	8.94, d, $J=2.7$	-	8.30, dd, $J=9.2, 2.7$	7.19, d, $J=9$	7.70-7.65, m	7.48-7.40, m	7.48-7.40, m	7.79-7.74, m	-
14	12.40, sa	8.93, d, $J=2.8$	-	8.30, dd, $J=9.2, 2.8$	7.28-7.14, m	7.48, d, $J=8.2$	7.34, dd, $J=7.9$	7.28-7.14, m	-	2.64, s
15	12.36, sa	8.94, d, $J=2.8$	-	8.30, dd, $J=9.2, 2.7$	7.01, dd, $J=9.2, 2.8$	7.57-7.51, m	7.32, dd, $J=8.0, 2.0$	-	7.57-7.51, m	2.51, s

s= señal simple; m= señal múltiple; s.a.= señal ancha; dd=doble de dobles; ddd=doble de doble de dobles

Tabla 12. Desplazamientos químicos de los espectros de RMN de ^{13}C de los 2-(2-hidroxifenil)benzoxazoles **7-14** (δ =ppm) en CDCl_3

Benzoxazol	C-2	C-3 ^a	C-4	C-5	C-6	C-7	C-7 ^a	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'
7	163.00	140.12	125.11	119.36	110.68	125.49	149.23	110.77	158.84	117.54	133.68	119.68	127.23
8	162.28	139.38	108.01	129.90	125.63	125.23	148.95	110.84	158.72	117.46	133.47	119.65	127.14
9	163.07	140.27	110.12	135.04	119.63	126.57	147.48	110.84	158.77	117.48	133.52	119.29	127.15
10	161.68	139.88	125.98	119.47	110.92	125.38	149.24	111.43	157.80	119.57	136.30	112.26	129.46
11	160.95	139.15	130.27	125.73	108.15	125.88	148.98	111.43	157.68	119.38	136.16	112.43	129.38
12	161.40	139.70	119.13	126.76	136.80	109.73	147.17	111.06	157.40	119.08	136.04	112.11	126.06
13	163.33	140.46	179.58	125.63	126.51	110.53	149.17	111.05	160.86	138.22	128.51	139.35	123.57
14	163.38	140.61	130.37	126.25	128.49	108.41	149.08	110.83	160.29	118.27	126.25	138.70	123.60

6.5 Identificación de productos mediante ATR-FTIR y RMN de ^1H y ^{13}C

La identificación de los productos de reacción se llevó a cabo por análisis de las bandas de absorción de los espectros de ATR-FTIR, RMN de ^1H y ^{13}C y el punto de fusión de los compuestos sintetizados y de la comparación de espectros de los compuestos obtenidos por ambos métodos.

La tabla 13 muestra las $\bar{\nu}_{\text{max}}$ características de los benzoxazoles obtenidas de los espectros de infrarrojo tomados de los resultados de ambos métodos de síntesis, donde se observan las mismas $\bar{\nu}_{\text{max}}$, lo que demuestra que se trata del mismo compuesto, además para analizar los datos de FTIR-ATR, se construyeron las estructuras de los benzoxazoles, se optimizaron con Gaussian03 utilizando la teoría DFT con el funcional híbrido B3LYP con la base 6-31G(d,p), posteriormente se calcularon las frecuencias y se correlacionaron con el número de onda de los espectros experimentales, analizando las figuras 26-31 y los valores de R^2 , 0,9987, 0,9987, 0,9983, 0,9983, 0,9980, 0,9993 para los compuestos **7-12** respectivamente, lo que establece que la estructura teórica representa la experimental, podemos establecer de manera inequívoca la asignación de los modos vibracionales en el espectro de FTIR-ATR.

Tabla 13. Datos de FTIR-ATR de los benzoxazoles por *one-pot* y mecanoquímica.

Compuesto	Método	-OH	C=N	O-C=N	Punto de fusión (°C)
7	PM $\bar{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹)	3035.8	1630.5, 1541.5	1587.6, 1235.5	122.6-123.0
	MCR $\bar{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹)	3035.8	1630.5, 1541.5	1587.6, 1235.5	124.0-124.8
8	PM $\bar{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹)	3034.0	1630.1, 1547.6	1590.0, 1242.6	112.4-112.9
	MCR $\bar{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹)	3034.0	1630.1, 1547.6	1590.0, 1242.6	113.1-113.8
9	PM $\bar{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹)	3035.0	1630.0, 1541.4	1587.0, 1236.4	135.0-135.6
	MCR $\bar{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹)	3035.0	1630.0, 1541.4	1587.0, 1236.4	135.2-135.7
10	PM $\bar{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹)	3002.8	1628.4, 1540.8	1582.4, 1228.4	160.1-160.5
	MCR $\bar{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹)	3002.8	1628.4, 1540.8	1582.4, 1228.4	159.5-160.3
11	PM $\bar{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹)	3000.8	1622.0, 1542.7	1580.0, 1242.2	169.6-170.3
	MCR $\bar{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹)	3000.8	1622.0, 1542.7	1580.0, 1242.2	169.9-170.2
12	PM $\bar{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹)	3000.0	1630.0, 1540.4	1584.5, 1232.5	166.5-167.0
	MCR $\bar{\nu}_{\max}$ (cm ⁻¹)	3000.0	1630.0, 1540.4	1584.5, 1232.5	166.8-167.4

Además, se observa claramente que comparten desplazamientos de las $\bar{\nu}_{\max}$, similares entre ellos, aunque dos de ellos posean metilos en el anillo del benzoxazol uno en la posición C4 y el otro en la C5, no afectan considerablemente el desplazamiento de las señales correspondientes a las vibraciones, de estiramiento simétrico del C=N que se observan en 1630 cm⁻¹ y el asimétrico en 1541 cm⁻¹, esto mismo se observa en las señales correspondientes a las vibraciones de estiramiento simétrico O-C=N el cual se observa en 1587 cm⁻¹, y la correspondiente a la vibración de flexión por un movimiento de tijera en el plano en 1235 cm⁻¹, del benzoxazol que no posee ningún sustituyente en el anillo, así como los que poseen el bromo en la posición C5' del benzoxazol.

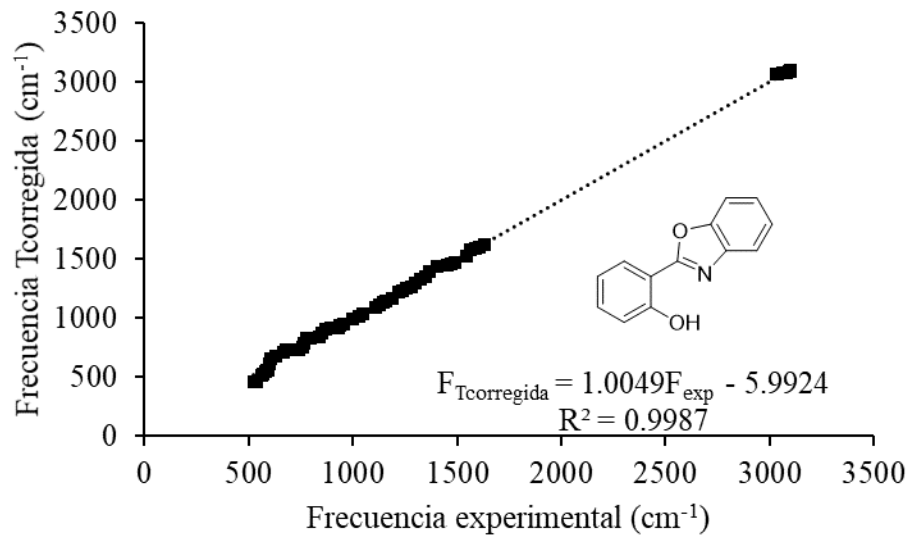


Figura 26. Correlación de las frecuencias de FTIR-ATR experimentales y teóricas de **7**.

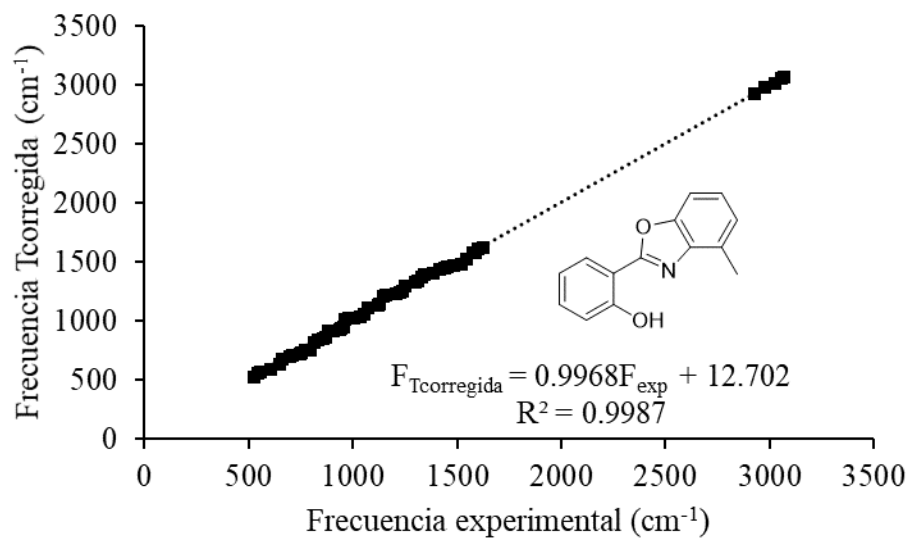


Figura 27. Correlación de las frecuencias de FTIR-ATR experimentales y teóricas de **8**.

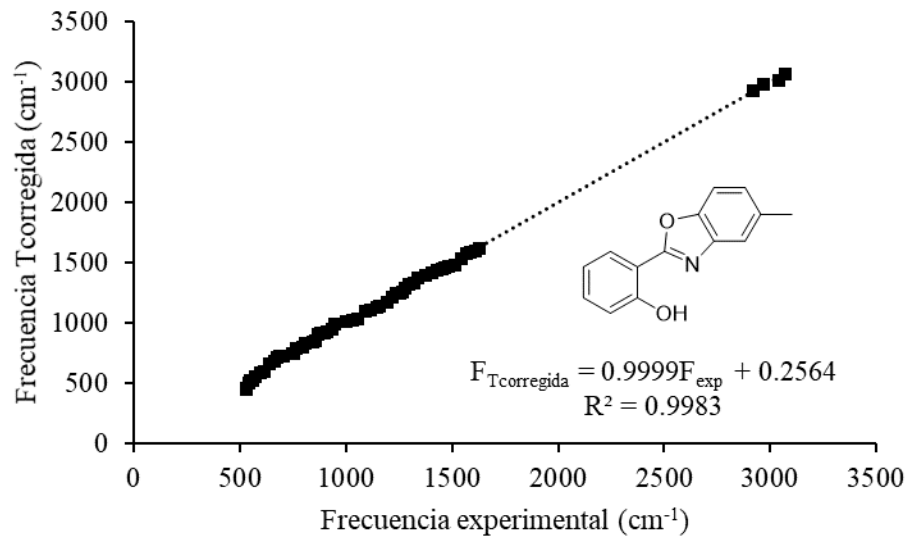


Figura 28. Correlación de las frecuencias de FTIR-ATR experimentales y teóricas de **9**.

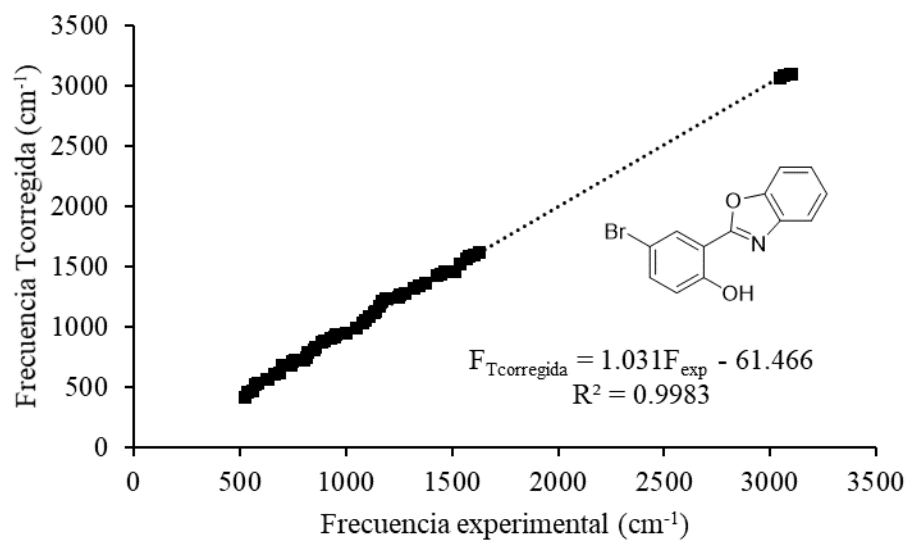


Figura 29. Correlación de las frecuencias de FTIR-ATR experimentales y teóricas de **10**.

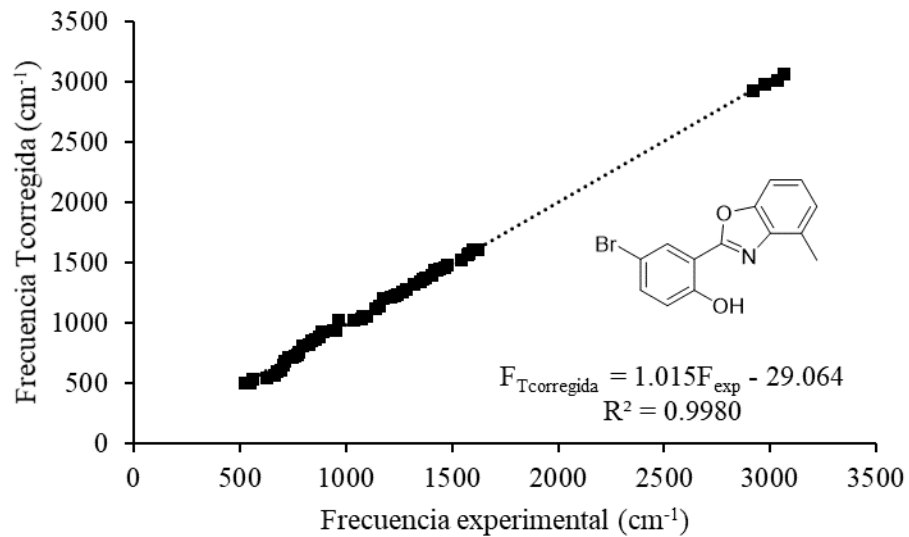


Figura 30. Correlación de las frecuencias de FTIR-ATR experimentales y teóricas de **11**.

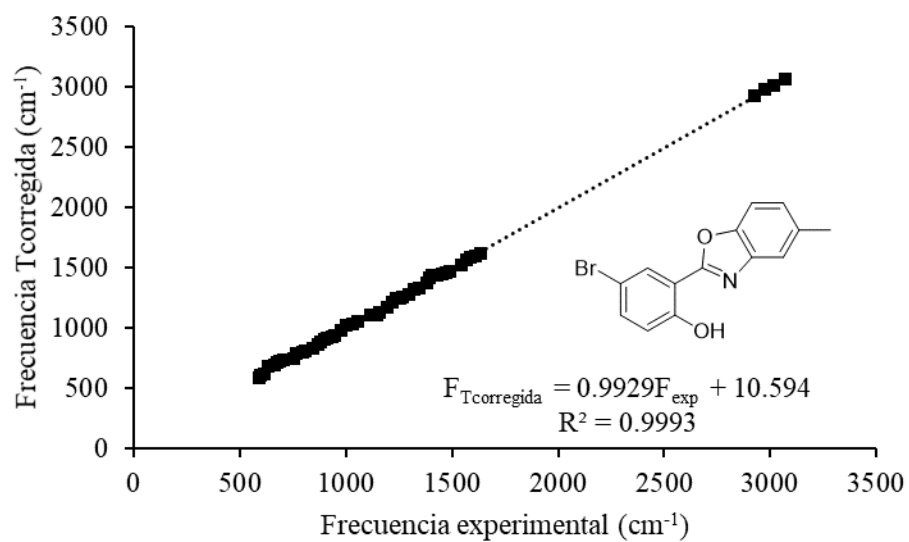


Figura 31. Correlación de las frecuencias de FTIR-ATR experimentales y teóricas de **12**.

Síntesis en un paso de 2-arilbenzoxazoles 13-15 en disolución

Los tres compuestos mostraron un bajo rendimiento siguiendo la metodología descrita para los compuestos 7-12, además solo fue posible obtenerlos por la reacción multicomponente, esto se debe que al comportarse el grupo nitro como electroattractor de la densidad electrónica, disminuye la reactividad del hidroxilo que está en la posición *para* en el anillo aromático, lo que lleva a una ineficiente formación del intermediario del complejo de boro, necesario para el siguiente paso de reacción [10], el cual es un paso crítico para la activación del carbono 1' de la imina para que, posteriormente, se lleve el cierre del anillo. Del seguimiento mediante TLC del avance de la reacción durante 46 h, mostró la formación de los 2-arilbenzoxazoles 13-15. La purificación se realizó por cromatografía en columna en un sistema Hex:AcOEt 98:2, obteniéndose los rendimientos presentes en la tabla 10. La caracterización de estos tres compuestos se llevó a cabo a partir de técnicas espectroscópicas con experimentos de RMN, de ^1H y ^{13}C , que se describen en su respectiva sección en el texto.

En el análisis de las señales de FTIR-ATR (Tabla 14), se observan las señales correspondientes a las vibraciones de estiramiento simétrico del C=N que se observan en 1639 cm^{-1} , y el asimétrico en 1521 cm^{-1} ; esto mismo se observa en las señales correspondientes a las vibraciones de estiramiento simétrico O-C=N el cual se observa en 1589 cm^{-1} , y la correspondiente a la vibración de flexión por un movimiento de tijera en el plano en 1235 cm^{-1} , en los tres compuestos nitrados.

Tabla 14. Datos de FTIR-ATR experimentales de los compuestos 13-15

Compuesto	Método	-OH	C=N	O-C=N	-NO ₂	p.f. (°C)
13	MCR $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1})	2925.4	1639.5, 1521.7	1589.6, 1235.1	1350.0	124.0-124.8
14	MCR $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1})	2925.4	1636.3, 1525.2	1590.6, 1237.5	1336.6	113.1-113.8
15	MCR $\bar{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1})	2925.4	1639.4, 1515.5	1590.6, 1218.5	1341.9	135.2-135.7

Elucidación estructural del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)benzoxazol (13)

El espectro de ^1H (Figura 32), para el compuesto 13 presenta una señal simple ancha correspondiente al hidrógeno del hidroxilo entre 12.3 y 12.4 ppm, así como de las señales correspondientes a los hidrógenos del grupo hidroxilo y amino del 2-aminofenol, los cuales confirman la formación del anillo de oxazol. Los desplazamientos químicos para las señales

que conforman el sistema aromático del benzoxazol se van a frecuencias más altas con respecto a los desplazamientos de las materias primas.

En el experimento COSY (Figura 33) se observó claramente la correlación del hidrógeno H-6' en 8.94 ppm con el hidrógeno H-4' en 8.30 ppm, así como la correlación de H-4' con H-3' en 7.19 ppm en el cual se muestra como una señal doble con una constante de acoplamiento $J_{4'-3'}=9.2$ Hz, en el espectro de ^1H .

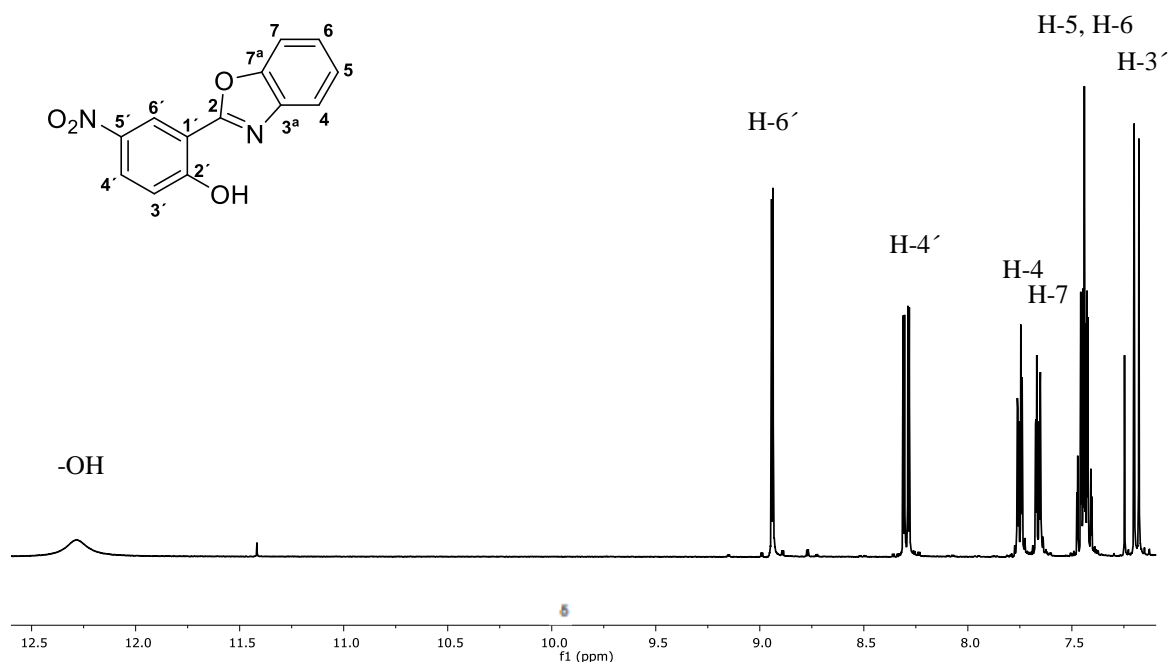


Figura 32. Experimento RMN de ^1H en CDCl_3 del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)benzoxazol, **13**.

En el espectro de ^{13}C (Figura 34) se observó claramente los trece carbonos correspondientes al 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)benzoxazol, la formación del carbono cuaternario C-2 el cual corresponde al desplazamiento químico 163.33 ppm, así como el desplazamiento químico de C-3^a que se ve desplazado a campos más altos esto debido al sistema conjugado π del doble enlace recién formado de la imina en el producto. Estos desplazamientos de los carbonos C-2, C-2', C-7^a, son similares a los desplazamientos de los benzoxazoles con el sustituyente en la posición 5' con hidrógeno y bromo.

Para confirmar la estructura propuesta se realizó la optimización de **13** mediante la teoría de funcionales de la densidad (DFT), una teoría mecánica cuántica de primeros principios o *ab initio* que considera únicamente el comportamiento de la densidad electrónica de las moléculas [39]. A partir de una función que describe el comportamiento de la densidad

electrónica, conocido como funcional híbrido de intercambio y correlación, B3LYP/ 6-31G(d,p), es posible obtener la energía electrónica de la estructura y simular el espectro de FTIR-ATR. Además, realizar la simulación del espectro FTIR-ATR, y asignar las vibraciones características respectivas a cada vibración de los enlaces de **13**, tras realizar la comparación con las frecuencias experimentales se obtuvo un coeficiente de correlación 0.9996 (Figura 35), entre ellas por lo cual se puede concluir que la estructura propuesta se trata de la misma que la observada con los datos experimentales de FTIR-ATR, y de la información obtenida de los experimentos de RMN de ^1H , COSY y ^{13}C .

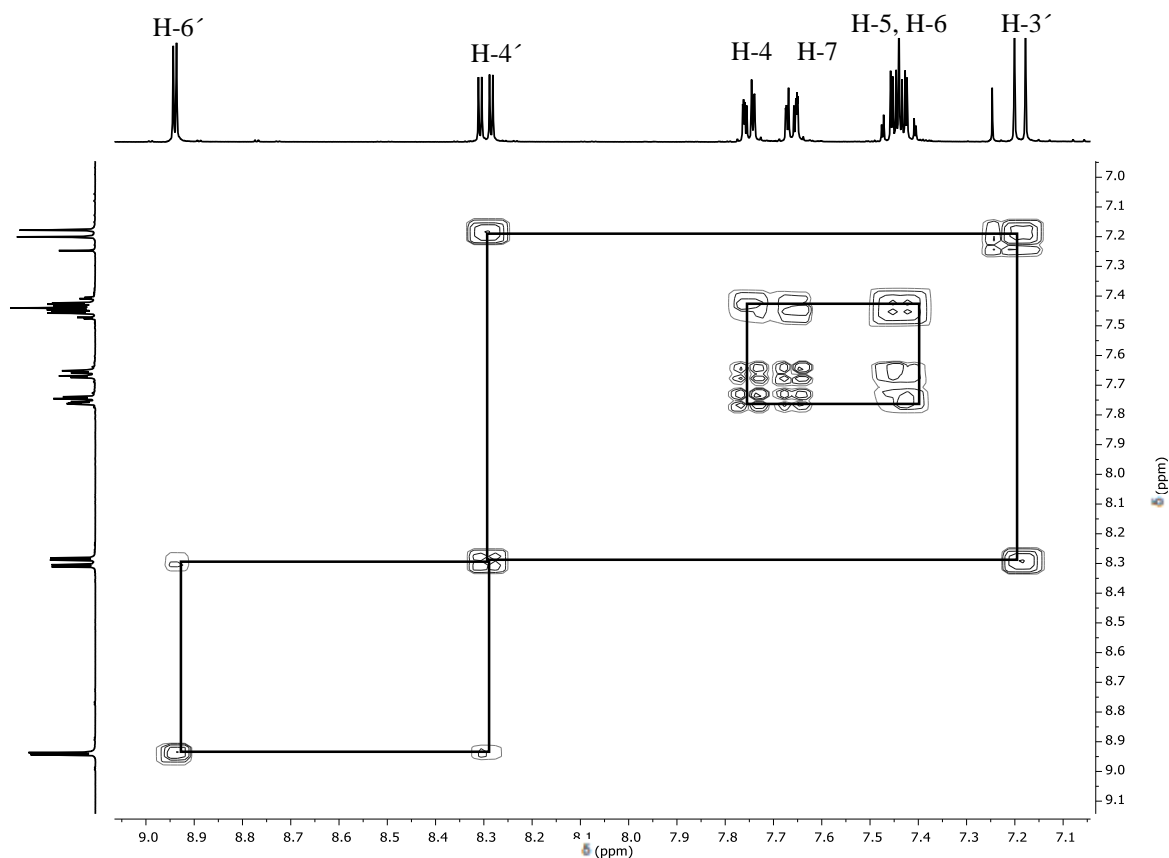


Figura 33. Experimento RMN COSY en CDCl_3 del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)benzoxazol, **13**.

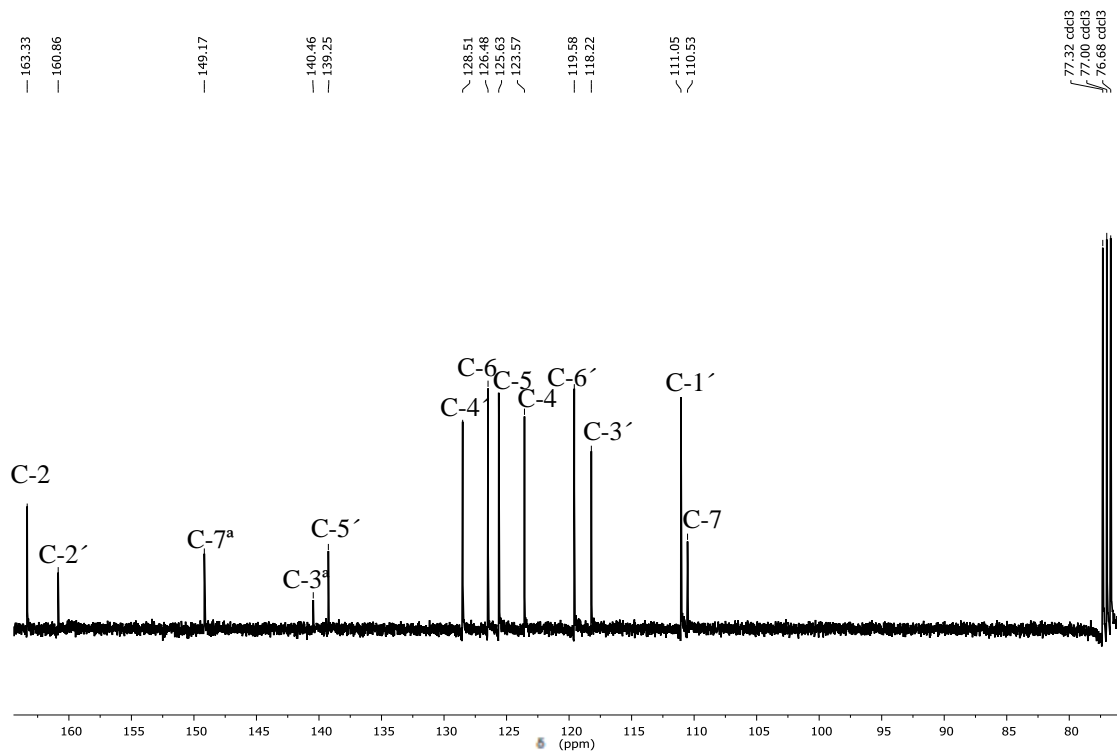


Figura 34. Experimento RMN de ^{13}C en CDCl_3 del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)benzoxazol, **13**.

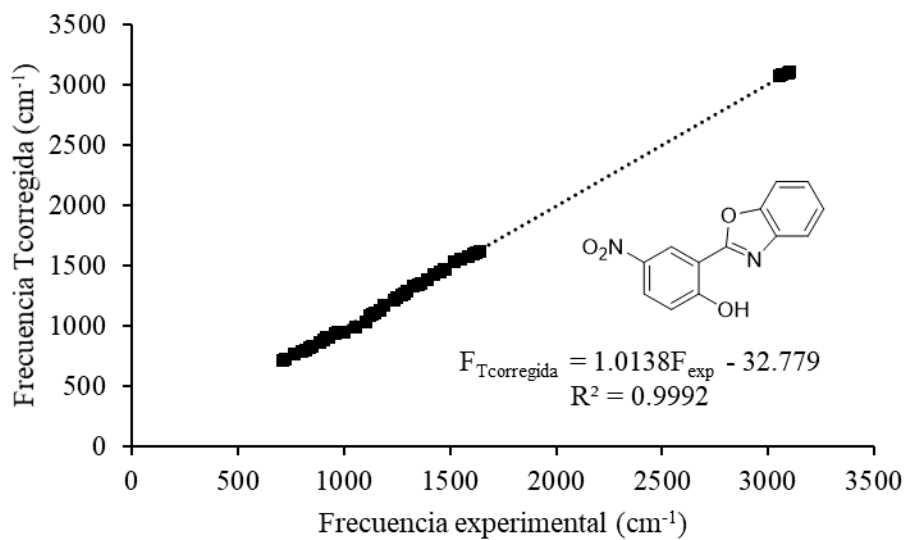


Figura 35. Correlación de las frecuencias de FTIR-ATR experimentales y teóricas de **13**.

Elucidación estructural del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)-4-metilbenzoxazol (**14**)

En el espectro de ^1H (Figura 36), para el compuesto **14** se observó a campos bajos una señal simple ancha correspondiente al hidrógeno del hidroxilo, no se observa el singulete del grupo

aldehído, así como las señales correspondientes a los hidrógenos del grupo hidroxilo y amino del 2-aminofenol; al igual que el compuesto 13, muestra la formación del anillo de oxazol.

Los desplazamientos químicos para las señales que conforman el sistema aromático del benzoxazol se observan desplazadas a frecuencias altas con respecto a la materia prima. La relación entre las integrales de las señales muestra la presencia de un solo compuesto.

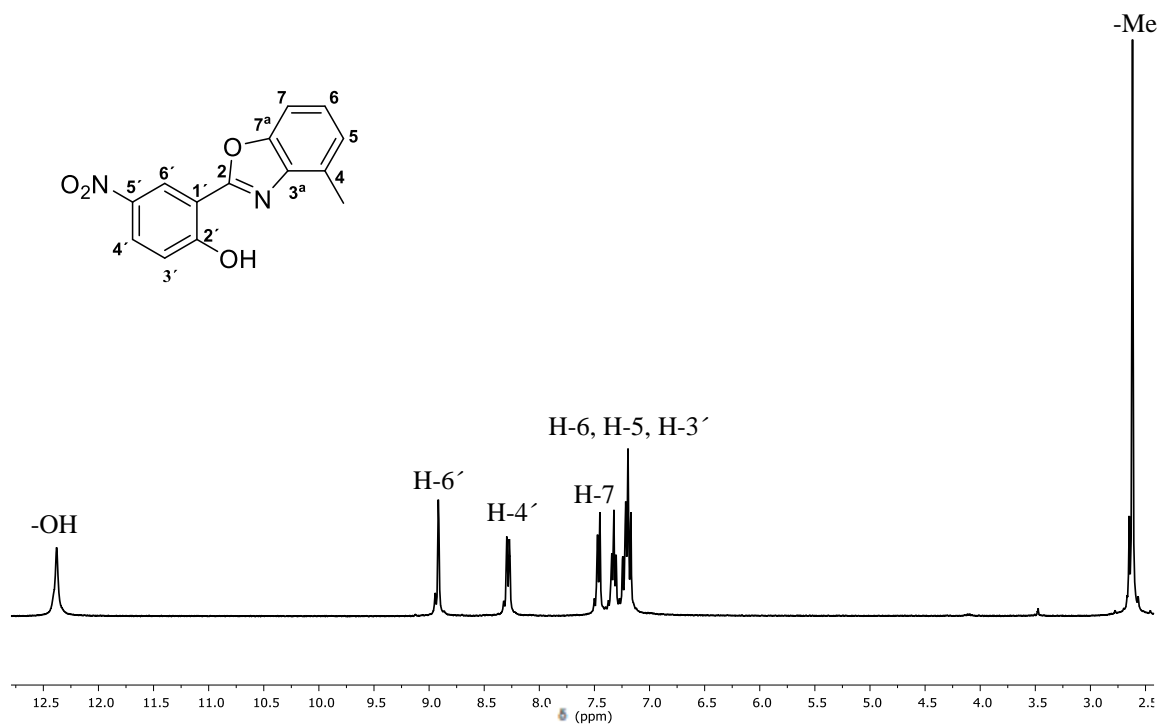


Figura 36. Experimento RMN de ¹H en CDCl₃ del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)-4-metilbenzoxazol, **14**.

En el experimento COSY (Figura 37) se observó claramente la correlación del hidrógeno H-6' en 8.94 ppm con el hidrógeno H-4' en 8.30 ppm, así como la correlación de H-4' con el H-3' en 7.19 ppm que se muestra como una señal doble con una constante de acoplamiento $J_{4'-3'} = 9.2$ Hz en el espectro de ¹H. Se pudo diferenciar el protón H-3' del H-5 en las señales traslapadas de aromático en 7.28-7.14 ppm, debido a su correlación con H-4' en 8.30 ppm, se puede observar en el experimento COSY que H-3' se encuentra a frecuencias menores con respecto al protón H-5 en el cual se observa correlación con H-7 en 7.48 ppm y H-6 en 7.34 ppm el cual se muestra fusionado con el multiplete pero se observa perfectamente como un

dd, con constantes de acoplamiento para cada sistema *orto* $J_{6-7,6-5} = 8.2, 7.58$ Hz respectivamente.

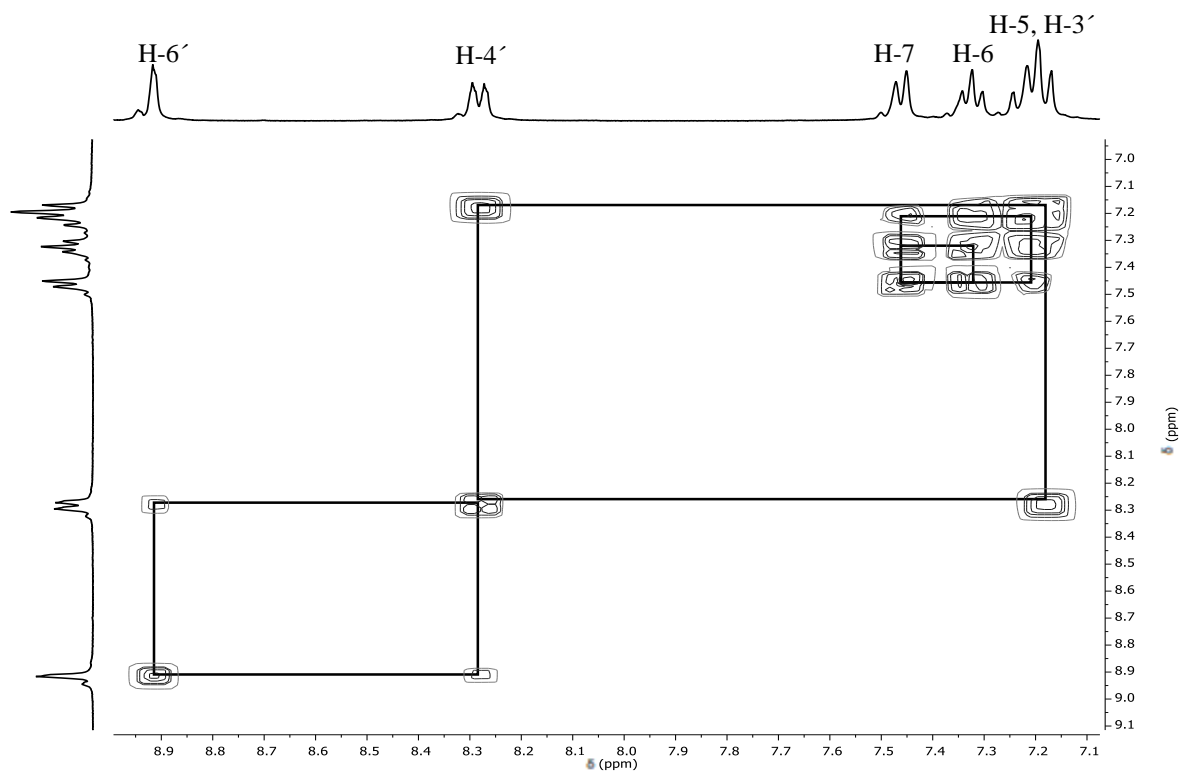


Figura 37. Experimento RMN COSY en CDCl_3 del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)-5-metilbenzoxazol, **14**.

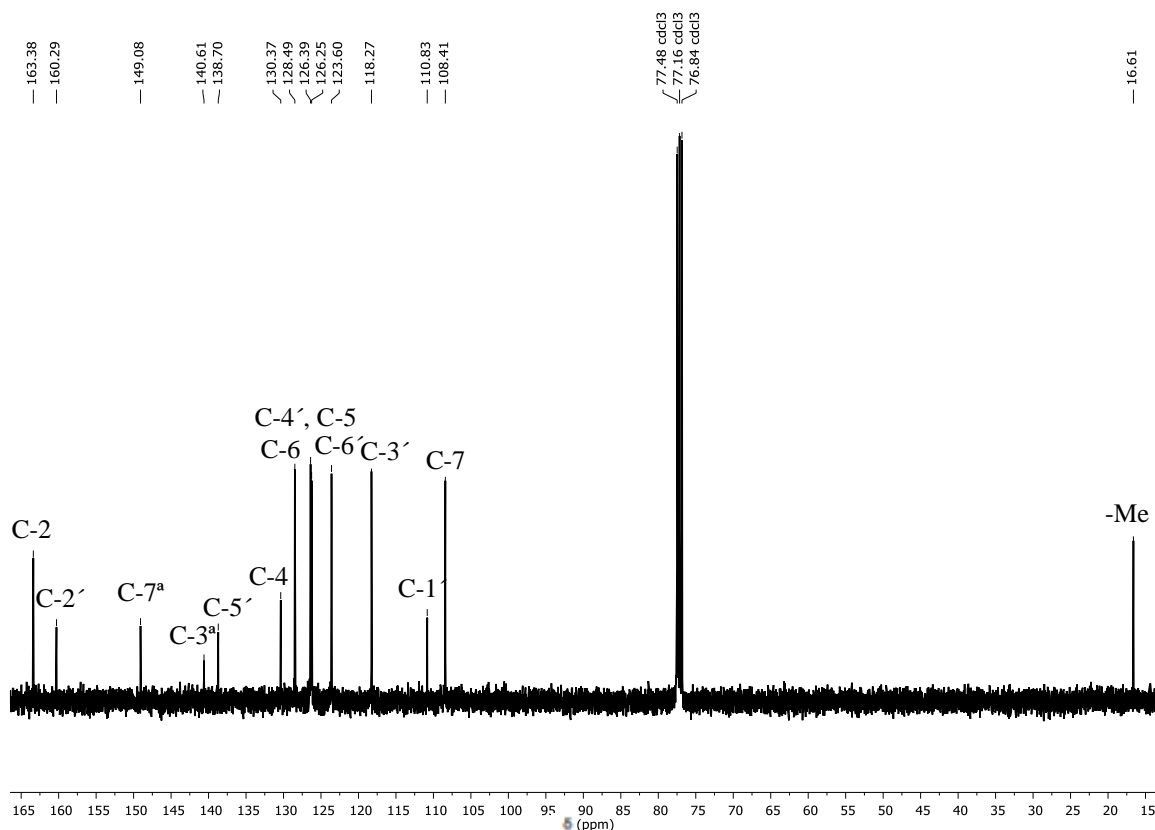


Figura 38. Experimento RMN de ^{13}C en CDCl_3 del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)-4-metilbenzoxazol, **14**.

En el espectro de ^{13}C (Figura 38) se observó claramente los 14 carbonos correspondientes al 2-(5'-nitro 2'-hidroxifenil)-4-metilbenzoxazol, así como el desplazamiento químico de C-3^a que se ve desplazado a frecuencias altas esto debido al sistema conjugado π del doble enlace recién formado de la imina en el producto. Estos desplazamientos de los carbonos C-2, C-2', C-7^a, son similares a los desplazamientos de los benzoxazoles con el sustituyente en la posición 5' con hidrógeno y bromo con metilo en la posición 4, de igual manera el C-5' presenta un desplazamiento con valor de 138.70 ppm, debido al grupo nitro en esta posición, este mismo comportamiento se observa en el compuesto 13, sin funcionalización en el anillo del benzoxazol.

Para confirmar la estructura propuesta se realizó la optimización de la estructura que se obtuvo de los datos experimentales, utilizando Gaussian 03, con el modelo DFT, utilizando el funcional B3LYP, con la base 6-31G(d,p) para realizar la simulación del espectro FTIR-ATR, tras realizar la comparación con la frecuencias experimentales se obtuvo un coeficiente

de correlación 0.9998 (Figura 39), entre ellas por lo cual se puede concluir que la estructura propuesta se trata de la misma que la observada con los datos experimentales de FTIR-ATR, y de la información obtenida de los experimentos de RMN de ^1H , COSY y ^{13}C .

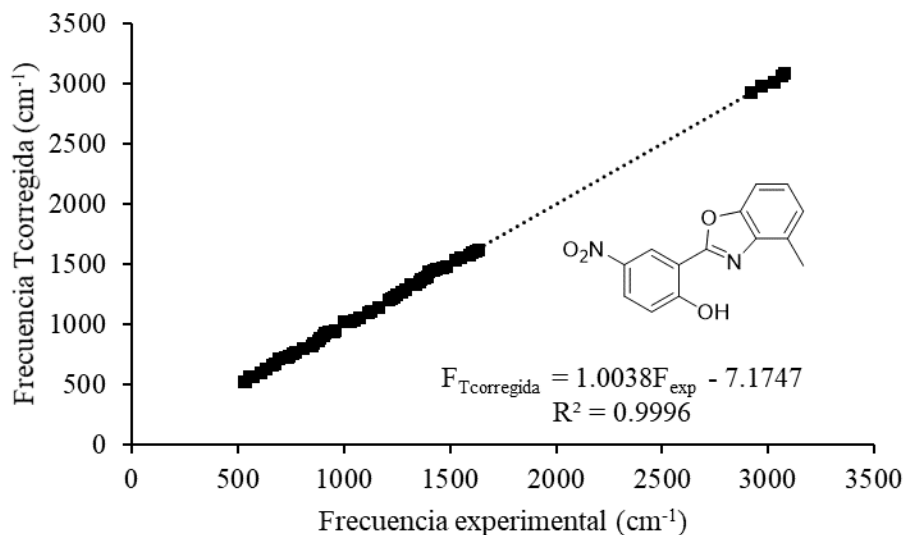


Figura 39. Correlación de las frecuencias de FTIR-ATR experimentales y teóricas de **14**.

Elucidación estructural del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)-5-metilbenzoxazol (**15**)

En el espectro de ^1H (Figura 40), para el compuesto **15** se observó a campos bajos una señal simple ancha correspondiente al hidrógeno del hidroxilo, no se observa el singulete del grupo aldehído, así como de las señales correspondientes a los hidrógenos del grupo hidroxilo y amino del 2-aminofenol. Los desplazamientos químicos para las señales que conforman el sistema aromático del benzoxazol se observan a campos más bajos con respecto a la materia prima. Los protones H-4 y H-7 se encuentran fusionados en el multiplete con desplazamiento químico de 7.57-7.51 ppm, pero se pudieron determinar por la relación de las integrales, con las otras señales, así como por su correlación con H-6 en 7.36 ppm observada en el experimento COSY. Los desplazamientos químicos para la señal de los tres compuestos con el grupo nitro en el arilo no se ven afectados por los sustituyentes que poseen en el anillo del benzoxazol, en especial el H-4', el cual se mantiene con un desplazamiento químico de 8.30 ppm en los tres compuestos. En el experimento COSY (Figura 41) se determinaron fácilmente los hidrógenos H-6' y H-3', debido a la correlación con H-4'. Con esta información y con la obtenida de la correlación de los datos de FTIR-ATR con el espectro

simulado de FTIR-ATR con Gaussian utilizando el modelo DFT, con el método B3LYP y la base 6-31G(d,p), se obtuvo una correlación lineal de 0.9997 (Figura 42), por lo que es suficiente para establecer de que se trata estructuralmente del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)-5-metilbenzoxazol.

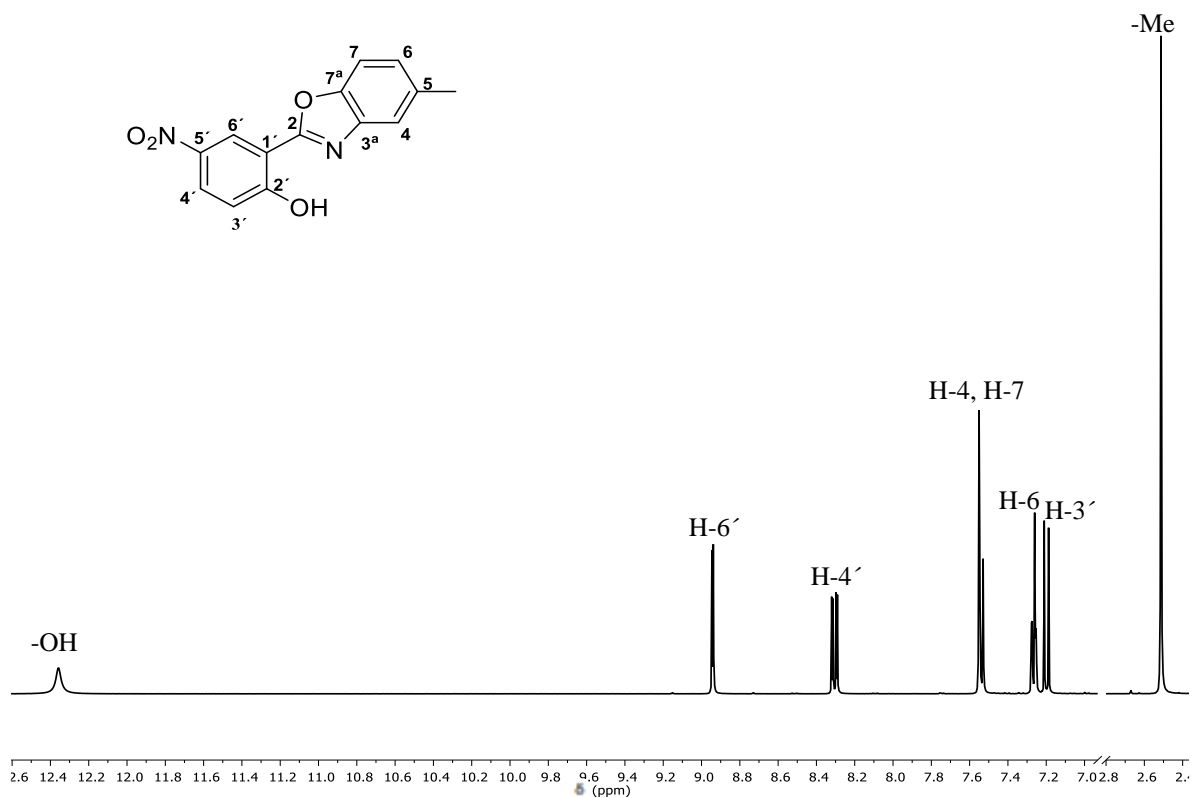


Figura 40. Experimento RMN de ¹H en CDCl₃ del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)-5-metilbenzoxazol, **15**.

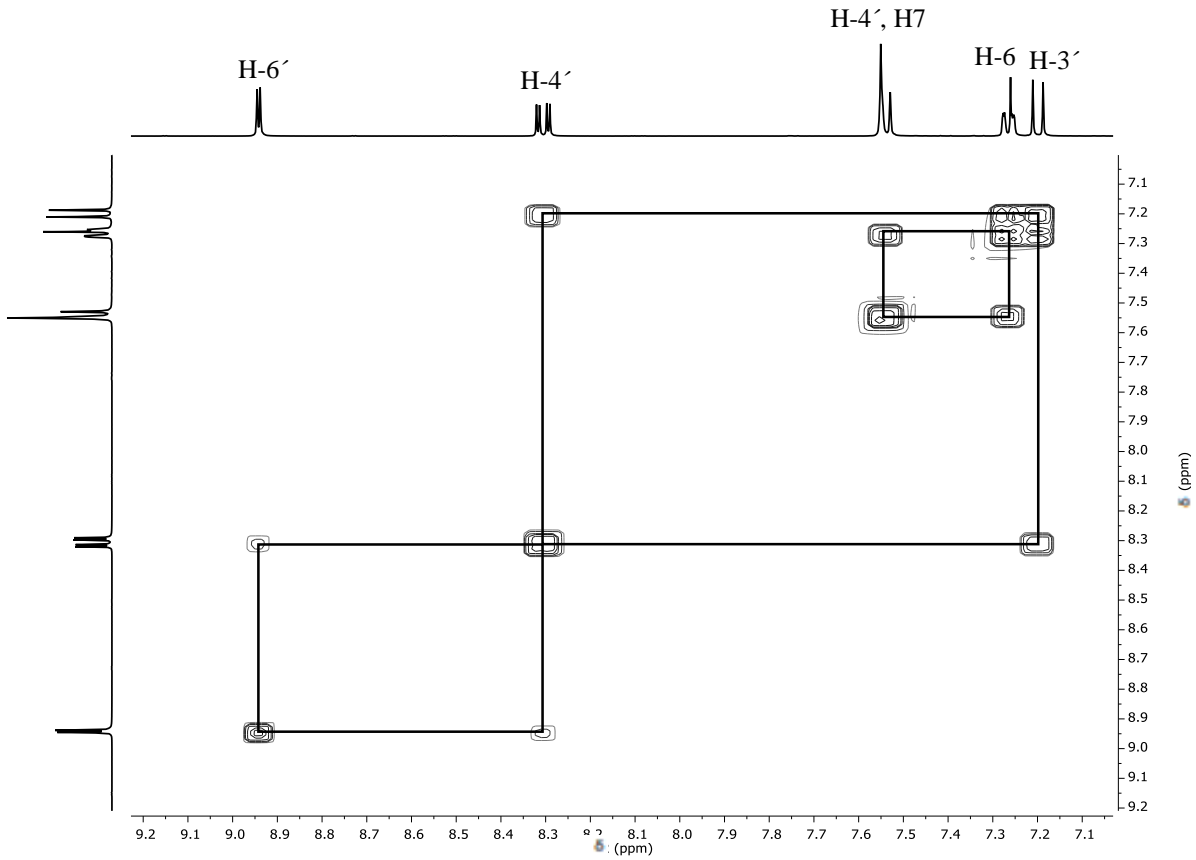


Figura 41. Experimento RMN COSY en CDCl_3 del 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)-5-metilbenzoxazol, **15**.

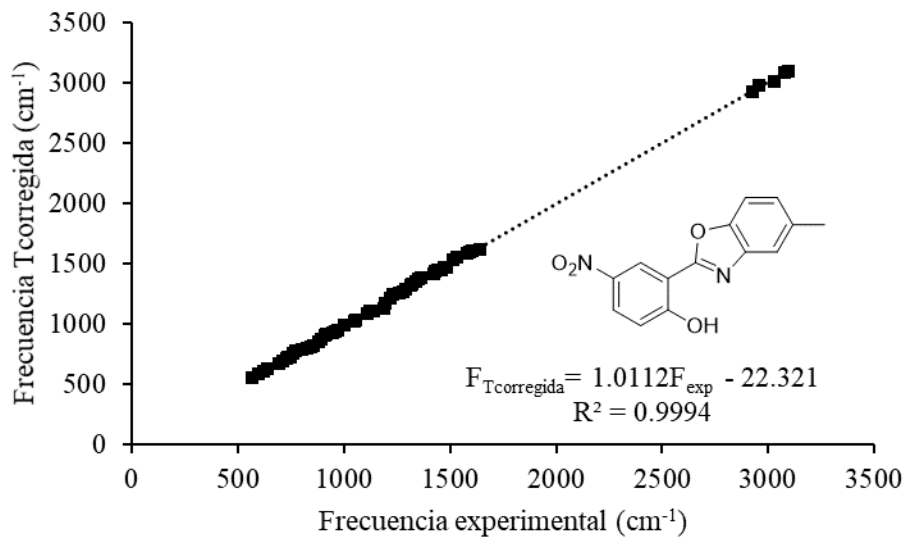


Figura 42. Correlación de las frecuencias de FTIR-ATR experimentales y teóricas de **15**.

6.6 Cálculos *in silico* de los niveles de energía HOMO/LUMO de productos principales

Los espectros de FTIR-ATR experimentales se muestran en la sección de **Anexos I y II**, los individuales con las frecuencias de mayor intensidad, así como los espectros traslapados obtenidos de la síntesis *one-pot* y mecanoquímica.

Una vez optimizadas las estructuras se calcularon las energías de los orbitales HOMO y LUMO para obtener el gap óptico de cada estructura, cabe destacar que el funcional B3LYP utilizada presentó mejor aproximación que las usadas para predecir el valor experimental de 3.6 eV [42] del compuesto **7** por lo que se utilizó para la obtención de los valores de energía de los orbitales moleculares HOMO y LUMO y obtener el valor del *gap* para cada 2-arilbenzoxazol, los resultados se resumen en la figura 43, dado los valores obtenidos de la diferencia de energía HOMO-LUMO con valores entre 4-5 eV, estos sistemas son candidatos a presentar propiedades semiconductoras, además la presencia de sustituyentes desactivadores en arilo no presentan un cambio significativo en la diferencia de energía HOMO-LUMO.

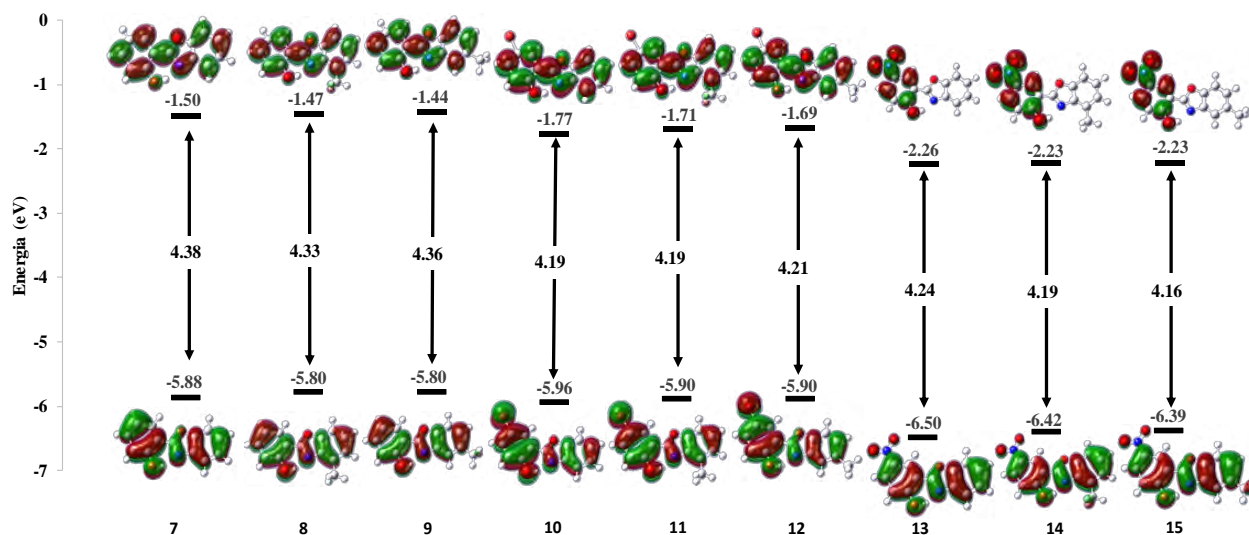


Figura 43. Diagrama de los *gap* ópticos obtenidos por cálculos teóricos mediante DFT, B3LYP/6-31G(d,p).

Síntesis de iminas por mecanoquímica

La mecano-síntesis de las iminas se llevó a cabo de acuerdo con la reacción descrita en la figura 24, a través de una condensación del carbonilo del salicilaldehído con la amina del ortoaminofenol, en la cual se elimina agua. Este es el primer paso de reacción en la mecano-síntesis de los benzoxazoles, por lo que se utilizaron los parámetros descritos en la tabla 9 para preparar las iminas correspondientes. En el caso de las iminas **22-24** el tiempo total de molienda fue de 15 min, en donde por TLC, ya no se observaba la presencia de los reactivos, esta reducción del tiempo de reacción se puede deber al efecto del grupo electroattractor (grupo nitro), el cual genera el aumento del efecto electrofílico del carbono del carbonilo, lo que lo hace más susceptible al ataque nucleofílico de la amina.

Los productos fueron aislados como intermediarios de la reacción de los benzoxazoles dado que se quería comprobar si seguía el mecanismo propuesto para el sistema en solución. Se pudo establecer que el KCN y el PhB(OH)₂ eran indispensables en la reacción ya que al retirarlos del medio de reacción en la mecanoquímica no se obtuvieron los 2-arilbenzoxazoles si no las respectivas iminas que presentaban el mismo valor de R_f=0.6 en las placas de TLC en Hex:AcOEt (80:20) con respecto a la señal que se observó durante el seguimiento de la reacción de los benzoxazoles.

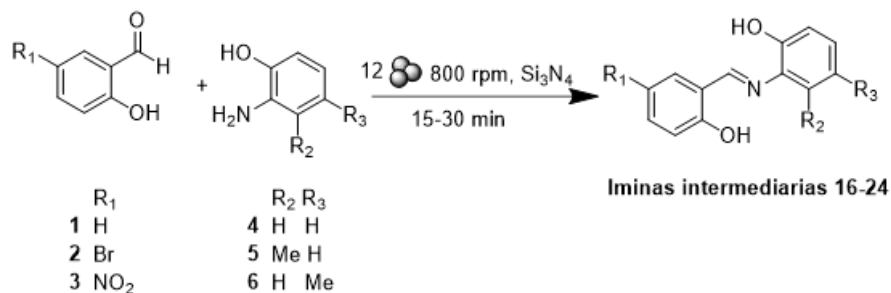


Figura 24. Mecano-síntesis de las iminas intermediarias **16-24**

Elucidación estructural de 1^a-[[2-hidroxifenil]imino]metil]fenol (**16**)

A través del análisis de los espectros de RMN de ¹H (Figura 44), se obtuvieron las proporciones relativas (% mol) de los componentes en el crudo de reacción, que se pueden calcular conociendo la integral de una señal de cada compuesto presente en el crudo de reacción. Con las integrales y a partir de la siguiente fórmula.

$$X_f = \frac{\int_{R_1, R_2, P}}{\int_{R_1} + \int_{R_2} + \int_P} * 100 \dots (3)$$

Se calcularon las proporciones relativas, obteniéndose 3 % mol para salicilaldehído **1**, 11 % mol para el 2-aminofenol **4** y 86 % mol para el compuesto **16**, donde los desplazamientos químicos para cada señal son 10.26 ppm correspondiente al protón del grupo aldehído, el de 8.96 ppm para el protón H-1' de la imina, 6.39 ppm para el protón en la posición *para* al grupo amino del 2-aminofenol.

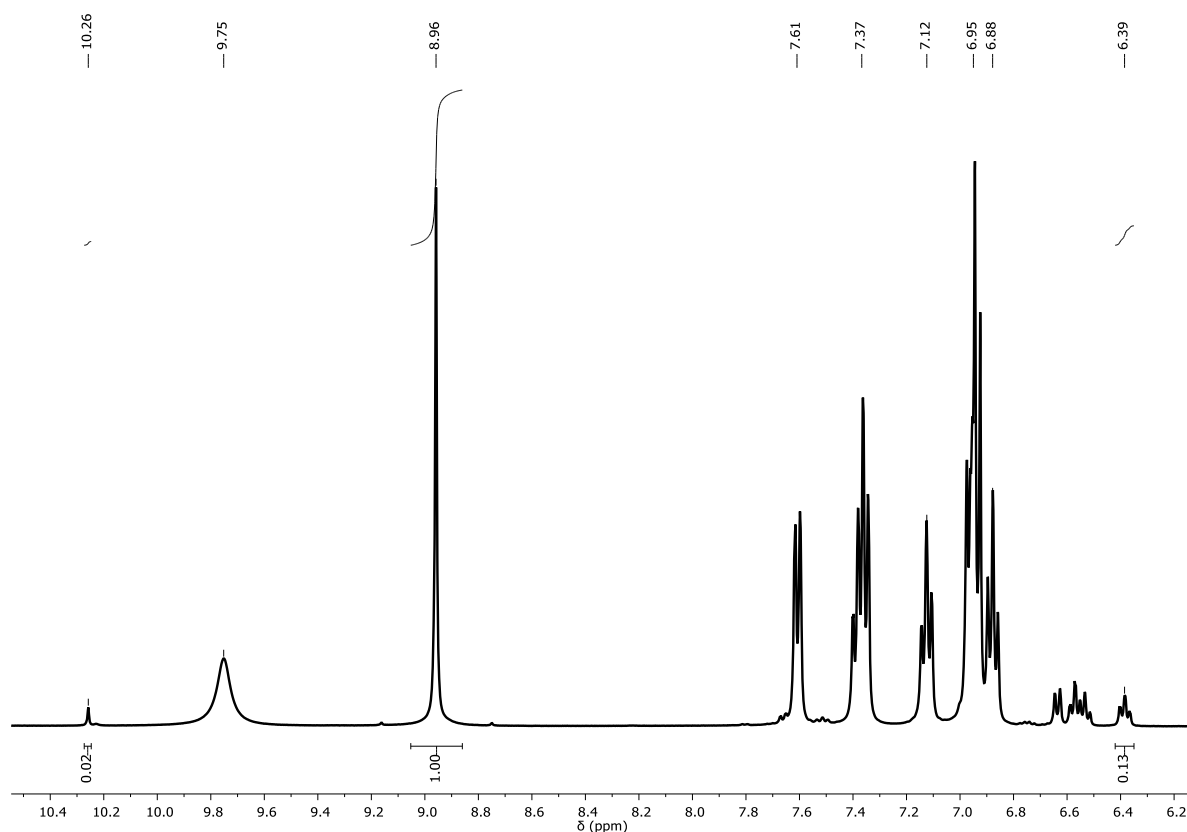


Figura 44. Experimento RMN de ¹H del crudo de reacción, donde se observa la señal del salicilaldehído **1** a 10.26 ppm, y del *o*-aminofenol **4** a 6.39 ppm y de la imina **16** a 8.96 ppm.

En el experimento de ^1H (Figura 45) se observan a frecuencias altas dos señales anchas pertenecientes a los protones de los grupos hidroxilos de la imina. También se puede observar el desplazamiento químico del protón del aldehído en 10.26 ppm precursor de la imina el cual sirve como seguimiento de que se llevó a cabo la condensación y al generarse la imina se muestra como H-1' en una señal simple a 8.96 ppm, posteriormente se muestran los protones aromáticos, donde a 7.61 ppm se asignó a H-6' el cual se observa como un doble de dobles debido al acoplamiento ($J_{6'-5'} = 8.0$ Hz) con H-5' y el otro con H-4' con $J_{6'-4'} = 1.4$ Hz. Los protones H-5 y H-3 se observan como señales múltiples traslapadas a 7.42-7.31 ppm lo que confirma la formación de la imina. Las señales que se observan en el crudo de reacción (Figura 45) en el intervalo de 6.57-6.31 ppm pertenecientes al 2-aminofenol se muestran a frecuencias más bajas, esto debido que al formarse el grupo funcional imina, genera un puente entre el sistema aromático del salicilaldehído **1** con el del 2-aminofenol **4**, lo cual extiende el sistema π , lo que origina que las señales de ambos sistemas aromáticos se desplacen a frecuencias más altas.

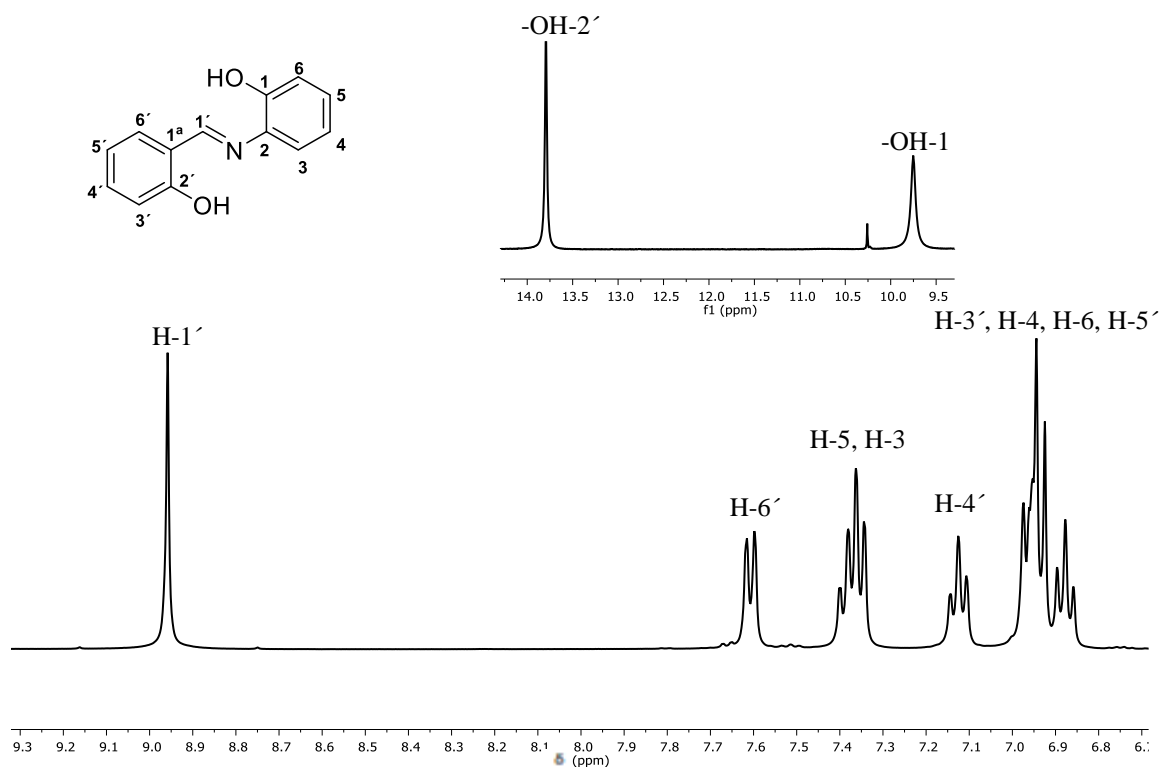


Figura 45. Experimento RMN de ^1H en DMSO de [[(2-hidroxifenil)imino]metil]fenol, **16**.

Con los experimentos de FTIR-ATR (Figura 46), se confirma la formación de la imina. La pérdida del grupo funcional amina, se puede observar con las señales a 3374 cm^{-1} y 3302.4 cm^{-1} pertenecientes al modo vibracional de estiramiento del grupo NH_2 en el 2-aminofenol, ausente en el espectro de la imina. En el caso del salicilaldehído **1** se observa que no hay presencia del grupo carbonilo, mientras que el grupo imina el estiramiento asimétrico del $\text{C}=\text{N}$ se observa a 1628.0 cm^{-1} , en cambio para la flexión del enlace $\text{N}-\text{H}$ en el 2-aminofenol se observa a 1598.9 cm^{-1} , lo que comprueba que se llevó a cabo la condensación y se obtuvo la imina como producto de reacción.

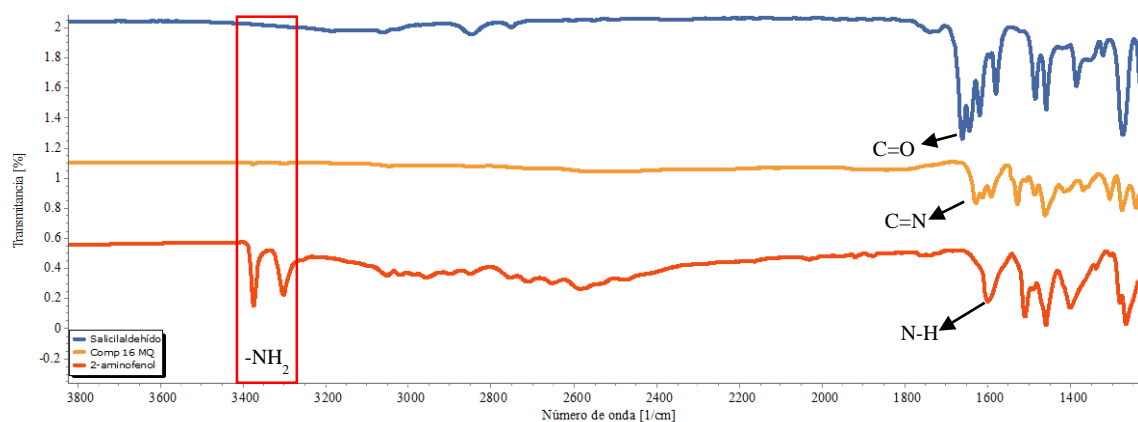


Figura 46. Espectros FTIR-ATR apilados del salicilaldehído **1** (azul), del intermediario imina **16** (amarillo) y del 2-aminofenol **4** (naranja).

Elucidación estructural de 1a-[[2-hidroxi-3-metilfenil]imino]metil]fenol (**17**)

A partir del experimento de RMN de ^1H , se obtuvieron las proporciones relativas (% mol) de cada componente registrando un valor de 5% mol para salicilaldehído **1**, 3% mol para el 2-aminofenol y 92% mol para el compuesto **17**, donde los desplazamientos químicos correspondientes a cada señal son 10.27 ppm correspondiente al protón del grupo aldehído, el de 8.96 ppm para la imina, 6.34 ppm para el protón en la posición *para* al grupo amino del 2-amino-3-metilfenol **5** (Figura 47).

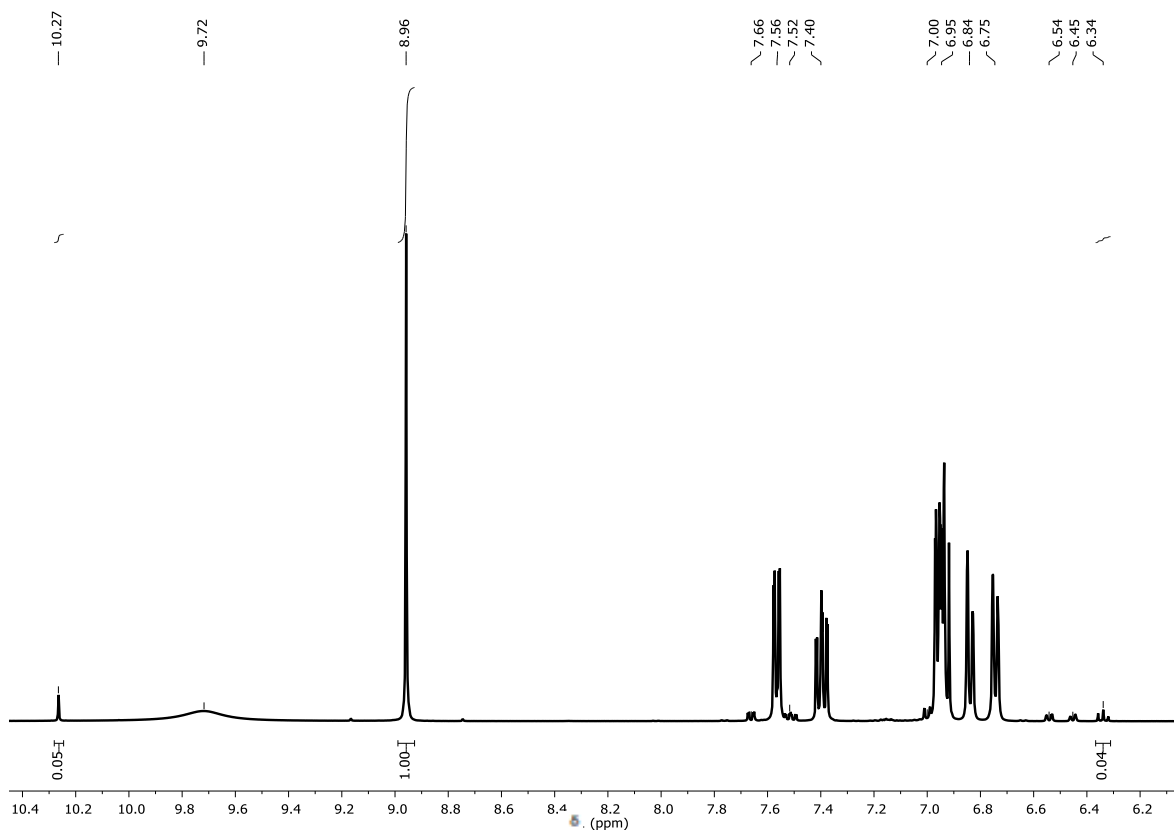


Figura 47. Experimento RMN de ^1H del crudo de reacción, donde se observa la señal del salicilaldehído **1** a 10.27 ppm, y del 2-amino-3-metilfenol **5** a 6.34 ppm y de la imina **17** a 8.96 ppm.

La asignación completa del espectro se muestra en la figura 48 en el que se observan a frecuencias altas dos señales anchas pertenecientes a los protones de los grupos hidroxilos. La señal correspondiente al protón H-1' de la imina a 8.96 ppm prueba que se ha llevado a cabo la condensación del aldehído, al compararlo con el desplazamiento químico del protón del aldehído que se observa a 10.27 ppm este cambio se debe a la disminución de la electronegatividad por efecto del grupo imina, las señales correspondientes a los anillos de la imina se asignaron a partir de las constantes de correlación, para la señal 7.57 ppm correspondiente a H-6', que se observa como un doble de doble al acoplarse con H-5' ($J_{6'-5'}=7.9$ Hz) y con H-4' ($J_{6'-4'}=1.8$ Hz).

Para H-4' se observa en 7.40 ppm un ddd, debido al acoplamiento con H-5', H-3' y H-6', con las correspondientes $J_{4'-3'}=8.3$ Hz, $J_{4'-5'}=7.3$ Hz, $J_{4'-6'}=1.7$ Hz. Otras señales que determinan la formación de la imina son las de H-6 y H-4 que se observan a 6.84 ppm y 6.75 ppm en el anillo de la imina, que proviene del 2-amino-3-metilfenol en los que al comparar

con las señales de los protones H-4 y H-6 del 2-amino-3-metilfenol con desplazamientos químicos de 6.54 ppm y 6.45 ppm, en el producto se desplazan a frecuencias altas por el efecto de la deslocalización del sistema π permitido por la formación del grupo imina.

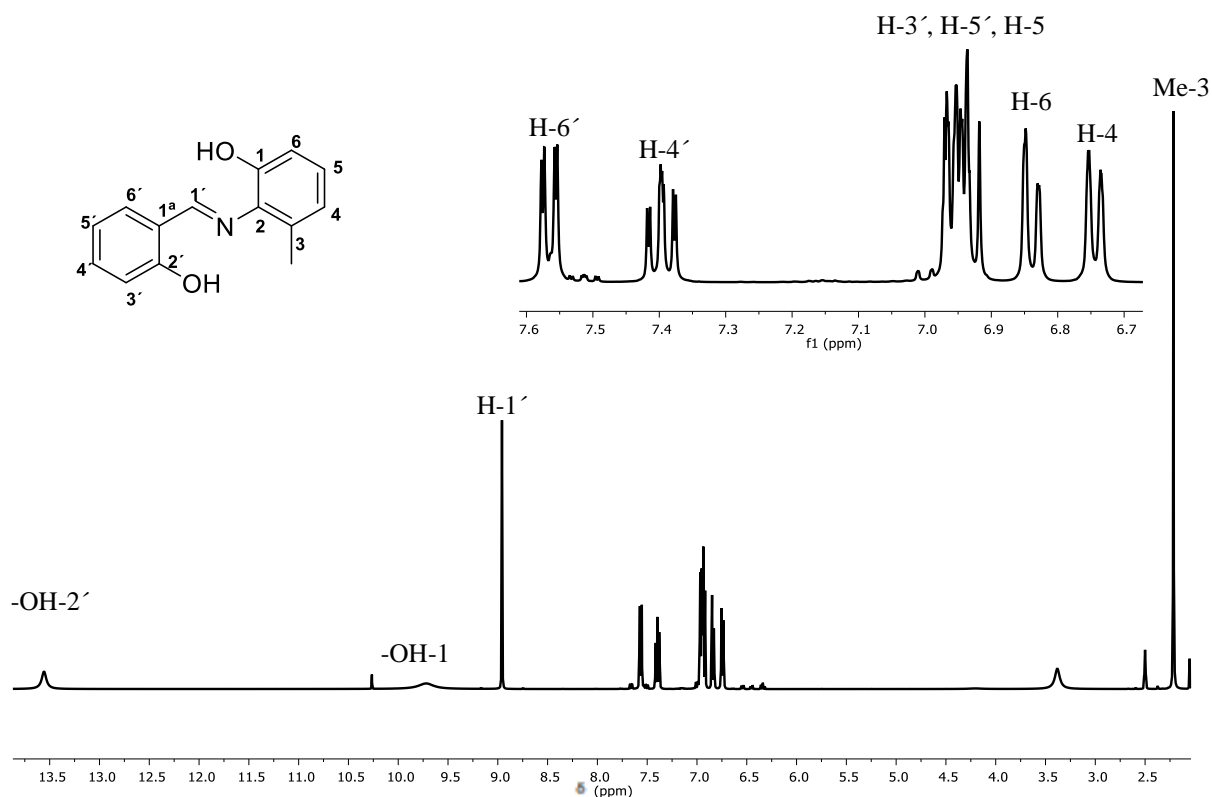


Figura 48. Experimento RMN de ^1H en DMSO del 1a-[[2-hidroxi-3-metilfenil)imino]metil]fenol, **17**.

Con los experimentos de FTIR-ATR (Figura 49), podemos corroborar la formación de la imina. La pérdida del grupo funcional amina, se puede observar con la ausencia de las señales a 3392.4 cm^{-1} y 3319.2 cm^{-1} correspondientes al modo vibracional de estiramiento del grupo $-\text{NH}_2$ y de la flexión del N-H en 1581.9 cm^{-1} en el 2-amino-3-metilfenol, lo que comprueba que se llevó a cabo la condensación y se obtuvo la imina **17** como producto de reacción. En el caso del salicilaldehído **1** se observa que no hay presencia del grupo carbonilo en 1661.1 cm^{-1} .

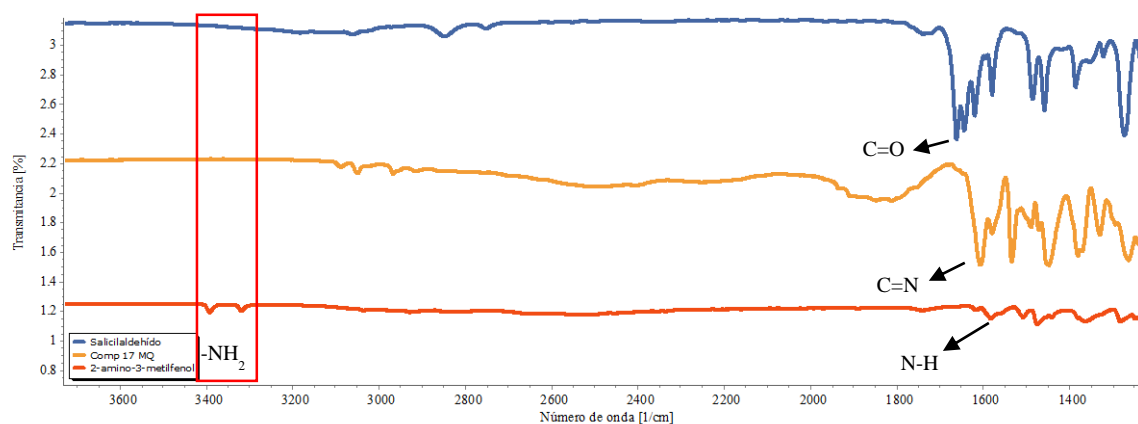


Figura 49. Espectros FTIR-ATR apilados del salicilaldehído **1** (azul), de la imina **17** (amarillo) y del 2-amino-3-metilfenol **5** (naranja).

Elucidación estructural de 1a-[(2-hidroxi-4-metilfenil)imino]metil]fenol (**18**)

A partir del experimento de RMN de ^1H , se obtuvieron las proporciones relativas (% mol) de cada componente registrando un valor de 1% mol para salicilaldehído **1**, 15% mol para el 2-amino-4-metilfenol y 84% mol para el compuesto **18**, donde los desplazamientos químicos correspondientes a cada señal son 10.27 ppm para el protón del grupo aldehído, 8.96 ppm para el protón de la imina y 6.19 ppm para el protón en la posición *para* al grupo amino del 2-amino-4-metilfenol (Figura 50). Con respecto a estos sistemas donde los salicilaldehídos no poseen sustituyentes, los cuales formaron las correspondientes iminas las señales H-1' y H-6', se mantuvieron los desplazamientos químicos, nombrando anillo B el del salicilaldehído y anillo A al de los aminofenoles en la imina. Se puede observar que los sustituyentes en el anillo A no afectaron los desplazamientos en estos dos protones.

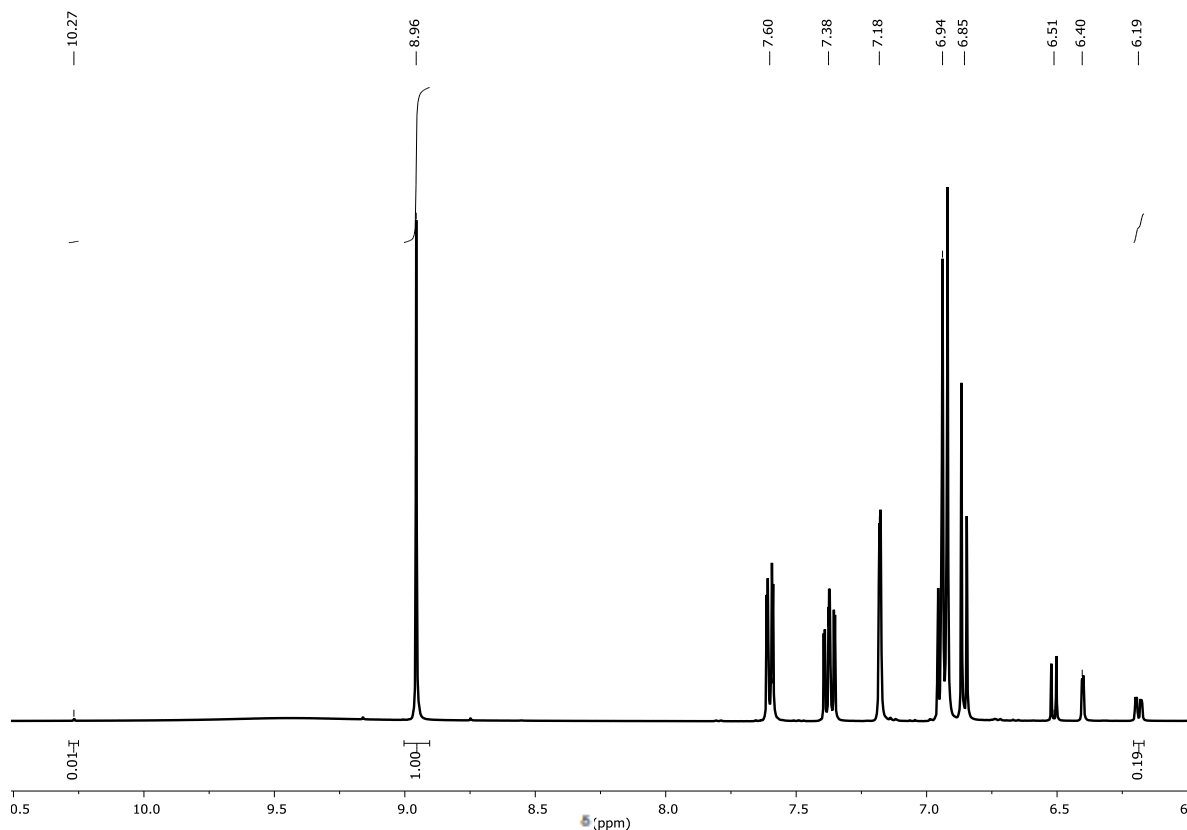


Figura 50. Espectro de ^1H del crudo de reacción, donde se observa la señal del salicilaldehído **1** a 10.27 ppm, y del 2-amino-4-metilfenol **6** a 6.19 ppm y de la imina **18** a 8.96 ppm.

La asignación completa del espectro se muestra en la figura 51 del experimento de ^1H , en el que se observan a frecuencias altas dos señales anchas pertenecientes a los protones de los grupos hidroxilo, la señal correspondiente del protón H-1' a 8.96 ppm prueba de que se ha llevado a cabo la condensación del aldehído para la formación de la imina, debido al desplazamiento químico a frecuencias más bajas por el efecto del nitrógeno, con respecto a sí mismo en la materia prima el cual se observa en 10.26 ppm, este comportamiento es congruente con el desplazamiento químico del mismo protón en las iminas 16, 17. Utilizando las constantes de correlación se asignaron las señales correspondiente a los anillos A y B, para la señal 7.60 ppm correspondiente a H-6' se observa como doble de doble debido al acoplamiento con H-5' ($J_{6'-5'}=8.2$ Hz) y, con H-4' ($J_{6'-4'}=1.8$ Hz): H-4' se observa en 7.40 ppm como un ddd, correspondiente a los acoplamientos con H-5', H-3' y H-6', con $J_{4'-3'}=8.1$ Hz, $J_{4'-5'}=7.3$ Hz, $J_{4'-6'}=1.7$ Hz respectivamente.

La señal del protón H-3 en 7.18 ppm perteneciente a la imina se puede observar que se desplazó a frecuencias altas con respecto al H-3 en el 2-amino-4-metilfenol que se muestra a 6.40 ppm, este mismo efecto sucede con las señales H-6, H-5 de la imina con desplazamientos 6.94 ppm y 6.85, los cuales se observaban en la materia prima en 6.51 ppm y 6.19 ppm respectivamente, este efecto es ocasionado por la deslocalización del sistema π .

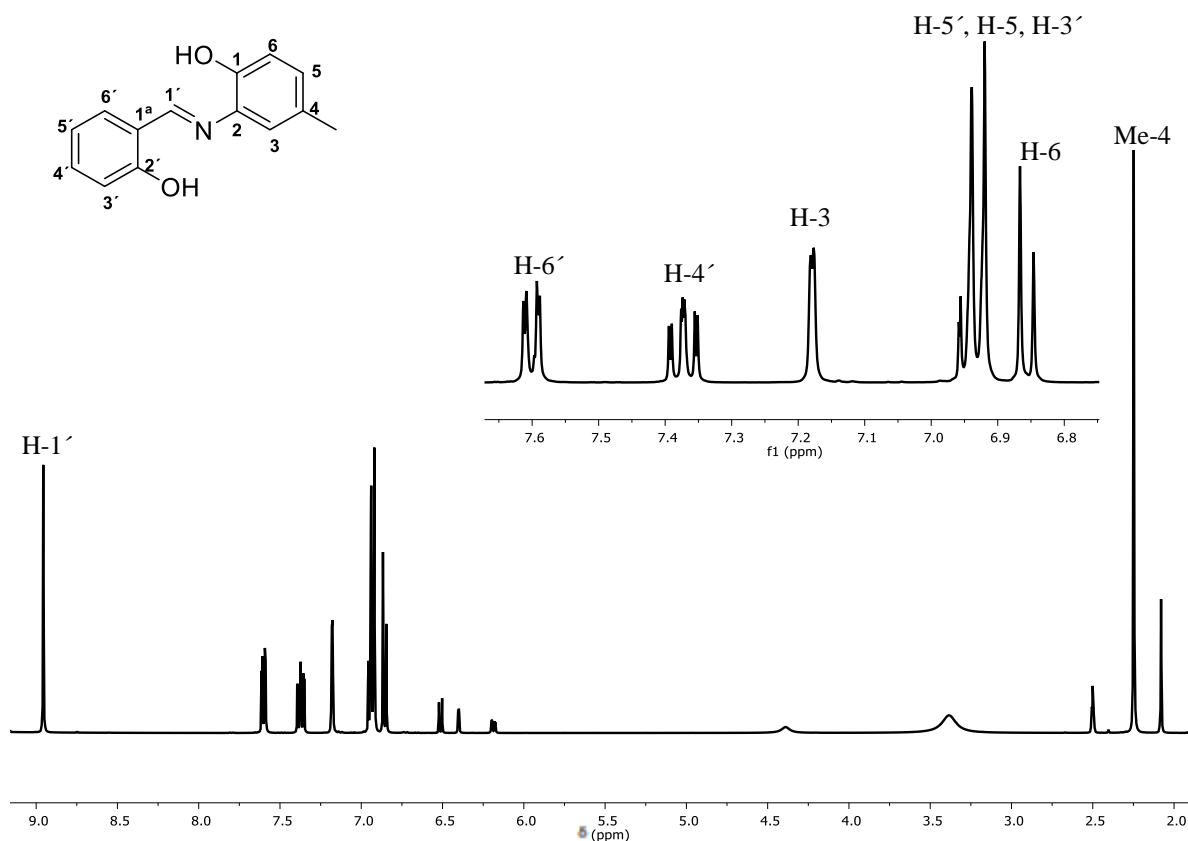


Figura 51. Experimento RMN de ^1H en DMSO del 1a-[(2-hidroxi-4-metilfenil)imino]metil]fenol, **18**.

Con los experimentos de FTIR-ATR (Figura 52), podemos corroborar la formación de la imina. La pérdida del grupo funcional amina, se puede observar con la ausencia de las señales a 3370.5 cm^{-1} y 3301.5 cm^{-1} pertenecientes al modo vibracional de estiramiento del grupo $-\text{NH}_2$, además de la flexión del N-H que se observa a 1604.0 cm^{-1} en el 2-amino-4-metilfenol. En el caso del salicilaldehído, no hay presencia del grupo carbonilo que se observaba en 1661.1 cm^{-1} , mientras que el estiramiento del grupo imina $\text{C}=\text{N}$ se observa a 1611.9 cm^{-1} lo que comprueba que se llevó a cabo la condensación y se obtuvo la imina como producto de reacción.

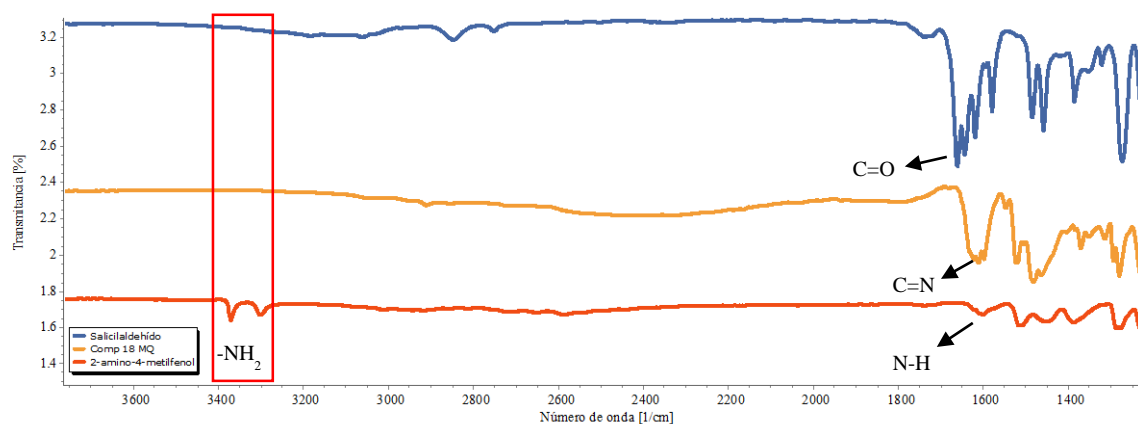


Figura 52. Espectros FTIR-ATR apilados del salicilaldehído (azul), de la imina **18** (amarillo) y del 2-amino-4-metilfenol **6** (naranja).

Caracterización del 5'-bromo-1a-[[2-hidroxifenil]imino]metil]fenol (**19**)

Este grupo se sintetizó siguiendo el diagrama de la figura 24, posteriormente se obtuvieron los espectros de ^1H y de 2D como COSY los cuales se describen a continuación.

Se sintetizaron tres derivados de iminas con bromo, pero solo fue posible caracterizar dos de ellas debido a problemas de solubilidad. A continuación, se describen los resultados de estos.

A partir del experimento de RMN de ^1H , se obtuvieron las proporciones relativas (% mol) de cada componente registrando un valor de 1% mol para 5-bromo salicilaldehído **2**, 7% mol para el 2-aminofenol **4** y 92% mol para el compuesto intermediario **19**, donde los desplazamientos químicos correspondientes a cada señal son 10.21 ppm correspondiente al protón del 5-bromosalicilaldehído, el de 8.96 ppm para la imina, 6.38 ppm para el protón en la posición *para* al grupo amino del 2-aminofenol (Figura 53).

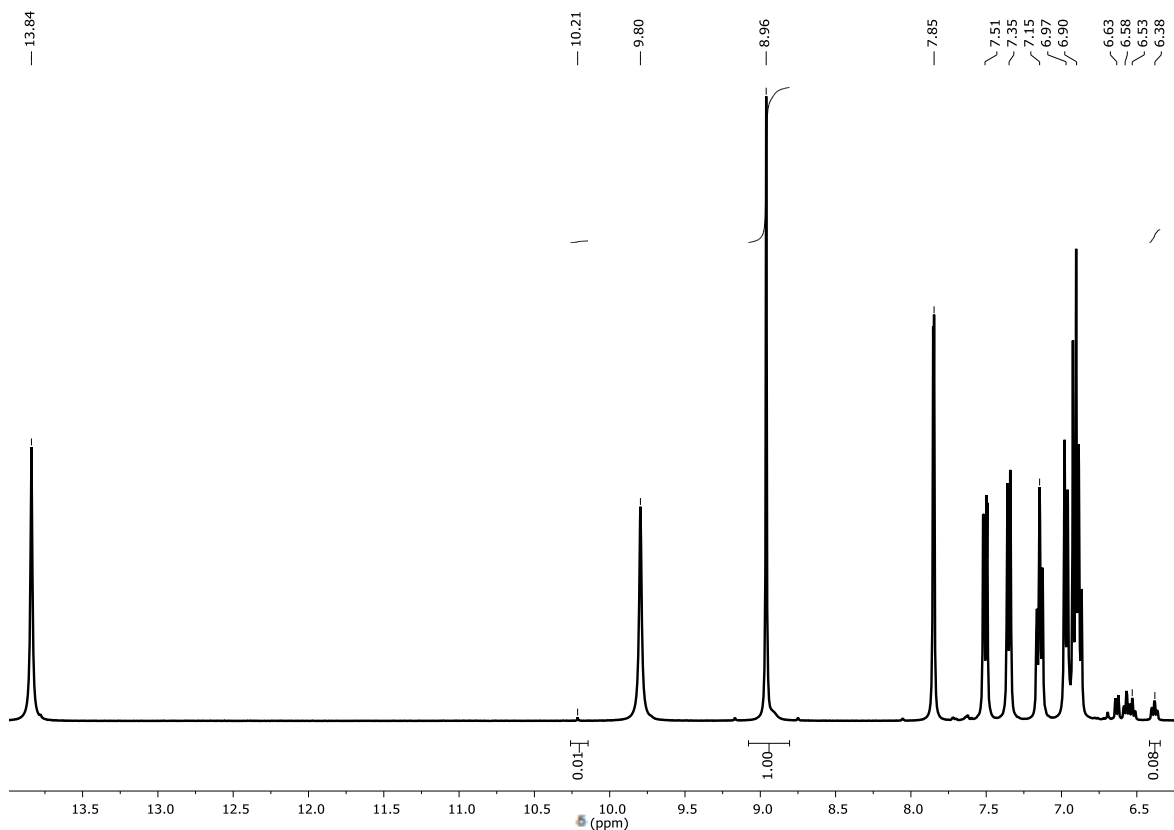


Figura 53. Experimento RMN de ^1H del crudo de reacción, donde se observa la señal del 5-bromosalicilaldehído **2** a 10.21 ppm, del 2-aminofenol **4** a 6.38 ppm y de la imina **19** a 8.96 ppm.

La asignación completa del espectro se muestra en la figura 54 del experimento de RMN de ^1H , en cual se observan a frecuencias altas dos señales anchas pertenecientes a los protones de los grupos hidroxilos, la señal correspondiente del protón H-1' prueba que se llevó a cabo la condensación del aldehído para la formación de la imina, debido al desplazamiento químico a frecuencias más bajas de 8.96 ppm, con respecto a sí mismo en la materia prima el cual se observa en 10.21 ppm. Este efecto se debe a una disminución del cambio de electronegatividad del átomo que se encuentra enlazado al carbono.

Utilizando las constantes de correlación y el experimento COSY se asignaron las señales correspondiente a los anillos A y B, para la señal 7.85 ppm correspondiente a H-6', se observa como un doble debido al acoplamiento con H-4' ($J_{6'-4'}=2.6$ Hz), con respecto a las iminas sin sustituyente en la posición 5', se ve desplazada a frecuencias más alta por el efecto del átomo de bromo para H-4' se observa en 7.40 ppm como un dd, correspondiente a los acoplamientos con H-3' y H-6', con $J_{4'-3'}=8.8$ Hz, $J_{4'-6'}=2.6$ Hz, respectivamente. La señal

del protón H-3' es un multiplete que se muestra en 6.94-6.83 ppm., se determinaron dos señales un doble y un doble de dobles del cual el primer descrito pertenece a H-3' este se determinó con el experimento COSY (Figura 55), el cual mostró correlación con H-4', la señal en 7.35 ppm fue asignada a H-3, la cual se observa como un dd, el cual se acopla con H-4, H-5, con valores de $J_{3-4}=7.9$ Hz y $J_{3-5}=1.6$ Hz.

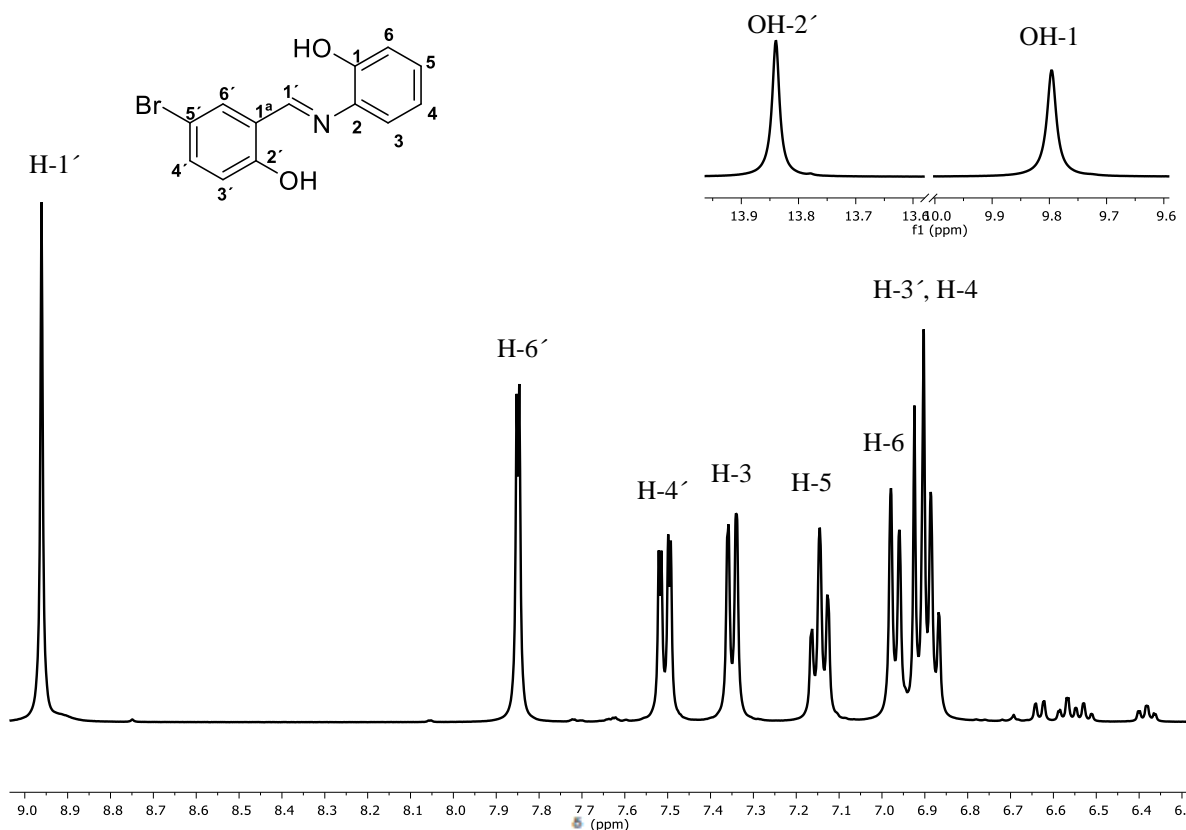


Figura 54. Experimento RMN de ¹H en DMSO del 5'-bromo-1^a-[(2-hidroxifenil)imino]metil]fenol, **19**.

Con los experimentos de FTIR-ATR (Figura 56), podemos corroborar la formación de la imina **19**, la pérdida del grupo funcional amina, se puede observar con las señales a 3374.0 cm⁻¹ y 3302.4 cm⁻¹ pertenecientes al modo vibracional de estiramiento del grupo -NH₂ en el 2-aminofenol, estos no se encuentran presentes en el espectro de la imina. En el caso del 5-bromosalicilaldehído se observa que no hay presencia del grupo del carbonilo que se observa en 1670.4 cm⁻¹ en el respectivo espectro, mientras que el grupo imina el estiramiento del C=N se observa a 1627.2 cm⁻¹, en cambio para la flexión del N-H en el 2-aminofenol se

observa a 1598.9 cm^{-1} , lo que comprueba que se llevó a cabo la condensación y se obtuvo la imina bromada como producto de reacción

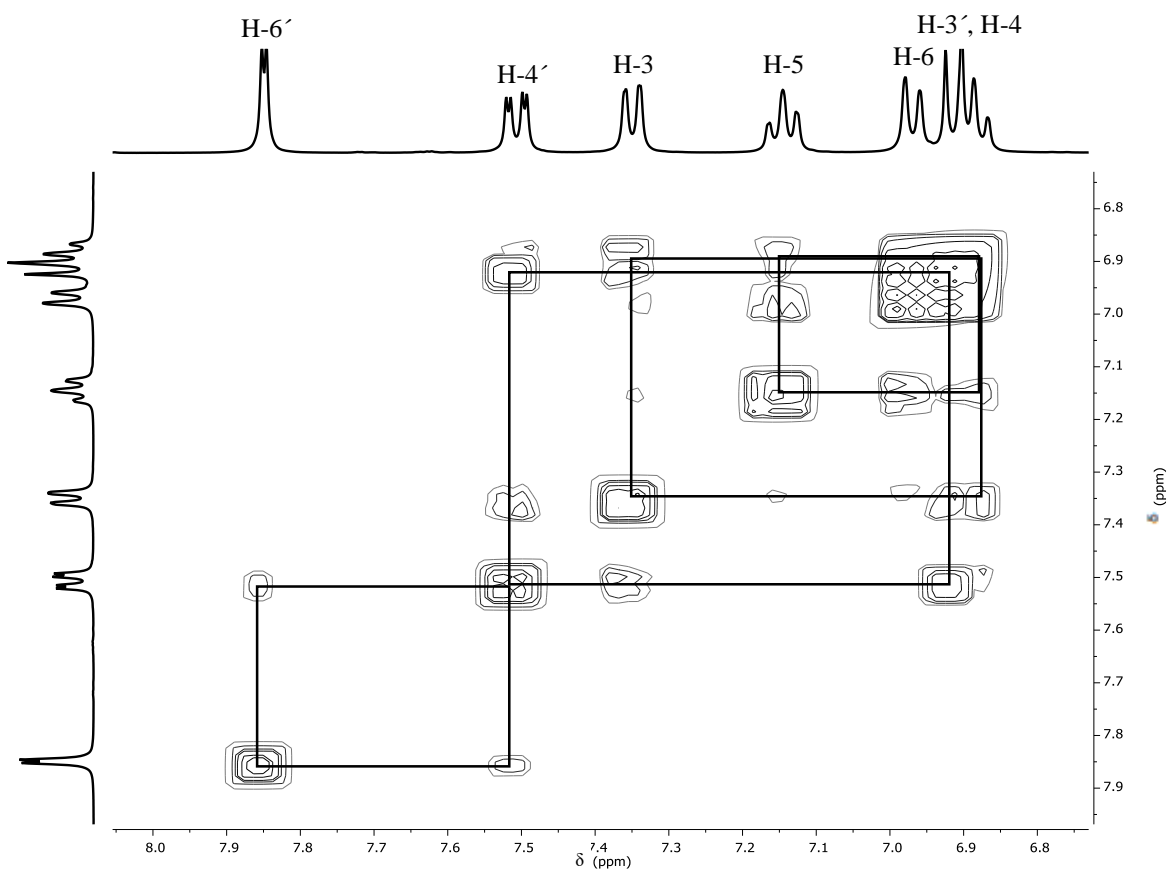


Figura 55. Experimento RMN COSY en DMSO del 5'-bromo-1a-[[2-hidroxifenil)imino]metil]fenol, **19**.

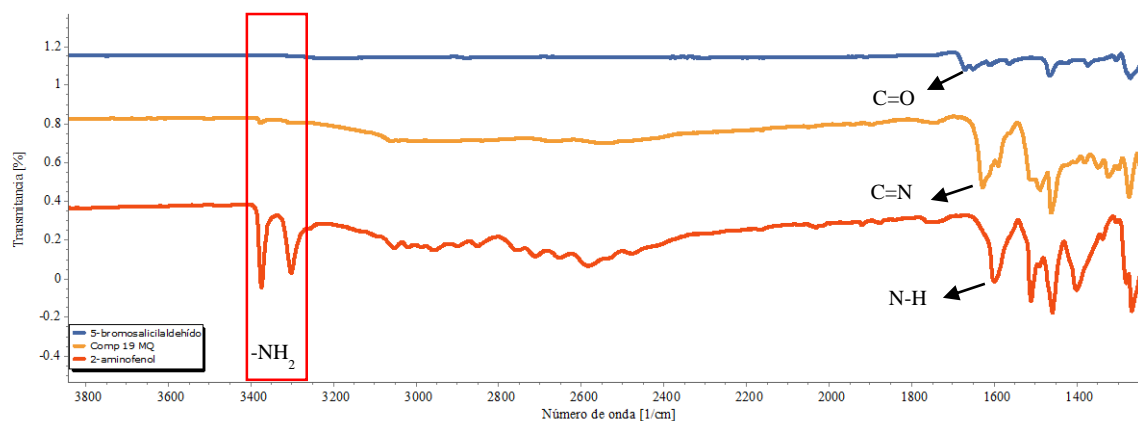


Figura 56. Espectros FTIR-ATR apilados del 5-bromosalicilaldehído **2** (azul), del compuesto **19** (amarillo) y del 2-aminofenol **4** (naranja).

Elucidación estructural del 5'-bromo-1^a-[[2-hidroxi-3-metilfenil]imino]metil]fenol (**20**)

No fue posible obtener los experimentos de NMR de este compuesto debido a la solubilidad, se realizaron ensayos de solubilidad con cloroformo, metanol y DMSO deuterados, sin lograr disolver el compuesto, por lo que solo se obtuvo el análisis por FTIR-ATR, dado que se observa un comportamiento similar a los anteriores compuestos del **16-19**, se muestran las señales correspondientes a los modos vibracionales de estiramiento del -NH_2 que se presentan en 3392.4 cm^{-1} y 3319.2 cm^{-1} (sección rodeada naranja en la figura 57), en la imina (amarillo) no se observa presencia de estas, por lo que da un indicio que se llevó a cabo la condensación, además para el grupo carbonilo del 5-bromosalicilaldehído con un valor 1670.4 cm^{-1} , no se observa en el espectro de la imina, tampoco la flexión del grupo N-H en 1581.8 cm^{-1} , pero se presenta una banda característica en 1611.0 cm^{-1} perteneciente al estiramiento C=N en el espectro de la imina, con este resultado se determina que se lleva a cabo la formación de la imina, también podemos observar que hubo un alto grado de conversión ya que no son apreciables las señales de estiramiento del -NH_2 .

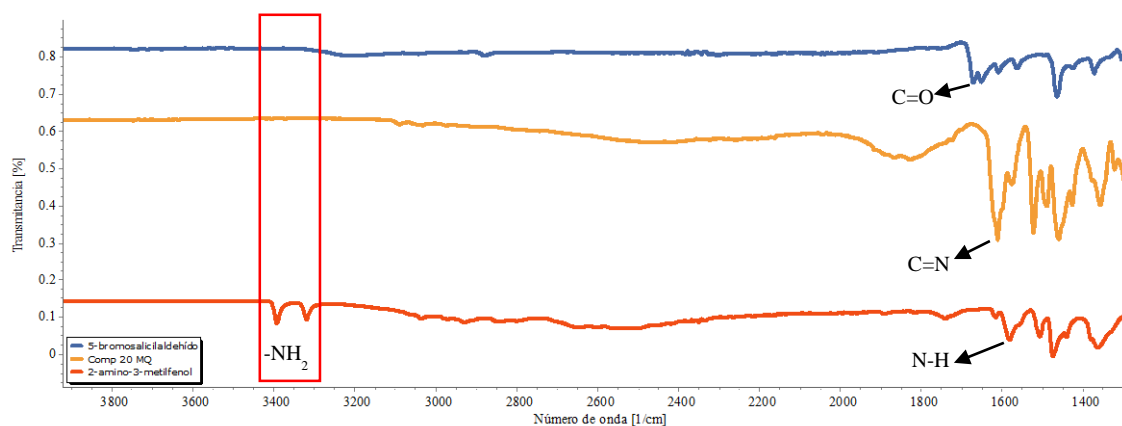


Figura 57. Espectros FTIR-ATR apilados del 5-bromosalicilaldehído **2** (azul), del compuesto **20** (amarillo) y del 2-amino-3-metilfenol **5** (naranja).

Elucidación estructural de 5'-bromo-1a-[[2-hidroxi-4-metilfenil]imino]metil]fenol (**21**)

A partir del experimento de RMN de ^1H , se obtuvieron las proporciones relativas (% mol) de cada componente registrando un valor de 4% mol para el 5-bromosalicilaldehído y 96% mol para el compuesto **21**, donde los desplazamientos químicos correspondientes a cada señal son 10.21 ppm para el protón del 5-bromosalicilaldehído, el de 8.95 ppm para la imina (Figura 48). Se encuentran unos residuos del 2-amino-4-metilfenol, pero no es posible obtener los valores de integración, además podemos observar que el rendimiento de las iminas con bromo en la posición 5' es mayor con respecto a los que no tienen sustituyentes en esta posición.

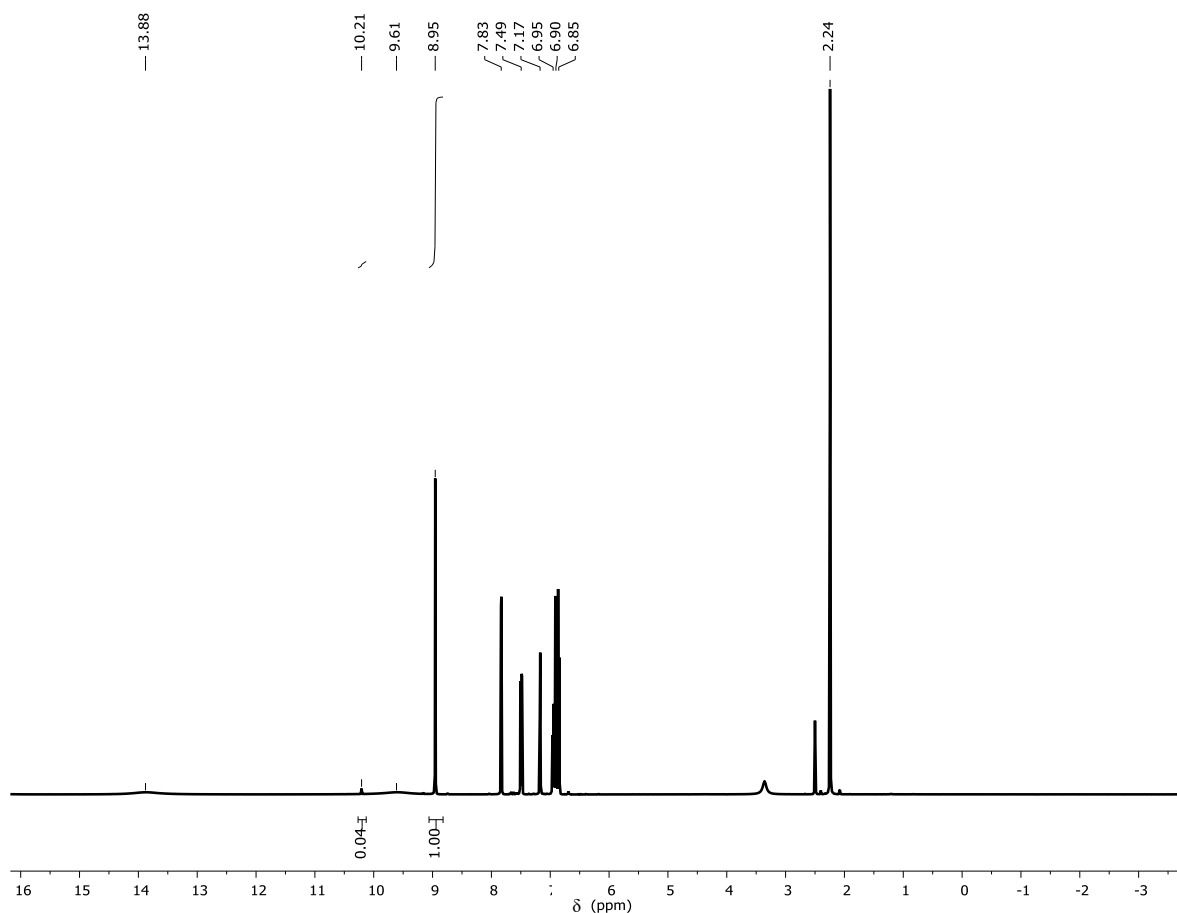


Figura 58. Experimento RMN de ¹H del crudo de reacción, donde se observa la señal del 5-bromosalicilaldehído a 10.21 ppm, y de la imina **21** a 8.96 ppm.

La asignación completa del espectro se muestra en la figura 59 del experimento, en cual se observan a frecuencias altas dos señales anchas pertenecientes a los protones de los grupos hidroxilos, la señal correspondiente al protón H-1' prueba que se ha llevado a cabo la condensación del aldehído para la formación de la imina, debido al desplazamiento químico a frecuencias más bajas de 8.95 ppm, con respecto a sí mismo en la materia prima el cual se observa en 10.21 ppm, posteriormente utilizando las constantes de correlación se asignaron las señales correspondiente a los anillos A y B, para la señal 7.83 ppm correspondiente a H-6', que se observa como un doble, correspondiente al acoplamiento con H-4' con una $J_{6'}$.

$a_{4'}=1.8$ Hz, para H-4' se observa en 7.40 ppm como un ddd, correspondiente a los acoplamiento con H-3' y H-6', con $J_{4'-3'}=8.8$ Hz, $J_{4'-6'}=2.5$ Hz respectivamente.

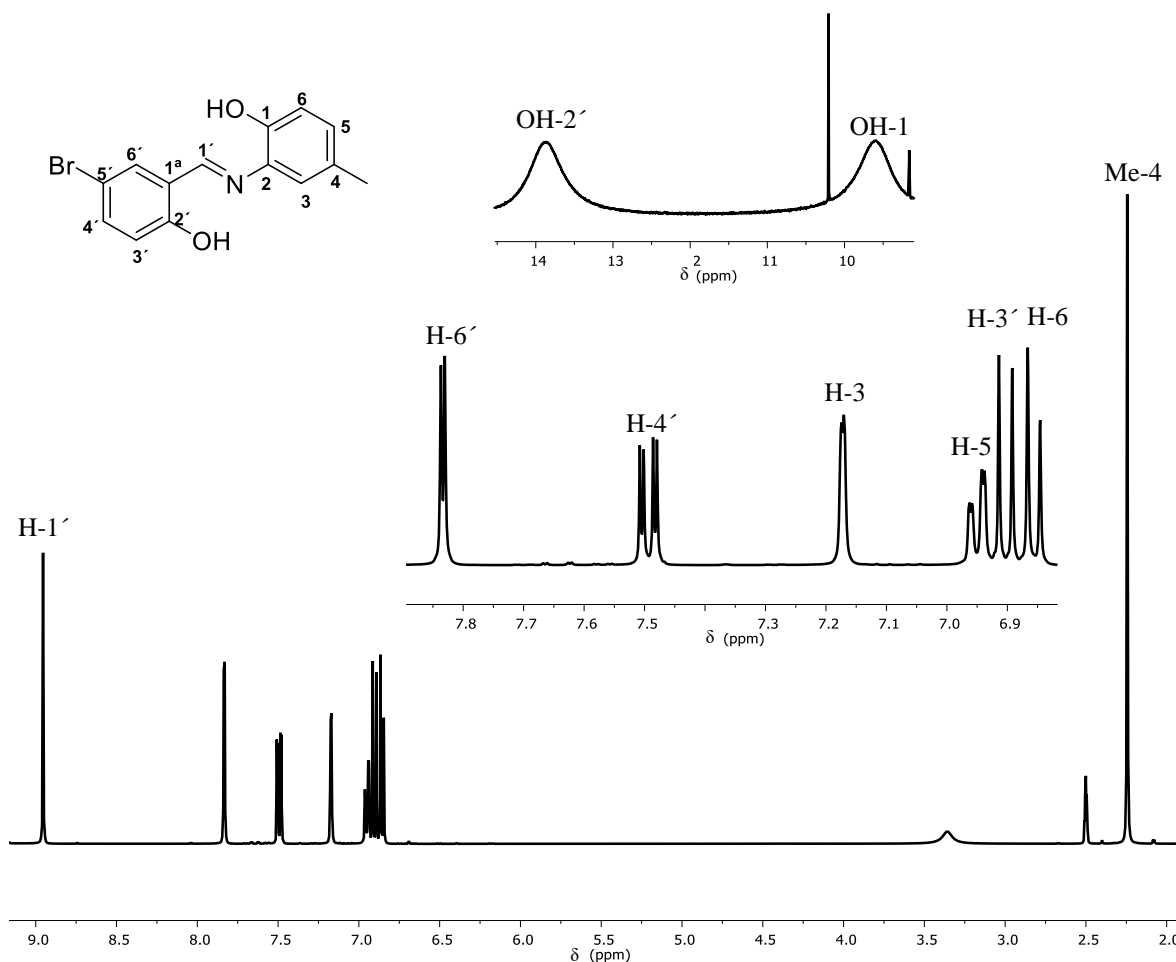


Figura 59. Experimento RMN de ^1H en DMSO del 5-bromo-1a-[[2-hidroxi-4-metilfenil)imino]metil]fenol, **21**.

Con los experimentos de FTIR-ATR (Figura 60), podemos corroborar la formación de la imina, la pérdida del grupo funcional amina, se puede observar con las señales a 3370.5 cm^{-1} y 3301.5 cm^{-1} pertenecientes al modo vibracional de estiramiento del grupo $-\text{NH}_2$ en el 2-amino-4-metilfenol, estos no se encuentran presentes en el espectro de la imina, en el caso del 5-bromosalicilaldehído no hay presencia del grupo del carbonilo que se observa en 1670.4 cm^{-1} en el respectivo espectro de la imina, mientras que el grupo imina el estiramiento del $\text{C}=\text{N}$ se observa a 1615.3 cm^{-1} , en cambio para la flexión del N-H en el 2-amino-4-metilfenol se observa a 1604.0 cm^{-1} , lo que comprueba que se llevó a cabo la condensación y se obtuvo la imina como producto de reacción, además no son perceptibles bandas asociadas a los

reactivos en el espectro del crudo de reacción de la imina (amarillo) lo que permite observar el alto grado de conversión en la reacción.

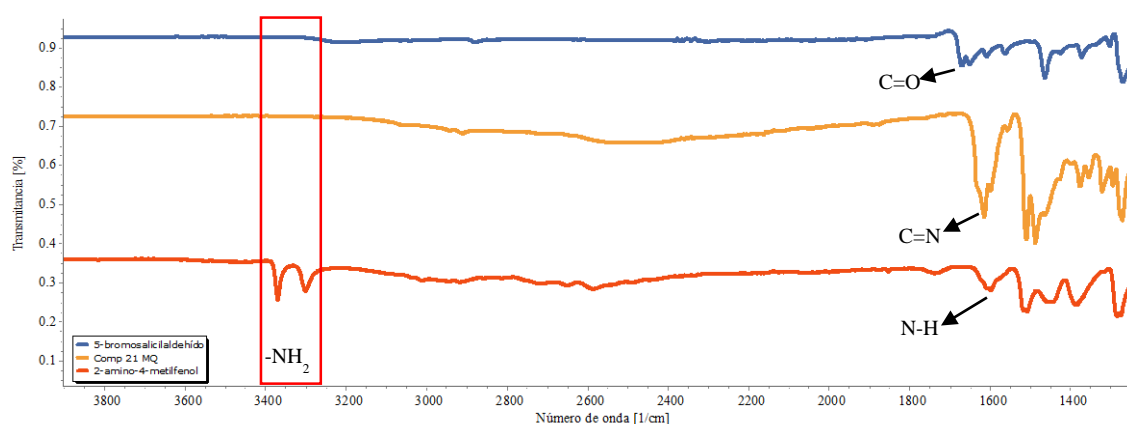


Figura 60. Espectros FTIR-ATR apilados del 5-bromosalicilaldehído **5** (azul), del compuesto **21** (amarillo) y del 2-amino-4-metilfenol **6** (naranja).

Elucidación estructural de 5'-nitro-1^a-[[2-hidroxifenil]imino]metil]fenol (**22**)

En el compuesto **22** el sustituyente en la posición 5' corresponde a un nitro un grupo electroatractor de la densidad electrónica del anillo, debido a esto se puede asociar a la baja reactividad de esta imina para formar el complejo de boro, lo que impide la eficiente formación del 2-arilbenzoxazol, esto mismo efecto sucede en los compuestos **23** y **24** que están sustituidos con metilos en el anillo B, se observó una vez realizada la síntesis por mecanoquímica no se observaba la formación del 2-arilbenzoxazol si no que se mantenía la imina en el sistema de reacción por lo cual se llevó acabo la síntesis para corroborar que el compuesto que se formaban eran las respectivas iminas.

Por lo cual a partir del experimento de RMN de ¹H, se caracterizó y se obtuvieron las proporciones relativas (% mol) de cada componente registrando un valor de 6% mol para el 5-nitrosalicilaldehído, 6% mol para el 2-aminofenol y 88% mol para el compuesto **22**, donde los desplazamientos químicos correspondientes a cada señal son 10.25 ppm correspondiente al protón del grupo aldehído, el de 9.25 para la imina, 6.42 ppm para el protón en la posición para al grupo amino del 2-aminofenol (Figura 61).

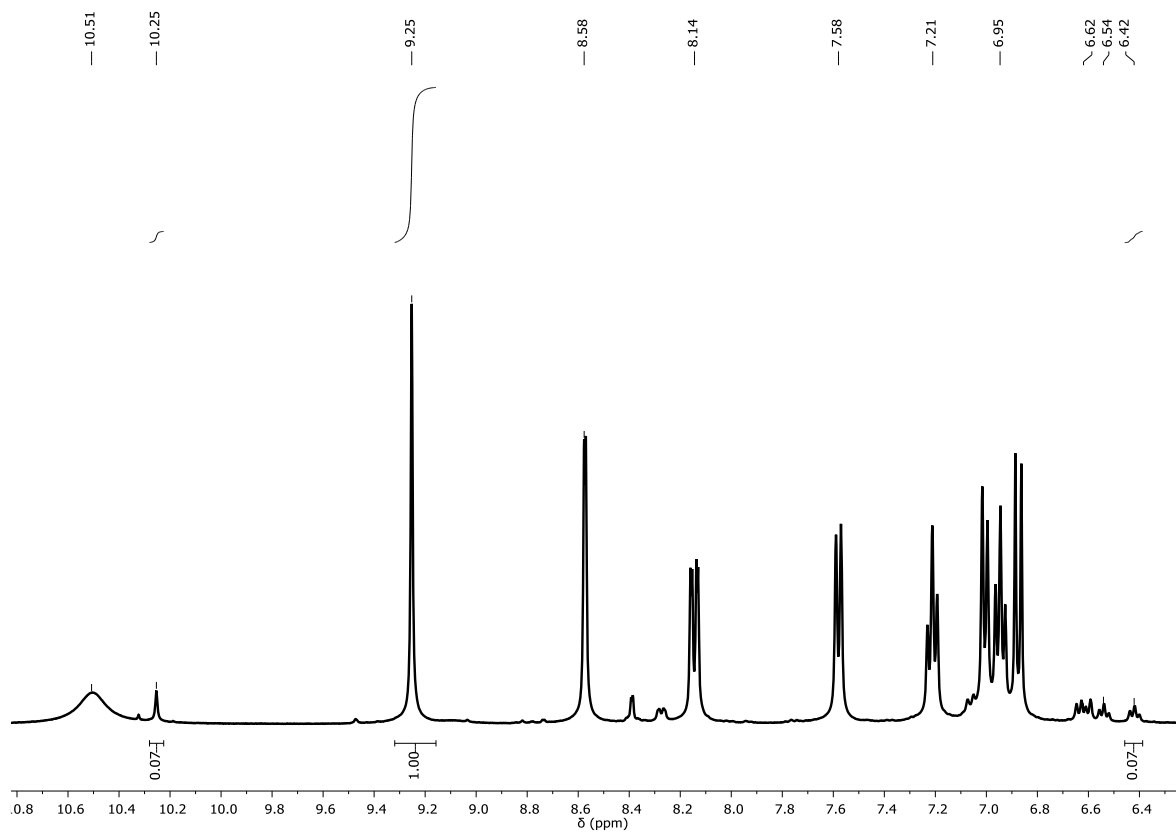


Figura 61. Experimento RMN de ^1H del crudo de reacción, donde se observa la señal del 5-nitrosalicilaldehído a 10.25 ppm, del 2-aminofenol a 6.42 ppm y de la imina **22** a 9.25 ppm.

La asignación completa del espectro se muestra en la figura 62 del experimento, en el cual se observa a frecuencias altas una señal ancha perteneciente a los protones de los grupos hidroxilos, la señal correspondiente del protón H-1' lo cual es prueba de que se ha llevado a cabo la condensación del aldehído para la formación de la imina, debido al desplazamiento químico a frecuencias más bajas de 9.25 ppm, con respecto a sí mismo en la materia prima el cual se observa en 10.25 ppm, posteriormente utilizando las constantes de correlación se asignaron las señales correspondiente a los anillos A y B, para la señal 8.57 ppm correspondiente a H-6', que se observa como un doble, correspondiente al acoplamiento con H-4' con una $J_{6'-4'}=2.9$ Hz, para H-4' se observa en 8.15 ppm como un dd, correspondiente al acoplamiento con H-6' y H-3', se puede observar el efecto del electrotractor del grupo nitro con los desplazamientos de H-6' y H-4' los cuales están desplazados a frecuencias altas con respecto a los análogos con bromo e hidrógeno en la posición del C-5'. Este efecto provoca que el hidroxilo en la posición *para* disminuya su reactividad para poder hacer el ataque al boro del PhB(OH)₂, por lo cual se atribuye al bajo rendimiento obtenido del 2-arilbenzoxazol.

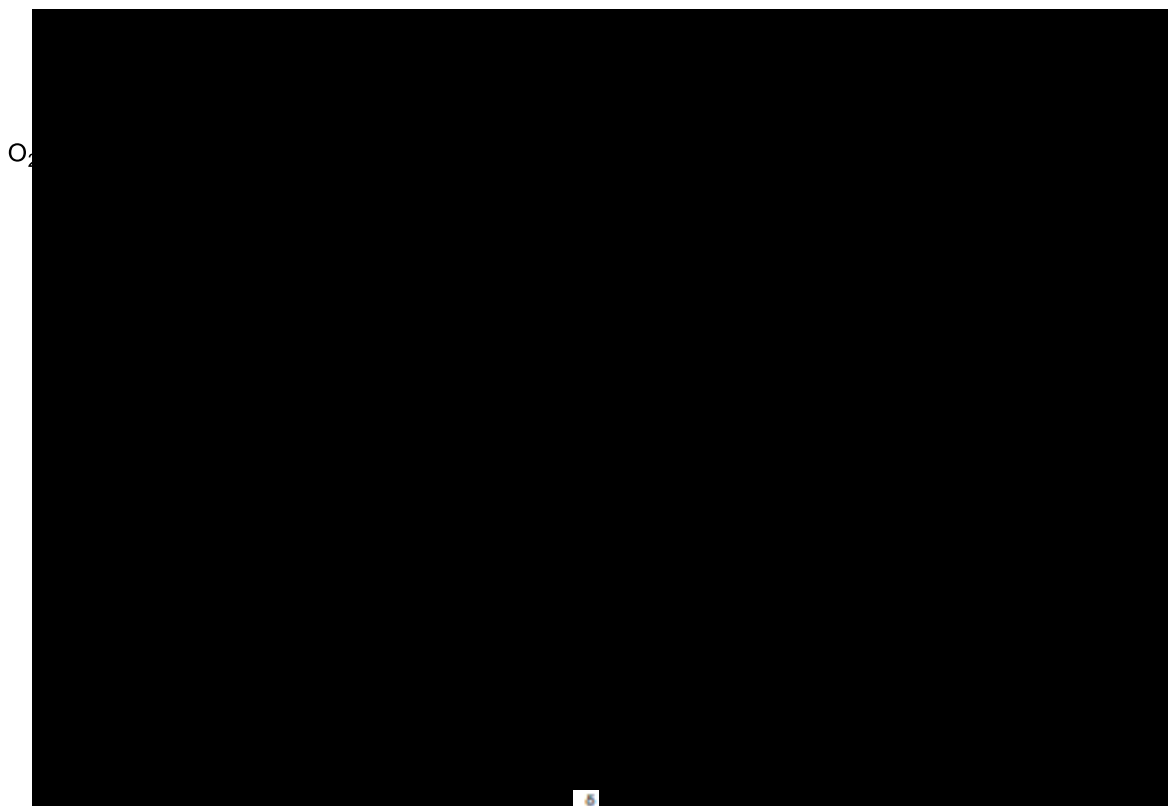


Figura 62. Experimento de RMN de ¹H en DMSO del 5'-nitro-1a-[[2-hidroxifenil]imino]metil]fenol, **22**.

Con el experimento de FTIR-ATR (Figura 63), podemos corroborar de igual manera que los compuestos **16-21** la formación de la imina correspondiente con el grupo nitro, donde la pérdida del grupo funcional amina, se puede observar con las señales a 3374.0 cm^{-1} y 3302.4 cm^{-1} pertenecientes al modo vibracional de estiramiento del grupo $-\text{NH}_2$ en el 2-aminofenol, estos no se encuentran presentes en el espectro de la imina, en el caso del 5-nitrosalicilaldehído **3** no hay presencia del grupo del carbonilo que se observa en 1657.4 cm^{-1} en el respectivo espectro de la imina, mientras que el grupo imina el estiramiento del $\text{C}=\text{N}$ se observa a 1612.6 cm^{-1} , en cambio para la flexión del $\text{N}-\text{H}$ en el 2-aminofenol se observa a 1598.9 cm^{-1} , lo que comprueba que se llevó a cabo la condensación y se obtuvo la imina **22** como producto de reacción.

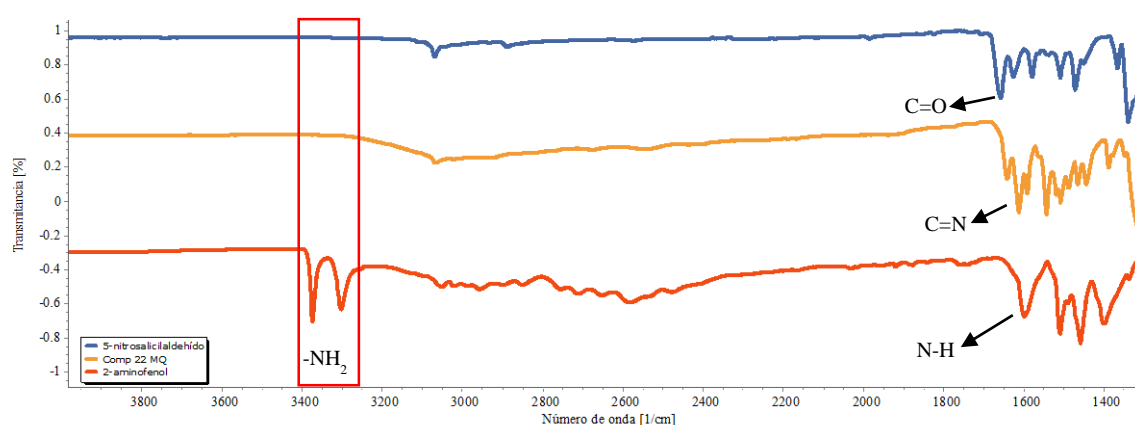


Figura 63. Espectros FTIR-ATR apilados del 5-nitrosalicilaldehído (azul), del compuesto **22** (amarillo) y del 2-aminofenol (naranja).

Elucidación estructural de 5'-nitro-1^a-[[2-hidroxi-3-metilfenil]imino]metil]fenol (**23**)

Al igual que el análogo con bromo en la posición 5' no fue posible obtener los experimentos de NMR debido a la insolubilidad en cloroformo, metanol y DMSO deuterados, por lo que solo se obtuvo el análisis por FTIR-ATR, dado que presenta un comportamiento similar a los anteriores compuestos analizados por FTIR-ATR, podemos observar que las señales para el modo vibracional de estiramiento del $-\text{NH}_2$ que se observan en 3392.4 cm^{-1} y 3319.2 cm^{-1} (sección rodeada naranja en la figura 64), en la imina (amarillo) no se observa presencia de estas, por lo que nos da un indicio que se llevó a cabo la condensación, además para el grupo carbonilo del 5-nitrosalicilaldehído con un valor 1657.5 cm^{-1} , no se presenta en el espectro de la imina, ni tampoco la flexión del $\text{N}-\text{H}$ que se observa 1581.8 cm^{-1} , pero si se muestra una nueva banda 1602.7 cm^{-1} que se la otorgamos a la presencia del estiramiento $\text{C}=\text{N}$ en el

espectro de la imina, con lo que se comprueba la formación de la imina, también podemos observar que hubo un alto grado de conversión ya que no son apreciables las señales de estiramiento del -NH_2 , así como las del 5-nitrosalicilaldehído.

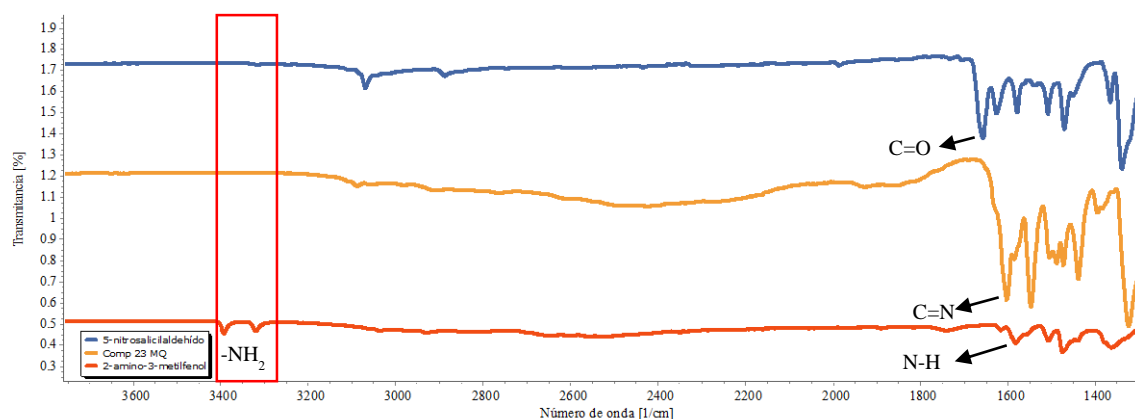


Figura 64. Espectros FTIR-ATR apilados del 5-nitrosalicilaldehído **3** (azul), del compuesto **23** (amarillo) y del 2-amino-3-metilfenol **5** (naranja).

Elucidación estructural de 5'-nitro-1^a-[[2-hidroxi-4-metilfenil]imino]metilfenol (**24**)

A partir del experimento de RMN de ^1H , se obtuvieron las proporciones relativas (% mol) de cada componente registrando un valor de 8% mol para 5-nitrosalicilaldehído, 7% mol para el 2-amino-4-metilfenol y 85% mol para el compuesto **24**, donde los desplazamientos químicos correspondientes a cada señal son 8.38 correspondiente al protón H-6' del 5-nitrosalicilaldehído, se utilizó esta señal debido que el protón del grupo aldehído se traslapa con la señal de los hidroxilo en el producto, por lo que se siguió el protón H-6' en la imina el cual se observa a 8.56 ppm, y a 6.41 ppm para el protón H-3 del 2-amino-4-metilfenol (Figura 65).

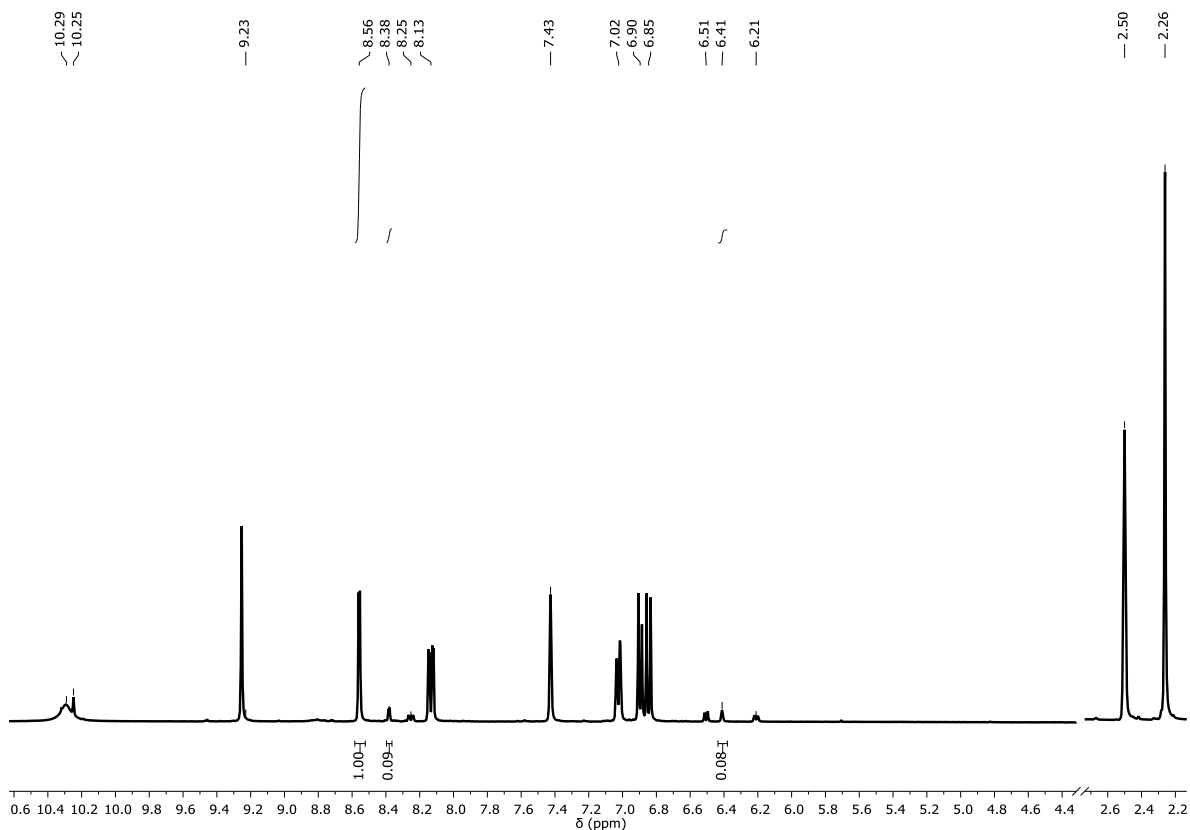


Figura 65. Experimento RMN de ^1H del crudo de reacción, donde se observa la señal del 5-nitrosalicilaldehído **3** a 8.38 ppm, del 2-amino-4-metilfenol **6** a 6.41 ppm y de la imina **24** a 8.56 ppm.

La asignación completa del espectro se muestra en la figura 66 del experimento, en el que se observa a frecuencias altas una señal ancha perteneciente al protón OH-1 del grupo hidroxilo, la señal correspondiente del protón H-1' prueba de que se ha llevado a cabo la condensación del aldehído para la formación de la imina, debido al desplazamiento químico a frecuencias más bajas de 9.23 ppm, con respecto a sí mismo en la materia prima el cual se observa en 10.25 ppm. Posteriormente utilizando las constantes de correlación se asignaron las señales correspondiente a los anillos A y B, para la señal 8.56 ppm correspondiente a H-6', que se observa como un doble, correspondiente al acoplamiento con H-4' con una $J_{6'-4'} = 3.0$ Hz, para H-4' se observa en 8.56 ppm como un dd, correspondiente al acoplamiento con H-6' y H-3', se puede observar el efecto del electrotractor del grupo nitro con los desplazamientos de H-6' y H-4' los cuales están desplazados a frecuencias altas con respecto a los análogos con bromo e hidrógeno en la posición del C-5'. Este efecto provoca que el hidroxilo en la posición para disminuya su reactividad para poder hacer el ataque al boro del $\text{PhB}(\text{OH})_2$, por

lo cual se atribuye al bajo rendimiento obtenido del 2-arilbenzoxazol, además entre los dos sistemas de nitro no se observa una gran contribución en la deslocalización del sistema π debido al metilo en la posición del C-4, con respecto al que no está sustituido.

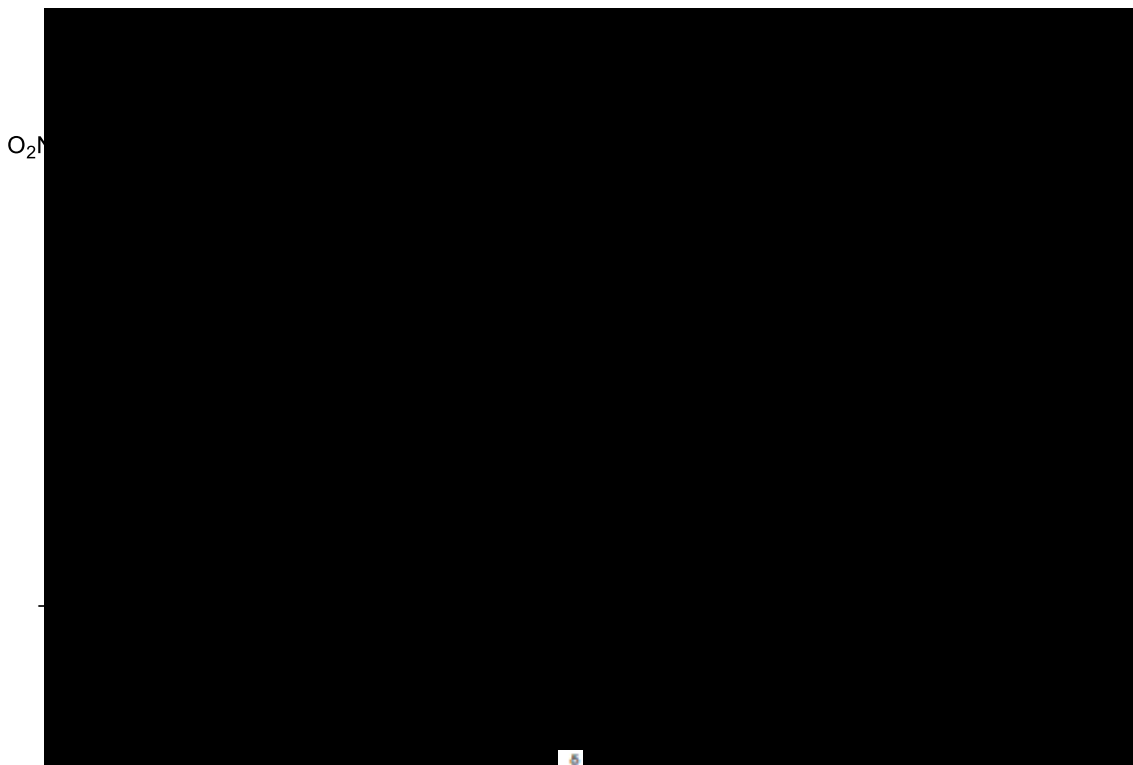


Figura 66. Experimento RMN de ^1H en DMSO del 5'-nitro-1a-[[2-hidroxi-4-metilfenil)imino]metil]fenol, **24**.

Con los experimentos de FTIR-ATR (Figura 67), se corrobora la formación de la imina, la pérdida del grupo funcional amina, se observan las señales a 3370.5 cm^{-1} y 3301.5 cm^{-1} pertenecientes al modo vibracional de estiramiento del grupo $-\text{NH}_2$ en el 2-amino-4-metilfenol, estos no se encuentran presentes en el espectro de la imina, en el caso del 5-nitrosalicilaldehído se muestra que no hay presencia del grupo del carbonilo que se observa en 1657.5 cm^{-1} en el respectivo espectro, mientras que el grupo imina el estiramiento del $\text{C}=\text{N}$ se observa a 1613.6 cm^{-1} , en cambio para la flexión del $\text{N}-\text{H}$ en el 2-amino-4-metilfenol se observa a 1604.0 cm^{-1} , lo que comprueba que se llevó a cabo la condensación y se obtuvo la imina como producto de reacción.

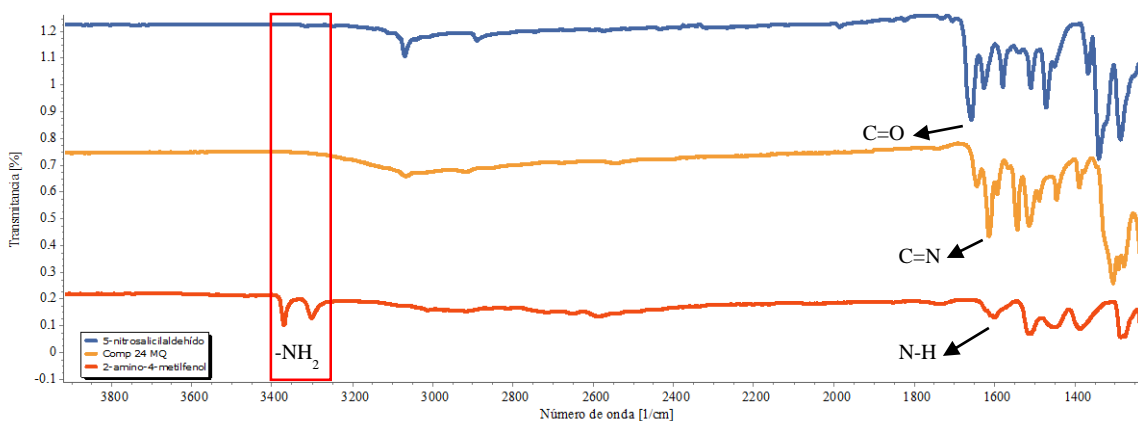


Figura 67. Espectros FTIR-ATR apilados del 5-nitrosalicilaldehído **3** (azul), del compuesto **24** (amarillo) y del 2-amino-4-metilfenol **6** (naranja).

Observando la alta estabilidad de las iminas con el grupo nitro durante la molienda mecánica y observando los datos de los cálculos teóricos se puede comprobar su baja reactividad al formar el intermediario del complejo de boro que es importante para el posterior paso de cierre de anillo para formar el 2-arilbenzoxazol, con respecto a los análogos con bromo e hidrógeno. Por lo que queda explorar la búsqueda de condiciones en la molienda que nos ayude a disminuir aún más los tiempos de reacción pero con los resultados obtenidos hemos logrado llevar una metodología descrita en solución donde el disolvente se había descrito necesario para llevar a cabo la reacción a una reacción totalmente en estado sólido obteniendo rendimientos similares a los obtenidos por disolución en el caso de los 2-arilbenzoxazoles, además bajo las mismas condiciones se ha logrado establecer una metodología eficiente para la síntesis de iminas con altos rendimientos y en menor tiempo reacción que las reportadas en solución, tal como la patente descrita por Wang, Ying; Ittel, Steven Dale, registrada en el 2001, con clave de patente WO2001068724 en la cual se obtienen iminas con un rendimiento del 78% en metanol y ácido fórmico como catalizador a temperatura ambiente, toda la noche, así como aquellas donde no se usa catalizador pero se siguen utilizando metanol como disolvente y los tiempos de reacción van de 2-3 h [52], por lo cual esta metodología es eficiente para la síntesis de iminas, además los parámetros que se establecieron compiten con las generadas en molino de bolas [53] las cuales se obtienen en tiempos de reacción de 1 h, además que los compuestos **19-24** no se encuentran descritos por mecanosíntesis.

12. CONCLUSIONES

- Los parámetros operacionales para la mecosíntesis son: Si₃N₄ 12 bolas, tiempo total de molienda 4h, velocidad de giro 800 rpm, número de ciclos 48, tiempo de molienda por ciclo 5min, tiempo de pausas por ciclo 1 min.
- Los compuestos **7-12** fueron obtenidos por mecosíntesis a tiempos de reacción menores y con rendimientos similares a los descritos en la literatura [10].
- Se logró ampliar la biblioteca de benzoxazoles obteniéndose los compuestos 14 y 15 sintetizados por la metodología *one-pot* [26], los cuales tampoco se encontraron descritos en la literatura ni en la base de datos *Scifinder*.
- Con los mismos parámetros se logró sintetizar por medio de mecanoquímica, las iminas intermediarias **16-24** sin necesidad de identificar nuevos parámetros para su obtención ya que los implementados para la síntesis de benzoxazoles, demostraron generar las iminas de manera cuantitativa, además los tiempos de reacción fueron de 15-30 min, menores que los descritos en la literatura mediante la síntesis en disolución.
- Los valores del gap óptico teórico obtenidos mediante DFT indican que los compuestos **7-15** son candidatos semiconductores a ser utilizados como materiales OLED.

13. PERSPECTIVAS

- a) Evaluar el uso de materiales con mayor densidad, para la mecano-síntesis de iminas, así reducir el tiempo de reacción, llevar a cabo en sistemas con mayor complejidad para medir el alcance de la metodología en la mecano-síntesis de iminas
- b) Evaluar los parámetros que se mantuvieron fijos para establecer la implicación de todas las variables en la metodología de mecano-síntesis de 2-arilbenzoxazoles que participan en la reacción
- c) Estudiar por voltamperometría cíclica los 2-arilbenzoxazoles que presentan el fenómeno *push-pull*

14. REFERENCIAS

- [1] **Fourati, M. A.; Maris, T.; Skene, W.; Bazuin, C. G. y Prud'homme, R. E.** Photophysical, Electrochemical and Crystallographic Investigations of the Fluorophore 2, 5-Bis (5-tert-butyl-benzoxazol-2-yl) thiophene. *The Journal of Physical Chemistry B* **2011**, 115 (43), 12362-12369.
- [2] **Bremond, E.; Leygue, N.; Saffon-Merceron, N. y Fery-Forgues, S.** 2-Phenylbenzoxazole derivatives as solid-state fluorescence emitters: Influence of steric hindrance and hydrogen bonding on the optical properties. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2020**, 227, 117586.
- [3] **Carayon, C.; Fery-Forgues, S.** 2-Phenylbenzoxazole derivatives: a family of robust emitters of solid-state fluorescence. *Photochemical & Photobiological Sciences* **2017**, 16 (7), 1020-1035.
- [4] **Vetrova, E. V.; Tupaeva, I. O.; Sayapin, Y. A.; Gusakov, E. A.; Nikolaevskii, S. A.; Demidov, O. P.; Minkin, V. I. y Metelitsa, A. V.** Chromogenic properties of 2-(2-carbomethoxy-3,4-dichloro-6-hydroxyphenyl)benzoxazole and its Zn(II) and Cd(II) complexes. *Dyes and Pigments* **2020**, 180, 108417.
- [5] **Um, S. I.** The synthesis and properties of benzoxazole fluorescent brighteners for application to polyester fibers. *Dyes and Pigments* **2007**, 75 (1), 185-188.
- [6] **Wang, J.; Baumann, H.; Bi, X.; Shriver, L. P.; Zhang, Z.; Pang, Y.** Efficient synthesis of NIR emitting bis[2-(2'-hydroxyphenyl)benzoxazole] derivative and its potential for imaging applications. *Bioorganic Chemistry* **2020**, 96, 103585.
- [7] **Yan, X.; Kim, J. J.; Jeong, H. S.; Moon, Y. K.; Cho, Y. K.; Ahn, S.; Jun, S. B.; Kim, H. y You, Y.** Low-affinity zinc sensor showing fluorescence responses with minimal artifacts. *Inorganic chemistry* **2017**, 56 (8), 4332-4346..
- [8] **Torok, B. y Dransfield, T.** Green chemistry: an inclusive approach. *Elsevier*, **2017**, 3-12
- [9] **Czeslik, C., B. Valeur.** Molecular Fluorescence—Principles and Applications. *Physikalische Chemie*. **2002**, 216, 1137-1140.

- [10] **López-Ruiz, H.; Briseño-Ortega, H.; Rojas-Lima, S.; Santillan, R.; Farfán, N.** Phenylboronic acid catalyzed-cyanide promoted, one-pot synthesis of 2-(2-hydroxyphenyl)benzoxazole derivatives. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52 (33), 4308-4312.
- [11] **Ballini, R.** Green Synthetic Processes and Procedures. *Royal Society of Chemistry*, **2019**, 61, 1-33
- [12] **Stolle, A. y Ranu, B.** Ball milling towards green synthesis: applications, projects, challenges. *Royal Society of Chemistry* **2014**, 1-57
- [13] **Schäfer, Ch. y Török, B.** Application of nontraditional activation methods in green and sustainable chemistry: Microwaves, ultrasounds, electro-, photo-, and mechanochemistry, and high hydrostatic pressure. *Nontraditional Activation Methods in Green and Sustainable Applications* **2021**, 1-26.
- [14] **Richardson, R. A.; Ormerod, R. M. y Cotton, J. W.** Influence on synthesis route on the powder properties of a perovskite type oxide. *Ionics*, **2003**, 9, 77-82
- [15] **Avvakumov, E. G. e.; Avvakumov, E. G.; Avvakumov, G.; Senna, M.; Kosova, N.** Soft mechanochemical synthesis: a basis for new chemical technologies. *Springer* **2001**. 5-80
- [16] **Boldyrev, V.V. y Tkáčová, K.** Mechanochemistry of Solids: Past, Present, and Prospects. *Journal of Materials Synthesis and Processing* **2000**, 121–132
- [17] **Tan, D. y Frišćić, T.** Mechanochemistry for organic chemists: an update. *European Journal of Organic Chemistry* **2018**,18-33.
- [18] **Bose, A. y Mal, P.** Mechanochemistry of supramolecules. *Beilstein journal of organic chemistry* **2019**, 15 (1), 881-900
- [19] **P. Balaz.** Mechanochemistry in Nanoscience and Minerals Engineering, *Berlin: Springer*, **2008**, 1-129
- [20] **Stolle, A.; Schmidt, R. y Jacob, K.** Scale-up of organic reactions in ball mills: process intensification with regard to energy efficiency and economy of scale. *Faraday discussions* **2014**, 170, 267-286.

- [21] **Szuppa, T.; Stolle, A.; Ondruschka, B. y Hopfe, W.** Solvent-free dehydrogenation of γ -terpinene in a ball mill: investigation of reaction parameters. *Green Chemistry* **2010**, 12 (7), 1288-1294.
- [22] **Schneider, F.; Stolle, A.; Ondruschka, B. y Hopf, H.** The Suzuki–Miyaura Reaction under Mechanochemical Conditions. *Organic Process Research & Development* **2009**, 13 (1), 44-48.
- [23] **Fuks-Janczarek, I.; Kityk, I.; Miedziński, R.; Gondek, E.; Ebothe, J.; Nzoghe-Mendome, L. y Danel, A.** Push-pull benzoxazole based stilbenes as new promising electrooptics materials. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics* **2007**, 18 (5), 519-526
- [24] **Ronda, C. R.** Luminescence: from theory to applications. *John Wiley & Sons* **2007**, 1-34
- [25] **Valeur, B.** Molecular fluorescence. Digital Encyclopedia of Applied Physics, *Wiley-VCH Verlag* **2003**, 477-531.
- [26] **Valeur, B.** Absorption of Uv-Visible Light, Molecular Fluorescence. *Wiley-VCH Verlag* **2001**, 34-72.
- [27] **Wei, P.-F.; Qi, M.-Z.; Wang, Z.-P.; Ding, S.-Y.; Yu, W.; Liu, Q.; Wang, L.-K.; Wang, H.-Z.; An, W.-K. y Wang, W.** Benzoxazole-linked ultrastable covalent organic frameworks for photocatalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2018**, 140 (13), 4623-4631.
- [28] **Poetsch, E.; Jacob, T.; Serrano, J.; Pinol, M.; Gimenez, R.; Stumpe, J.; Fischer, T.; Rosenhauer, R. y Schulz, B.** Polymerizable, luminescent compounds and mixtures, luminescent polymer materials and their use. *U.S. Patent Application* **2005**, 707, 1-25.
- [29] **Ghodbane, A.; D'Altério, S. b.; Saffon, N.; McClenaghan, N. D.; Scarpantonio, L.; Jolinat, P. y Fery-Forgues, S.** Facile access to highly fluorescent nanofibers and microcrystals *via* reprecipitation of 2-phenyl-benzoxazole derivatives. *Langmuir* **2012**, 28 (1), 855-863.

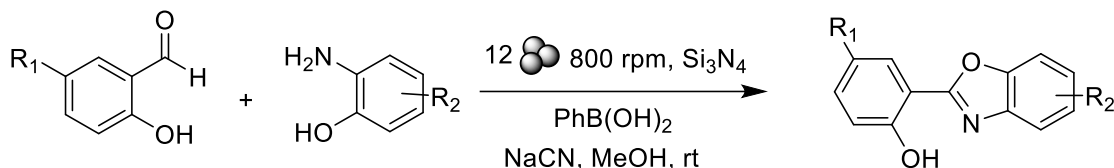
- [30] **Qi, H.; Tao, L.; Segal, E. y Narkis, M.** Semiconducting Polymer Composites, *Wiley-VCH Verlag* **2012**, 489, 430-441.
- [31] **Chang, J.; Zhao, K. y Pan, S.** Synthesis of 2-arylbenzoxazoles *via* DDQ promoted oxidative cyclization of phenolic Schiff bases—a solution-phase strategy for library synthesis. *Tetrahedron letters* **2002**, 43 (6), 951-954
- [32] **Evindar, G. y Batey, R. A.** Parallel synthesis of a library of benzoxazoles and benzothiazoles using ligand-accelerated copper-catalyzed cyclizations of ortho-halobenzanilides. *The Journal of organic chemistry* **2006**, 71 (5), 1802-1808
- [33] **Boissarie, P. J.; Hamilton, Z. E.; Lang, S.; Murphy, J. A. y Suckling, C. J.** A Powerful Palladium-Catalyzed Multicomponent Process for the Preparation of Oxazolines and Benzoxazoles. *Organic Letters* **2011**, 13 (23), 6256-6259
- [34] **Mayo, M. S.; Yu, X.; Zhou, X.; Feng, X.; Yamamoto, Y. y Bao, M.** Synthesis of benzoxazoles from 2-aminophenols and β -diketones using a combined catalyst of Brønsted acid and copper iodide. *The Journal of organic chemistry* **2014**, 79 (13), 6310-6314
- [35] **Sarode, S. A.; Bhojane, J. M. y Nagarkar, J. M.** An efficient magnetic copper ferrite nanoparticle: for one pot synthesis of 2-substituted benzoxazole *via* redox reactions. *Tetrahedron Letters* **2015**, 56 (1), 206-210
- [36] **Naeimi, H.; Rouzegar, Z. y Rahmatinejad, S.** Catalyst-free microwave-promoted one pot synthesis of 2-aryl benzoxazoles using MnO₂ nanoparticles as a convenient oxidant under mild condition. *Research on Chemical Intermediates* **2017**, 43 (8), 4745-4758
- [37] **Doan, S. H.; Tran, C. B.; Cao, A. L. N.; Le, N. T. H. y Phan, N. T. S.** A New Pathway to 2-Arylbenzoxazoles and 2-Arylbenzothiazoles *via* One-Pot Oxidative Cyclization Reactions Under Iron-Organic Framework Catalysis. *Catalysis Letters* **2019**, 149 (8), 2053-2063.

- [38] **Henry, M. C.; Abbinante, V. M. y Sutherland, A.** Iron-catalyzed regioselective synthesis of 2-arylbenzoxazoles and 2-arylbenzothiazoles *via* alternative reaction pathways. *European Journal of Organic Chemistry* **2020**, 19, 2819-2826
- [39] **Layek, S.; Agrahari, B.; Kumar, A.; Dege, N. y Pathak, D. D.** Synthesis and X-ray crystal structures of three new nickel(II) complexes of benzoylhydrazones: Catalytic applications in the synthesis of 2-arylbenzoxazoles. *Inorganica Chimica Acta* **2020**, 500, 119-222.
- [40] **Sharma, H.; Singh, N. y Jang, D. O.** A ball-milling strategy for the synthesis of benzothiazole, benzimidazole and benzoxazole derivatives under solvent-free conditions. *Green chemistry* **2014**, 16 (12), 4922-4930
- [41] **Banerjee, M.; Chatterjee, A.; Kumar, V.; Bhutia, Z. T.; Khandare, D. G.; Majik, M. S. y Roy, B. G.** A simple and efficient mechanochemical route for the synthesis of 2-aryl benzothiazoles and substituted benzimidazoles. *RSC advances* **2014**, 4 (74), 39606-39611.
- [42] **Seo, J.-W.; Kim, S.-H.; Park, S.-H. y Park, S.-Y.** Tailoring the excited-state intramolecular proton transfer (ESIPT) fluorescence of 2-(2'-hydroxyphenyl) benzoxazole derivatives. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2005**, 26 (11), 1706-1710.
- [43] **Liu, X.; Manzur, C.; Novoa, N.; Celedón, S.; Carrillo, D. y Hamon, J.-R.** Multidentate unsymmetrically-substituted Schiff bases and their metal complexes: Synthesis, functional materials properties, and applications to catalysis. *Coordination Chemistry Reviews* **2018**, 357, 144-172.
- [44] **Yan, L.; Li, R.; Shen, W. y Qi, Z.** Multiple-color AIE coumarin-based Schiff bases and potential application in yellow OLEDs. *Journal of Luminescence* **2018**, 194, 151-155.
- [45] **Wang, Y.-A.; Liu, T. y Zhong, G.-Q.** Synthesis, characterization and applications of copper (II) complexes with Schiff bases derived from chitooligosaccharide and iodinated salicylaldehyde. *Carbohydrate polymers* **2019**, 224, 115151.

- [46] **Devi, J.; Yadav, J. y Singh, N.** Synthesis, characterisation, in vitro antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory activities of diorganotin (IV) complexes derived from salicylaldehyde Schiff bases. *Research on Chemical Intermediates* **2019**, *45* (7), 3943-3968.
- [47] **Alcázar, J. J.; Geue, N.; Valladares, V.; Cañete, A.; Pérez, E. G.; García-Río, L.; Santos, J. G. y Aliaga, M. E.** Supramolecular Control of Reactivity toward Hydrolysis of 7-Diethylaminocoumarin Schiff Bases by Cucurbit [7] uril Encapsulation. *ACS omega* **2021**, *6* (15), 10333-10342.
- [48] **López-Ruiz, H.; Briseño-Ortega, H.; Rojas-Lima, S.; Santillán y R.; Farfán, N.** An efficient potassium cyanide-promoted synthesis of 2-arylbenzoxazoles from [4.3. 0] boron heterobicycles. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51* (19), 2633-2635
- [49] **Zang, L.; Wei, D.; Wang, S. y Jiang, S.** A phenolic Schiff base for highly selective sensing of fluoride and cyanide *via* different channels. *Tetrahedron* **2012**, *68* (2), 636-641.
- [50] **Hu, K.; Xu, Y.; Chen, P.; Gao, A.; Du, W.; Chen, X. y An, Z.** Synthesis and characterisation of benzoxazole-based liquid crystals possessing 3,5-difluorophenyl unit. *Liquid Crystals* **2014**, *41* (10), 1455-1464.
- [51] **Chen, L.; Ju, L.; Bustin, K. A. y Hoover, J. M.** Copper-catalyzed oxidative decarboxylative C–H arylation of benzoxazoles with 2-nitrobenzoic acids. *Chemical Communications* **2015**, *51* (81), 15059-15062
- [52] **Dineshkumar, S. y Muthusamy, A.** Synthesis and spectral characterization of cross linked rigid structured Schiff base polymers: effect of substituent position changes on optical, electrical, and thermal properties. *Polymer-Plastics Technology and Engineering* **2016**, *55* (4), 368-378.
- [53] **Zhang, Z.; Wang, G.-W.; Miao, C.-B.; Dong, Y.-W. y Shen, Y.-B.** Solid-state radical reactions of 1, 3-cyclohexanediones with in situ generated imines mediated by manganese (III) acetate under mechanical milling conditions. *Chemical communications* **2004**, (16), 1832-1833.

ANEXO I

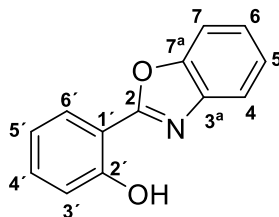
AI. Mecanosíntesis de 2-arilbenzoxazoles



Procedimiento general para la mecano-síntesis de 2-(2'-hidroxiaril)benzoxazoles 7-12

En tazones de 45 mL de un molino planetario provisto de esferas de Si₃N₄ de 10 mm de diámetro se añadió 1 equivalente de aldehído, 1 equivalente de *o*-aminofenol, 10% mol de PhB(OH)₂, 1 equivalente de KCN. La reacción se realizó a 800 rpm y se dio seguimiento a través de TLC hasta observar el consumo de las materias primas. El tiempo de reacción fue 4 h para los compuestos 7-12. Terminada la reacción se compararon los espectros de FTIR-ATR y p.f. de los compuestos.

Compuesto 7, 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazol



P.M.: 211.22 g/mol

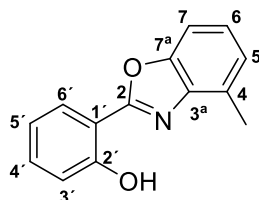
Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de 2-fenilbenzoxazoles, a partir de 0.44 mL (4.09 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído (**1**), 0.45 g (4.09 mmol) de 2-aminofenol (**2**), 0.05 g (10% mol) de PhB(OH)₂ y 0.266 g (4.09 mmol) de KCN, se obtuvieron 0.4887 g (56.62% de rendimiento) como un sólido color crema con p.f.= 124.0-124.8 °C.

¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 11.48 (sa, -OH), 8.03 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, H-6'), 7.75-7.71 (m, 1H, H-4), 7.63-7.58 (m, 1H, H-7), 7.44 (ddd, *J* = 8.3, 7.4, 1.7 Hz, 1H, H-4'), 7.41-7.35 (m, 2H, H-6, H-5), 7.13 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, H-3'), 7.01 (ddd, *J* = 7.8, 7.3, 1.1 Hz, H-5').

¹³C RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.00 (C-2), 158.84 (C-2'), 149.23 (C-7^a), 140.12 (C-3^a), 133.68 (C-4'), 127.23 (C-6'), 125.49 (C-7), 125.11 (C-4), 119.68 (C-5'), 119.36 (C-5), 117.54 (C-3'), 110.77 (C-1'), 110.68 (C-6).

FTIR-ATR (cm⁻¹): 3035.8 (-OH), 1630.5, 1541.5 (C=N), 1587.6, 1235.5 (O-C=N)

Compuesto 8, 2-(2-hidroxifenil)-4-metilbenzoxazol



C₁₄H₁₁NO₂

P.M.: 225.25 g/mol

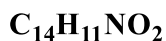
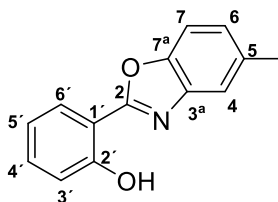
A partir de 0.44 mL (4.10 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído (**1**), 0.51 g (4.10 mmol) de 2-amino-3-metilfenol (**3**), 0.050g (10% mol) de PhB(OH)₂ y 0.27 g (4.10 mmol) de KCN, se obtuvieron 0.357 g (38.7% de rendimiento) como un sólido color crema con p.f.=113.1-113.8 °C.

¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.57 (sa, 1H, -OH), 8.01 (ddd *J* = 7.9, 1.7, 0.32 Hz, 1H, H-6'), 7.46-7.40 (m, 2H, H-4', H-7), 7.26 (t, *J* = 7.86 Hz, 1H, H-6), 7.17 (dq, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H, H-5) 7.13 (ddd, *J* = 8.3, 1.2, 0.5 Hz, 1H, H-3'), 7.01 (ddd, *J* = 7.9, 7.3, 1.1 Hz, 1H, H-5'), 2.63 (s, 3H, Me-4)

¹³C RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162.28 (C-2), 158.72 (C-2'), 148.95 (C-7^a), 139.35 (C-3^a), 133.47 (C-4'), 129.90 (C-5), 127.14 (C-6'), 125.63 (C-6), 125.23 (C-7), 119.65 (C-5'), 117.46 (C-3'), 110.84 (C-1'), 108.01 (C-4), 16.61 (C-Me)

FTIR-ATR (cm⁻¹): 3034.0 (-OH), 1630.1, 1547.6 (C=N), 1590.0, 1242.6 (O-C=N)

Compuesto 9, 2-(2-hidroxifenil)-5-metilbenzoxazol



P.M.: 225.25 g/mol

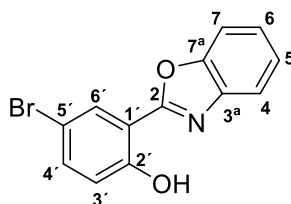
A partir de 0.44 mL (4.10 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído (**1**), 0.51g (4.10 mmol) de 2-amino-4-metilfenol (**4**), 0.050g (10% mol) de PhB(OH)_2 y 0.27 g (4.10 mmol) de KCN, se obtuvieron 0.557 g (60.46% de rendimiento) como un sólido color naranja con p.f.=135.2-135.7 °C

^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3) δ 11.53 (s, 1H, -OH), 8.00 (dd $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H, H-6'), 7.51 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H, H-4), 7.49-7.40 (m, 2H, H-7, H-4'), 7.17 (ddd, $J = 8.3, 1.2, 0.5$ Hz, 1H, H-6) 7.12 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H, H-3'), 7.00 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.0$ Hz, 1H, H-5'), 2.49 (s, 3H, Me-5)

^{13}C RMN: (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.07 (C-2), 158.77 (C-2'), 147.48 (C-7^a), 140.27 (C-3^a), 135.04 (C-5), 133.52 (C-4'), 127.15 (C-6'), 126.57 (C-7), 119.63 (C-6), 119.29 (C-5'), 117.48 (C-3'), 110.84 (C-1'), 110.12 (C-4), 21.62 (C-Me)

FTIR-ATR (cm^{-1}): 3035.0 (-OH), 1630.0, 1541.4 (C=N), 1587.0, 1236.4 (O-C=N)

Compuesto 10, 2-(5'-bromo-2-hidroxifenil)benzoxazol



P.M.: 290.12 g/mol

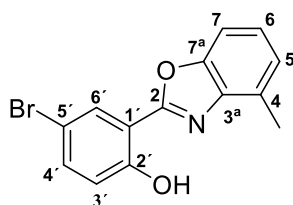
A partir de 0.500 g (2.49mmol) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (**5**), 0.274 g (2.49 mmol) de 2-aminofenol (**2**), 0.050 g (10% mol) de PhB(OH)_2 y 0.162 g (2.49 mmol) de KCN, se obtuvieron 0.299 g (41.57% de rendimiento) como un sólido amarillo con p.f.=159.5-160.3

¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 11.45 (sa, 1H, -OH), 8.13 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-6'), 7.76-7.70 (m, 1H, H-4), 7.64-7.58 (m, 1H, H-7), 7.50 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, H-4') 7.43-7.37 (m, 2H, H-6, H-5), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-3')

¹³C RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161.68 (C-2), 157.80 (C-2'), 149.24 (C-7^a), 139.88 (C-3^a), 136.30 (C-4'), 129.46 (C-6'), 125.98 (C-4), 125.38 (C-7), 119.56 (C-3'), 119.47 (C-5), 112.26 (C-5'), 111.43 (C-1'), 110.92 (C-6)

FTIR-ATR (cm⁻¹): 3002.8 (-OH), 1628.4, 1540.8 (C=N), 1582.4, 1228.4 (O-C=N)

Compuesto 11, 2-(5'-bromo-2'-hidroxifenil)-4-metilbenzoxazol



C₁₄H₁₀BrNO₂

P.M.: 304.14 g/mol

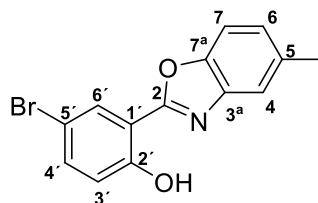
A partir de 0.500 g (2.49 mmol) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (**5**), 0.302 g (2.49 mmol) de 2-amino-3-metilfenol (**3**), 0.030 g (0.25 mmol) de PhB(OH)₂ y 0.162 g (10% mol) de KCN, se obtuvieron 0.300 g (39.59% de rendimiento) como un sólido color amarillo con p.f.=169.9-170.2 °C.

¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.56 (sa, 1H, -OH), 8.11 (dd, *J* = 2.5, 0.9 Hz, 1H, H-6'), 7.49 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H, H-4'), 7.42 (dd, *J* = 8.22, 2.02 Hz, 1H, H-7), 7.28 (dd, *J* = 8.0, 7.8 Hz, 1H, H-6), 7.18 (ddc, 7.6, 2.1, 0.9 Hz, 1H, H-5) 7.01 (dd, *J* = 8.8, 0.6 Hz, H-3'), 2.62 (s, 3H, Me-5)

¹³C RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160.95 (C-2), 157.68 (C-2'), 148.98 (C-7^a), 139.15 (C-3^a), 136.10 (C-4'), 130.16 (C-4), 129.38 (C-6'), 125.88 (C-7), 125.73 (C-5), 119.38 (C-3'), 112.43 (C-5'), 111.43 (C-1'), 108.15 (C-6), 16.62 (C-Me)

FTIR-ATR (cm⁻¹): 3000.8(-OH), 1622.0, 1542.7 (C=N), 1580.0, 1242.2 (O-C=N)

Compuesto 12, 2-(5'-bromo-2'-hidroxifenil)-5-metilbenzoxazol



P.M.: 304.14 g/mol

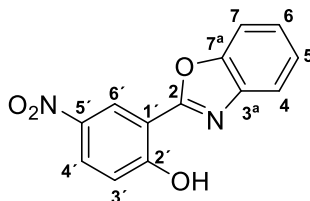
Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de 2-fenilbenzoxazoles, a partir de 0.500 g (2.49 mmol) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (**5**), 0.302 g (2.49 mmol) de 2-amino-4-metilfenol (**4**), 0.030 g (0.25 mmol) de PhB(OH)_2 y 0.162 g (2.49 mmol) de KCN, se obtuvieron 0.476 g (62.89% de rendimiento) como un sólido color rosa con p.f.=167-167.4 °C

^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.50 (sa, 1H, -OH), 8.09 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-6'), 7.51-7.45 (m, 3H, H-4, H-4', H-7), 7.19 (ddd, $J = 8.4, 1.7, 0.7$ Hz, 1H, H-6), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-3'), 2.49 (s, 3H, Me-5)

^{13}C RMN: (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.40 (C-2), 157.40 (C-2'), 147.17 (C-7^a), 139.70 (C-3^a), 136.80 (C-6), 136.04 (C-4'), 129.06 (C-6'), 126.76 (C-5), 119.13 (C-4), 119.08 (C-3'), 112.11 (C-5'), 111.06 (C-1'), 109.93 (C-7), 21.32 (C-Me)

FTIR-ATR (cm^{-1}): 3000.0 (-OH), 1630.0, 1540.4 (C=N), 1584.5, 1232.5 (O-C=N)

Compuesto 13, 2-(5'-nitro-2'-hidroxifenil)benzoxazol



P.M.: 256.22 g/mol

Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de 2-arilbenzoxazoles, a partir de 0.500 g (2.99 mmol) de 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (**6**), 0.326 g (2.99 mmol) de 2-aminofenol (**2**), 0.036 g (10% mol) de PhB(OH)_2 y 0.195 g (2.99 mmol) de KCN, se obtuvieron 0.056 g (7.31% de rendimiento) como un sólido color blanco con p.f.=198.9-

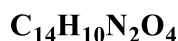
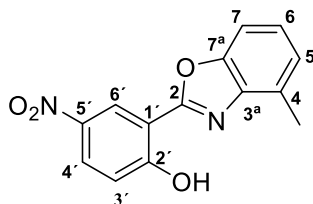
199.6 °C. El compuesto fue purificado por columna de gel de sílice y eluído en mezcla hexano-AcOEt en relación 98:2.

¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.28 (sa, 1H, -OH), 8.94 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-6'), 8.30 (dd, *J* = 9.2, 2.7 Hz, 1H, H-4'), 7.79-7.74 (m, 1H, H-4), 7.70-7.65 (m, 1H, H-7) 7.48-7.40 (m, 2H, H-5, H-6), 7.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-3')

¹³C RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.33 (C-2), 160.86 (C-2'), 149.17 (C-7^a), 140.46 (C-3^a), 139.35 (C-5'), 128.51 (C-4'), 126.48 (C-6), 125.63 (C-5), 123.57 (C-6'), 179.58 (C-4), 138.22 (C-3'), 111.05 (C-1'), 110.53 (C-7)

FTIR-ATR (cm⁻¹): 2925.4 (-OH), 1639.5, 1521.7 (C=N), 1589.6, 1235.1 (O-C=N), 1350.0 (-NO₂)

Compuesto 14, 2-(2'-hidroxifenil)-4-metilbenzoxazol



P.M.: 270.24 g/mol

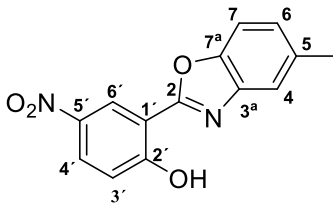
Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de 2-arilbenzoxazoles, a partir de 0.500 g (2.99 mmol) de 2-hidroxi-5-nitroaldehído (**6**), 0.328 g (2.99 mmol) de 2-amino-3-metilfenol (**3**), 0.036 g (10% mol) de PhB(OH)₂ y 0.195 g (2.99 mmol) de KCN, se obtuvieron 0.027 g (3.40% de rendimiento) como un sólido color crema con p.f.=204.1-205.0 °C. El compuesto fue purificado por columna de gel de sílice y eluído en mezcla hexano-AcOEt en relación 98:2.

¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.40 (sa, 1H, -OH), 8.93 (d, *J* = 2.8, 1H, H-6'), 8.30 (dd, *J* = 9.2, 2.8, 1H, H-4'), 7.48 (d, *J* = 8.2, 1H, H-7), 7.34 (d, *J* = 7.9, 1H, H-6) 7.28-7.14 (m, 2H, H-7, H-5, H-3'), 2.64 (s, 3H, Me-4)

¹³C RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.38 (C-2), 160.29 (C-2'), 149.08 (C-7^a), 140.61 (C-3^a), 138.70 (C-5'), 130.37 (C-4), 128.49 (C-6), 126.39 (C-4'), 126.25 (C-5), 123.60 (C-6'), 118.27 (C-3'), 110.83 (C-1'), 108.41 (C-7), 16.61 (C-Me)

FTIR-ATR (cm⁻¹): 2925.4 (-OH), 1636.3, 1525.2 (C=N), 1590.6, 1237.5 (O-C=N), 1336.6 (-NO₂)

Compuesto 15, 2-(2'-hidroxi-5'-nitrofenil)-5-metilbenzoxazol



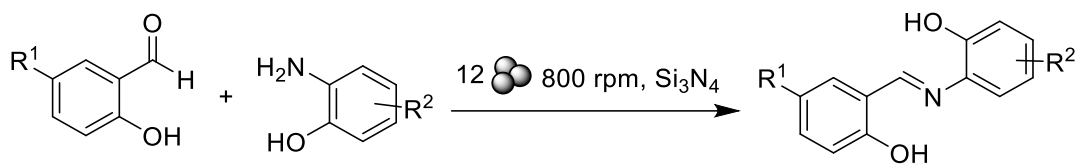
C₁₄H₁₀N₂O₄
P.M.: 270.24 g/mol

Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de 2-arilbenzoxazoles, a partir de 0.500 g (2.99 mmol) de 2-hidroxi-5-nitroaldehído (**6**), 0.328 g (2.99 mmol) de 2-amino-4-metilfenol (**4**), 0.036 g (10% mol) de PhB(OH)₂ y 0.195 g (2.99 mmol) de KCN, se obtuvieron 0.02 g (2.47% de rendimiento) como un sólido color blanco con p.f.=193.4-194.6 °C. El compuesto fue purificado por columna de gel de sílice y eluído en mezcla hexano-AcOEt (98:2).

¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.36 (sa, 1H, -OH), 8.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-6'), 8.30 (dd, 1H, *J* = 9.2, 2.8 Hz, H-4'), 7.57-7.51 (m, 2H, H-4, H-7), 7.32 (dd, *J* = 8.0, 20 Hz, 1H, H-6), 7.01 (d, *J* = 9.2, 2.7 Hz, 1H, H-3'), 2.51 (s, 3H, Me-5)

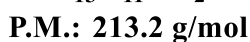
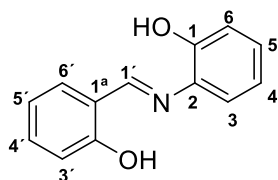
FTIR-ATR (cm⁻¹): 2925.4 (-OH), 1639.4, 1515.5 (C=N), 1590.6, 1218.5 (O-C=N), 1341.9 (-NO₂)

BI. Mecanosíntesis de iminas



En tazones de 20 mL de un molino planetario provisto de esferas de Si_3N_4 de 10 mm de diámetro se añadió 1 equivalente de aldehído, 1 equivalente de *o*-aminofenol. La reacción se realizó a 800 rpm y se dio seguimiento a través de TLC hasta observar el consumo de las materias primas. El tiempo de reacción fue de 15-30 minutos para asegurar la sequedad en el producto de reacción (estas no fueron purificadas).

Compuesto imina 16



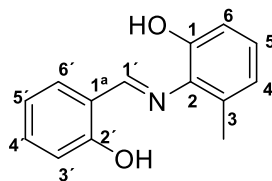
Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de iminas, a partir de 0.44 mL (4.09 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído (**1**), 0.45 g (4.09 mmol) de 2-aminofenol (**2**), se obtuvo un rendimiento del 86 % (obtenido por relación de integrales experimento de ^1H en RMN), como un sólido de color amarillo

^1H RMN: (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 13.80 (sa, -OH-2'), 9.75 (sa, -OH-1), 8.96 (s, 1H, H-1'), 7.61 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H, H-6'), 7.42-7.31 (m, 2H, H-5, H-3), 7.12 (ddd, $J = 8.7, 7.5, 1.5$ Hz, 1H, H-4'), 7.02-6.82 (m, 4H, H-3', H-4, H-6, H-5')

^{13}C RMN: (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 161.71 (C-1'), 160.77 (C-2'), 151.14 (C-1), 134.90 (C-2), 132.88 (C-4'), 132.34 (C-6'), 128.10 (C-5), 119.65 (C-3), 119.62 (C-4), 119.54 (C-5'), 118.77 (C-1^a), 116.73 (C-3'), 108.41 (C-6)

FTIR-ATR (cm^{-1}): 1628.0 (C=N), 1528.2, 1461.4, 1274.7, 1221.0, 1136.9, 740.92

Compuesto imina 17



P.M: 227.3 g/mol

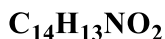
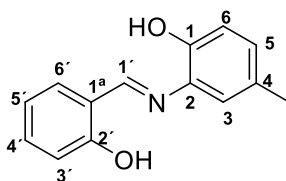
Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de iminas, A partir de 0.44 mL (4.10 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído (1), 0.51g (4.10 mmol) de 2-amino-3-metilfenol (3), se obtuvo un rendimiento del 92 % (obtenido por relación de integrales experimento de ^1H en RMN), como un sólido de color amarillo.

^1H RMN: (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 13.57 (sa, -OH-2'), 9.72 (sa, -OH-1), 8.96 (s, 1H, H-1'), 7.57 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H, H-6'), 7.40 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.7$ Hz, 1H, H-4'), 7.13 (ddd, $J = 8.7, 7.5, 1.5$ Hz, 1H, H-4'), 6.98-6.90 (m, 3H, H-3', H-5', H-6) 6.84 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H, H-6) 6.75 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H, H-4) 2.24 (s, 3H, Me-3)

^{13}C RMN: (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 167.14 (C-1'), 160.77 (C-2'), 148.59 (C-1), 134.37 (C-2), 132.88 (C-4'), 132.39 (C-6'), 132.21 (C-3), 126.07 (C-5), 121.08 (C-4), 119.30 (C-5'), 118.90 (C-1^a), 116.60 (C-3'), 114.37 (C-6), 18.37 (C-Me)

FTIR-ATR (cm^{-1}): 1606.4 (C=N), 1534.0, 1448.4, 1380.3, 1200.2, 1134.1, 735.05

Compuesto imina 18



P.M.: 227.3 g/mol

Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de iminas, a partir de 0.44 mL (4.10 mmol) de 2-hidroxibenzaldehído (1), 0.51g (4.10 mmol) de 2-amino-4-metilfenol (4),

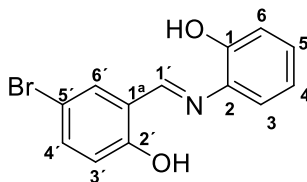
se obtuvo un rendimiento del 84 % (obtenido por relación de integrales experimento de ^1H en RMN), como un sólido de color amarillo

^1H RMN: (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 13.87 (sa, -OH-2'), 9.45 (sa, -OH-1), 8.96 (s, 1H, H-1'), 7.60 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H, H-6'), 7.37 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.7$ Hz, 1H, H-4'), 7.18 (dd, $J = 2.1, 0.3$ Hz, 1H, H-3), 6.96-6.90 (m, 3H, H-5', H-5, H-3') 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-6) 2.25 (s, 3H, Me-4)

^{13}C RMN: (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 161.35 (C-1'), 160.81 (C-2'), 148.9 (C-1), 134.47 (C-2), 132.76 (C-4'), 132.27 (C-6'), 128.52 (C-3), 128.31 (C-5), 119.85 (C-4), 119.56 (C-1^a), 118.71 (C-5'), 116.71 (C-3'), 116.40 (C-6), 20.18 (C-Me)

FTIR-ATR (cm^{-1}): 1611.9 (C=N), 1598.3, 1482.0, 1190.9, 1142.2, 821.98, 761.56

Compuesto imina 19



$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$

P.M.: 292.1 g/mol

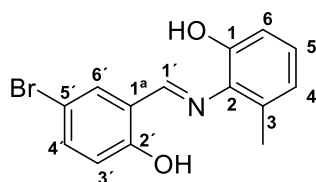
Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de iminas, a partir de 0.500 g (2.49mmol) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (**5**), 0.274 g (2.49 mmol) de 2-aminofenol (**2**) se obtuvo un rendimiento del 84 % (obtenido por relación de integrales experimento de ^1H en RMN), como un sólido de color mostaza.

^1H RMN: (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 13.85 (sa, -OH-2'), 9.45 (sa, -OH-1), 8.96 (s, 1H, H-1'), 7.85 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-6'), 7.51 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H, H-4'), 7.35 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H, H-3), 7.15 (ddd, $J = 8.4, 7.8, 1.2$ Hz, 1H, H-5) 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6) 6.94-6.83 (m, 2H, H-3', H-4)

^{13}C RMN: (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 159.98 (C-1'), 159.89 (C-2'), 151.31 (C-1), 135.08 (C-4'), 134.43 (C-2), 133.83 (C-6'), 128.10 (C-5), 121.33 (C-3), 119.63 (C-4), 119.42 (C-1^a), 119.20 (C-3'), 116.58 (C-6), 109.41 (C-5')

FTIR-ATR (cm^{-1}): 1627.2 (C=N), 1489.1, 1461.2, 1273.5, 1135.6, 821.78, 743.75

Compuesto imina 20

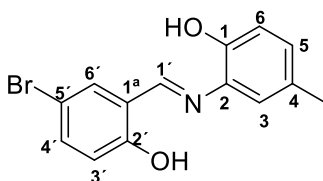


P.M.: 306.2 g/mol

Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de iminas, a partir de 0.500 g (2.49mmol) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (**5**), 0.302 g (2.49 mmol) de 2-amino-3-metilfenol (**2**) no se determinaron los rendimientos relativos por RMN, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

FTIR-ATR (cm⁻¹): 1611.0 (C=N), 1522.2, 1460.2, 1267.6, 1203.5, 1122.7, 820.0, 776.4

Compuesto imina 21



P.M.: 306.2 g/mol

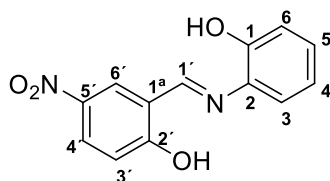
Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de iminas, a partir de 0.500 g (2.49 mmol) de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (**5**), 0.302 g (2.49 mmol) de 2-amino-4-metilfenol (**3**), se obtuvo un rendimiento del 92 % (obtenido por relación de integrales experimento de ¹H en RMN), como un sólido de color amarillo.

¹H RMN: (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 13.88 (sa, -OH-2'), 9.60 (sa, -OH-1), 8.96 (s, 1H, H-1'), 7.83 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-6'), 7.49 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H, H-4'), 7.17 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-3), 6.95 (dd, $J = 8.2, 8.0$ Hz, 1H, H-4) 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-3') 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-6) 2.24 (s, 3H, Me-4)

¹³C RMN: (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 160.08 (C-1'), 159.55(C-2'), 149.07 (C-1), 135.01 (C-2), 133.92 (C-4'), 133.79 (C-4), 128.98 (C-6'), 128.32 (C-5), 121.34 (C-3), 119.66 (C-1^a), 119.21 (C-3'), 116.44 (C-6), 109.35 (C-5'), 20.18 (C-Me)

FTIR-ATR (cm⁻¹): 1615.3 (C=N), 1510.4, 1487.8, 1271.8, 1223.7, 1164.4, 812.5

Compuesto imina 22



P.M.: 258.2 g/mol

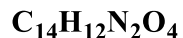
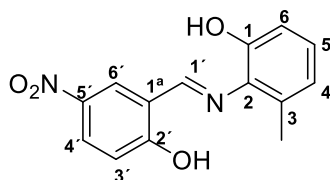
Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de iminas, a partir de 0.500 g (2.99 mmol) de 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (**6**), 0.326 g (2.99 mmol) de 2-aminofenol (**2**), se obtuvo un rendimiento del 88 % (obtenido por relación de integrales experimento de ¹H en RMN), como un sólido de color amarillo.

¹H RMN: (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 10.51 (sa, -OH-1), 9.25 (s, 1H, H-1'), 8.58 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-6'), 8.14 (dd, *J* = 9.5, 2.9 Hz, 1H, H-4'), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3), 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5) 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6) 6.95 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4) 6.87 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-3')

¹³C RMN: (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 173.07 (C-1'), 159.34 (C-2'), 150.60 (C-1), 136.92 (C-5'), 130.74 (C-2), 129.71 (C-5), 129.61 (C-6'), 129.01 (C-4'), 120.87 (C-3), 120.14 (C-4), 118.91 (C-1^a), 116.77 (C-3'), 116.53 (C-6)

FTIR-ATR (cm⁻¹): 1612.6 (C=N), 1543.2, 1508.1, 1296.2, 1236.7, 1092.8, 829.7, 738.3

Compuesto imina 23



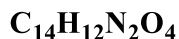
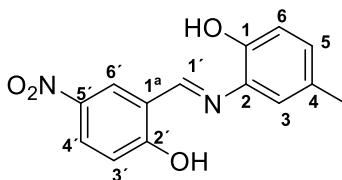
P.M.: 272.3 g/mol

Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de iminas, a partir de 0.500 g (2.99 mmol) de 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (**6**), 0.326 g (2.99 mmol) de 0.302 g (2.49

mmol) de 2-amino-4-metilfenol (**3**), no se determinaron los rendimientos relativos por RMN, se obtuvo como un sólido de color amarillo.

FTIR-ATR (cm⁻¹): 1602.7 (C=N), 1548.0, 1439.1, 1324.5, 1276.2, 1225.1, 1139.1, 777.1

Compuesto imina **24**



P.M.: 272.3 g/mol

Siguiendo con el procedimiento general para la preparación de iminas, a partir de 0.500 g (2.99 mmol) de 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (**6**), 0.326 g (2.99 mmol) de 0.302 g (2.49 mmol) de 2-amino-4-metilfenol (**3**), se obtuvo un rendimiento del 85% (obtenido por relación de integrales experimento de ¹H en RMN), como un sólido de color amarillo

¹H RMN: (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 10.29 (sa, -OH-1), 9.23 (s, 1H, H-1'), 8.56 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-6'), 8.13 (dd, $J = 9.4, 3.0$ Hz, 1H, H-4'), 7.43 (s, 1H, H-3), 7.02 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, H-3') 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5) 6.85 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-6) 2.26 (s, 3H, Me-4)

¹³C RMN: (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 173.71 (C-1'), 158.97 (C-2'), 148.34 (C-1), 136.64 (C-5'), 130.94 (C-2), 130.17 (C-4), 129.09 (C-5), 129.05 (C-6'), 128.86 (C-4'), 121.12 (C-3), 118.96 (C-1^a), 116.63 (C-3'), 116.29 (C-6), 20.39 (C-Me)

FTIR-ATR (cm⁻¹): 1613.6 (C=N), 1543.7, 1514.4, 1304.5, 1290.9, 1093.1, 804.9, 629.6

ANEXO II

AII. Espectros de RMN de ^1H de los 2-arilbenzoxazoles del 7-15

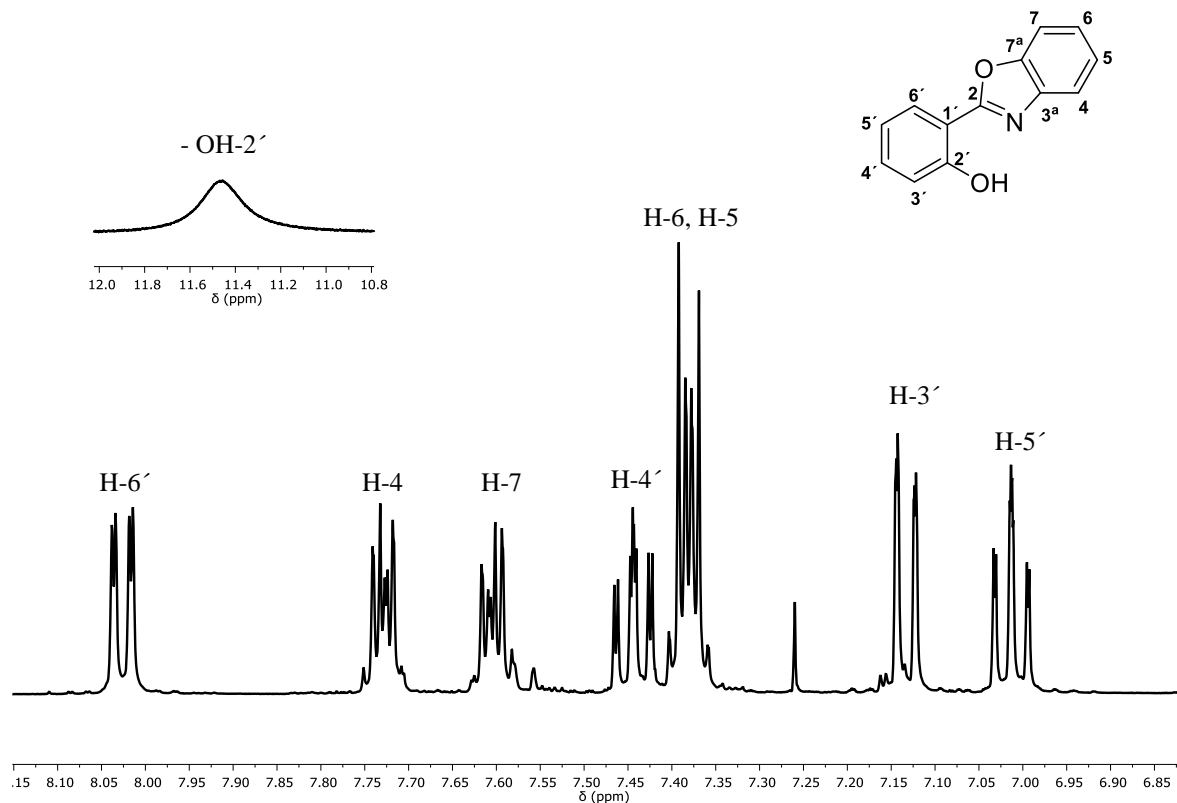


Figura AII-1. Espectro de NMR de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto **7**

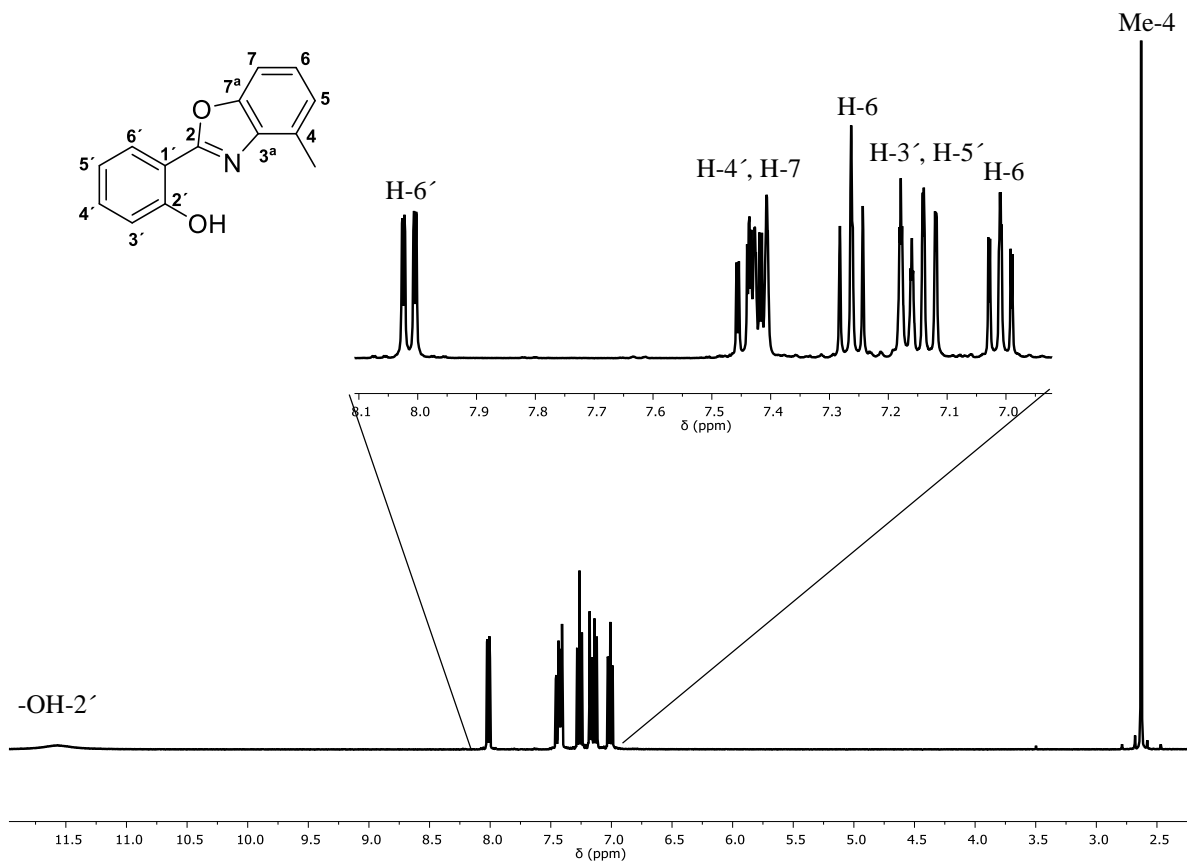


Figura AII-2. Espectro de NMR de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto **8**

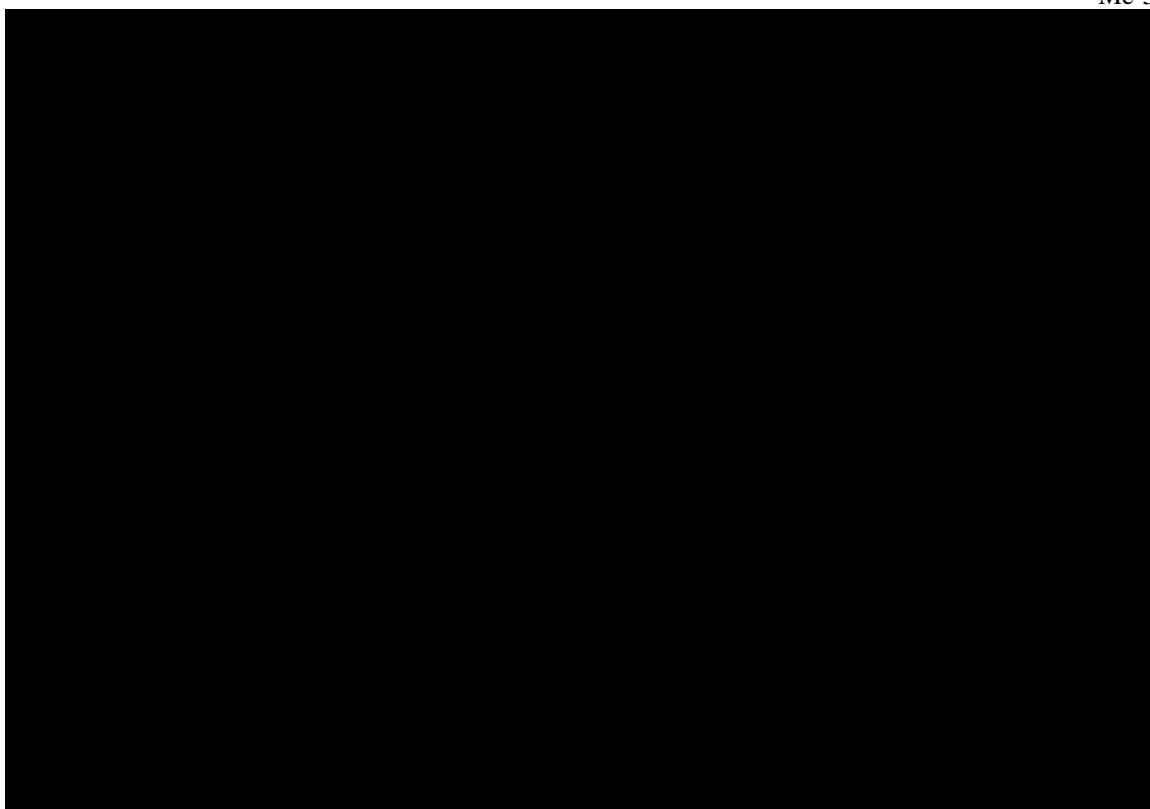


Figura AII-3. Espectro de NMR de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto **9**

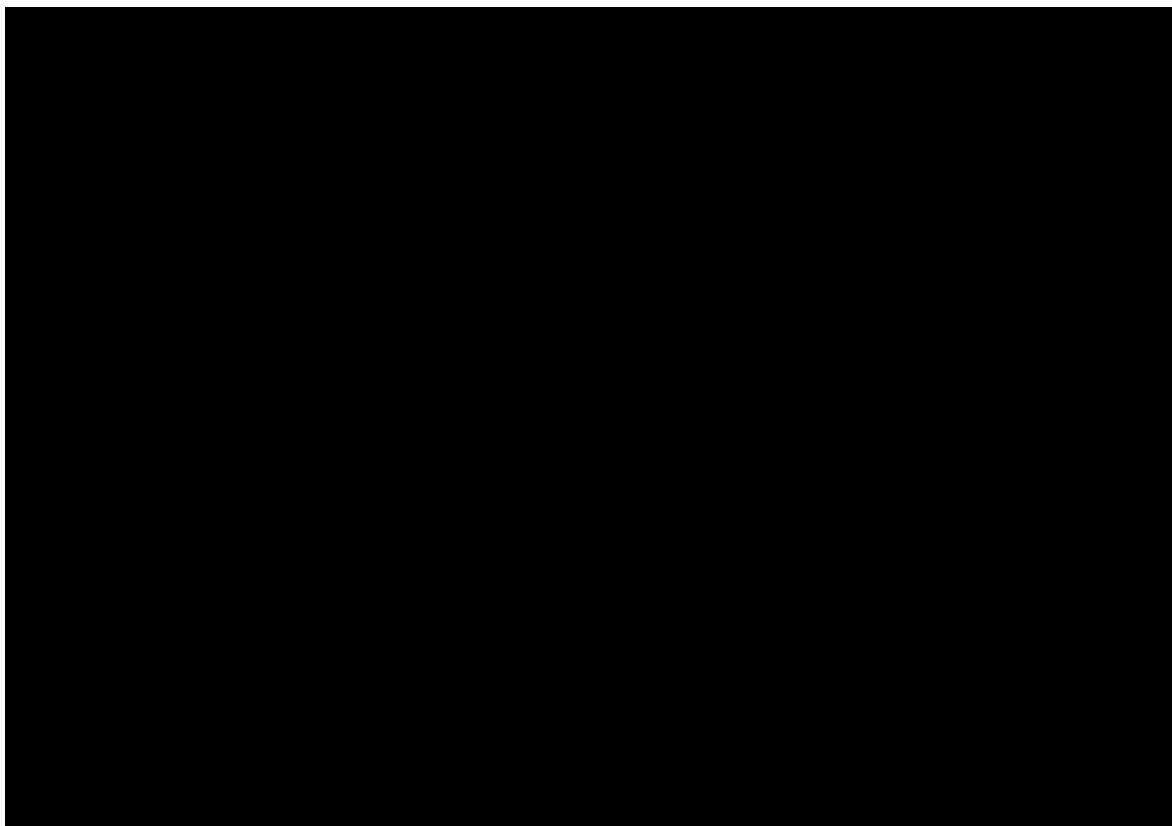


Figura AII-4. Espectro de NMR de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto **10**

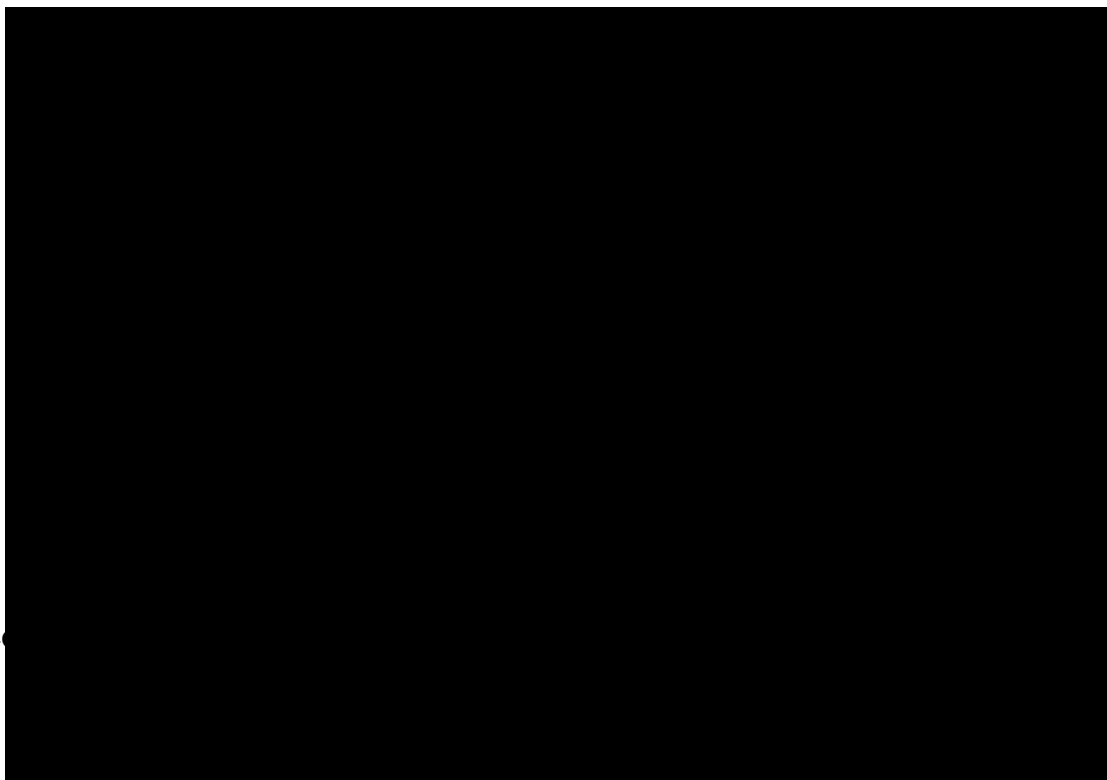


Figura AII-5. Espectro de NMR de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto **11**

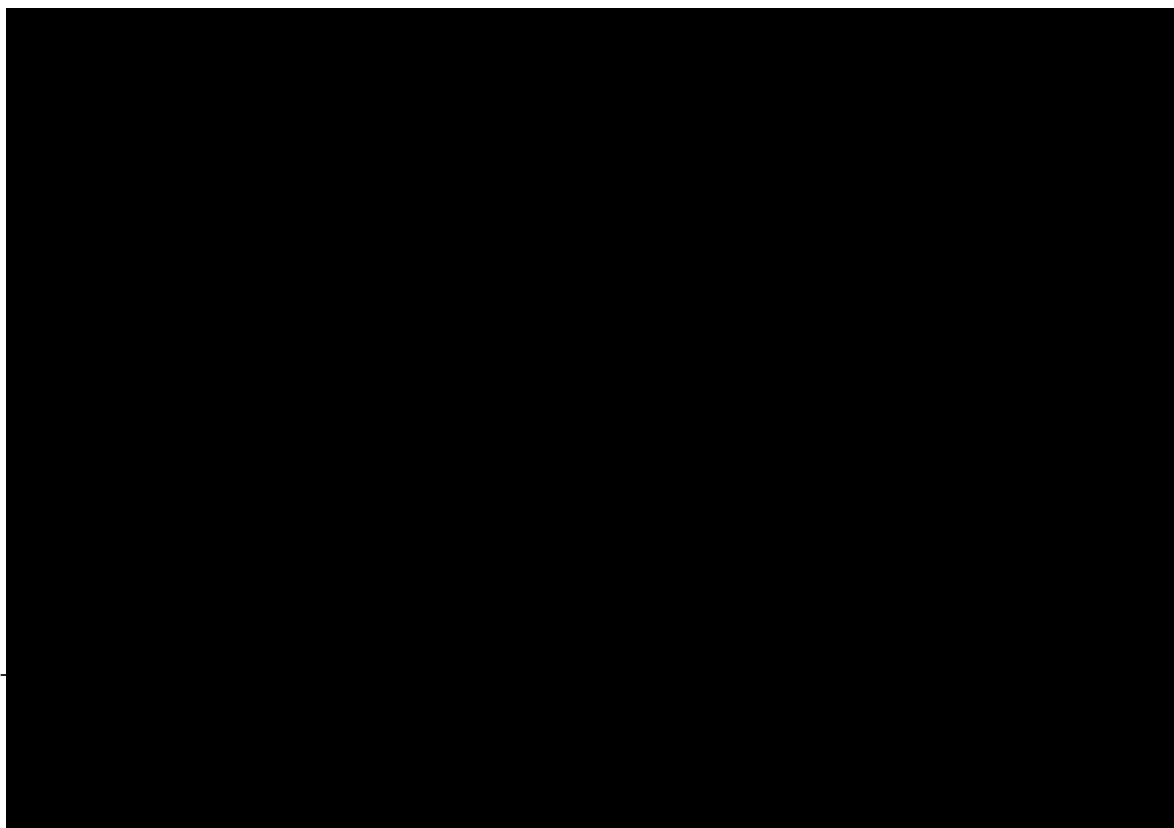


Figura AII-6. Espectro de NMR de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto **12**

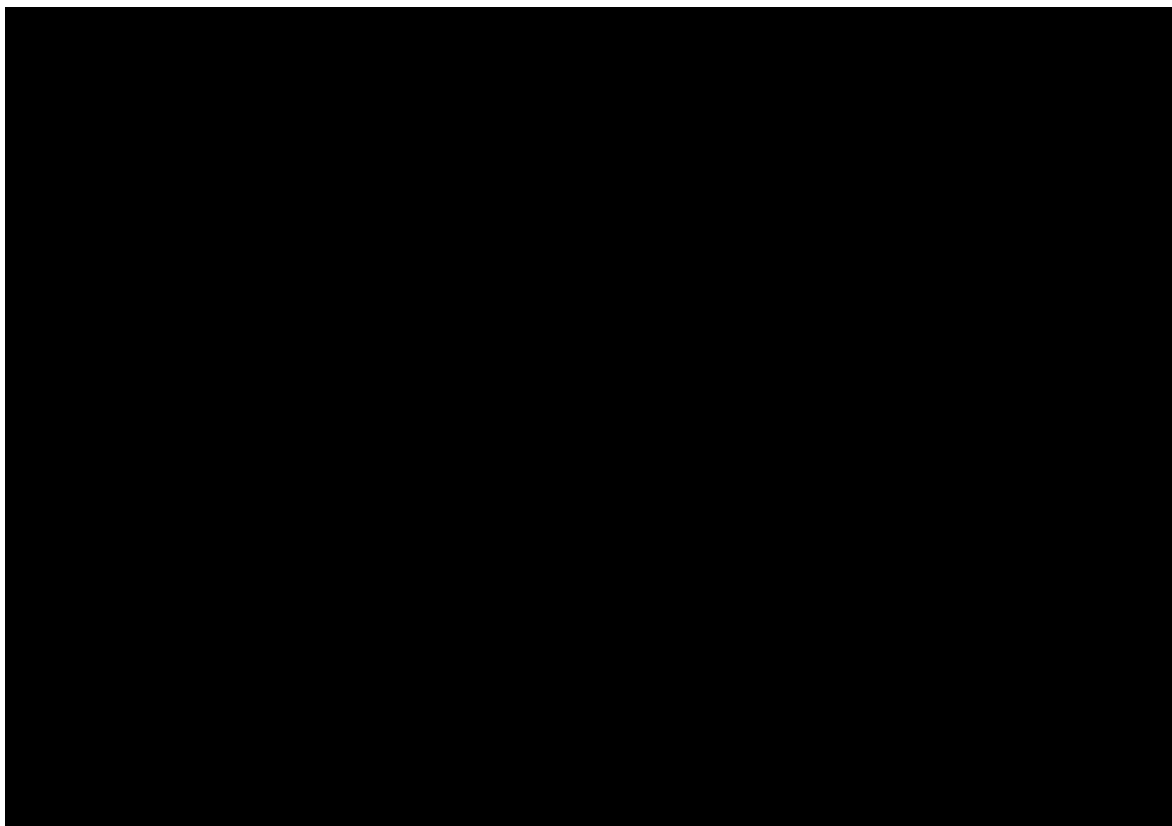


Figura AII-7. Espectro de NMR de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto **13**

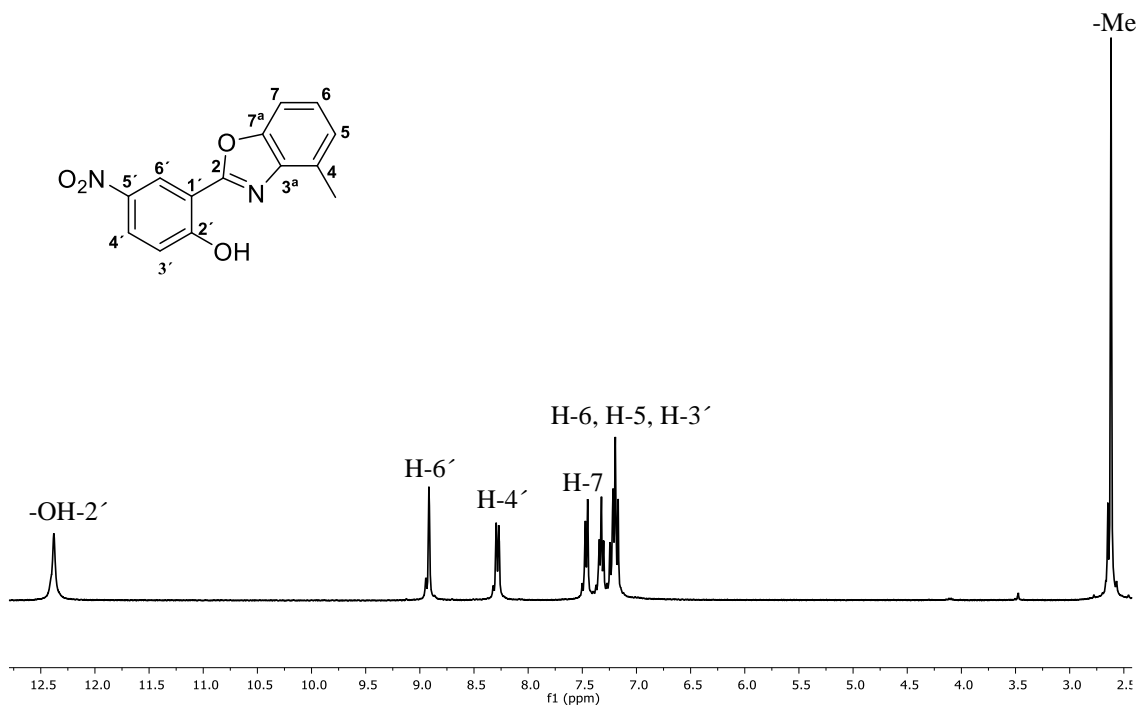


Figura AII-8. Espectro de NMR de ^1H en CDCl₃ a 400 MHz del compuesto **14**

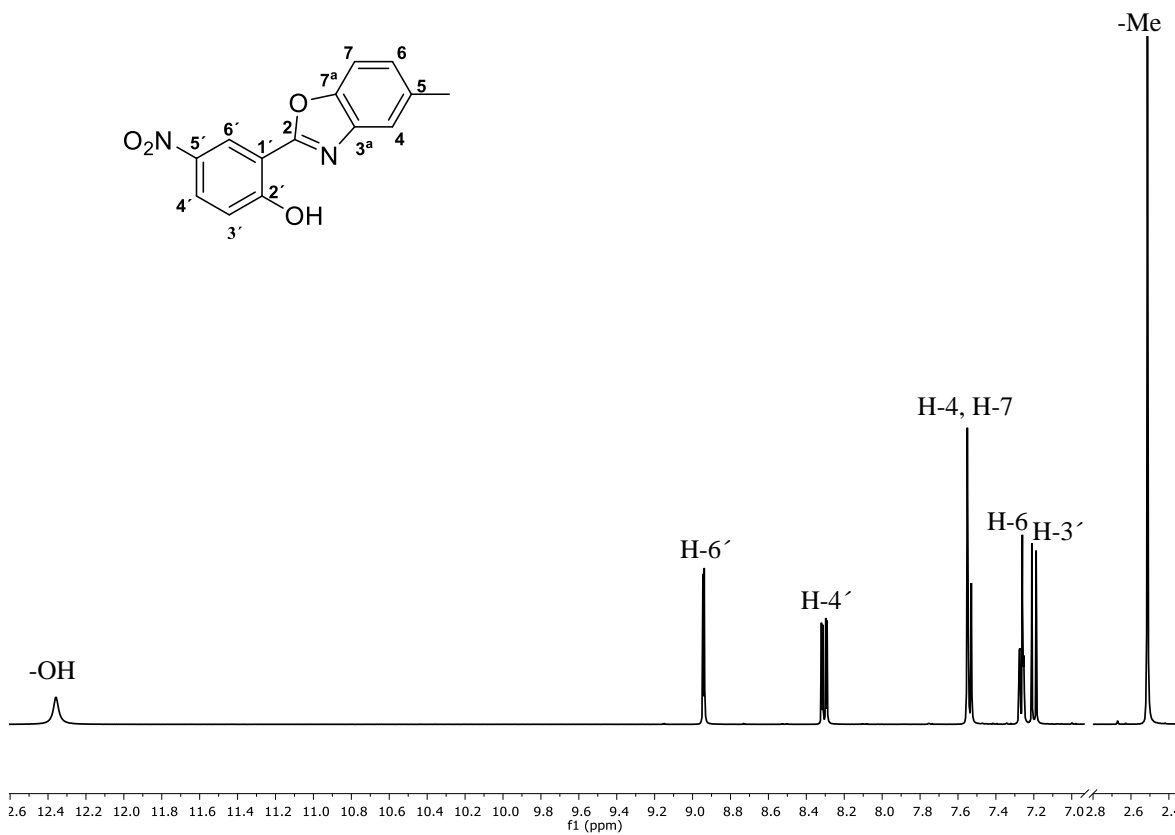


Figura AII-9. Espectro de NMR de ^1H en CDCl₃ a 400 MHz del compuesto **15**

BII. Espectro de RMN de ^1H de las iminas 16-19, 21, 22 y 24

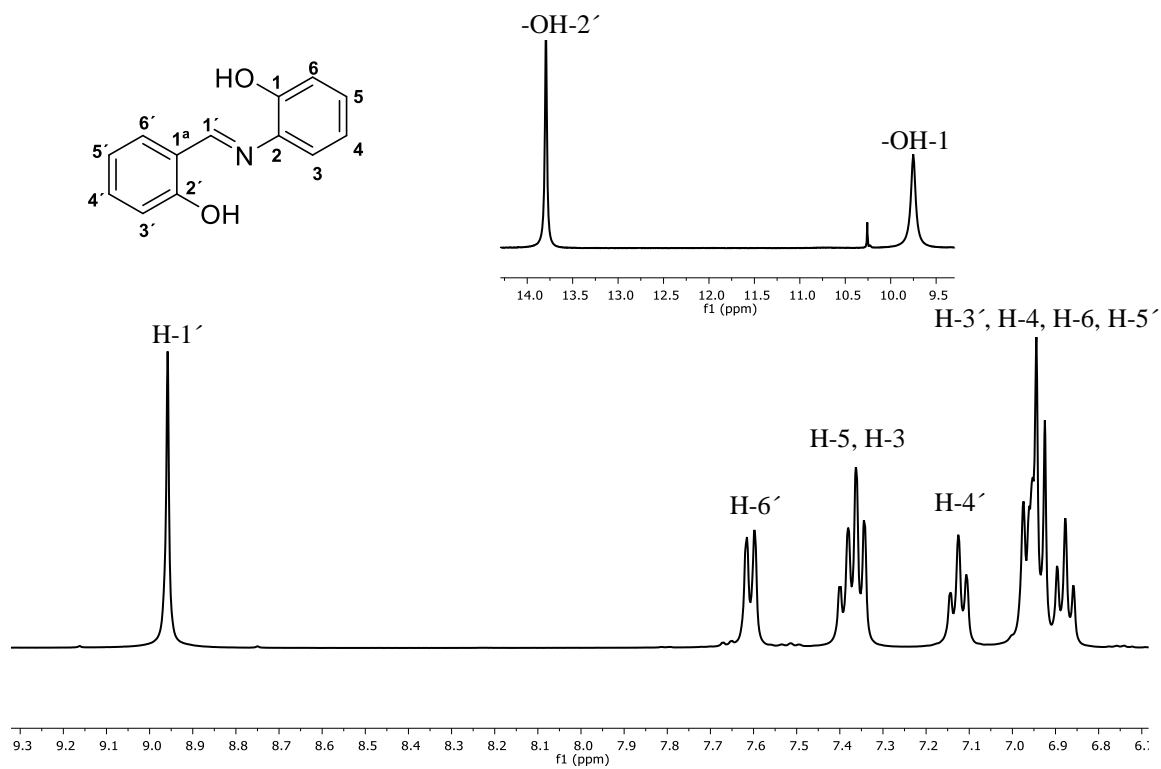


Figura BII-10. Espectro de NMR de ^1H en DMSO a 400 MHz del compuesto **16**

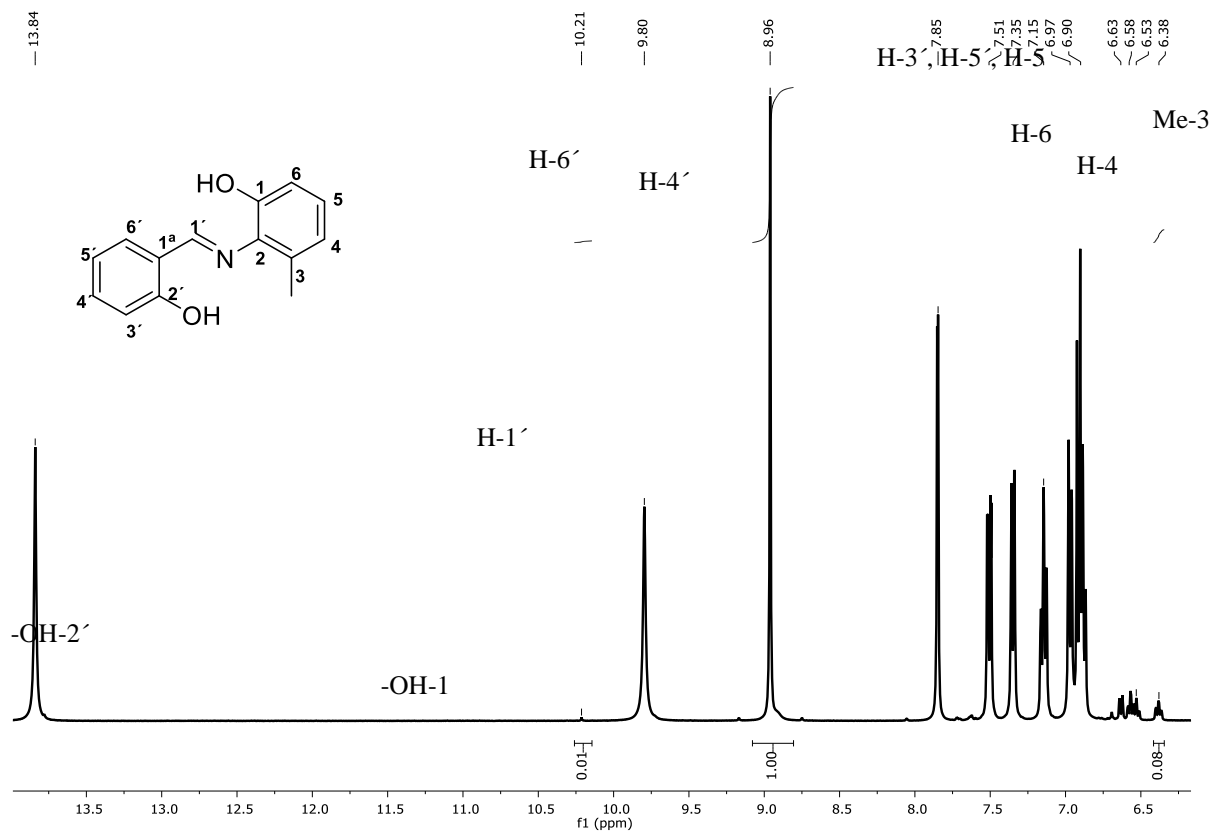


Figura BII-11. Espectro de NMR de ¹H en DMSO a 400 MHz del compuesto **17**

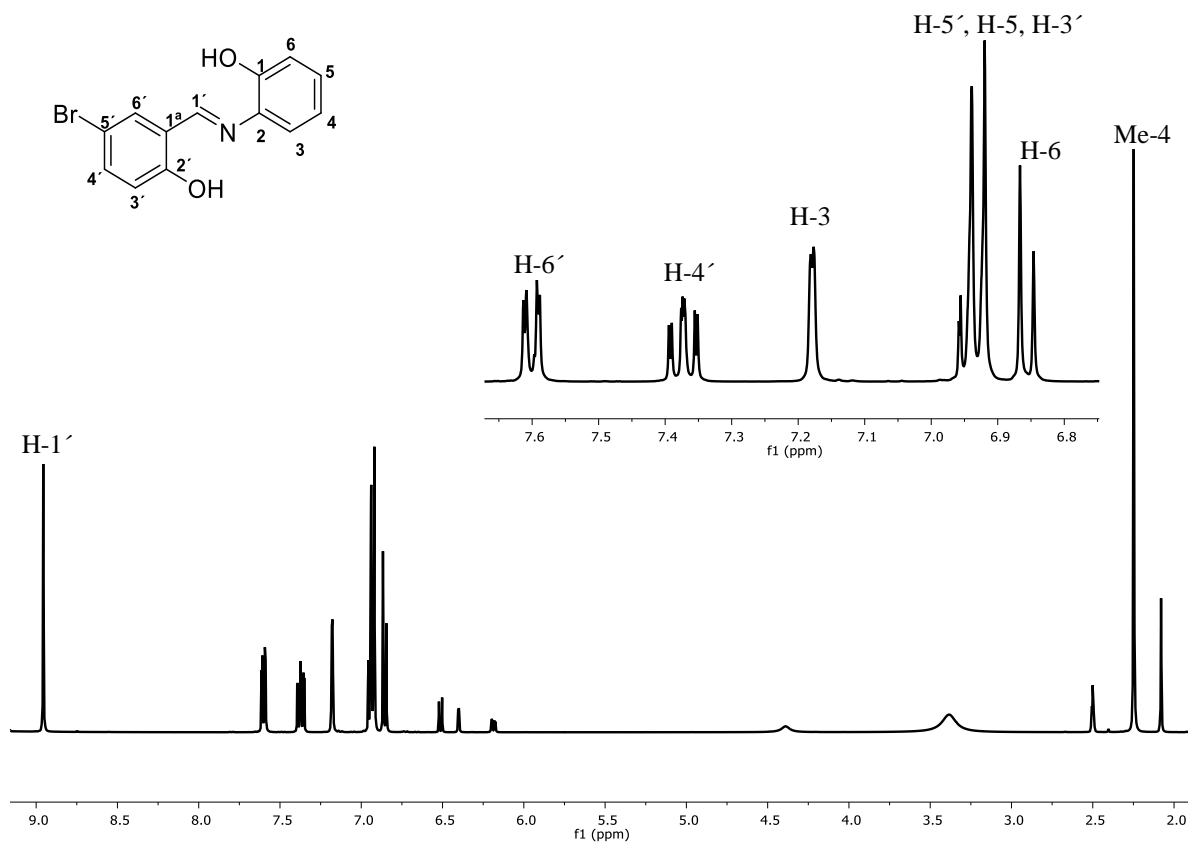


Figura BII-12. Espectro de NMR de ^1H en DMSO a 400 MHz del compuesto **18**

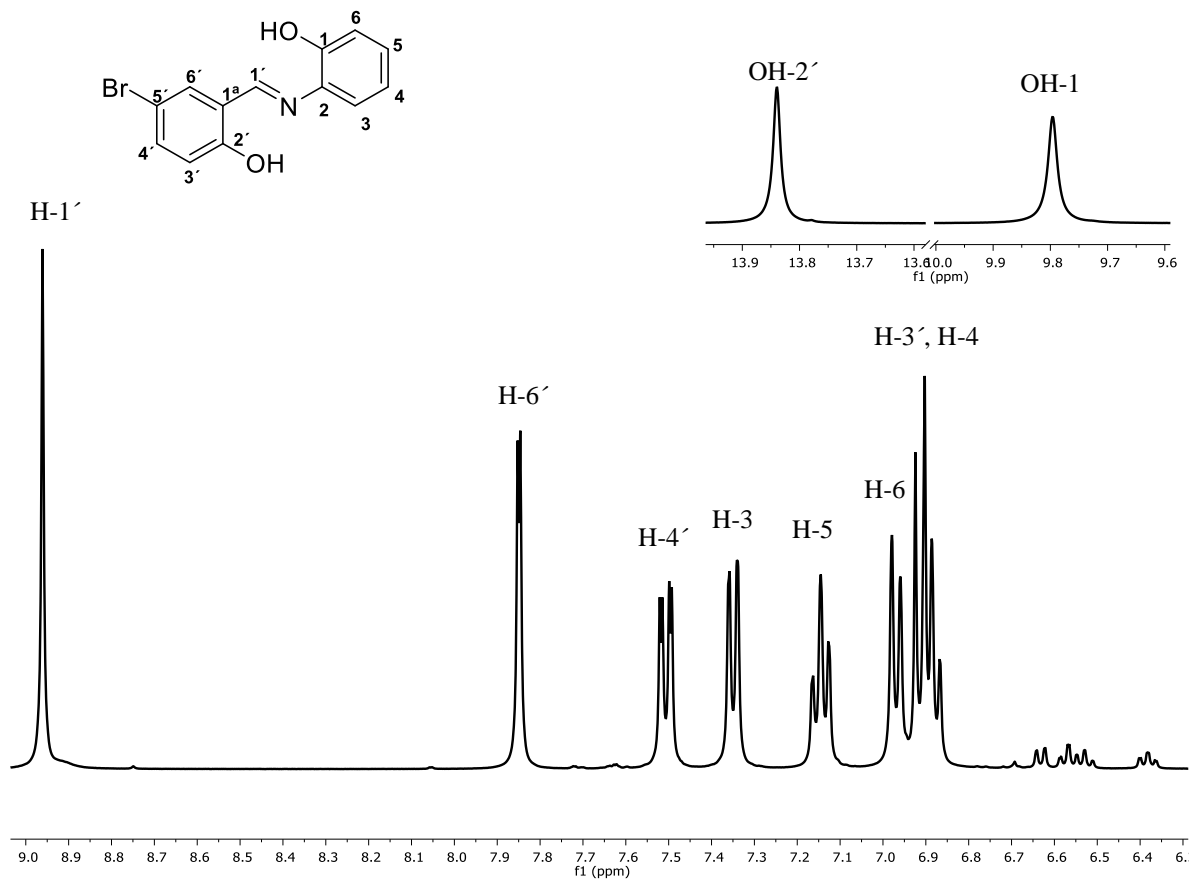


Figura BII-13. Espectro de NMR de ^1H en DMSO a 400 MHz del compuesto **19**

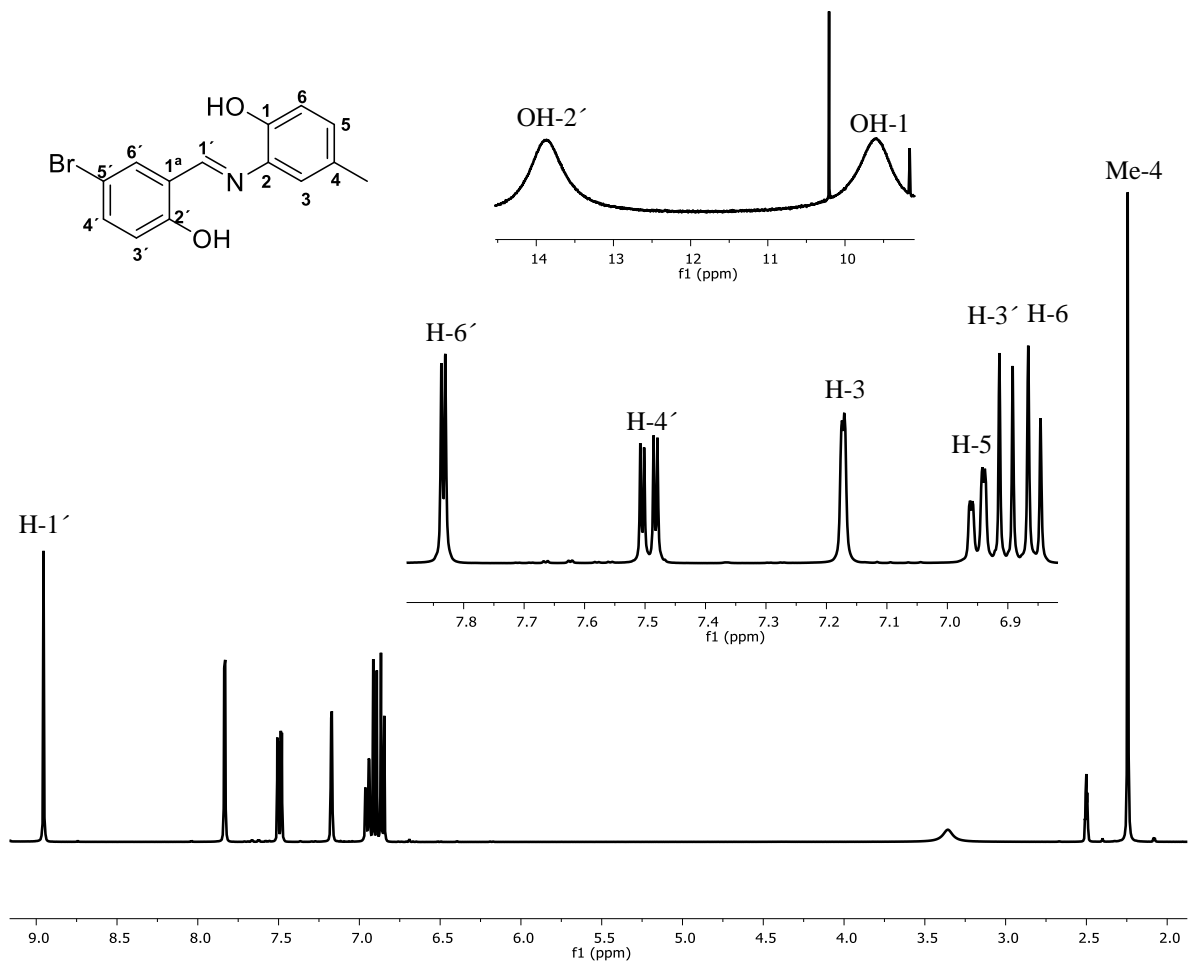


Figura BII-14. Espectro de NMR de ^1H en DMSO a 400 MHz del compuesto **21**

O₂

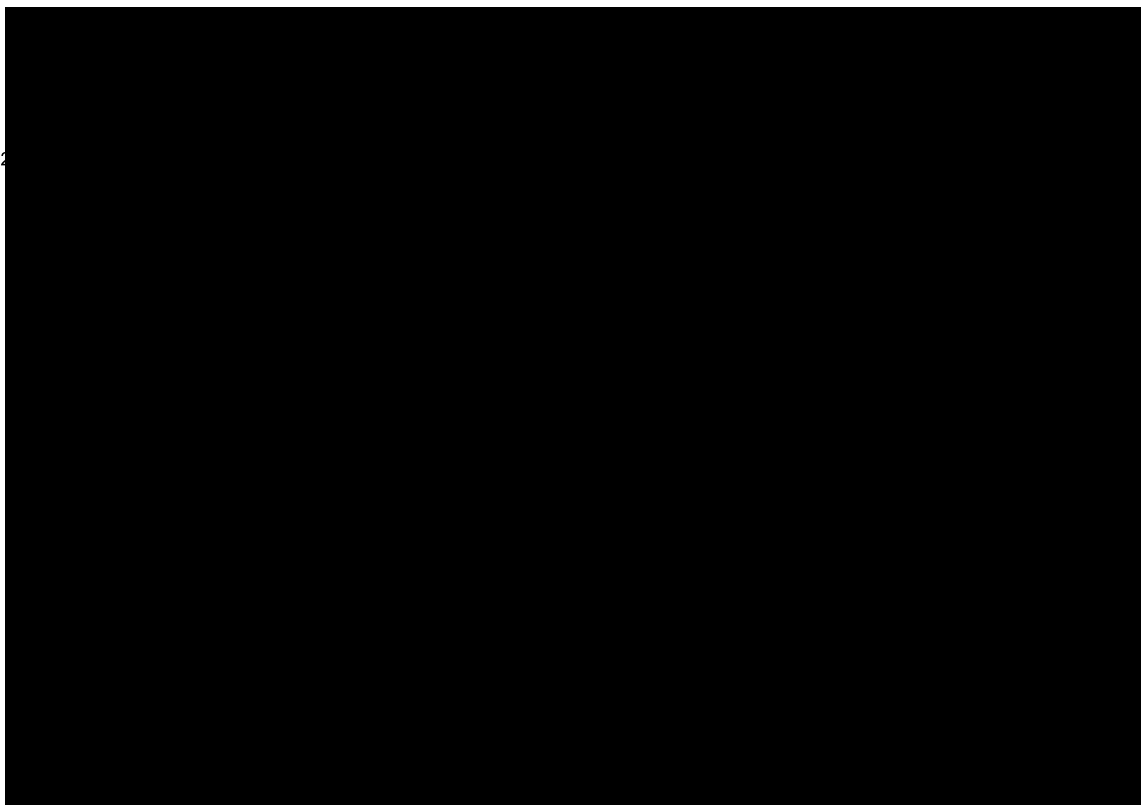


Figura BII-15. Espectro de NMR de ^1H en DMSO a 400 MHz del compuesto **22**

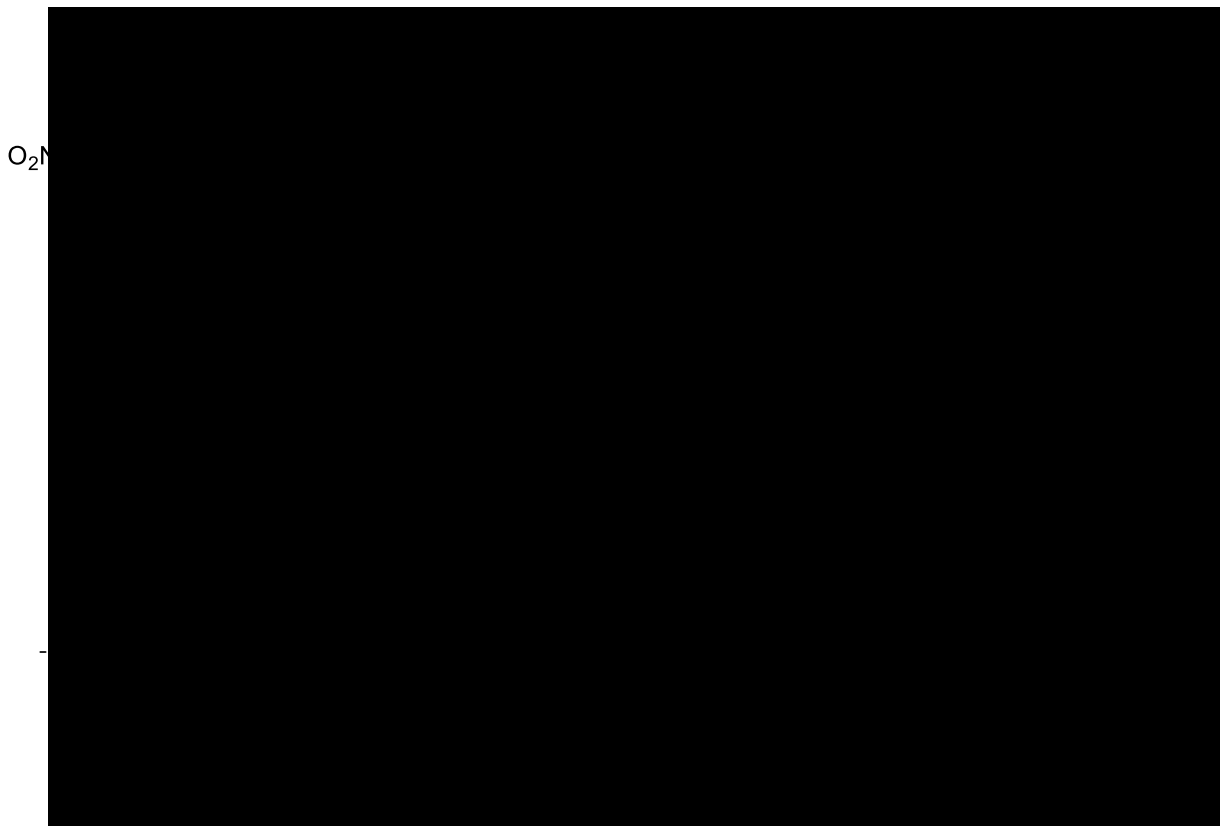


Figura BII-16. Espectro de NMR de ¹H en DMSO a 400 MHz del compuesto **24**

CII. Espectros de RMN de ^{13}C de los compuestos 7-15

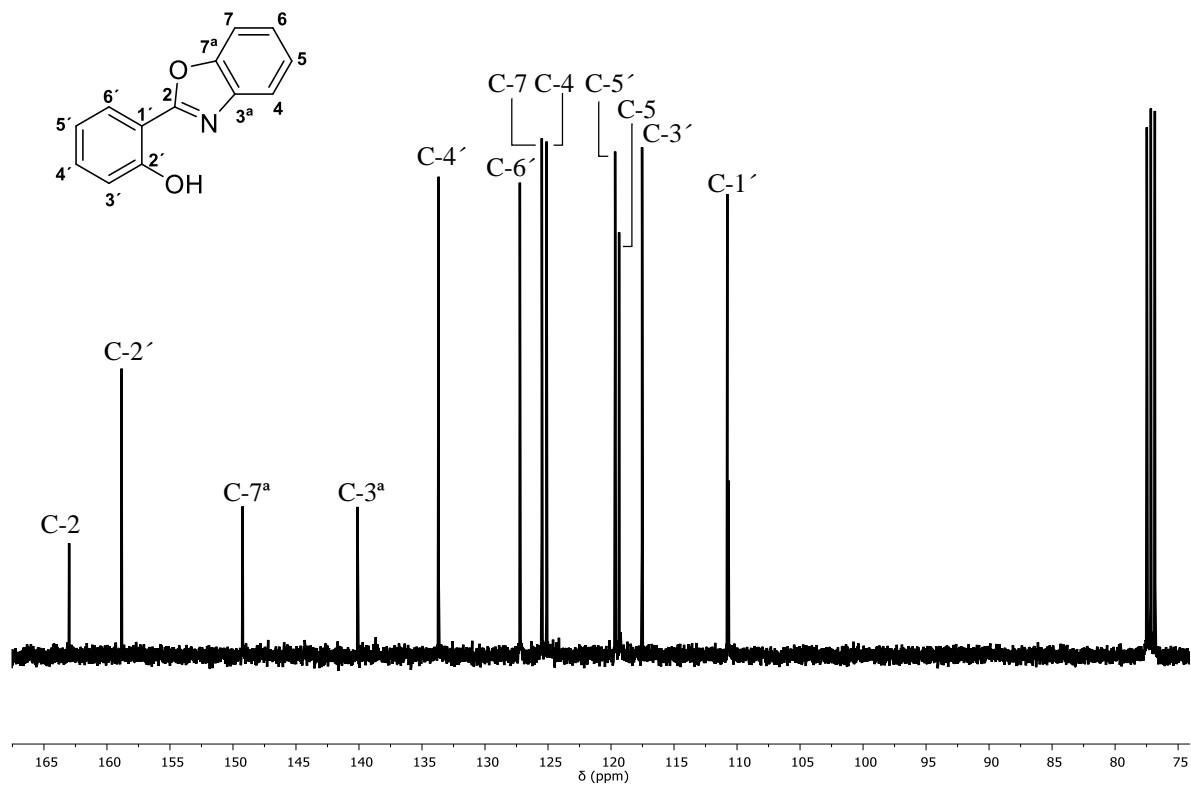


Figura CII-17.- Espectro de NMR de ^{13}C en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto 7

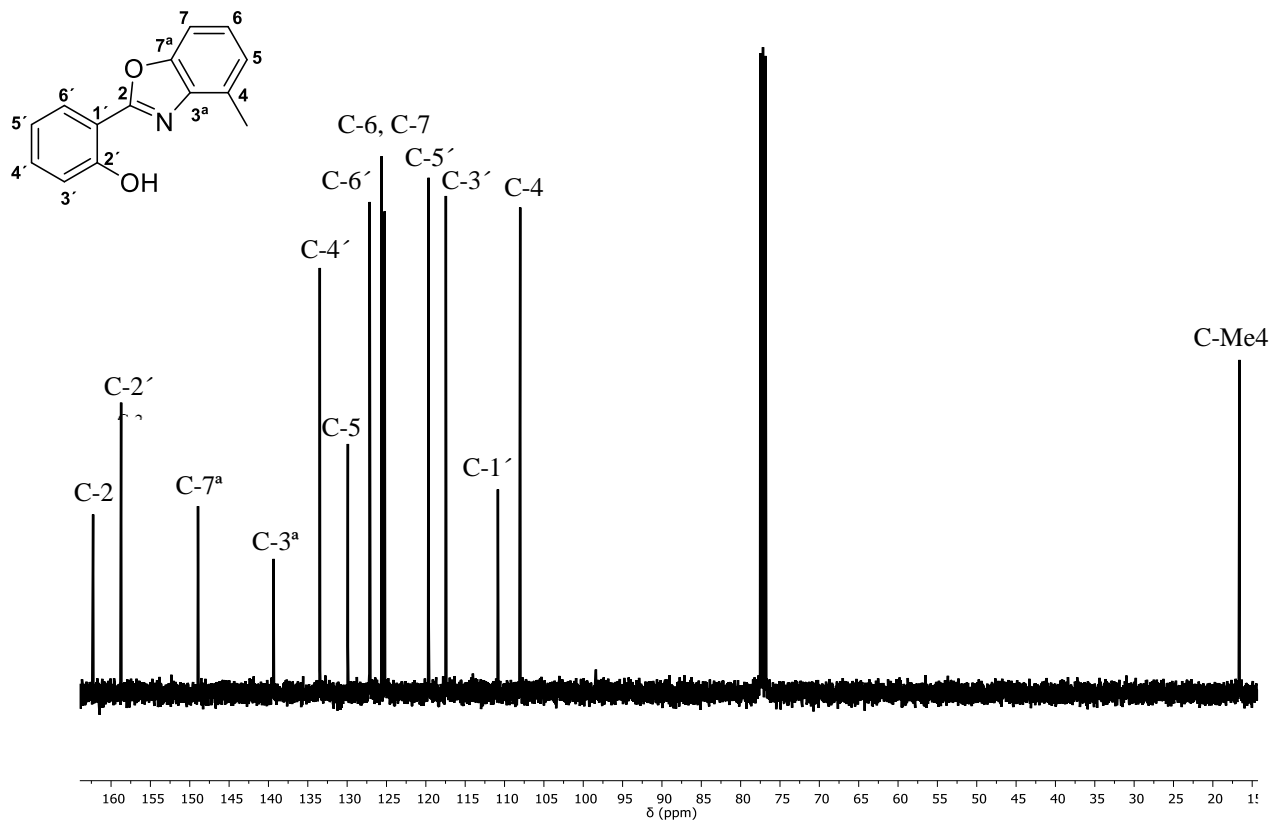


Figura CII-18. Espectro de NMR de ¹³C en CDCl₃ a 400 MHz del compuesto 8

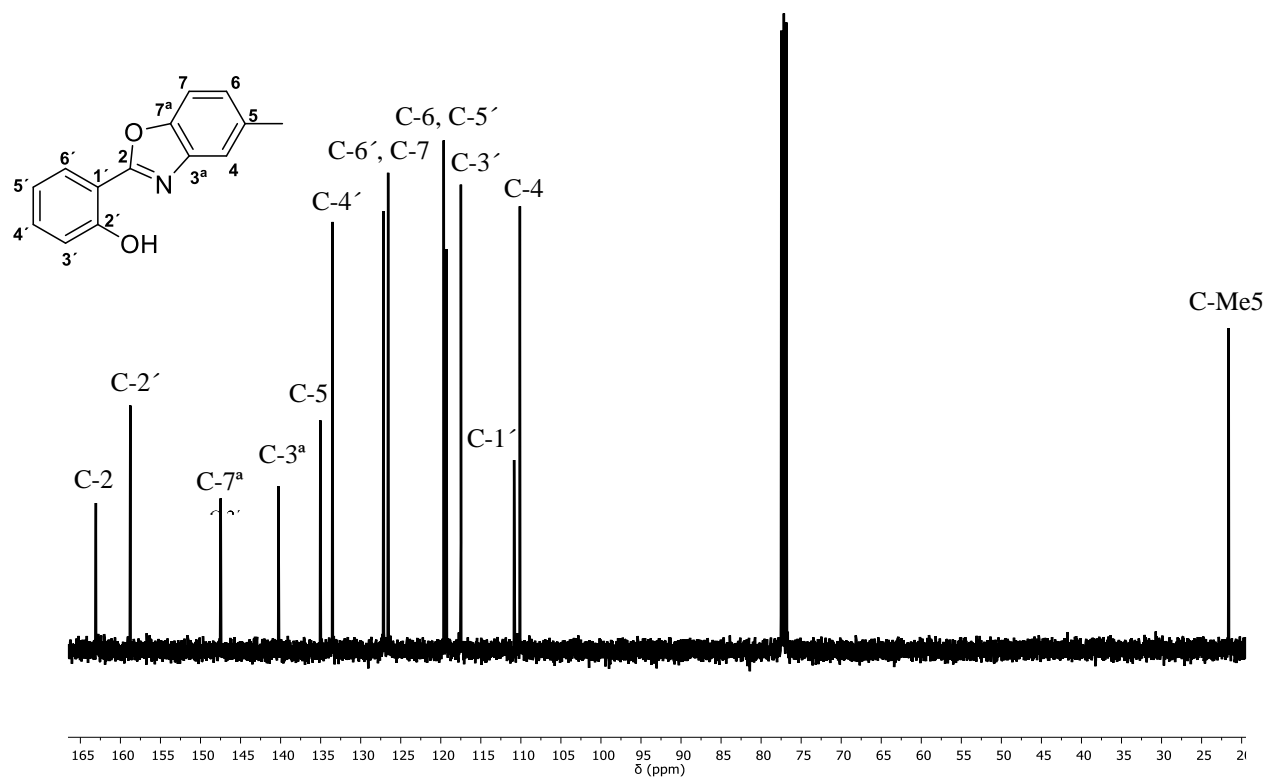


Figura CII-19. Espectro de NMR de ¹³C en CDCl₃ a 400 MHz del compuesto 9

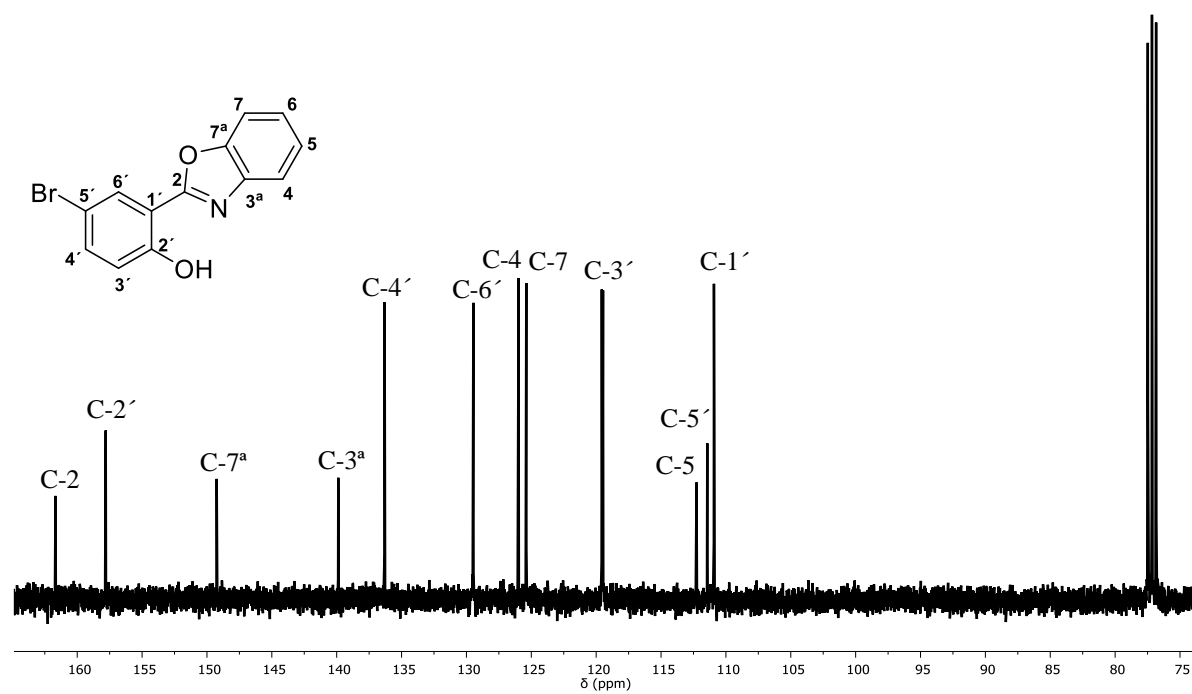


Figura CII-20. Espectro de NMR de ^{13}C en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto 10

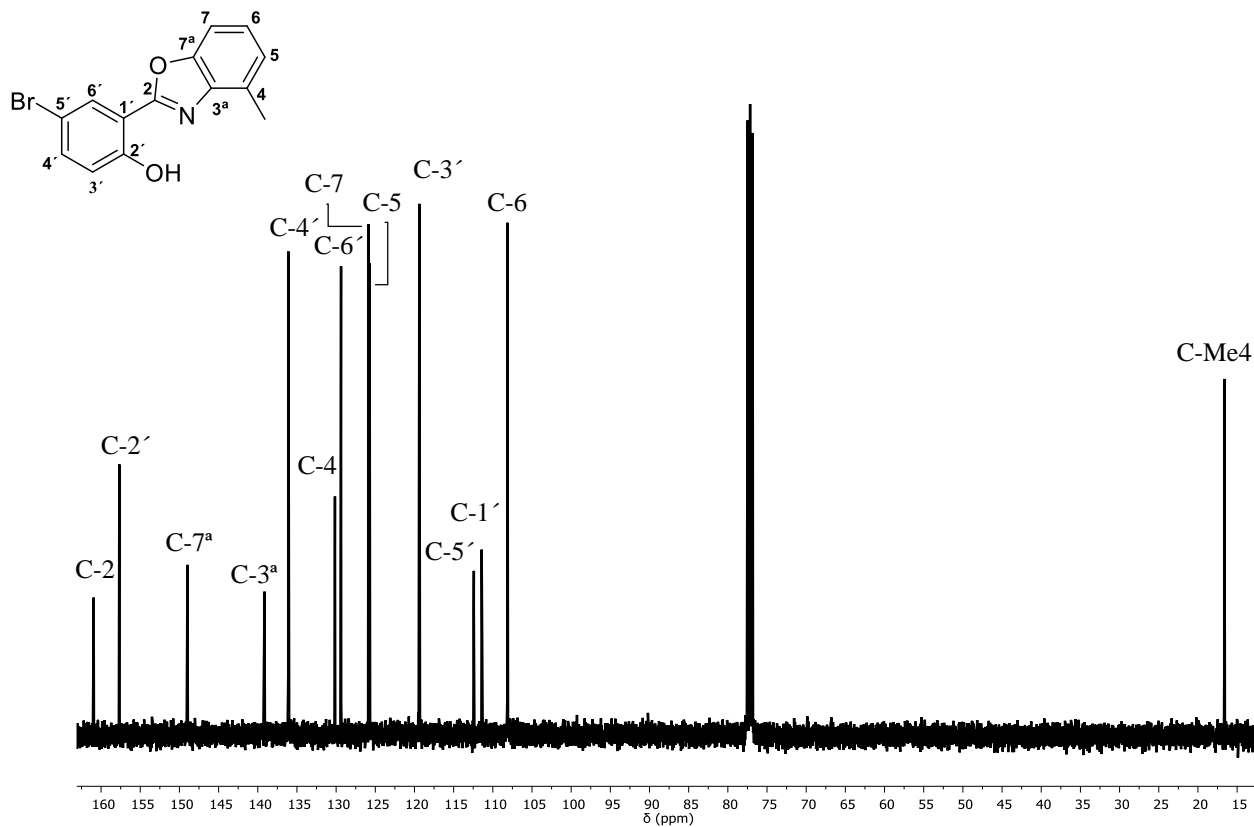


Figura CII-21. Espectro de NMR de ^{13}C en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto 11

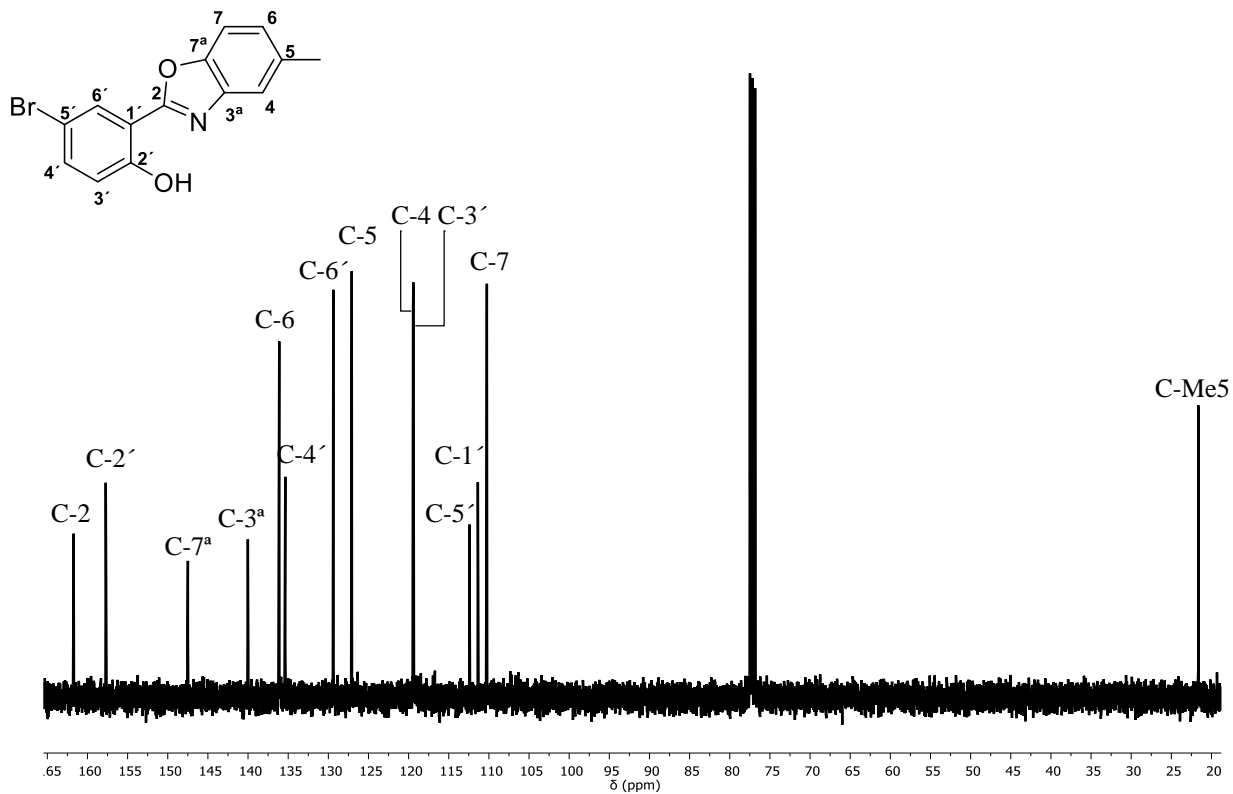


Figura CII-22. Espectro de NMR de ^{13}C en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto 12

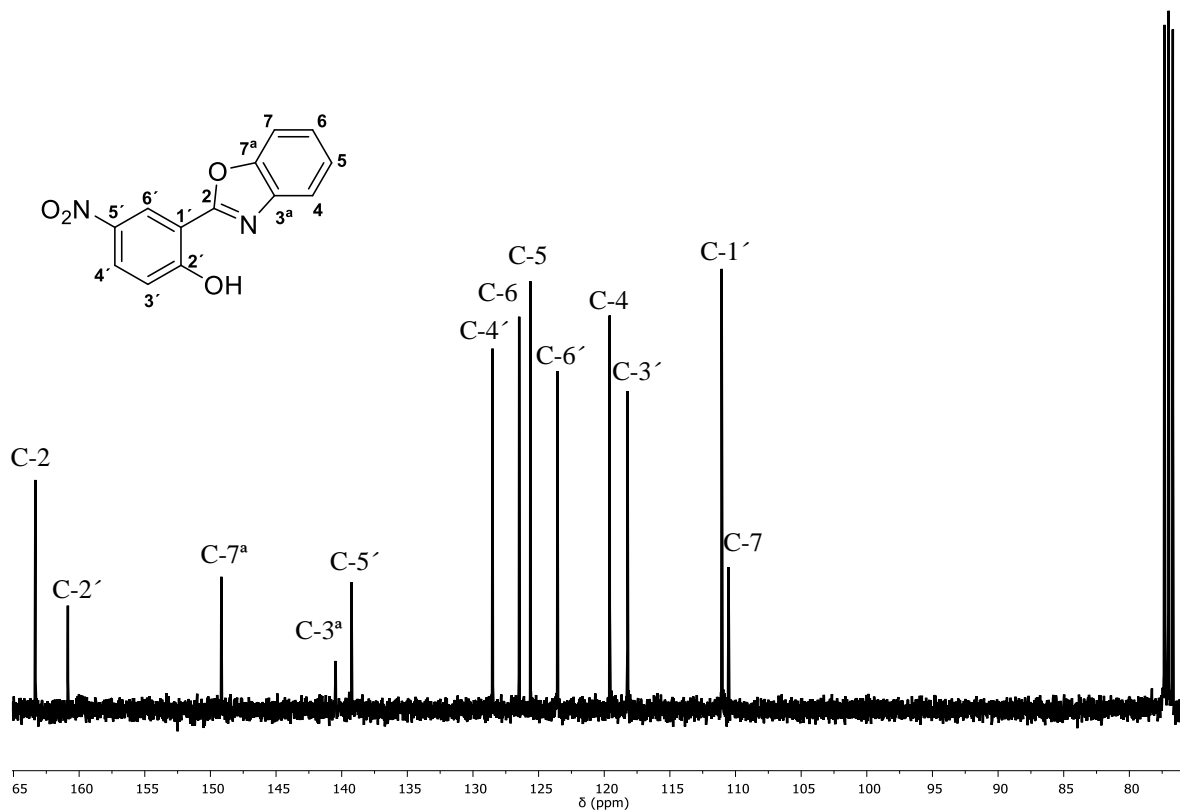


Figura CII-23. Espectro de NMR de ^{13}C en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto 13

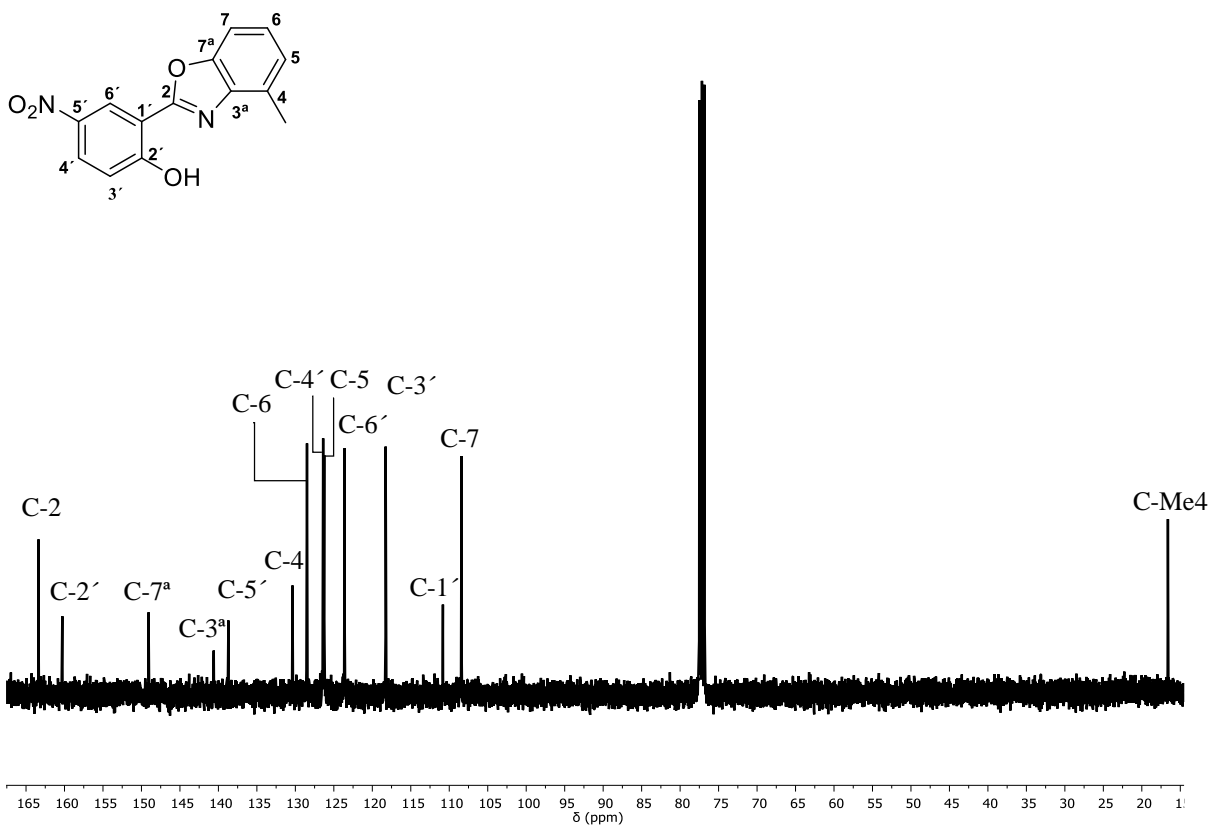


Figura CII-24. Espectro de NMR de ^{13}C en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto **14**

DII. Espectros de RMN de ^{13}C de los compuestos 16-24.

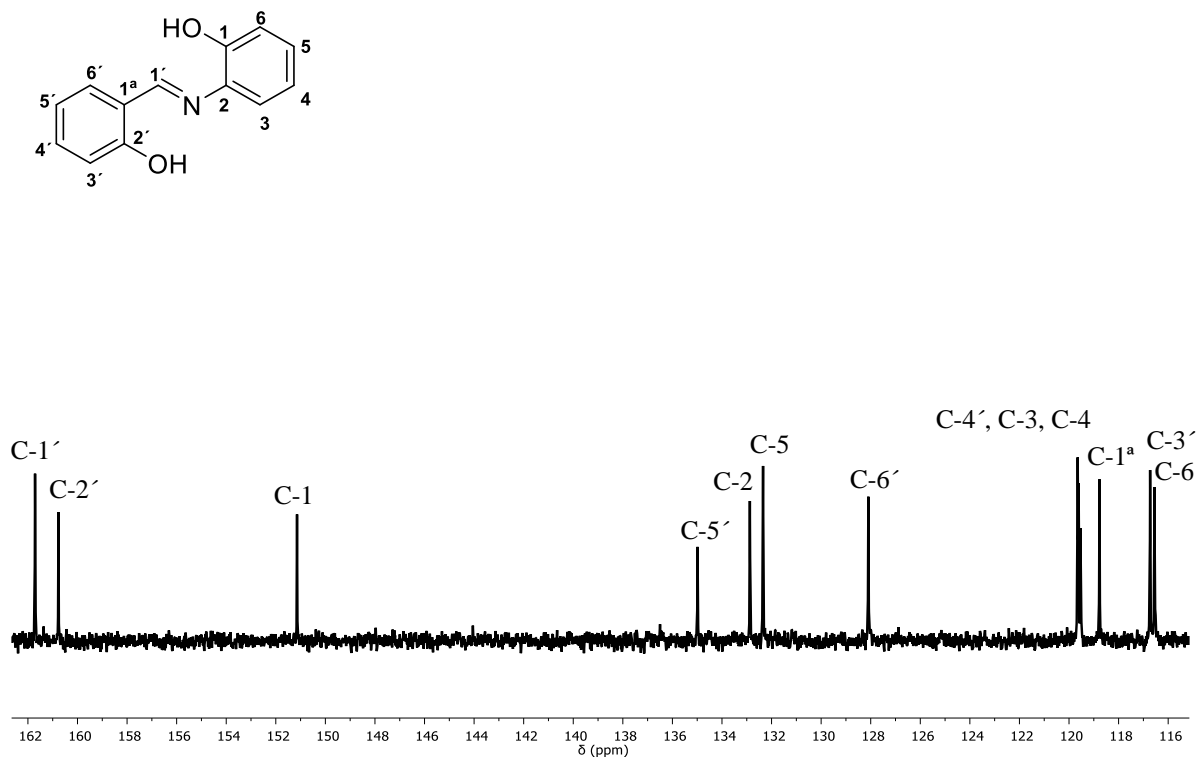


Figura DII-25. Espectro de NMR de ^{13}C en DMSO a 400 MHz del compuesto 16

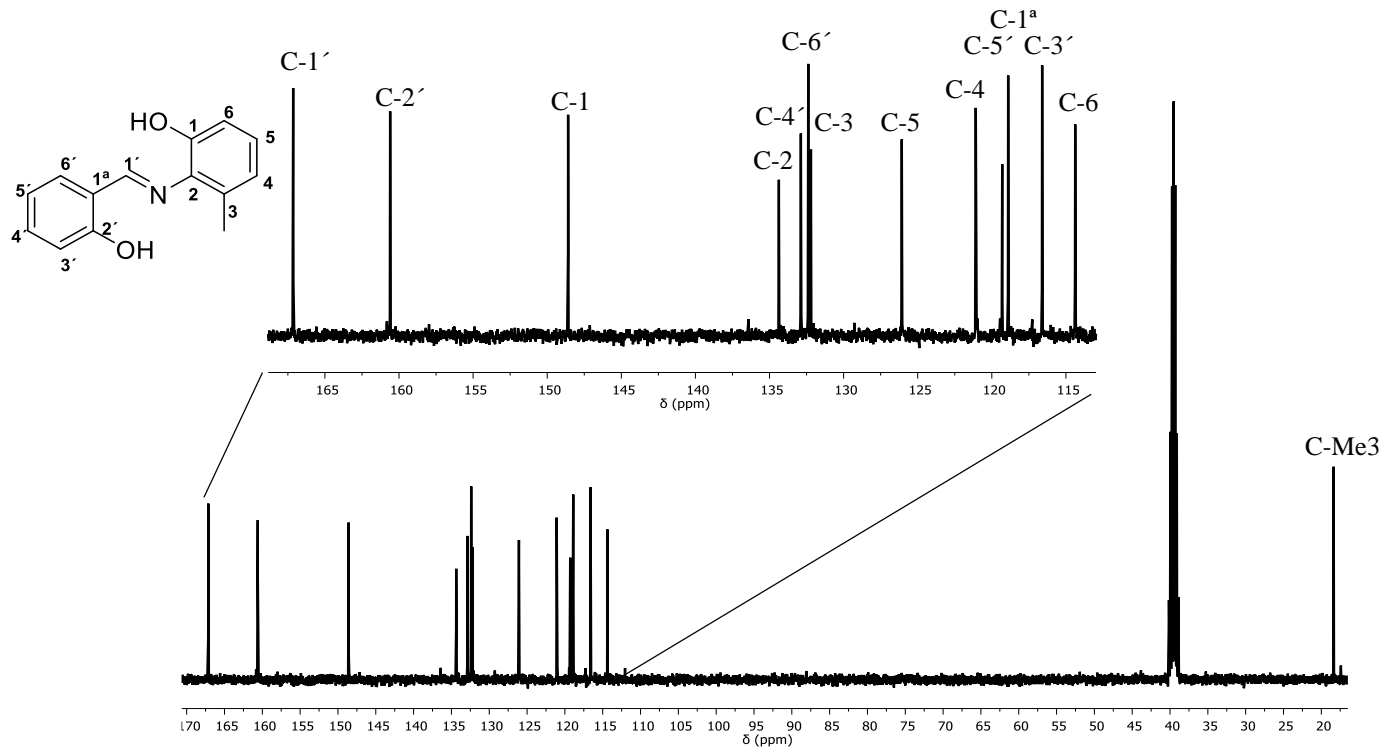


Figura DII-26. Espectro de NMR de ^{13}C en DMSO a 400 MHz del compuesto 17

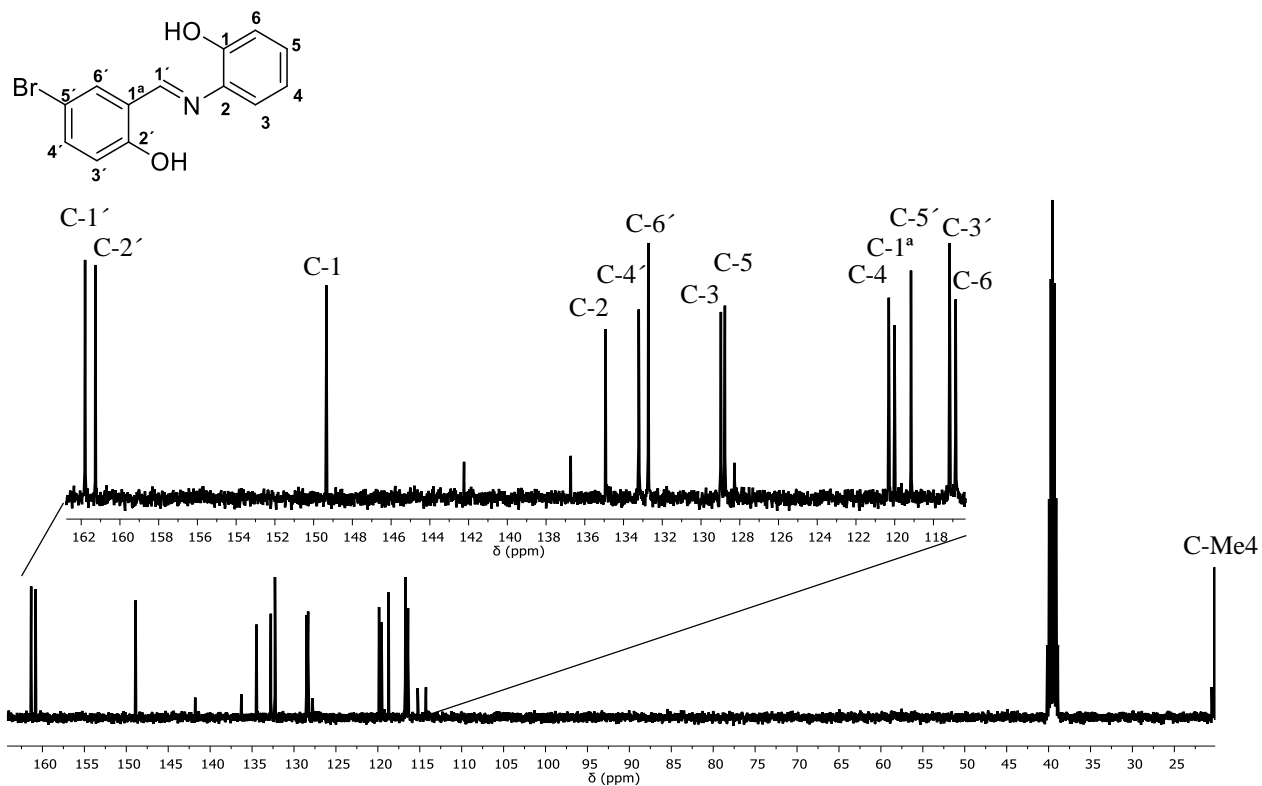


Figura DII-27. Espectro de NMR de ^{13}C en DMSO a 400 MHz del compuesto 18

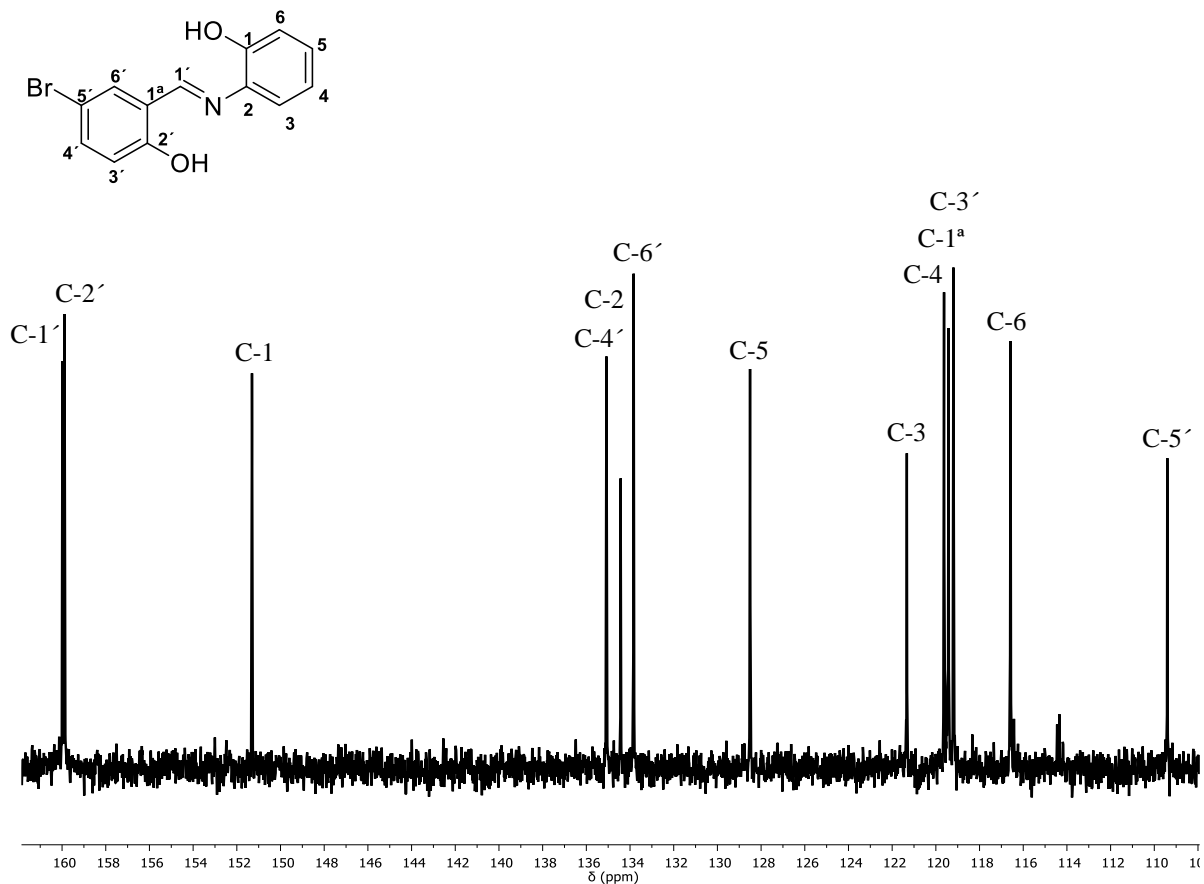


Figura DII-28. Espectro de NMR de ^{13}C en DMSO a 400 MHz del compuesto 19

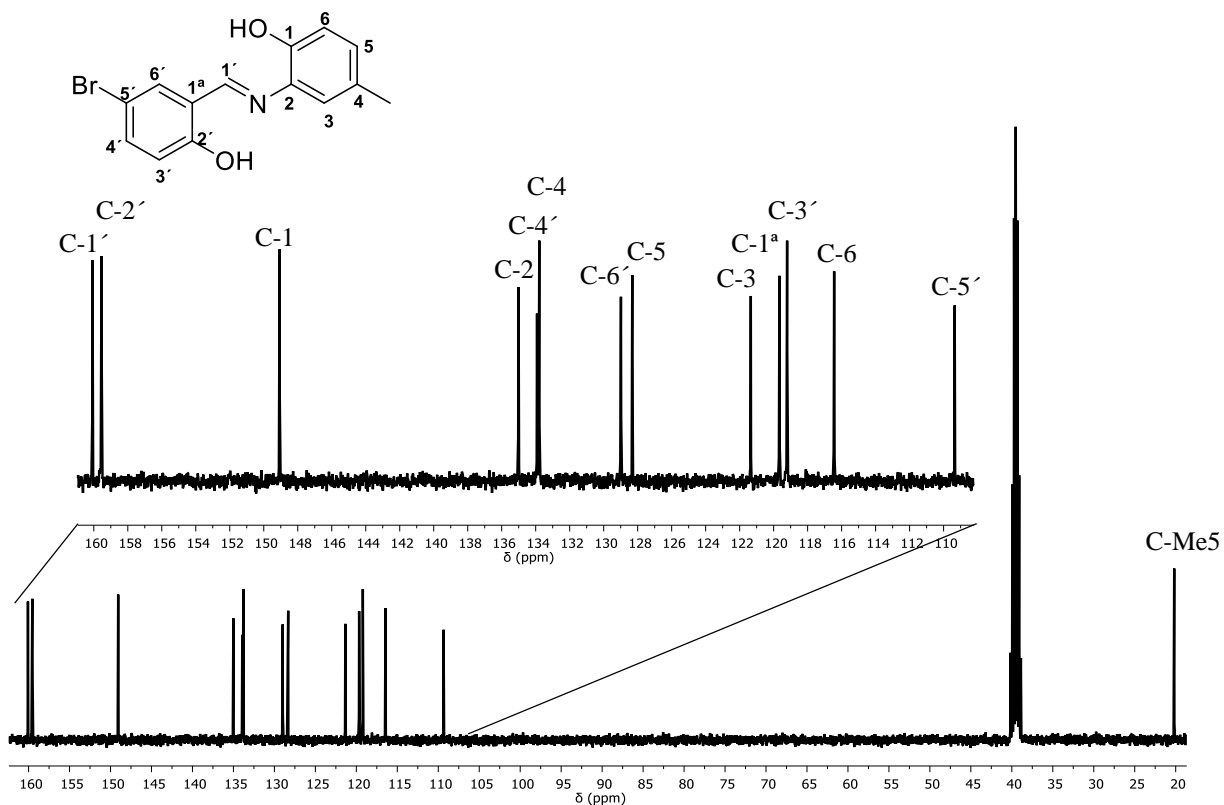


Figura DII-29. Espectro de NMR de ^{13}C en DMSO a 400 MHz del compuesto 21

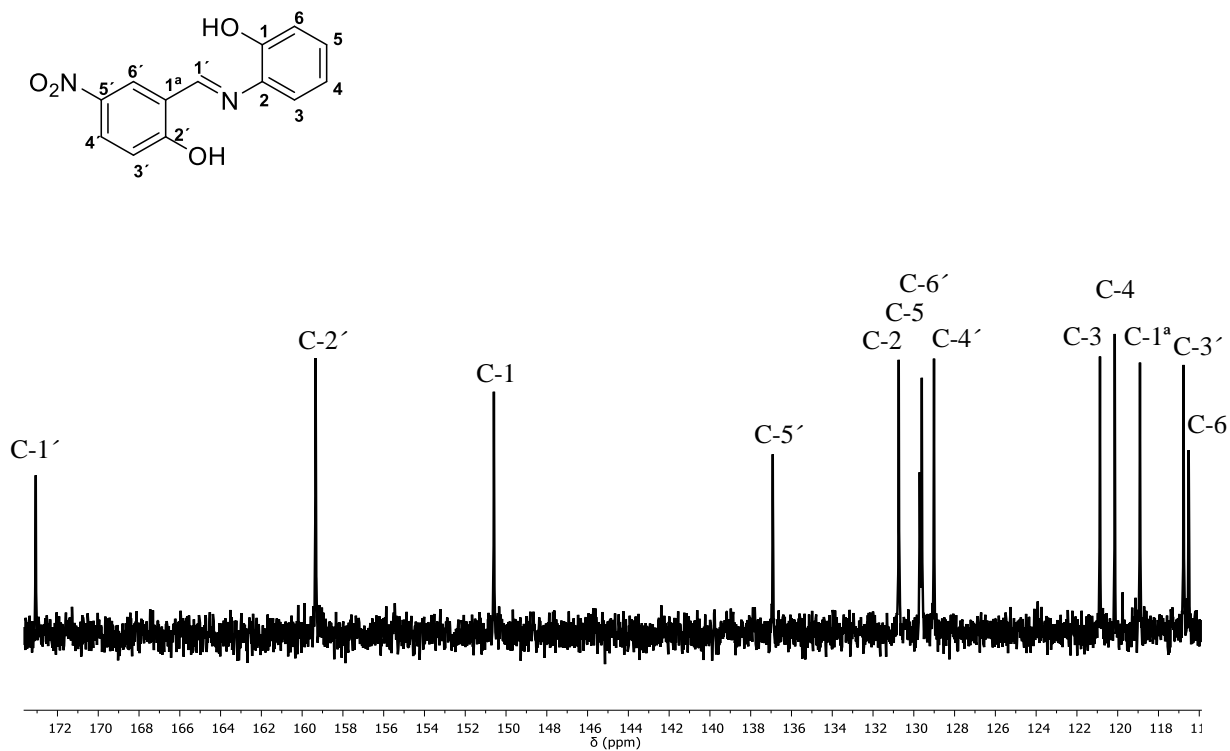


Figura DII-30. Espectro de NMR de ^{13}C en DMSO a 400 MHz del compuesto 22

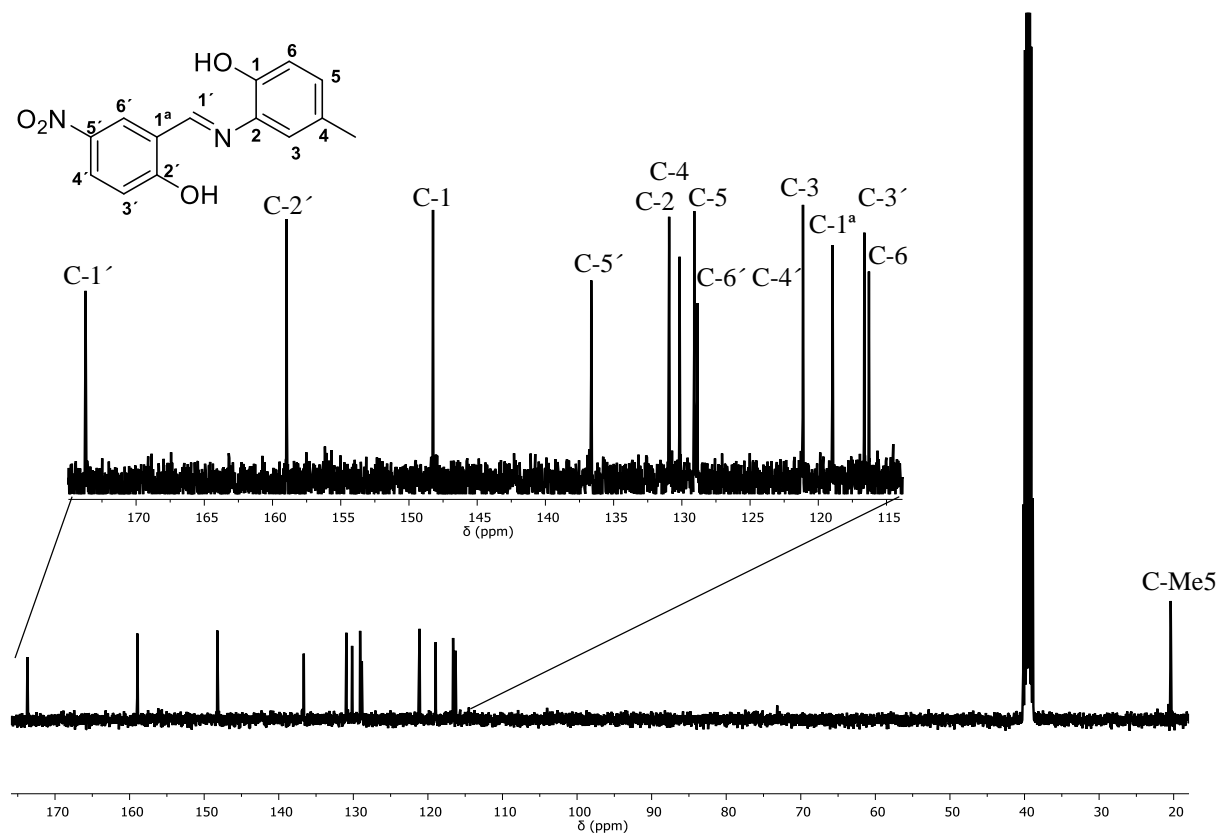


Figura DII-31. Espectro de NMR de ^{13}C en DMSO a 400 MHz del compuesto 22

EII. Espectros de FTIR-ATR de los 2-arilbenzoxazoles 7-15. Comparativo de la síntesis *one-pot* vs mecanoquímica

a) Espectros de FTIR-ATR de los 2-arilbenzoxazoles del 7-15 obtenidos por one-pot

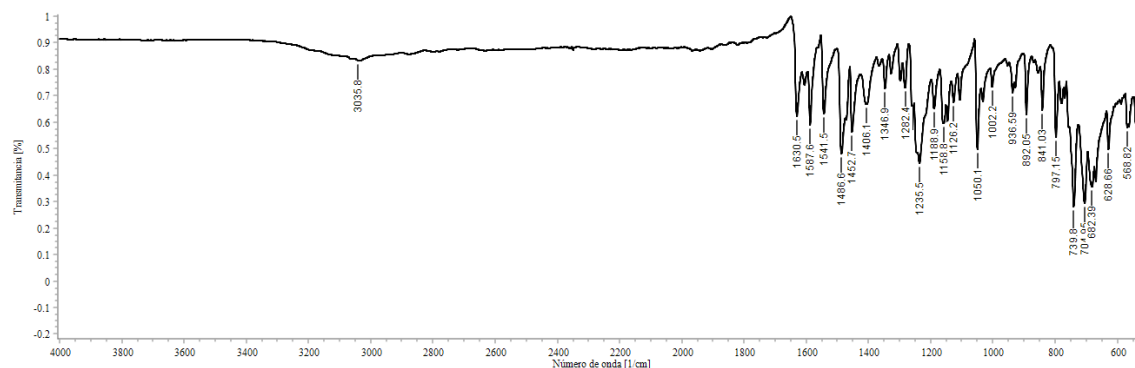


Figura EII-32. Espectro de FTIR-ATR del compuesto 7

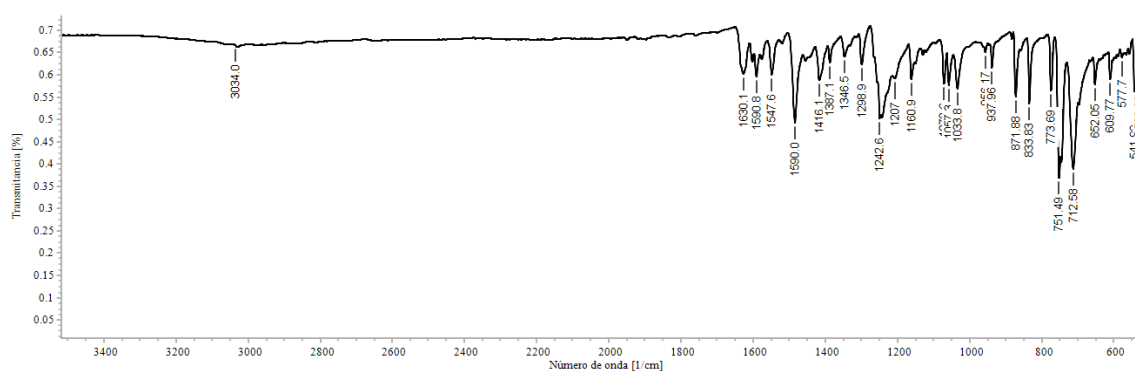


Figura EII-33. Espectro de FTIR-ATR del compuesto 8

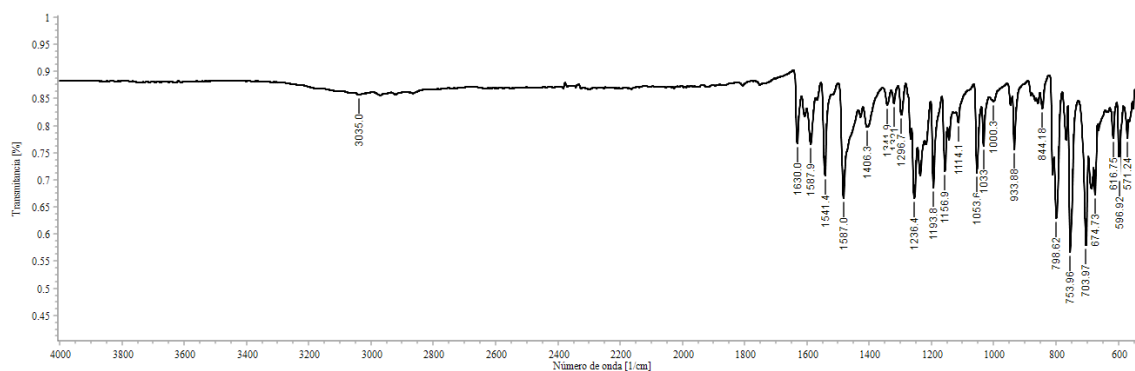


Figura EII-34. Espectro de FTIR-ATR del compuesto 9

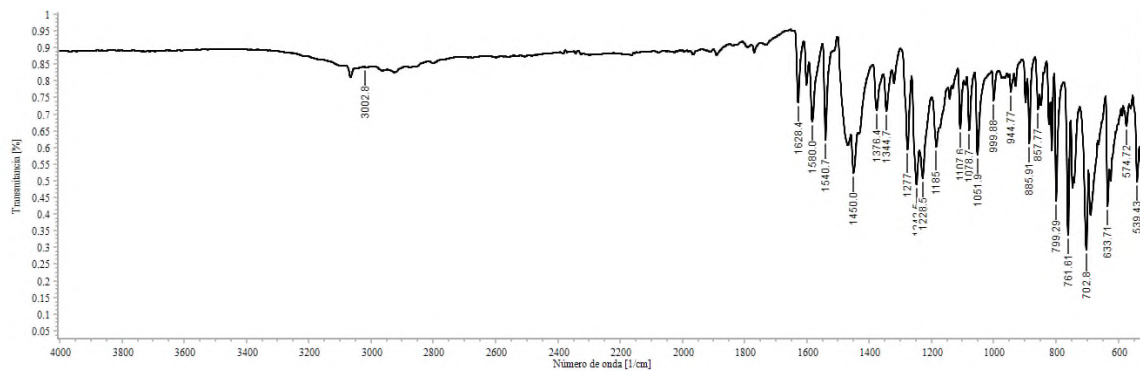


Figura EII-35. Espectro de FTIR-ATR del compuesto 10

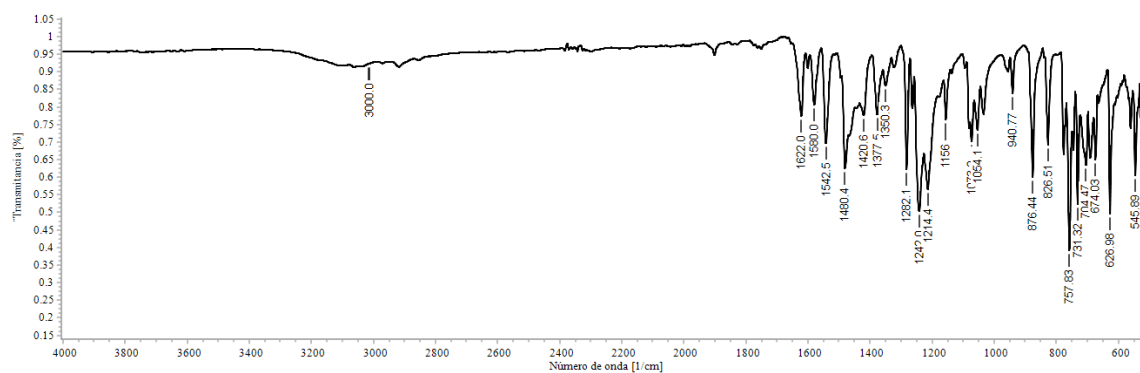


Figura EII-36. Espectro de FTIR-ATR del compuesto 11

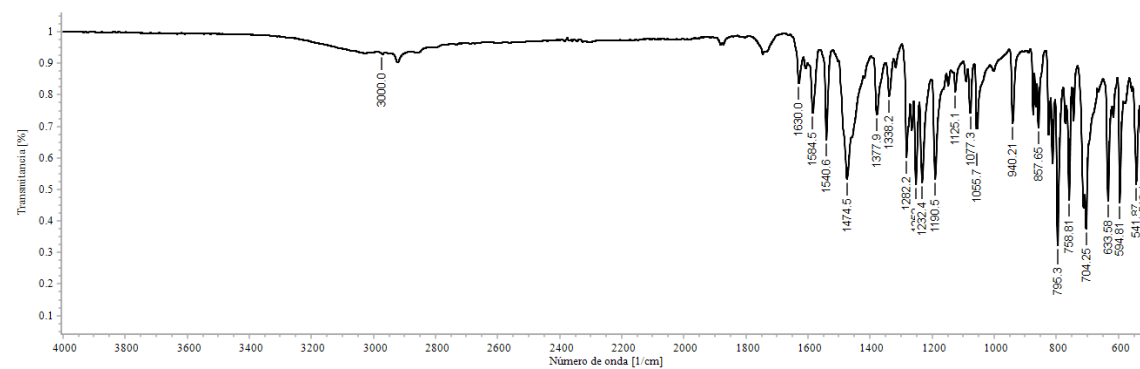


Figura EII-37. Espectro de FTIR-ATR del compuesto 12

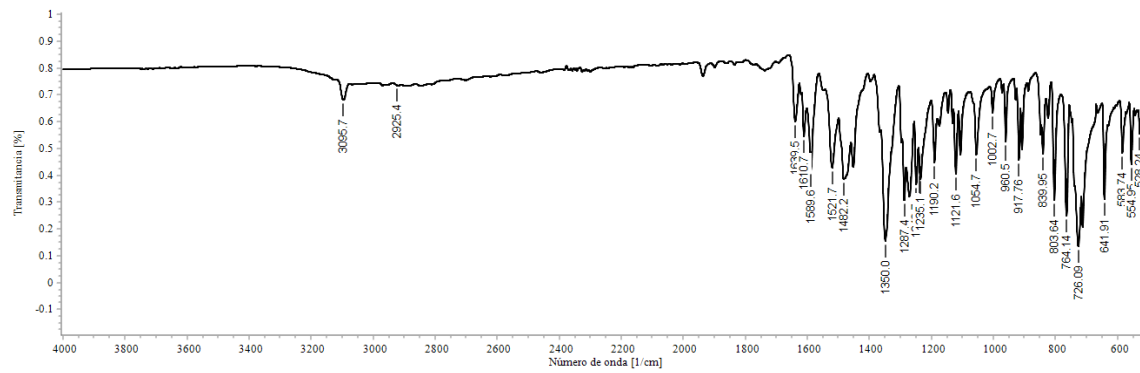


Figura EII-38. Espectro de FTIR-ATR del compuesto **13**

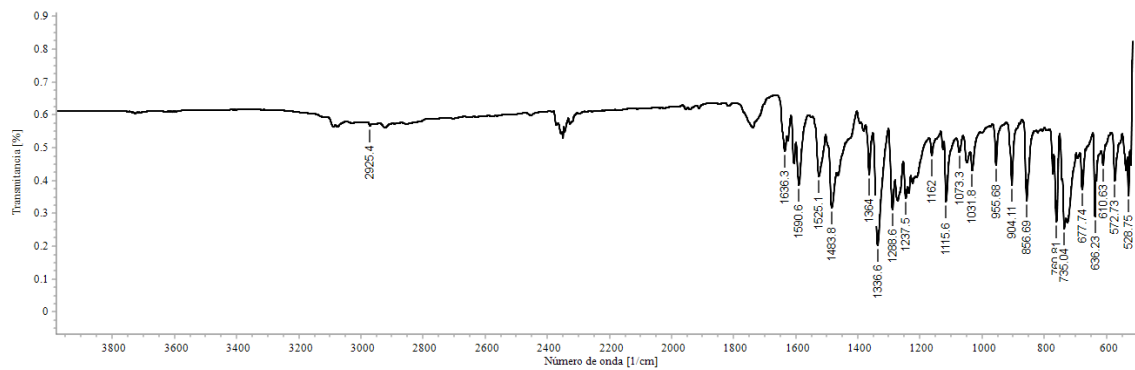


Figura EII-39. Espectro de FTIR-ATR del compuesto **14**

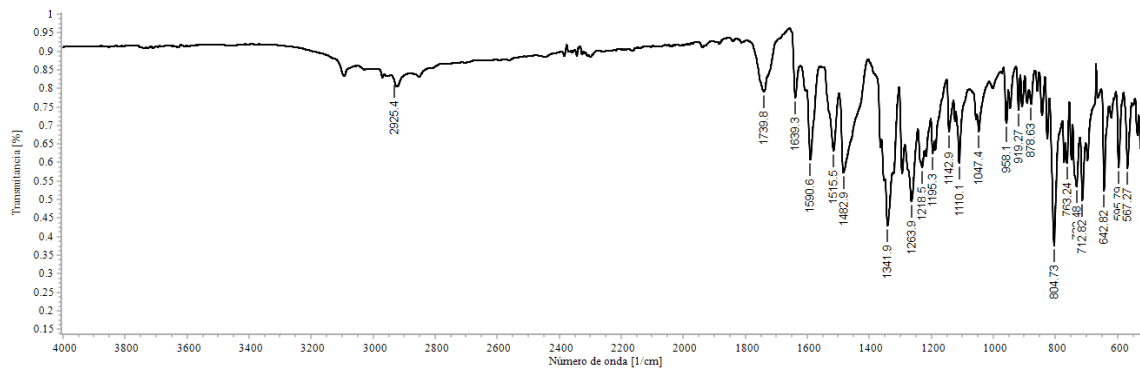


Figura EII-40. Espectro de FTIR-ATR del compuesto **15**

b) Comparación de espectros de FTIR-ATR, obtenidos por la metodología one-pot y mecanoquímica

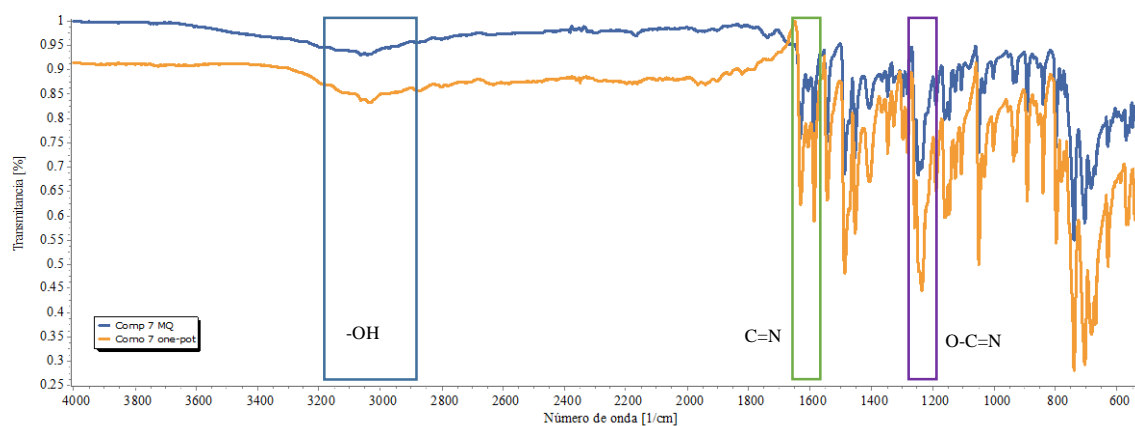


Figura EII-41. Comparación de los espectros del compuesto **7**, obtenido por la metodología one-pot y mecanoquímica

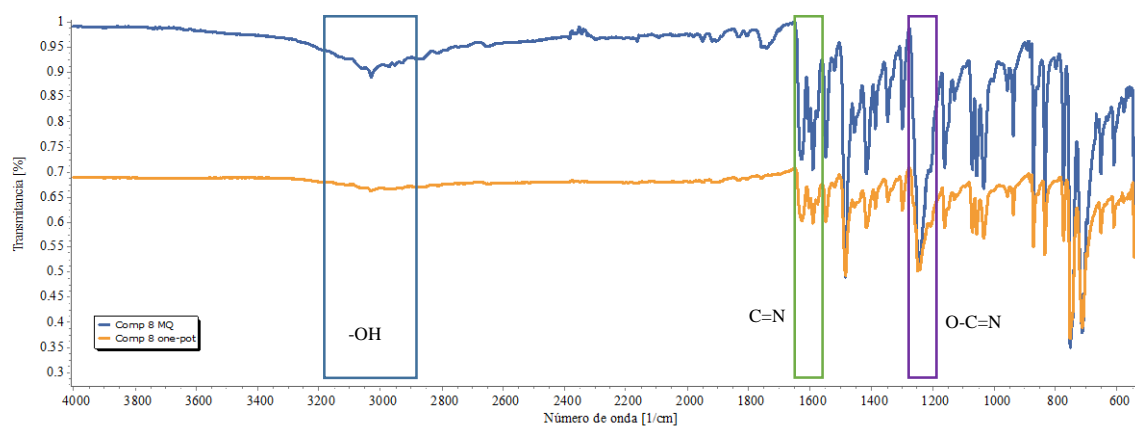


Figura EII-42. Comparación de los espectros del compuesto **8**, obtenido por la metodología one-pot y mecanoquímica

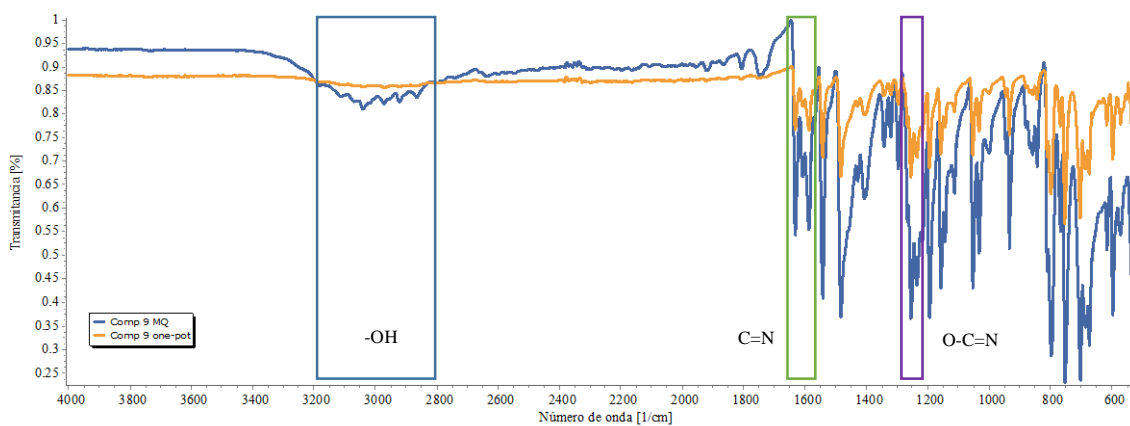


Figura EII-43. Comparación de los espectros del compuesto **9**, obtenido por la metodología one-pot y mecanoquímica

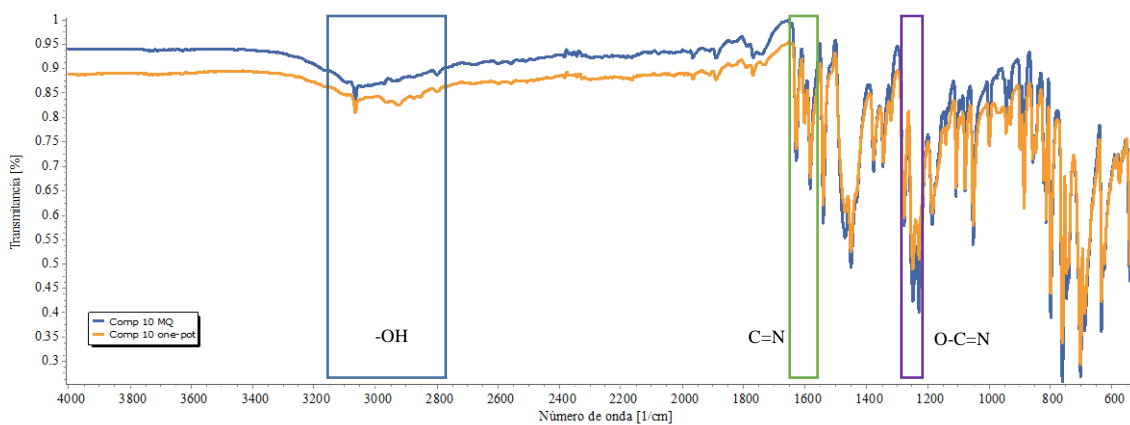


Figura EII-44. Comparación de los espectros del compuesto **10**, obtenido por la metodología one-pot y mecanoquímica

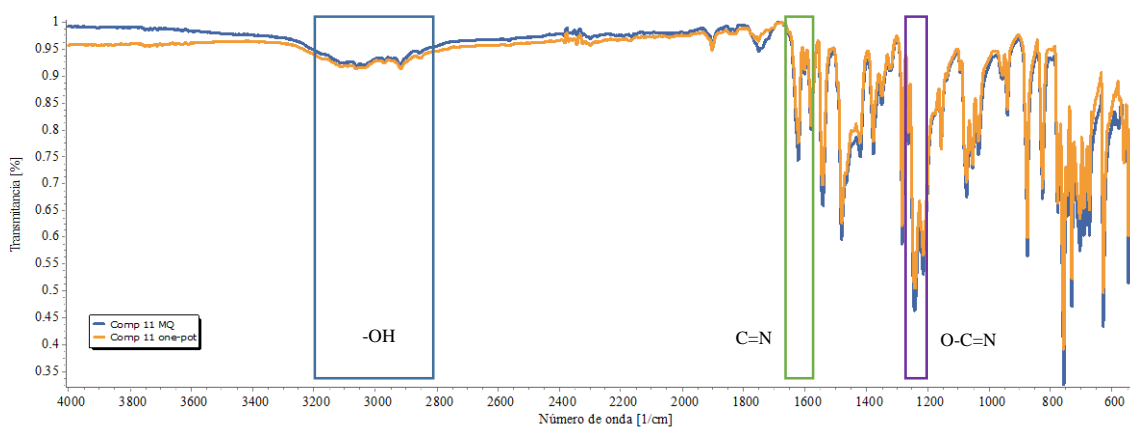


Figura EII-45. Comparación de los espectros del compuesto **11**, obtenido por la metodología one-pot y mecanoquímica

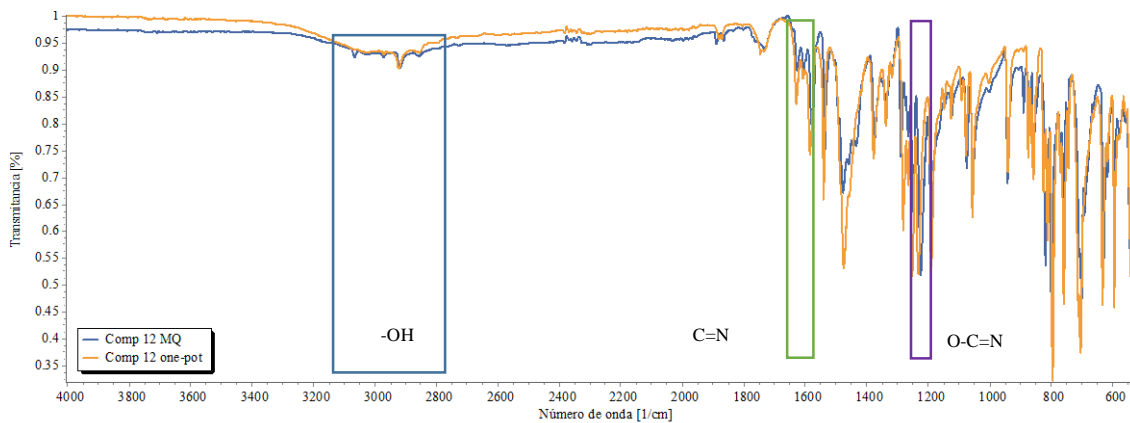


Figura EII-46. Comparación de los espectros del compuesto **12**, obtenido por la metodología one-pot y mecanoquímica

FII. Espectros de FTIR-ATR de las iminas 16-24 y reactivos

Espectros de FTIR-ATR, de la iminas obtenidas por mecanoquímica

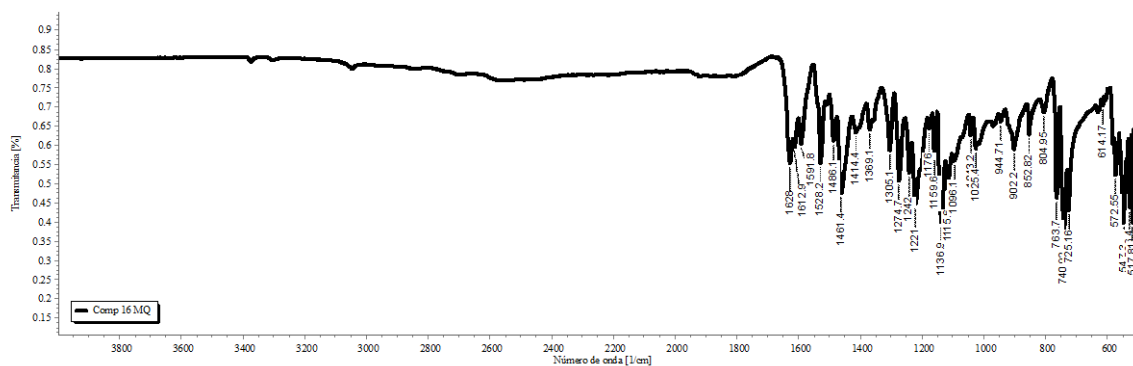


Figura FII-47. Espectro de FTIR-ATR del compuesto **16**

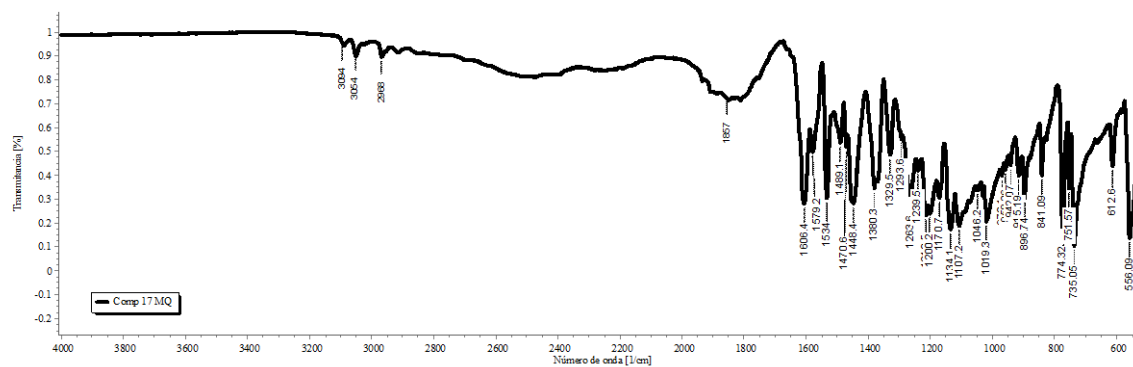


Figura FII-48. Espectro de FTIR-ATR del compuesto **17**

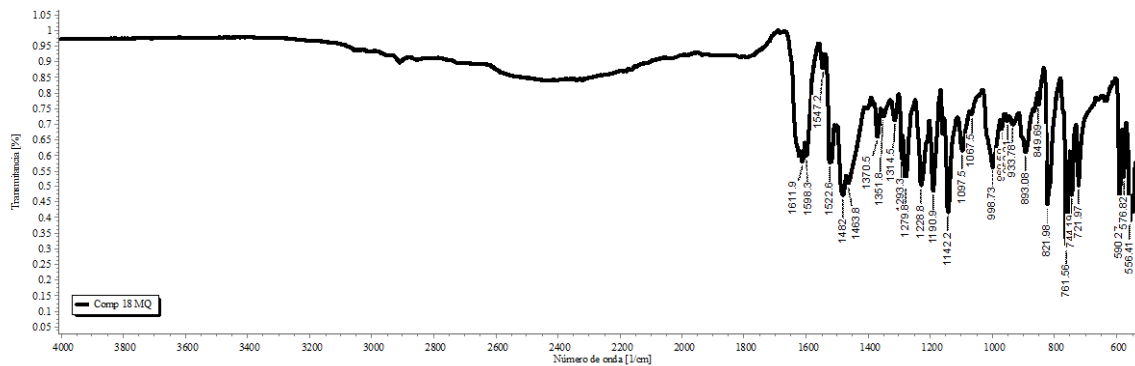


Figura FII-49. Espectro de FTIR-ATR del compuesto 18

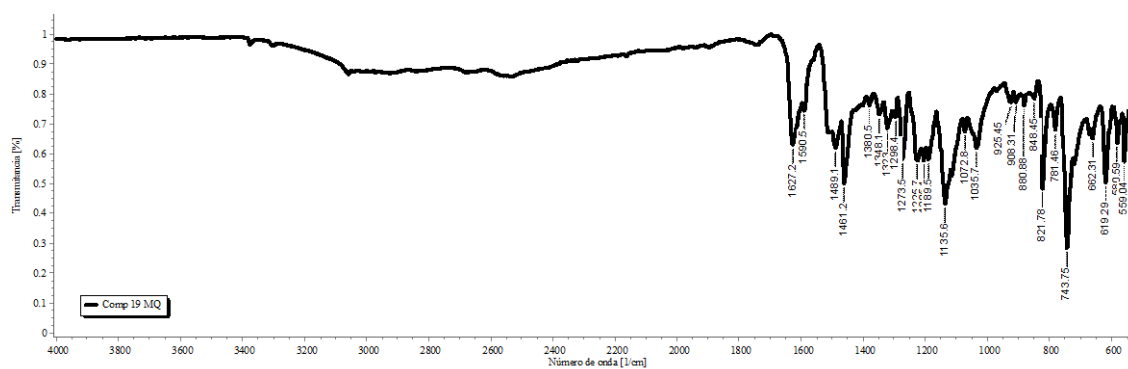


Figura FII-50. Espectro de FTIR-ATR del compuesto 19

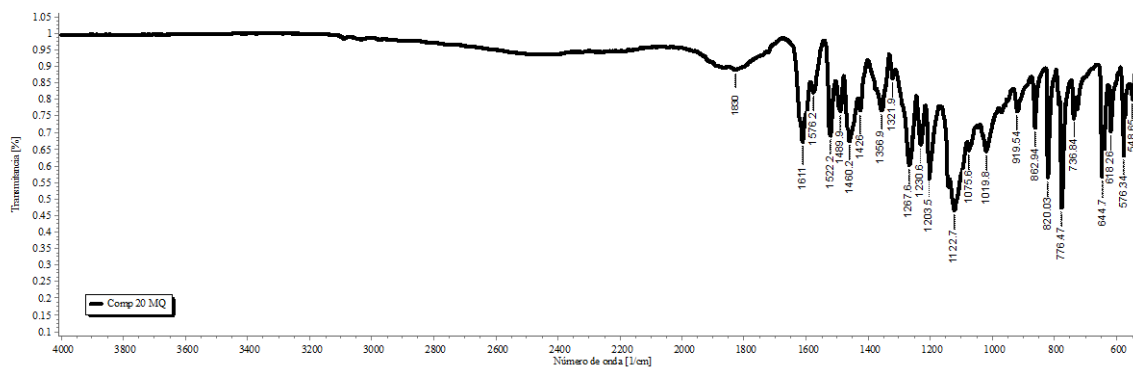


Figura FII-51. Espectro de FTIR-ATR del compuesto 20

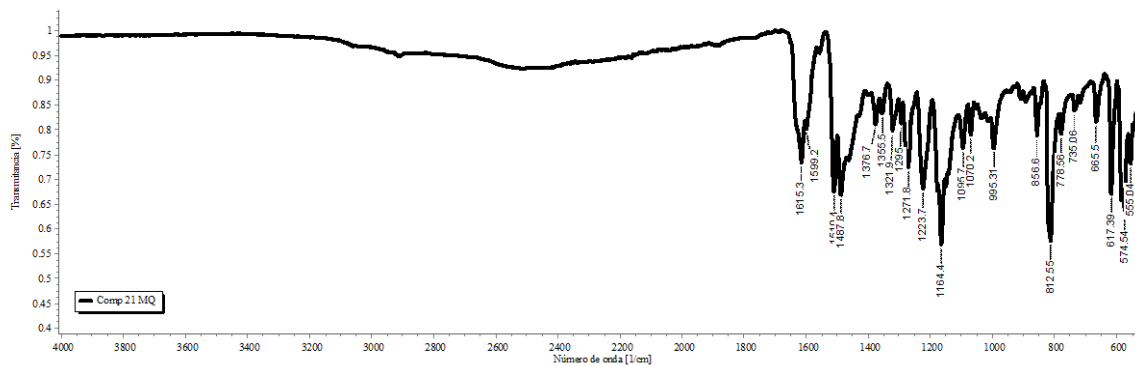


Figura FII-52. Espectro de FTIR-ATR del compuesto 21

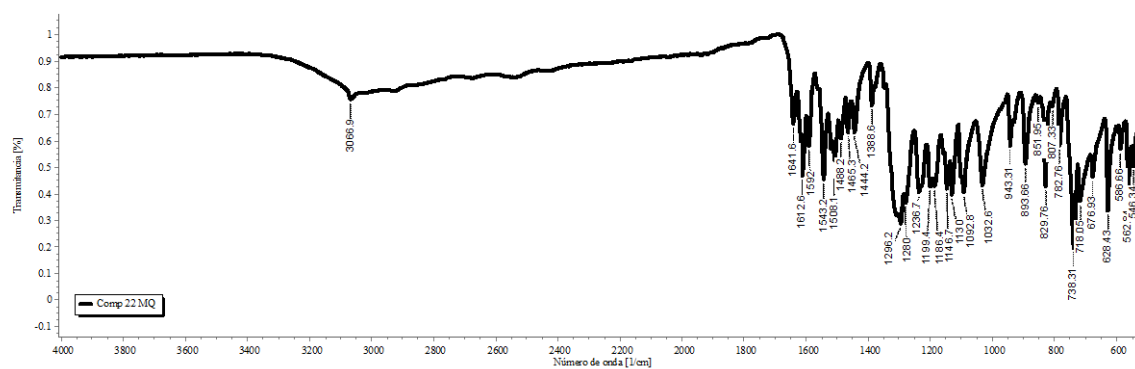


Figura FII-53. Espectro de FTIR-ATR del compuesto 22

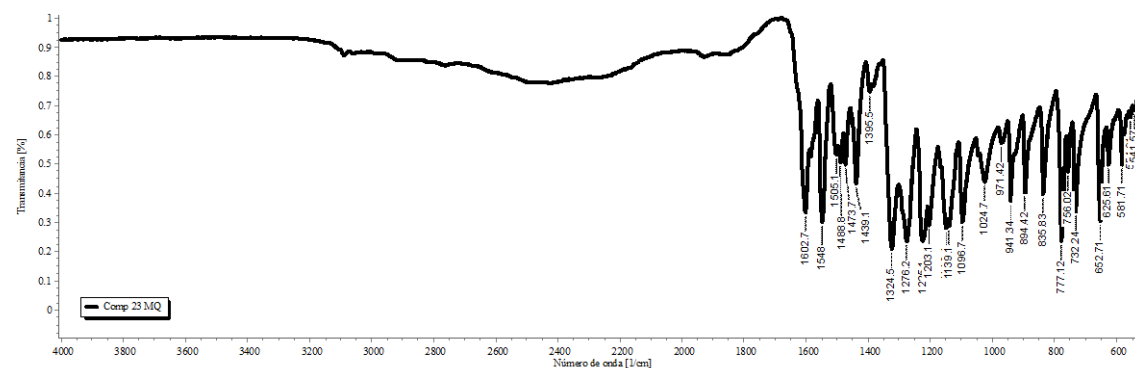


Figura FII-54. Espectro de FTIR-ATR del compuesto 23

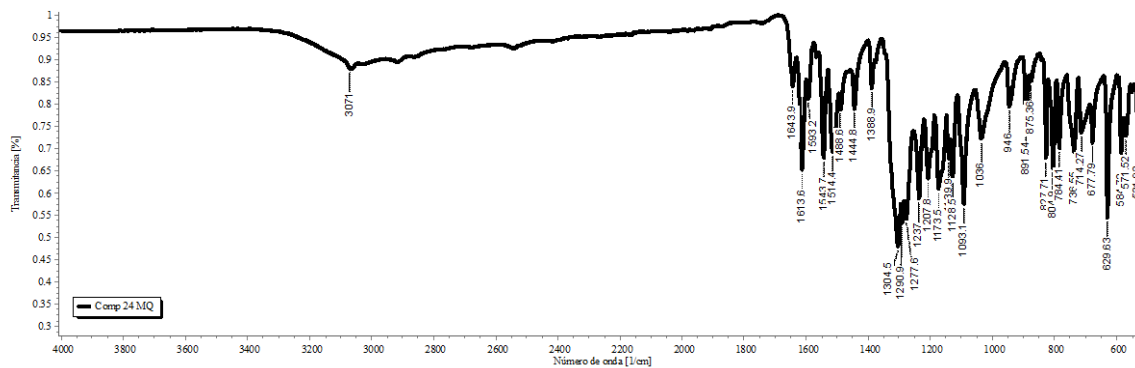


Figura FII-55. Espectro de FTIR-ATR del compuesto 24

d) Espectros de FTIR-ATR, de los *orto*-aminofenoles y salicilaldehído

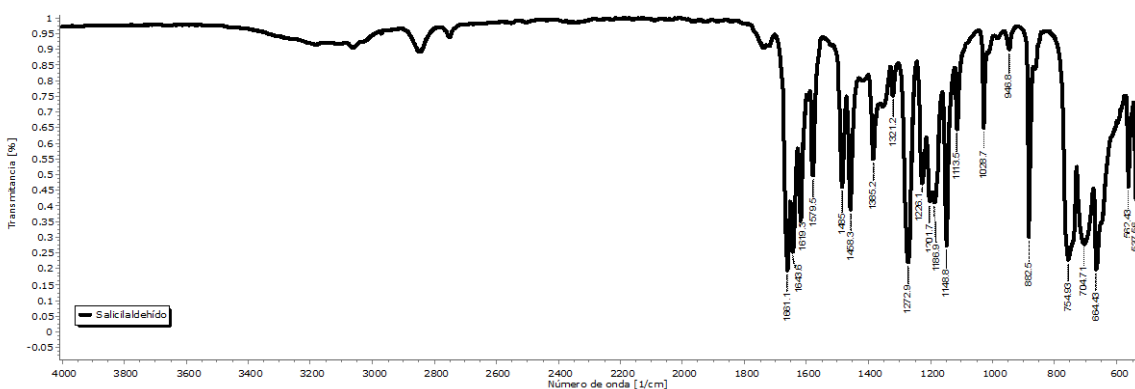


Figura FII-56. Espectro de FTIR-ATR del 2-salicilaldehído

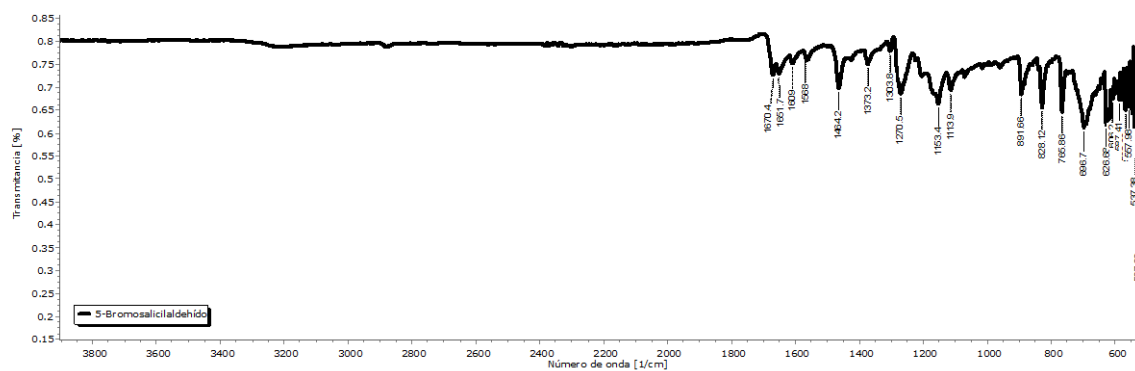


Figura FII-57. Espectro de FTIR-ATR del 5-bromosalicilaldehído

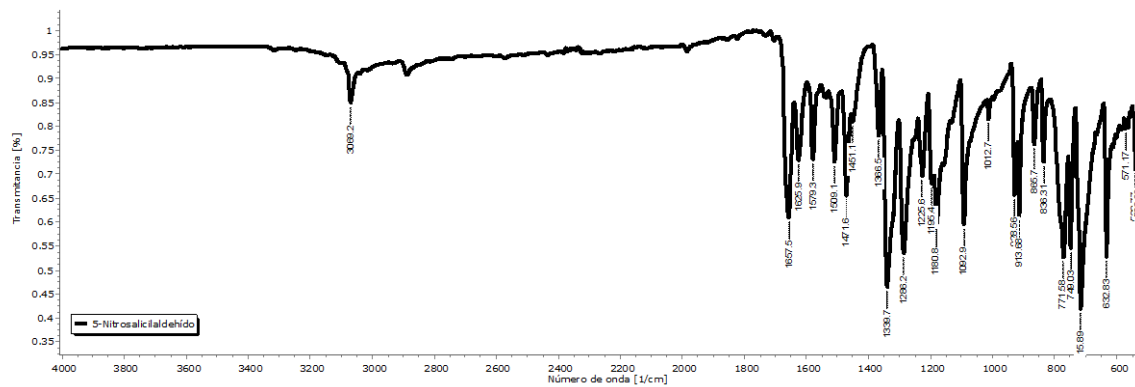


Figura FII-58. Espectro de FTIR-ATR del 5-nitrosalicilaldehído

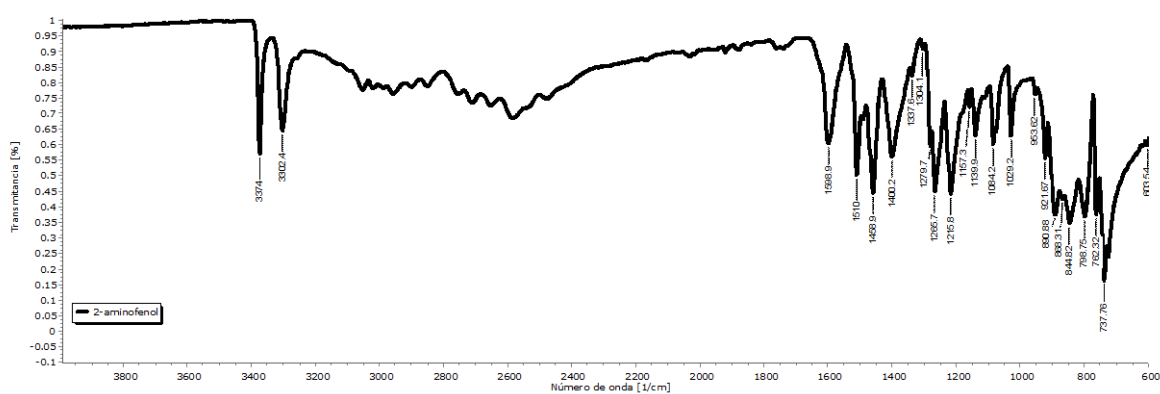


Figura FII-59. Espectro de FTIR-ATR del 2-aminofenol

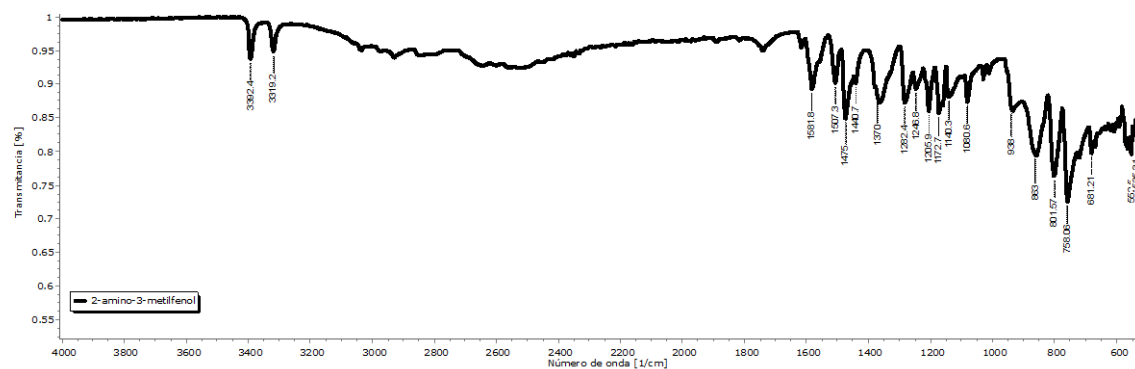


Figura FII-60. Espectro de FTIR-ATR del 2-amino-3-metilfenol

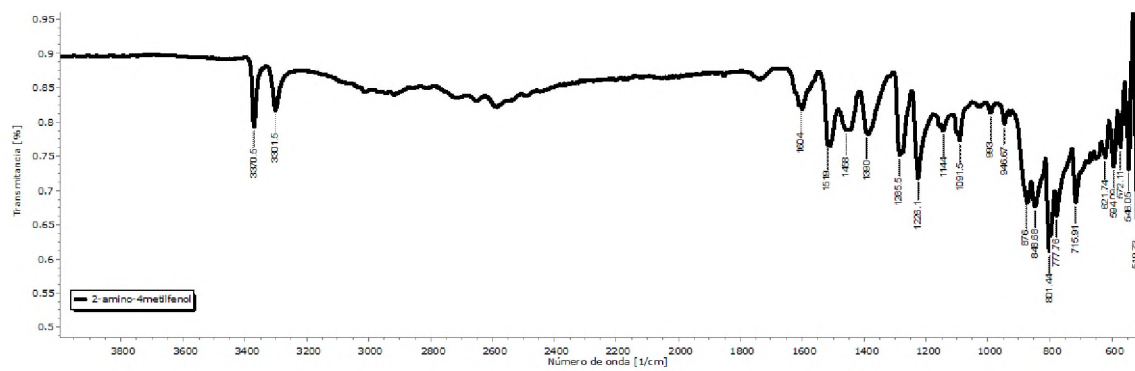


Figura FII-61. Espectro de FTIR-ATR del 2-amino-4-metilfenol

GII. Constancias de los congresos



UNIVERSIDAD DEL PAPALOPAN
Campus Tuxtepec

otorga la presente

Constancia

A los autores:

Lucío Peña Zaráte; Nelda X. Martínez Galero; Susana Rojas Lima.

Por su valiosa participación con en el trabajo:

Mecanosíntesis de benzoxazoles funcionalizados en C₂, C₄ y C₅ con potencial aplicación en el desarrollo de diodos orgánicos emisores de luz.

Presentado en el

2° Encuentro de estudiantes de Licenciatura y Posgrado de la UNPA

Los días 22 y 29 de Junio de 2018 en el Auditorio de la UNPA Tuxtepec



M. C. Héctor López Arjona
VICE-RECTORÍA
ACADÉMICA
Universidad del Papaloapan

Alma Xochijl Avila Alejandre
Coordinador del Seminario
Estudiantil

Oscar A. Ramírez Marroquín
Coordinador del Seminario
Estudiantil

Figura GII-62. 2° Encuentro de estudiantes de Licenciatura y Posgrado de la UNPA



La Sociedad Mexicana de Resonancia Magnética Nuclear
y el Centro de Investigaciones Químicas de la
Universidad Autónoma del Estado de Morelos
otorgan la presente

CONSTANCIA

a

**Lucio Peña Zarate, Nelda Xanath Martínez
Galero, Susana Rojas Lima, Erick Adrián Juárez
Arellano**

Por la presentación del trabajo titulado “**Mecanosíntesis de benzoxazoles como materiales en el desarrollo de diodos orgánicos emisores de luz**” en la modalidad cartel en el marco de la 5ª Reunión de Resonancia Magnética Nuclear Experimental, Escuela Internacional de RMN del 4-6 de Septiembre 2019.



Dra. Ma. Yolanda Rios Gómez
Directora del CIQ

Dra. Julia Cassani Hernández
Presidenta de la SOMERMN



Figura GII-63. 5ª Reunión de Resonancia Magnética Nuclear, Experimental, Escuela Internacional de RMN



La Sociedad Mexicana de Resonancia Magnética Nuclear
y el Centro de Investigaciones Químicas de la
Universidad Autónoma del Estado de Morelos
otorgan la presente

CONSTANCIA a

**Lucio Peña Zarate, Nelda Xanath Martínez
Galero, Susana Rojas Lima, Erick Adrián Juárez
Arellano**

Por la presentación del trabajo titulado “**Mecanosíntesis de iminas para la construcción de COFs cristalinos**” en la modalidad cartel en el marco de la 5ª Reunión de Resonancia Magnética Nuclear Experimental, Escuela Internacional de RMN del 4-6 de Septiembre 2019.



Dra. Ma. Yolanda Rios Gómez
Directora del CIQ

Dra. Julia Cassani Hernández
Presidenta de la SOMERMN



Figura GII-64. 5ª Reunión de Resonancia Magnética Nuclear, Experimental, Escuela Internacional de RMN



Santo Domingo Tehuantepec, Oaxaca, Mex., a 17 de septiembre de 2019
CIER2019/001/19

NELDA XANATH MARTÍNEZ-GALERO
P R E S E N T E

Hago de su conocimiento que el trabajo correspondiente a la clave SOL-24-P titulado:

“DESARROLLO DE DIODOS ORGÁNICOS EMISORES DE LUZ”

De los autores:

Nelda Xanath Martínez-Galero, Lucio Peña-Zarate, Susana Rojas-Lima, Erick Adrián Juárez-Arellano

Ha sido **aceptado** para su presentación en la **Sesión Poster** del día miércoles 13 de noviembre de 2019, de las 12:25 a las 13:25 horas, en el marco del **3ER CONGRESO INTERNACIONAL EN ENERGÍAS RENOVABLES 2019**. Sin más por el momento, quedo de usted para cualquier aclaración.



ATENTAMENTE

Dr. Víctor Iván Moreno Oliva
Jefe de la División de Estudios de Posgrado



Dr. Edwin Román Hernández
Director del Instituto de Estudios de la Energía

Ciudad Universitaria, Tehuantepec, Oax.
(971) 5224050 Ext. 120 y 121



Figura GII-65. 3^{er} Congreso Internacional en Energías Renovables 2019