



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS DE 1,2,4-OXADIAZOLES UTILIZANDO COMO FUENTE ENERGÉTICA
RADIACIÓN INFRARROJA**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. EDUARDO DANIEL CASTILLO MARTÍN DEL CAMPO

DR. ENRIQUE RAMÓN ANGELES ANGUIANO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO

ABRIL 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS DE 1,2,4-OXADIAZOLES UTILIZANDO COMO FUENTE ENERGÉTICA
RADIACIÓN INFRARROJA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. EDUARDO DANIEL CASTILLO MARTÍN DEL CAMPO

DR. ENRIQUE RAMÓN ANGELES ANGUIANO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN



Cuautitlán Izcalli, 2017

Jurado asignado

Presidente	Dra. Elvira Santos Santos	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Roberto Martínez	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Francisco Delgado Reyes	ENCB, IPN
Vocal	Dr. José Luis Arias Téllez	FES – Cuautitlán, UNAM
Secretario	Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha	Facultad de Química, UNAM

Asesor del Tema: Dr. Enrique Ramón Angeles Anguiano

Sustentante: Q. Eduardo Daniel Castillo Martín del Campo

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Química Medicinal y Teórica, de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, bajo la tutela del Dr. Enrique Angeles. Se agradece el apoyo de todas las instituciones involucradas, en especial a la Universidad Nacional Autónoma de México y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca asignada (No. 620153). De igual manera expreso mi estima hacia los colegas y camaradas que me acompañaron en este periodo.

“Por mi raza hablará el espíritu”

A mis padres, gracias por todo
y a mi hermano, compañero de mil batallas

* * *

Expreso mi gratitud al Dr. Alberto Rojas, de la UAM-Iztapalapa, por la obtención de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C ; también al Dr. César Flores, de la FES-Iztacala, por proporcionar los espectros de masas; al Dr. Marco Leyva, del CINVESTAV, por su apoyo en los estudios de difracción de Rayos-X.

Les agradezco a los miembros del jurado, a la Dra. y a los Dres. Elvira Santos, Roberto Martínez, Francisco Delgado, José Arias y Alfonso Lira, por aceptar revisar este trabajo, así como por sus valiosas aportaciones al mismo.

A los Maestros en Ciencias, Víctor Castillo y Víctor Vázquez, les agradezco su amistad y asesoría en la parte computacional.

A mis compañeros del LQM les deseo éxito en sus proyectos y en sus planes de vida; Raúl Briones, Pablo Martínez, Argel Muñoz, Nayeli Ramírez y Juan Santos.

A mis amistades Xochiquetzal Jiménez, Michel Linares, Diego Martínez, Carmen Medina y Gabriela Torres: gracias.

A los proyectos: PAPIIT IT200817, Cátedra PIAPI1607 y PAPIIT IT202015

Al Dr. Enrique Angeles le expreso mi gratitud por su apoyo, confianza y tiempo.

Contenido

1. Introducción	1
2. Antecedentes	1
2.1 Oxadiazoles.....	1
2.1.1 Generalidades de los 1,2,4-oxadiazoles.....	2
2.2 Radiación Infrarroja.....	3
2.2.1 Infrarrojo.....	3
2.2.2 Usos del Infrarrojo en la Síntesis orgánica.....	3
2.3 Receptor X farnesoide.....	4
3. Hipótesis	5
4. Objetivo	5
3.1 Objetivo general.....	5
3.2 Objetivos particulares.....	5
5. Resultados y discusión	5
5.1 Parte Química.....	5
5.1.1 Evaluación de la Radiación Infrarroja.....	5
5.1.2 Síntesis de 1,2,4-oxadiazoles.....	7
5.1.3 Análisis espectroscópico.....	9
5.2 Parte Computacional.....	12
6. Conclusiones	13
7. Parte experimental	13
8. Referencias	19

“La science, mon garçon, est faite d’erreurs, mais d’erreurs qu’il est bon de commettre, car elles mènent peu à peu à la vérité.”
Jules Verne

“It is not in the nature of things for any one man to make a sudden violent discovery; science goes step by step, and every man depends on the work of his predecessors.”
Ernest Rutherford

1. Introducción

El presente trabajo estuvo encaminado a la síntesis de nuevos 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazoles utilizando la radiación infrarroja como fuente energética. En las últimas décadas los oxadiazoles han sido moléculas de gran interés en el área de la Química Medicinal y los 1,2,4-oxadiazoles, en particular, han destacado por su diversidad como compuestos de interés biológico.

Las limitaciones en los procesos más habituales de obtención de los 1,2,4-oxadiazoles inducen el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis que adopten enfoques actuales, como es el caso de la Química Verde. De esta manera, se evaluó la radiación infrarroja por sus antecedentes en el uso de la química como un factor en la disminución de tiempos de reacción y al aumento en rendimiento.

A su vez, y como objetivo muy particular, se hicieron estudios computacionales de interacción ligando-proteína de los 1,2,4-oxadiazoles, propuestos y sintetizados, con el receptor X farnesoide (FXR, de sus siglas en inglés “Farnesoid X receptor”) por los antecedentes de este tipo de núcleo como agonista del receptor nuclear.

El interés por los receptores nucleares está íntimamente ligado al rol de los ácidos biliares en diferentes procesos regulatorios. En especial, el receptor nuclear FXR se encuentra asociado a una de serie de rutas metabólicas e inflamatorias, su activación se encuentra entre los objetivos de muchas aplicaciones de utilidad farmacéutica como lo es en tratamientos contra la esteatosis hepática no alcohólica.

2. Antecedentes

2.1 Oxadiazoles

Los oxadiazoles son anillos heterocíclicos insaturados de cinco miembros que contienen tres heteroátomos: un oxígeno y dos nitrógenos.¹ Virtualmente existen cuatro regio-isómeros (Figura 2.1), sin embargo, solo se conocen tres debido a la inestabilidad de uno de ellos; el 1,2,3-oxadiazol.² De los tres existentes, los ampliamente estudiados son los oxadiazoles 1,2,4 y el 1,3,4; difiriendo entre ellos propiedades tales como el momento dipolar, la lipofilia y la estabilidad metabólica entre otras.³

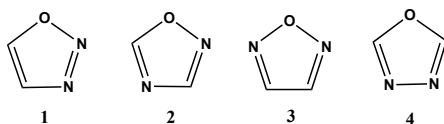
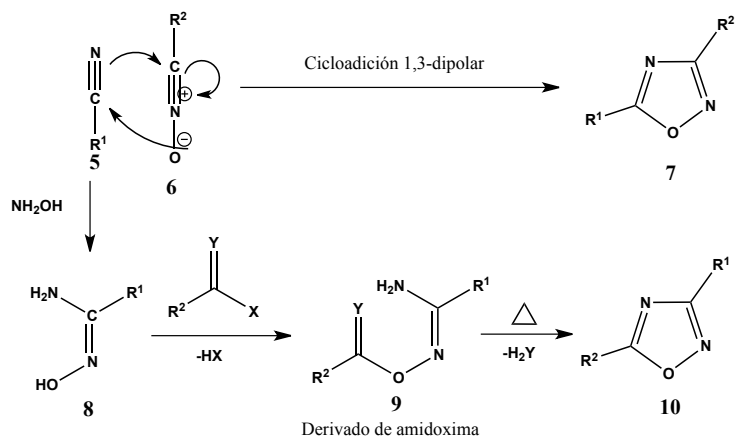


Figura 2.1 1 (1,2,3-oxadiazol). 2 (1,2,4-oxadiazol). 3 (1,2,5-oxadiazol). 4 (1,3,4-oxadiazol).

Las diferencias en propiedades fisicoquímicas de los diferentes oxadiazoles pueden ser factores decisivos para la selección de alguno de los isómeros en específico. El uso de los anillos como bio-isómeros, la introducción como parte esencial de farmacóforos son solo algunos casos de gran interés en la Química Medicinal de los oxadiazoles.⁴

2.1.1 Generalidades de los 1,2,4-oxadiazoles

Son muchas las estrategias de síntesis que han sido reportadas para la obtención de 1,2,4-oxadiazoles, sin embargo, hay dos métodos en común: (i) cicloadición 1,3-dipolar de nitrilos con oxido de nitrilos y (ii) ciclación de derivados de amidoximas (Esquema 2.1).⁵ Con un aumento en la investigación e interés en nuevas aplicaciones, se han desarrollado nuevas estrategias para facilitar la metodología de síntesis, así como el uso de energías alternas como la irradiación de microondas.⁶



Esquema 2.1 Estrategias más comunes de obtención para los 1,2,4-oxadiazoles.⁵

Las principales aplicaciones e investigaciones de los 1,2,4-oxadiazoles se encuentran en el desarrollo de materiales (principalmente en cristales líquidos) o como compuestos biológicamente activos.⁵ Esta última representa el área de interés del presente trabajo, donde los resultados más interesantes han dado origen a compuestos con propiedades como agentes anti-inflamatorios **11**,⁷ anti-tumorales **12**⁸ y contra trastornos genéticos **13**⁹ (Figura 2.2), además de funcionar como análogo del resveratrol¹⁰ y bioisostero del grupo funcional éster.¹¹

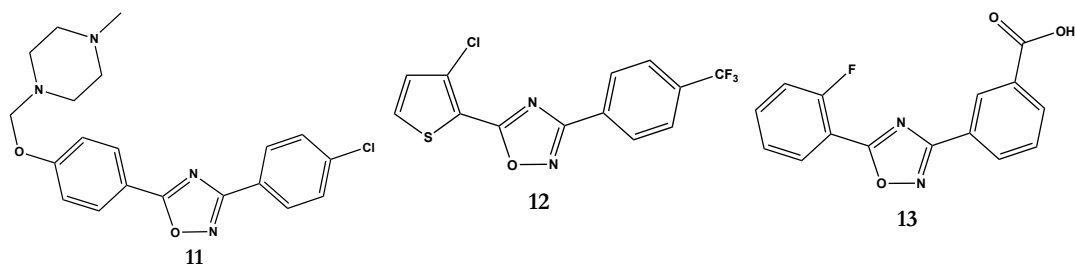


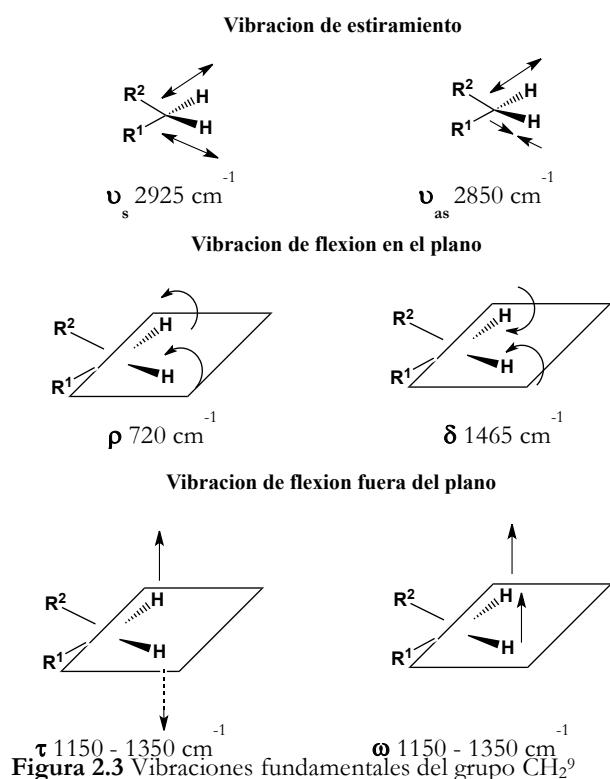
Figura 2.2 Ejemplos de 1,2,4-oxadiazoles como compuestos bioactivos. Agente anti-inflamatorio 3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metoxi)fenil)-5-(4-(4-clorofenil)-metoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol, **11**, antagonista de la interleucina-8. Agente anti-tumoral 5-(3-clorotien-2-il)-3-(4-trifluorometilfenil)-1,2,4-oxadiazol, **12**, en estudios contra el cáncer de mama. Agente contra trastornos genéticos ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico (Ataluren), **13**, diagnosticado contra la distrofia muscular de Duchenne.

2.2 Radiación infrarroja

2.2.1 Infrarrojo

La radiación infrarroja es un tipo de radiación térmica situada entre la región visible y de las microondas. La longitud de onda del IR es dividida en tres subregiones. El infrarrojo cercano (4000 a 13000 cm^{-1} , $2.5\text{ }\mu\text{m}$ – $0.8\text{ }\mu\text{m}$), infrarrojo medio (400 a 4000 cm^{-1} , $25\text{ }\mu\text{m}$ – $2.5\text{ }\mu\text{m}$), e infrarrojo lejano (400 a 40 cm^{-1} , $250\text{ }\mu\text{m}$ – $25\text{ }\mu\text{m}$).¹² La zona empleada en la síntesis es el infrarrojo cercano.

Cuando una molécula interactúa con la radiación infrarroja, ésta la absorbe provocando movimientos vibratorios. Las vibraciones importantes son estiramiento y flexión (Figura 2.3). Las vibraciones de estiramiento son clasificadas como simétricas (ν_s) y asimétricas (ν_{as}), mientras



que las vibraciones de flexión son clasificadas como flexión en el plano (balanceo, ρ y tijereteo, δ) y fuera del plano (torsión, τ y aleteo, ω). La región del infrarrojo cercano contiene bandas de absorción correspondientes a los sobretonos y combinaciones de las vibraciones fundamentales.^{12,13}

El estudio del infrarrojo es demasiado extenso, desde su generación, propagación y detección. Sus aplicaciones son muy diversas y se encuentra asociado a numerosas áreas de la ciencia y la industria.

2.2.2 Usos del Infrarrojo en la síntesis orgánica

Como ya se ha mencionado, cuando la materia absorbe radiación infrarroja sufre estados de vibraciones en los enlaces químicos. Este fenómeno permite el uso del infrarrojo como calentamiento no convencional, pasando a ser una alternativa de síntesis como la irradiación de microondas y el ultrasonido.

Dentro de los antecedentes del uso del infrarrojo en el campo de la síntesis orgánica se encuentran reacciones de condensación de Knoevenagel-Doebner sin uso de disolvente,¹⁴ reacciones de Diels-Alder¹⁵ y esterificaciones¹⁶ entre otras, obteniendo resultados satisfactorios.

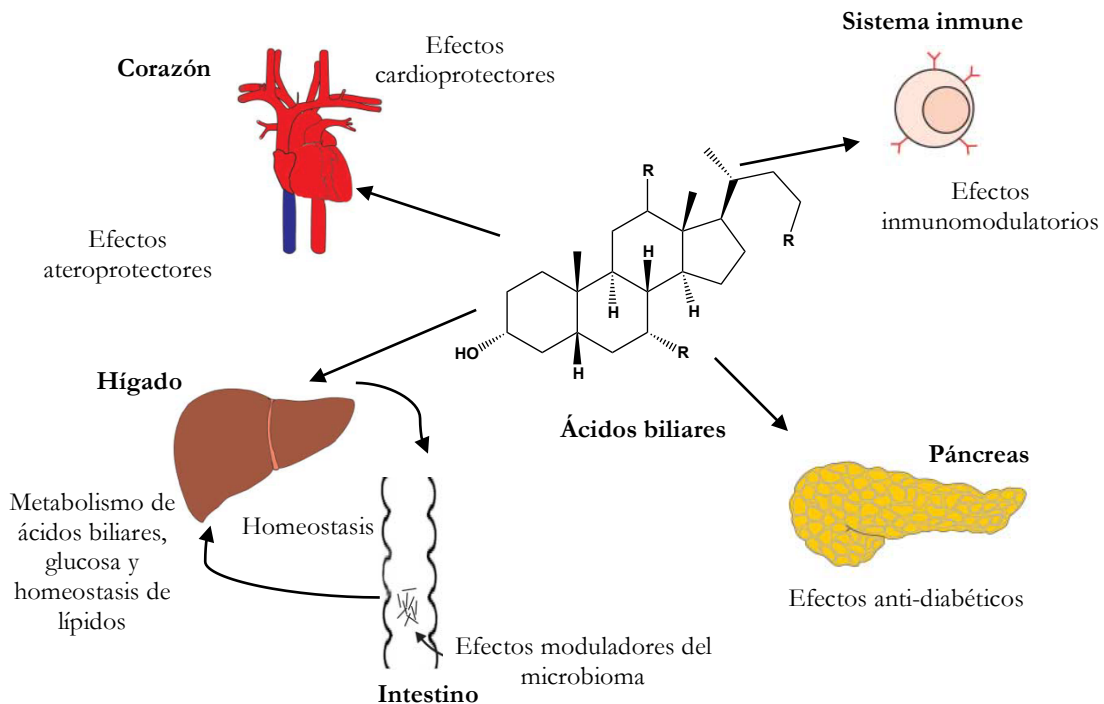
Cabe mencionar que una lámpara emisora de infrarrojo es de fácil adquisición y cuenta con una gran oferta en el mercado, desde diseño hasta especificaciones en material y rango en la longitud de onda deseada.

2.3 Receptor X farnesoide

El receptor X farnesoide (FXR, de sus siglas en inglés “Farnesoid X receptor”), también conocido como NR1H4 es un receptor nuclear cuya expresión se encuentra principalmente en el hígado, tracto intestinal y riñón, así como en las glándulas suprarrenales. Su función dependerá del órgano en el que se encuentre: metabolismo de ácidos biliares en intestino, secreción de insulina en las células beta del páncreas, protección del sistema cardiovascular, y metabolismo de ácidos biliares junto con lípidos y glucosa en el hígado, etc.¹⁷

Los receptores nucleares han demostrado un papel importante en las últimas décadas debido al rol de los receptores de ácidos biliares como moduladores metabólicos, el receptor FXR está envuelto en procesos tales como: la regulación del metabolismo de ácidos biliares (secreción y transporte); regulador del metabolismo de lípidos para controlar la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos, y la homeostasis del colesterol; factor integral en la regeneración del hígado; el incremento de insulina en las células beta del páncreas (Esquema 2.2).¹⁸ Además ha demostrado tener un papel más allá de rutas metabólicas como es la regulación de genes implicados en la inflamación del intestino y del hígado.¹⁹

Debido a que el receptor nuclear FXR está involucrado en varios procesos resulta de gran interés la activación de esta diana biológica. Diversos compuestos han mostrado afinidad por este receptor en el tratamiento de padecimientos como la cirrosis biliar primaria y la esteatosis hepática no alcohólica.²⁰



Esquema 2.2 Efectos mediados por receptores de ácidos biliares en diversos tejidos y órganos involucrados. El receptor nuclear FXR se encuentra presente en cada uno de estos procesos.¹⁸

3. Hipótesis

1. Es posible realizar la obtención de nuevos 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazoles a partir de nitrilos, utilizando la radiación infrarroja como condición de reacción para el uso de nuevas metodologías de síntesis.
2. Mediante el diseño asistido por computadora se puede plantear los nuevos 1,2,4-oxadiazoles sobre el receptor nuclear farnesoide X (FXR) como posibles agonistas.

4. Objetivo

4.1 Objetivo general

Sintetizar nuevos 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazoles a partir de nitrilos empleando radiación infrarroja como fuente energética no convencional, así como elaborar simulaciones computacionales de los 1,2,4-oxadiazoles propuestos y/o sintetizados con el receptor nuclear FXR para una posible aplicación como agonista.

4.2 Objetivos particulares

1. Evaluar la radiación infrarroja como fuente de energía en la síntesis de nuevos 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazoles a partir de nitrilos.
2. Caracterizar las especies químicas obtenidas mediante sus datos espectroscópicos (IR, RMN: ^1H y ^{13}C , EM).
3. Realizar estudios de modelado molecular de una pequeña librería de nuevos 1,2,4-oxadiazoles sobre el receptor FXR y obtener los acoplamientos resultantes de formación aparente.

5. Resultados y discusión

5.1 Parte química

5.1.1 Evaluación del infrarrojo

La primera parte de este proyecto de investigación, consistió en la evaluación de la radiación infrarroja como implementación en la metodología de obtención de 1,2,4-oxadiazoles. En un primer ensayo la síntesis del 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazol, bajo radiación infrarroja, se realizó con una relación equimolar 1:1 de benzonitrilo y benzoamidoxima, en reflujo y al cabo de 3 horas se obtuvo el producto en un 1.54 %; este resultado fue comparado con el uso de mantilla donde se obtuvo un 0.90 % (Tabla 5.1). Tiempos mayores fueron empleados consiguiendo descomposición de materias primas y sin mejoras en el rendimiento.

Tabla 5.1 Resultados de síntesis del 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazol sin el empleo de disolventes o reactivos promotores

Fuente térmica	Tiempo	Rendimiento (%)
Lámpara Infrarroja	3 h	1.54
Mantilla térmica	3 h	0.90

Los reportes de obtención del 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazol a partir de benzonitrilo y benzoamidoxima describen el uso del cloruro de zinc ($ZnCl_2$) como catalizador. El primer método es del ruso Yarovenko, quien reporta el empleo de ácido clorhídrico (HCl) y $ZnCl_2$ en acetato de butilo, con un rendimiento del 70 % cuenta con condiciones de reacción muy drásticas.²¹ Posteriormente se publica por Augustine la combinación de ácido *p*-toluensulfónico (p-TSA) con $ZnCl_2$ en N,N'-dimetilformamida (DMF) como una eficiente catálisis, contando con un 71 % de rendimiento las condiciones son mucho más suaves que el primero.²² En la tabla siguiente se muestran ambos trabajos con sus respectivas condiciones (Tabla 5.2).

Tabla 5.2 Tabla comparativa de resultados y condiciones para la síntesis del 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazol. Yarovenko: $C_7H_8N_2O$ (1 eq), C_6H_5CN (16 eq), $ZnCl_2$ (3 eq), HCl (10 eq). Augustine: $C_7H_8N_2O$ (1 eq), C_6H_5CN (1 eq), $ZnCl_2$ (0.3 eq), p-TSA (0.3 eq).

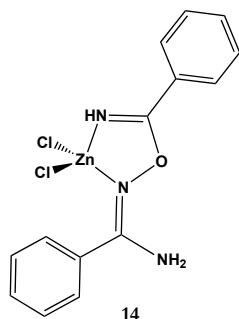
Grupo	Benzoamidoxima	Benzonitrilo	Condiciones	Tiempo	Rend.
Yarovenko	0.4 g, 0.00292 mol	5 mL,	$ZnCl_2$ (1.18 g, 0.0088 mol) HCl (0.11 g, 0.03 mol) BuAcO Reflujo	30 min	70 %
Augustine	2.5 g, 0.0183 mol	1.87 g, 0.0183 mol	$ZnCl_2$, (0.0055 mol) p-TSA (0.0054 mol) DMF 80 °C	5 h	71 %

Las mismas mezclas equimolares anteriormente descritas fueron sometidas a radiación infrarroja. Bajo estas condiciones se obtuvo el producto de reacción con rendimientos menores a los reportados (Tabla 5.3).

Tabla 5.3 Rendimientos resultantes en la implementación de la radiación infrarroja

Metodología empleada	Rendimiento
Yarovenko con IR	05.32 %
Augustine con IR	11.41 %

Cabe señalar que, en la implementación del infrarrojo como fuente de energía alterna en los métodos descritos, siempre se buscó la optimización de estos. En el caso del procedimiento registrado por Yarovenko, haciendo ajustes en condiciones y cantidades, se encontró que el producto mayoritario era la formación del complejo de zinc señalado como intermediario en la formación del 1,2,4-oxadiazol correspondiente (Figura 5.1).²³ La caracterización de esta especie se realizó mediante espectroscopia infrarroja y puntos de fusión comparativos.

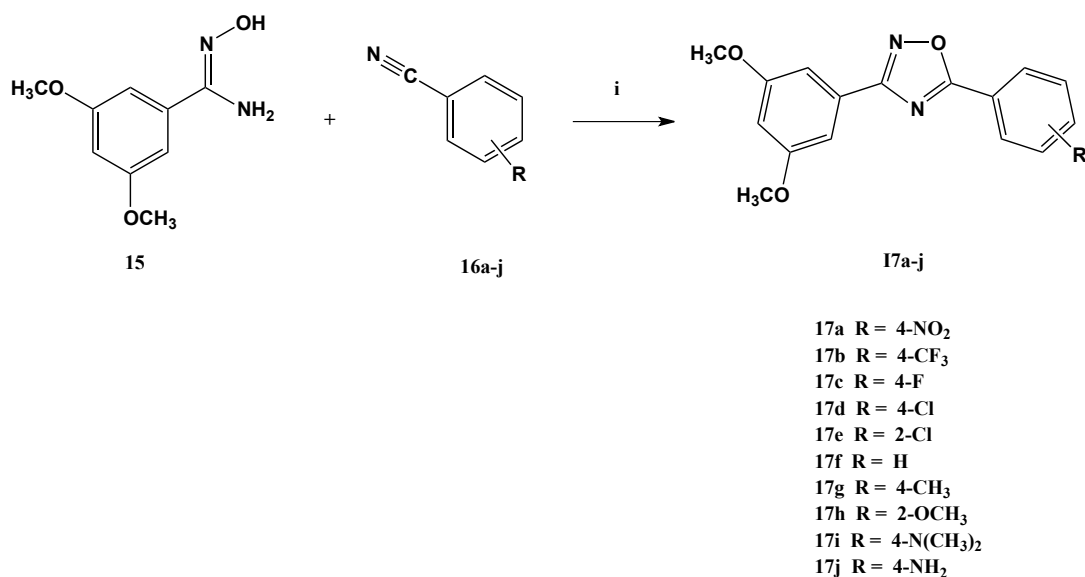


Sin duda alguna, estos resultados experimentales plantean preguntas, tales como, ¿Por qué con la implementación de la radiación infrarroja se obtuvieron bajos rendimientos en las condiciones reportadas?, ¿De qué manera influye la radiación infrarroja en esta reacción? y ¿Será una tendencia? Para contar con los suficientes elementos, y poder tener un mayor poder de análisis, se decide implementar tal radiación en la síntesis de nuevos 1,2,4-oxadiazoles-3,5-difenilos, determinando así la precisión del uso del infrarrojo.

Figura 5.1 Complejo de zinc.

5.1.2 Síntesis de 1,2,4-oxadiazoles

Continuando con el trabajo de investigación, se prosiguió con la obtención de nuevos 1,2,4-oxadiazoles mediante el mejor método de síntesis logrado del 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazol, logrando de esta manera un estudio extensivo del efecto de la radiación infrarroja sobre la reacción. Para esto se empleó benzonitrilos mono sustituidos de diferentes naturalezas químicas (Esquema 5.1).



Esquema 5.1 Estrategia de síntesis empleada para obtener los 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazoles. Reactivos y condiciones: (i) p-TSA, ZnCl₂, DMF, 80 – 120 °C, 3 - 12 h. Se hizo uso de la Radiación Infrarroja.

La materia prima, 3,5-dimetoxibenzoamidoxima, **15**, fue preparada mediante una reacción de adición mediante 3,5-dimetoxibenzonitrilo y clorhidrato de hidroxilamina en presencia de carbonato de sodio en etanol (Figura 5.2).^{24a} La estructura del producto fue confirmada mediante cristalografía de Rayos X (Figura 7.1).^{24b}

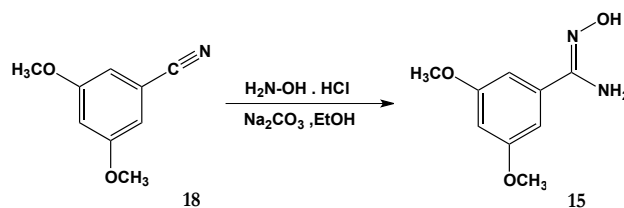


Figura 5.2 Preparación de 3,5-dimetoxibenzoamidoxima.

En la síntesis de los 1,2,4-oxadiazoles se requieren largos tiempos de reacción con bajos rendimientos, así como una descomposición del compuesto **15** en 3,5-dimetoxibenzonitrilo. Son interesantes los casos en donde el benzonitrilo sustituido en posición *orto* da como producto de síntesis o producto mayoritario al 3,5-bis-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol. Cuando el sustituyente es el grupo nitro se obtuvieron trazas, presentando poca estabilidad (Tabla 5.4). Todos los productos fueron purificados por cromatografía flash y se caracterizaron por técnicas espectroscópicas de RMN, IR y EM; en algunos casos fue posible el estudio de difracción por Rayos X.

Tabla 5.4 Rendimientos. *Obtención del 3,5-bis-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol.

Compuesto	R	Rendimiento (%)
17a	4-NO ₂	No aislado
17b	4-CF ₃	9.36
17c	4-F	9.15
17d	4-Cl	21.72
17e*	2-Cl	No generado
17f	H	8.67
17g	4-CH ₃	9.94
17h*	2-OCH ₃	3.11
17i	4-N(CH ₃) ₂	10.12
17j	4-NH ₂	21.52

En el empleo de benzonitrilos *orto* sustituidos se intentó, en primer lugar, la formación del complejo de zinc correspondiente para la formación posterior del oxadiazol, sin embargo, no hubo reacción de las materias primas. Posiblemente por algún efecto estérico este resultado nos puede brindar información sobre el mecanismo de reacción requiriendo más estudios, ya que sí se ha reportado la formación del heterociclo con benzonitrilos *orto* sustituidos.

Para la obtención del compuesto **17j** fue necesario realizar una protección al grupo amino del nitrilo correspondiente. La modificación del grupo funcional se realizó con cloroformiato de fenilo, protegiendo de esta forma con el grupo funcional carbamato. La desprotección del carbamato se dio de manera *in situ* al aumentar los equivalentes de los reactivos ZnCl₂ y p-TSA para la formación del anillo heterociclo (Figura 5.3).

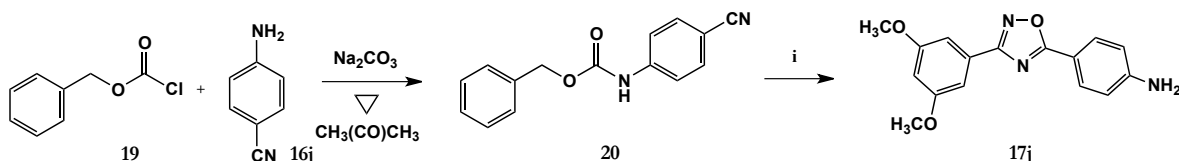


Figura 5.3 Preparación del compuesto **17j**. (i) Compuesto **15**, p-TSA 1eq, ZnCl₂ 2 eq, DMF, 80 °C.

5.1.3 Análisis espectroscópico

La elucidación estructural se realizó mediante el análisis de los espectros de Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno 1 y Carbono 13 (RMN - ^1H y ^{13}C) y Espectrometría de Masas (EM).

En los espectros de IR se observaron dos o tres bandas de intensidad baja de 3173 a 2836 cm^{-1} , las cuales son atribuidas a las vibraciones de estiramiento de los enlaces ar C-H y $\text{H}_3\text{-C-O}$. En la zona media se exhibe la banda de estiramiento de los enlaces C=N del heterociclo de 1702 a 1599 cm^{-1} , estos valores son comparados con los reportados en la literatura.²⁵

La asignación de las señales de los espectros de RMN de ^1H se efectuaron con base en el desplazamiento químico, integración, multiplicidad y constante de acoplamiento. En la zona de aromáticos sobresalen dos señales acopladas entre sí, de 6.59 a 6.61 ppm (t, $J = 2.33 - 2.36$ Hz) y de 7.28 a 7.32 ppm (d, $J = 2.36 - 2.39$ Hz), que corresponden a un sistema AB_2 pertenecientes al 3,5-dimetoxifenil del carbono en posición **3**, del heterociclo (**17b - d**, **17f**, **17g**, **17i** y **17j**). Un patrón AA'BB' o AA'XX' se observa en los fenilos del carbono en posición 5, debido a la sustitución en posición *para*, el desplazamiento químico es variable por la naturaleza de los diferentes sustituyentes (**17b - d**, **17g**, **17i** y **17j**).²⁵

Para los espectros de RMN de ^{13}C las dos señales de carbonos cuaternarios en 168.48 - 169.09 ppm y 174.23 - 175.56 ppm son asignadas a los carbonos C-5 (NCO) y C-3 (NCN) respectivamente, estos valores son comparados con los reportados en la literatura.²⁵

A continuación, se muestra el análisis espectroscópico de **17f**, la numeración correspondiente a la estructura se muestra en la Figura 5.4; en IR se identifican las bandas: $\nu_{\text{ar C-H}}$ 3110.23, $\nu_{\text{C-H}}$ 2940.32 y 2840.98, $\nu_{\text{C=N}}$ 1603.26 cm^{-1} (Figura 5.5); las señales de RMN - ^1H son asignadas de la siguiente manera: δ 8.26 - 8.12 (m, H-8 y H-12), 7.58 (tt, H-10), 7.55 - 7.49 (m, H-9 y H-11), 7.32 (d, $J = 2.4$ Hz, H-13 y H-17), 6.60 (t, $J = 2.4$ Hz, H-15), 3.86 (s, H-19 y H-21) ppm (Figura 5.6); RMN - ^{13}C : δ 175.56 (C-5), 168.83 (C-3), 161.01 (C-14 y C-16), 132.62 (C-10), 128.98 (C-8 y C-12), 128.55 (C-6), 128.07 (C-9 y C-11), 124.21 (C-7), 105.15 (C-13 y C-17), 103.91 (C-15), 55.48 (C-19 y C-21) ppm (Figura 5.7).²⁵

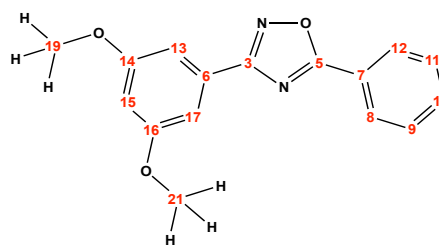


Figura. 5.4 Compuesto **17f**.

Los espectros de masas fueron obtenidos por Impacto Electrónico (IE). En el caso del compuesto **17f** se observa que el pico base corresponde a la especie M^+ m/z 282 (Figura 5.8). Esta correspondencia no fue observada en los demás espectros, ya que la naturaleza química de los sustituyentes propició diferentes patrones de fragmentación.²⁵

Adicionalmente a los estudios espectroscópicos se realizaron análisis por difracción de Rayos X para los compuestos: **15**, **17b** y **17k**. El crecimiento de los cristales se hizo a partir de etanol. Los grupos fenilos están coplanares al anillo heterociclo. Los valores de los ángulos de enlace están en los rangos normales, así como las distancias interatómicas O-N, N-C y C-O del núcleo oxadiazol para los compuestos **17b** y **17k** (Tablas y Figuras: 7.2 y 7.3).^{25b}

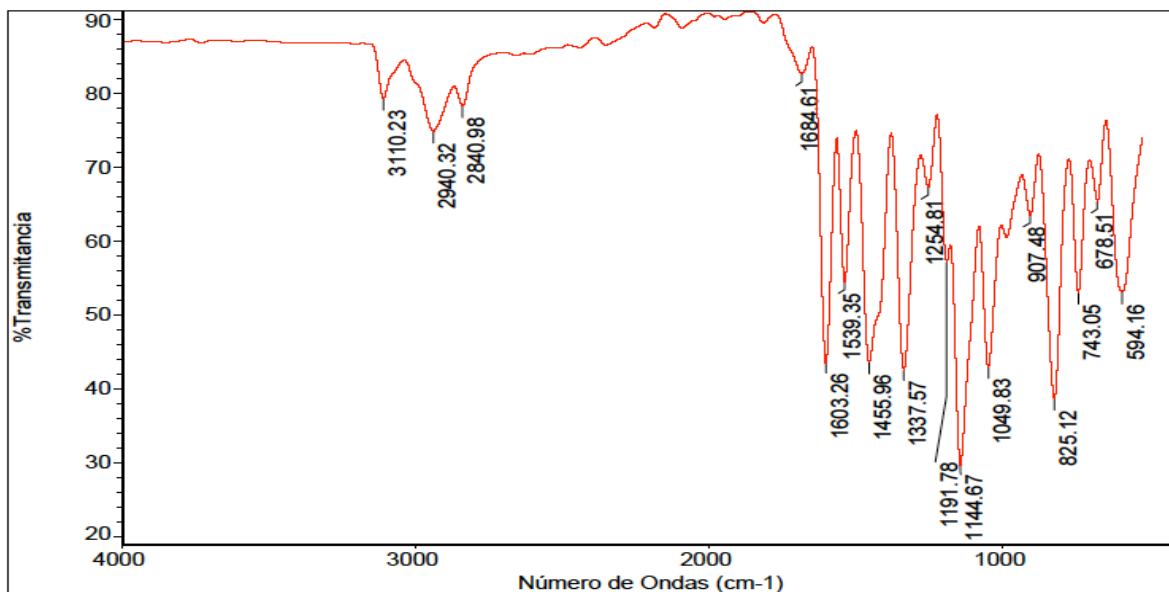


Figura 5.5 IR del compuesto **17f**. (KBr): 3110.79, 2937.94, 2841.41, 1603.60, 1539.83, 1456.39, 1338.69, 1256.96, 1192.09, 1145.84, 1051.00, 988.91, 907.22, 828.35, 744.53, 677.50, 596.60 cm^{-1} .

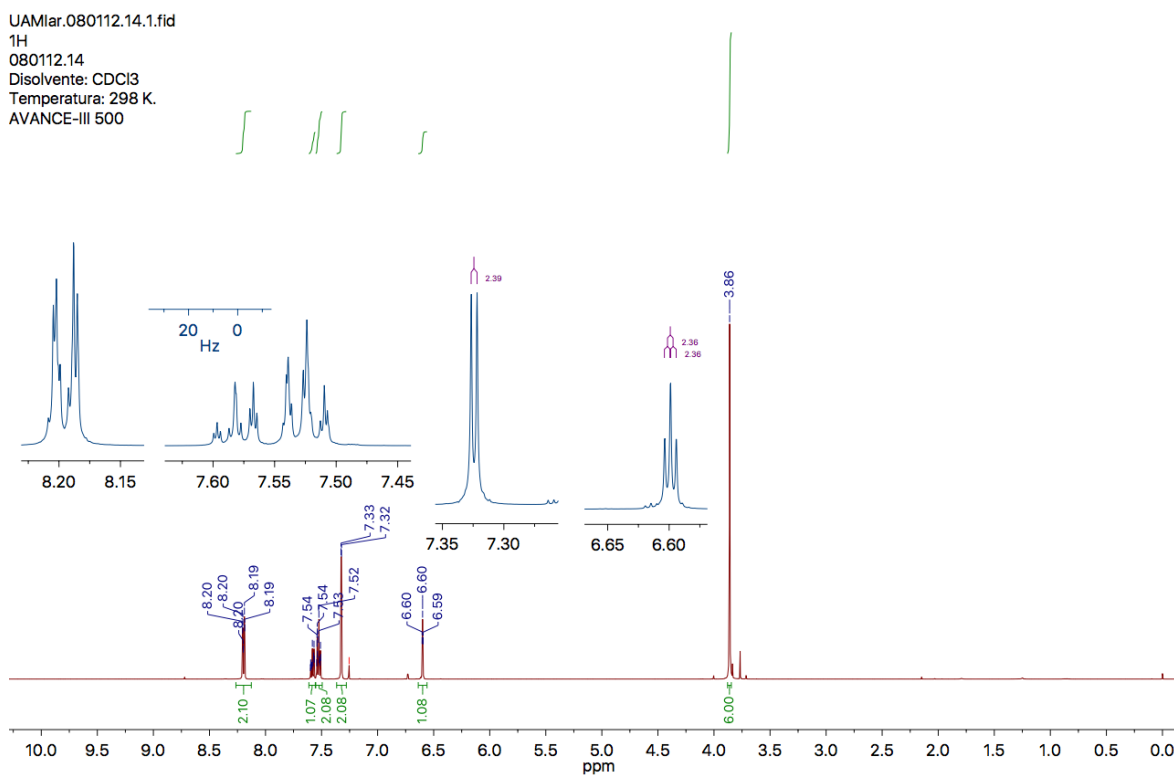


Figura 5.6 RMN ^1H del compuesto **17f**. (500 MHz, CDCl_3) δ 8.26 – 8.12 (m, 2H), 7.58 (tt, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 6.60 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 6H).

UAMlar.080112.14.2.fid
 13C
 080112.14
 Disolvente: CDCl3
 Temperatura: 298 K.
 AVANCE-III 500

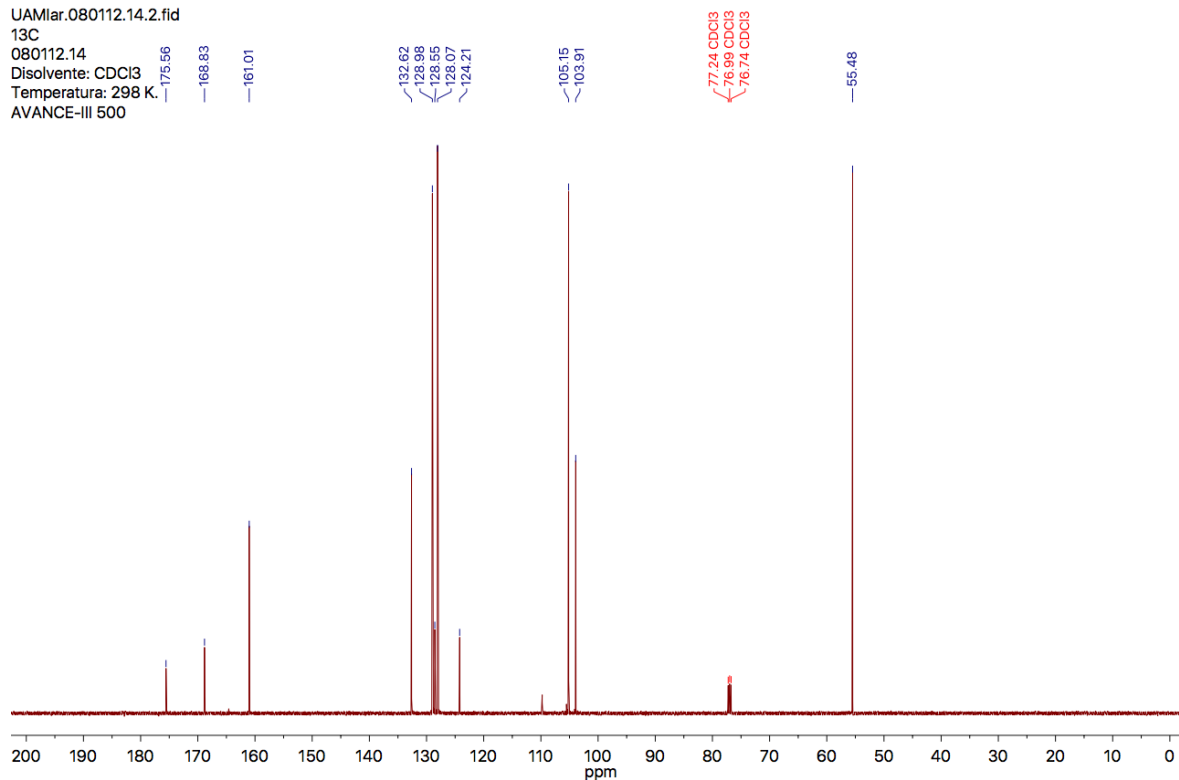


Figura 5.7 RMN ^{13}C del compuesto **17f**. (126 MHz, CDCl_3) δ 175.56 (C), 168.83 (C), 161.01 (2C), 132.62 (CH), 128.98 (2CH), 128.55 (C), 128.07 (2CH), 124.21 (C), 105.15 (2CH), 103.91 (CH), 55.48 (2CH₃).

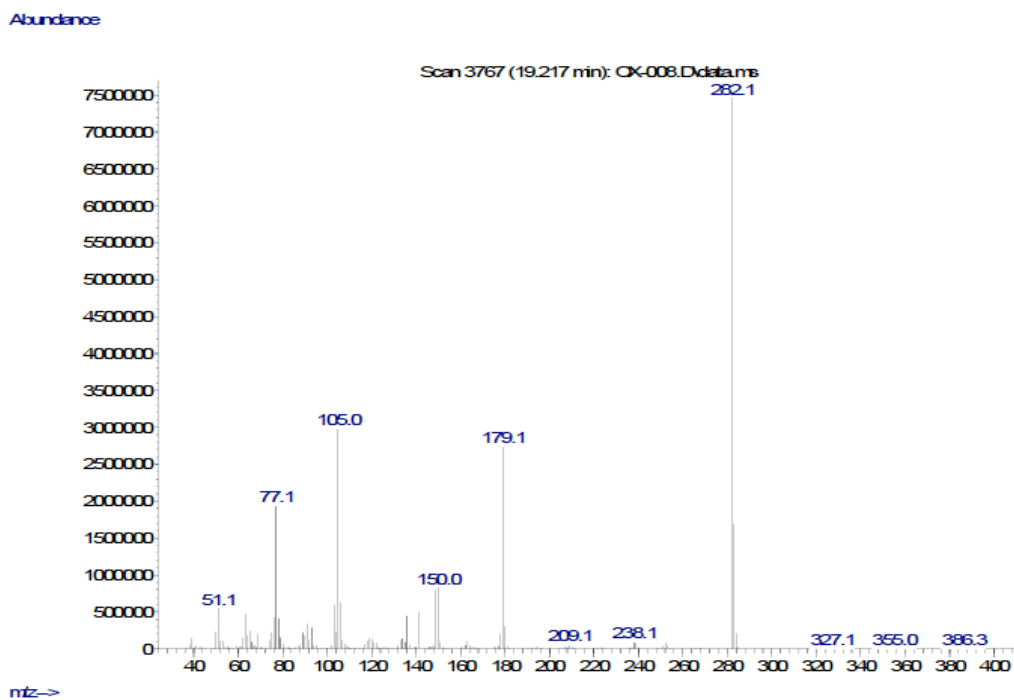


Figura 5.8 EM del compuesto **17f**, M^+ m/z 282.

5.2 Parte Computacional

Los estudios de acoplamiento molecular fueron realizados entre el receptor X farnesoide (FXR) y los 1,2,4-oxadiazoles sintetizados y propuestos. Se ha reportado este tipo de estructuras, 1,2,4-oxadiazoles-3,5-difenilos, como agonistas parciales del receptor FXR; donde se partió de la fragmentación del agonista GW4064 (Figura 5.9).²⁶

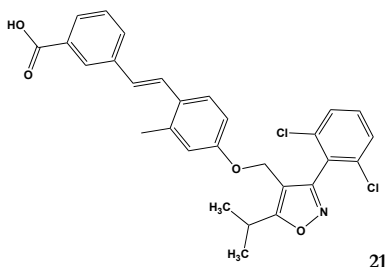


Figura 5.9 GW4064 es un agonista no esteroideo de la proteína FXR. Mostrando no actividad en otros receptores nucleares.

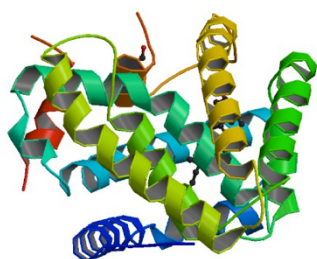


Figura 5.10 PDB-ID 4QE6

Los acoplamientos moleculares fueron realizados con el programa Molecular Operating Environment (MOE) (versión 2016.08; The Chemical Computing Group, Montreal, Canadá). La estructura del receptor nuclear FXR fue seleccionada del banco de datos Protein Data Bank (PDB) (PDB-ID: 4QE6. Figura 5.10), esta fue preparada con el protocolo de MOE, el sitio de unión se buscó con SiteFinder y el encontrado coincidió con el reportado en el cristal. Con el mismo programa se realizó una búsqueda de conformeros de los 1,2,4-oxadiazoles (ligandos) para obtener el de menor energía. Sobre éstos conformeros se aplicó el método Triangle Matcher para ubicarlas en el sitio de unión, clasificando después con el esquema de puntuación London dG. Para la minimización de energía, en el sitio de interacción, se utilizó un campo de fuerza MMFF94X y fue colocado con GBVI/WSA dG. Para la dinámica molecular se utilizó el siguiente protocolo: Calor; 100 ps, Equilibrio; 500 ps, Producción; 600 ps. En todo momento la velocidad y la posición fueron calculadas, se utilizó el algoritmo NPA y se modeló la esfera de disolvente explícita alrededor del ligando y de la proteína. Para toda la simulación se calculó las huellas dactilares de la interacción proteína – ligando (PLIF, de sus siglas en inglés “Protein Ligand Interactions Fingerprint”).

Después de las simulaciones de dinámicas molecular (Figura 5.11) y con la generación de la función PLIF se verifica como interactúa el ligando con las cadenas laterales de la proteína. Esta herramienta nos permite identificar qué aminoácidos son los que se acoplan a través del tiempo durante el proceso de reconocimiento molecular (Figura 5.12). Conforme a esto, los aminoácidos con los que presentaron interacciones son: **Metionina328**, **Arginina331** y **Serina332**.

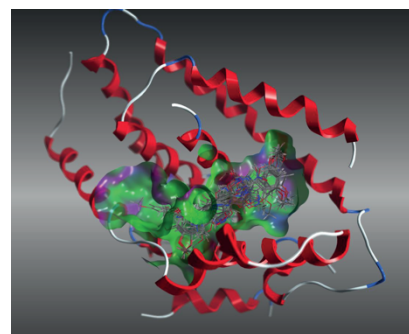


Figura 5.11 Visualización de la simulación de la dinámica molecular.

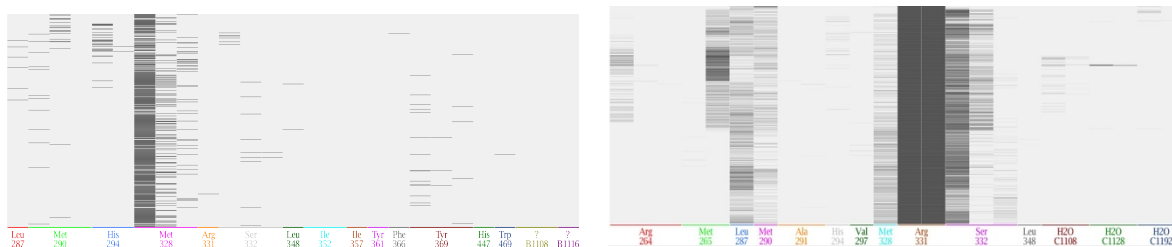


Figura 5.12 Izquierda: PLIF del ligando **IIIe** donde se observa una interacción predominante con el aminoácido **Met328** (donador de puente de hidrogeno de la cadena principal). Derecha: PLIF del ligando **IIIk** donde se observa dos interacciones con el aminoácido **Arg331** (donador de puente de hidrogeno de la cadena lateral y contacto superficial) y una interacción con el aminoácido **Ser332** (donador de puente de hidrogeno de la cadena principal).

Los resultados de las simulaciones sugieren interacciones con aminoácidos que también se presentan con su ligando natural, sin embargo, pudiesen no ser los acoplamientos necesarios para inducir un cambio conformacional deseado en la proteína. Por otro lado, se ha reportado que los aminoácidos para un efecto agonista en los 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazoles son **Ser333**, **Asn297** y **Phe336**; los cuales no se obtuvieron en el presente estudio.²⁶ Las posiciones de los sustituyentes en los fenilos pudiesen evitar que estos ligandos se asociasen con el receptor de manera energéticamente favorable.

6. Conclusiones

Fue posible la obtención de los nuevos 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazoles con la implementación de la radiación infrarroja como condición de reacción, sin embargo, se observó la descomposición de la materia prima 3,5-dimetoxibenzoamidoxima en 3,5-dimetoxibenzonitrilo. Por lo que en este caso se determinó que no es una alternativa para la preparación de este tipo de heterociclos como lo ha sido en otros procedimientos.^{14, 15, 16}

Aun cuando los acoplamientos entre el receptor nuclear FXR y los 1,2,4-oxadiazoles no son los óptimos para un efecto agonista, es una buena oportunidad de búsqueda y aporte de información. Modificaciones estructurales del ligando, así como la búsqueda de orientaciones favorables de sustituyentes en los fenilos son opciones de búsqueda para la continuación de este proyecto.

Se cumplieron con los objetivos planteados al sintetizar, por el método reportado por Augustine, y caracterizar, mediante técnicas espectroscópicas, ocho nuevos 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazoles a partir de la 3,5-dimetoxibenzoamidoxima y benzonitrilos mono sustituidos. También se obtuvieron los acoplamientos resultantes entre los nuevos y propuestos 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazoles con el receptor FXR por medio del modelado molecular.

7. Parte Experimental

Todos los nitrilos utilizados fueron manipulados sin purificación previa, se usaron al momento de recibirse y fueron obtenidos de Sigma-Aldrich. La cromatografía en capa fina (CCF) fue

realizada en cromatofolios F₂₅₄ Sigma-Aldrich con Lámpara-UV como revelador. La espectroscopia IR se efectuó en un equipo Nicolet Is10 Spectrometer Thermo Scientific, adaptado con el accesorio Smart Orbit Thermo Scientific diamond 30000-200 cm⁻¹., se usó el software Omnic 8.0. Los espectros de RMN fueron obtenidos en un equipo Bruker Avance III 500 con una frecuencia de 500 MHz para ¹H y 126 MHz para ¹³C empleando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente y TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) son reportados en ppm; multiplicidad: s, singulete; d, doblete; t, triplete; tt, triple de triple; m, multiplete; constantes de acoplamiento aproximadas (*J*) son mostrados en Hertz (Hz). Los valores de la E.M. se obtuvieron de un equipo Agilent 5975C TAD Series GC/MSD, la técnica de ionización usada para la MS fue de Ionización Electrónica (IE) con una energía de 70 eV.

Benzoamidoxima, (C₇H₈N₂O: 136.13): pf 73 – 75 °C (Valor encontrado en la literatura, pf = 72.5 - 73.6 °C)²²; FTIR (KBr): 3446.96, 3353.88, 3212.93, 3051.18, 1646.30, 1583.11, 1500.46, 1449.99, 1378.18, 1092.86, 916.03, 764.47 cm⁻¹, EM (EI, m/z): 137.

3,5-difenil-1,2,4-oxadiazol, (C₁₄H₁₀N₂O: 222.24): pf 109 - 110 °C; RMN - ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8.26 – 8.21 (m, 2H), 8.21 – 8.16 (m, 2H), 7.60 (tt, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 3H); FTIR (KBr): 3057.84, 2922.68, 1977.28, 1906.65, 1606.24, 1556.19, 1444.46, 1358.81, 1267.85, 1129.75, 1069.15, 1022.11, 918.53, 791.12 cm⁻¹; EM (EI, m/z): 222. Los datos espectroscópicos del 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazol correlacionan a los descritos en la literatura.²²

15. 3,5-dimetoxibenzoamidoxima, (C₉H₁₂N₂O₃: 196.20): 3,5-dimetoxibenzonitrilo (2.5497 g, 0.0156 mol), un exceso de NH₂OH.HCl y Na₂CO₃, en 15 mL de EtOH fueron mezclados en un matraz bola a temperatura de reflujo por un tiempo de 1.5 h. Posteriormente, se filtró la mezcla de reacción en ceolita, concentrando el filtrado a presión reducida obteniéndose 2.4531 g (80.01 %) de cristales transparentes. pf 138 – 140 °C; FTIR (KBr): 3449.58, 3346.77, 2933.43, 1676.4, 1585.81, 1448.67, 1396.09, 1281.57, 1194.20, 1136.45, 1043.89, 925.92, 866.59, 822.32, 728.27, 603.90 cm⁻¹. Estructura determinada por cristalografía de Rayos X; espacio de grupo triclinico P -1; a = 6.4277, b = 8.076, c = 10.1898 Å; α = 71.207, β = 81.338, γ = 74.304 °, V = 480.912 Å³ (Figura: 7.1).^{24b}

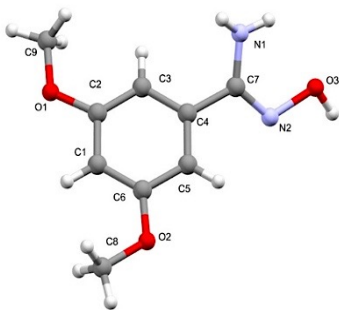


Figura 7.1 Estructura cristalina simple del compuesto **15**.

Procedimiento general de síntesis de los 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazoles. En un matraz bola se adicionó la 3,5-dimetoxibenzoamidoxima, **15**, junto con el benzonitrilo *mono*-sustituido correspondiente, **16a - j**, agregándose como catalizadores ZnCl₂ y p-TSA, en DMF como disolvente. La mezcla de reacción se colocó de 80 a 100 °C con el uso de la luz infrarroja por un

lapso de tiempo de 1 a 10 h. El avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina, al término de esta se realizó una extracción líquido – líquido con agua y acetato de etilo hasta remover todo el DMF. La fase orgánica se separó y eliminó a presión reducida donde se obtuvo un sólido. Dicho sólido se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema Hex/AcOEt (90:10). Se caracterizaron por técnicas como RMN de ^1H y ^{13}C , infrarrojo y espectrometría de masas

17b. 3-(3,5-dimetoxifenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol, ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$; 350.29): 4-trifluorometilbenzonitrilo (0.495 g, 0.00285 mol), 3,5-dimetoxibenzoamidoxima (0.562 g, 0.00285 mol), ZnCl_2 (0.203 g, 0.00144 mol) y p-TSA (0.280 g, 0.00151 mol) en 4 mL de DMF, a 80°C por 1 h dieron 0.092 g del producto (9.36 %); sólido blanco ; pf $108 - 110^\circ\text{C}$;

- RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.40 - 8.24 (m, 2H), 7.89 – 7.72 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 6.60 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 6H);
- RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ 174.23 (C), 169.09 (C), 161.10 (2C), 134.17 (q, $J = 32.9$ Hz, 1C), 128.48 (C), 128.15 (C), 127.35 (q, $J = 1.4$ Hz, 2CH), 126.05 (q, $J = 3.8$ Hz, 2CH), 105.23 (2CH), 104.04 (CH), 55.51 (2CH $_3$);
- FTIR (KBr): 2924.05, 1600.13, 1519.47, 1463.11, 1417.86, 1363.96, 1311.80, 1119.64, 1050.45, 921.31, 828.99, 756.24, 676.89, 590.20 cm^{-1} ;
- EM (EI, m/z): 350.

Estructura determinada por cristalografía de Rayos X; espacio de grupo monoclinico C 2/c; a = 21.210, b = 12.936, c = 12.561 Å; $\alpha = 90$, $\beta = 111.6$, $\gamma = 90^\circ$; V = 3208.91 Å 3 (Tabla y Figura: 7.2).

Tabla 7.2 Longitud y ángulos de enlace del compuesto **17b**

Longitud de enlace (Å)				Ángulos de enlace ($^\circ$)			
O(3)-N(2)	1.4110	C(15)-F(2)	1.3214	O(3)-N(2)-C(7)	103.34	F(2)-C(15)-C(12)	113.68
N(2)-C(7)	1.2939	C(15)-F(3)	1.3193	N(2)-C(7)-N(1)	114.56	F(3)-C(15)-C(12)	108.96
C(7)-N(1)	1.3732	C(7)-C(4)	1.4684	C(7)-N(1)-C(8)	102.71	C(15)-C(12)-C(13)	118.69
N(1)-C(8)	1.2848	C(4)-C(5)	1.3744	N(1)-C(8)-O(3)	113.47	C(14)-C(9)-C(8)	118.40
C(8)-O(3)	1.3385	C(5)-C(6)	1.3934	C(8)-O(3)-N(2)	105.92	C(7)-C(4)-C(5)	118.59
C(8)-C(9)	1.4587	C(6)-C(1)	1.3778	N(2)-C(7)-C(4)	122.24	C(4)-C(5)-C(6)	119.41
C(9)-C(10)	1.3819	C(1)-C(2)	1.3824	N(1)-C(7)-C(4)	123.20	C(6)-C(1)-C(2)	120.41
C(10)-C(11)	1.3756	C(2)-C(3)	1.3762	N(1)-C(8)-C(9)	128.10	C(1)-C(2)-C(3)	120.87
C(11)-C(12)	1.3750	C(3)-C(4)	1.3918	O(3)-C(8)-C(9)	118.43	C(2)-C(3)-C(4)	118.33
C(12)-C(13)	1.3752	C(6)-O(2)	1.3593	C(8)-C(9)-C(10)	121.89	C(3)-C(4)-C(5)	121.50
C(13)-C(14)	1.3734	O(2)-C(16)	1.4297	C(9)-C(10)-C(11)	119.96	C(16)-O(2)-C(6)	117.22
C(14)-C(9)	1.3768	C(2)-O(1)	1.3610	C(10)-C(11)-C(12)	119.77	O(2)-C(6)-C(5)	115.65
C(12)-C(15)	1.4890	O(1)-C(17)	1.4142	C(11)-C(12)-C(13)	120.58	O(2)-C(6)-C(1)	124.87
C(15)-F(1)	1.3230			C(12)-C(13)-C(14)	119.53	O(1)-C(2)-C(1)	114.41
				C(13)-C(14)-C(9)	120.43	O(1)-C(2)-C(3)	124.72
				C(14)-C(9)-C(10)	119.71	C(2)-O(1)-C(17)	118.3
				C(11)-C(12)-C(15)	120.72	F(1)-C(15)-F(2)	107.17
				C(12)-C(15)-F(1)	114.53	F(2)-C(15)-F(1)	106.24
				F(3)-C(15)-F(1)	105.65		

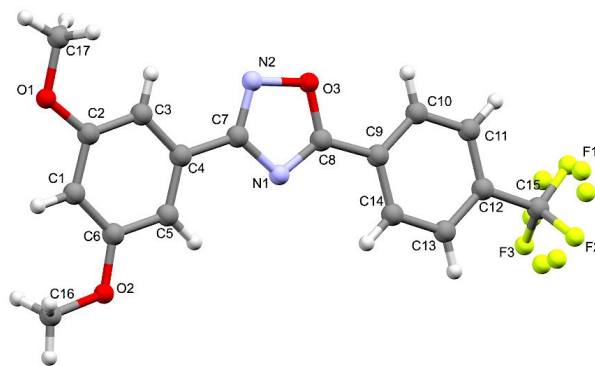


Figura 7.2 Estructura cristalina simple del compuesto **17b**

17c. 3-(3,5-dimetoxifenil)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol, ($C_{16}H_{13}FN_2O_3$; 300.28): La mezcla de reacción con 4-fluorobenzonitrilo (0.405 g, 0.00334 mol), 3,5-dimetoxibenzoamidoxima (0.668 g, 0.00341 mol), $ZnCl_2$ (0.253 g, 0.00186 mol) y p-TSA (0.333 g, 0.00175 mol) en 3 mL de DMF se colocó a 80 °C por 1 h. Se obtuvieron 0.091 g del producto (9.1 %); sólido blanco; pf 130 – 132 °C;

- RMN- 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31 - 8.10 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.61 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 6H);
- RMN- ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): δ 174.75 (d, $J = 0.8$ Hz, 1C), 168.96 (C), 165.49 (d, $J = 254.7$ Hz, 1C), 161.13 (2C), 130.62 (d, $J = 9.1$ Hz, 2CH), 128.49 (C), 120.68 (d, $J = 3.3$ Hz, 1C), 116.46 (d, $J = 22.3$ Hz, 2CH), 105.26 (2CH), 104.05 (CH), 55.59 (2CH $_3$);
- FTIR (KBr): 3077.84, 2940.51, 1604.87, 1465.52, 1364.23, 1282.16, 1209.81, 1151.88, 1054.42, 921.55, 827.65, 756.59, 673.65, 621.72 cm^{-1} ;
- EM (EI, m/z): 300.

17d. 3-(3,5-dimetoxifenil)-5-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol, ($C_{16}H_{13}ClN_2O_3$; 316.74): En un matraz bola se adicionó 4-clorobenzonitrilo (0.440 g, 0.003201 mol), 3,5-dimetoxibenzoamidoxima (0.626 g, 0.00319 mol), $ZnCl_2$ (0.259 g, 0.00190 mol) y p-TSA (0.341 g, 0.00179 mol) en 3 mL de DMF y se colocó a 80 °C por 5 h. Se obtuvieron 0.220 g del producto (21.72 %); sólido blanco; pf 132 – 134 °C;

- RMN- 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 – 7.95 (m, 2H), 7.59 – 7.41 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 6.59 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.86 (s, 6H);
- RMN- ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): δ 174.69 (C), 168.96 (C), 161.09 (2C), 139.15 (C), 129.46 (2CH), 129.42 (2CH), 128.39 (C), 122.72 (C), 105.22 (2CH), 104.03 (CH), 55.56 (2CH $_3$);
- FTIR (KBr): 3090.29, 2941.60, 2840.66, 1600.70, 1519.78, 1463.55, 1359.67, 1276.33, 1200.22, 1151.67, 1053.53, 920.44, 826.38, 748.24, 673.09, 550.14 cm^{-1} ;
- EM (EI, m/z): 316.

17f. 3-(3,5-dimetoxifenil)-5-fenil-1,2,4-oxadiazol, ($C_{16}H_{14}N_2O_3$; 282.29) 3,5-dimetoxibenzoamidoxima (0.720 g, 0.00366 mol), benzonitrilo (0.398 g, 0.00386 mol), p-TSA (0.215 g, 0.00113 mol), $ZnCl_2$ (0.165 g, 0.00121 mol), en 3 mL de DMF fueron agregados a un matraz bola a 80°C por 3 h. Se obtuvieron 0.095 g (8.67 %); pf 104 – 106 °C.

- RMN- 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 - 8.12 (m, 2H), 7.58 (tt, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 6.60 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 6H);

- RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 175.56 (C), 168.83 (C), 161.01 (2C), 132.62 (CH), 128.98 (2CH), 128.55 (C), 128.07 (2CH), 124.21 (C), 105.15 (2CH), 103.91 (CH), 55.48 (2CH₃);
- FTIR (KBr): 3110.79, 2937.94, 2841.41, 1603.60, 1539.83, 1456.39, 1338.69, 1256.96, 1192.09, 1145.84, 1051.00, 988.91, 907.22, 828.35, 744.53, 677.50, 596.60 cm⁻¹;
- EM (EI, m/z): 282.

17g. 3-(3,5-dimetoxifenil)-5-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol, (C₁₇H₁₆N₂O₃: 296.13): 3,5-dimetoxibenzoamidoxima (0.583 g, 0.00296 mol), 4-metilbenzonitrilo (0.374 g, 0.00319 mol), p-TSA (0.314 g, 0.00165 mol), ZnCl₂ (0.260 g, 0.00190 mol), en 3 mL DMF fueron agregados a un matraz bola a 100°C por 2.5 h. Se consiguieron 0.082 g (9.94%). pf 114 °C;

- RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8.16 – 8.10 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.30 (d, 2.3 Hz, 2H), 6.60 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 6H), 2.16 (s, 3H);
- RMN-¹³C (1256 MHz, CDCl₃): δ 174.66 (C), 168.92 (C), 161.04 (2C), 139.11 (C), 129.42 (2CH), 129.37 (2CH), 128.32 (C), 122.66 (C), 105.12 (2CH), 103.98 (CH), 55.51 (2CH₃), 30.83 (CH₃);
- FTIR (KBr): 2928.13, 1599.81, 1514.40, 1458.29, 1353.85, 1276.86, 1200.51, 1150.36, 1049.72, 917.39, 820.83, 751.95, 674.14, 629.31, 543.53 cm⁻¹;
- EM (EI, m/z): 296

20. 4-cianofenilcarbamato de bencilo, (C₁₅H₁₂N₂O₂): 4-aminobenzonitrilo (2.387 g, 0.0202 mol), Na₂CO₃ anhidro (4.201 g, 0.03963 mol) y acetona hasta cubrir los reactivos fueron mezclados en un matraz bola colocado en baño de hielo. Por otra parte, se disolvió colofornio de bencilo (8.3 mL, 0.0583 mol) en 1 mL de acetona y se adicionó al matraz bola. Se purificó por recristalización y se obtuvieron 4.560 g (91.29 %) del producto; sólido blanco, pf 106 - 108 °C; FTIR (KBr) 3641.6, 2927.03, 2215.97, 1714.43, 1603.63, 1507.23, 1365.53, 1173.43, 1075.36, 968.96, 879.28, 824.05, 704.97, 596.95, 538.10 cm⁻¹.

17i. 3-(3,5-dimetoxifenil)-5-(4-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol, (C₁₆H₁₅N₃O₃: 297.21): En un matraz bola se adicionó 4-cianofenilcarbamato de bencilo (0.877 g, 0.00347 mol), 3,5-dimetoxibenzoamidoxima (3.412 g, 0.01738 mol), ZnCl₂ (0.977 g, 0.00716 mol) y p-TSA (0.675 g, 0.00354 mol) en 15 mL de DMF, se mantuvo a 80 °C por 10 h. Se obtuvieron 0.215 g (21.52 %) del producto; sólido blanco, pf 137 – 139 °C;

- FTIR (KBr) 3363.60, 3173.74, 2929.59, 1702.44, 1587.71, 1400.38, 1285.95, 1203.13, 1149.72, 1054.95, 922.26, 800.27, 663.14 cm⁻¹;
- EM (EI, m/z): 297

17j. 3-(3,5-dimetoxifenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-1,2,4-oxadiazol, (C₁₈H₁₉N₃O₃: 325.36): En un matraz bola se adicionó 4-(dimetilamino)benzonitrilo (0.231 g, 0.00158 mol), 3,5-dimetoxibenzoamidoxima (0.574 g, 0.002927 mol), ZnCl₂ (0.211 g, 0.001546 mol) y p-TSA (0.311 g, 0.00164 mol) en 3 mL de DMF, se mantuvo a 80 °C por 6 h. Se obtuvieron 0.153 g del producto (21.52 %); sólido amarillo claro, pf 167 - 168 °C;

- RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8.10 - 7.96 (m, 2H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.76 – 6.65 (m, 2H), 6.59 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.03 (s, 6H);
- RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 176.18 (C), 168.46 (C), 160.94 (2C), 152.91 (C), 129.58 (2CH), 129.16 (C), 111.28 (2CH), 111.11 (C), 105.11 (2CH), 103.67 (CH), 55.56 (2CH₃), 39.89 (2CH₃);

- FTIR (KBr): 2915.73, 1602.11, 1512.27, 1466.20, 1356.69, 1155.40, 1049.53, 933.20, 823.05, 751.44, 674.80, 613.02 cm^{-1} ;
- EM (EI, m/z): 325.

17k 3,5-bis-(3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol, ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$; 342.35): pf 175 - 176 °C;

- FTIR (KBr): 2943.95, 2836.71, 1602.07, 1562.87, 1514.65, 1458.60, 1358.08, 1203.64, 1151.86, 1049.01, 921.90, 832.85, 755.06, 672.98, 534.45 cm^{-1} ;
- EM (EI, m/z): 342.

Estructura determinada por cristalografía de Rayos X; espacio de grupo monoclinico P - 1; a = 4.9482, b = 10.2607, c = 16.8121 Å; $\alpha = 74.827$, $\beta = 87.894$, $\gamma = 85.594$ °, V = 821.27 Å³ (Tabla y Figura 7.3).

Tabla 7.3 Longitud y ángulos de enlace del compuesto **17k**

Longitud de enlace (Å)				Ángulos de enlace (°)			
O(5)-N(2)	1.4149	C(6)-O(2)	1.3596	O(5)-N(2)-C(8)	104.47	C(1)-C(6)-O(2)	124.20
N(2)-C(8)	1.3182	O(2)-C(17)	1.4264	N(2)-C(8)-N(1)	114.30	C(6)-O(2)-C(17)	118.19
C(8)-N(1)	1.3373	C(8)-C(9)	1.4638	C(8)-N(1)-C(7)	102.49	O(2)-C(6)-C(5)	115.59
N(1)-C(7)	1.3340	C(9)-C(14)	1.3746	N(1)-C(7)-O(5)	113.91	C(5)-C(4)-C(7)	119.38
C(7)-O(5)	1.3229	C(14)-C(13)	1.3885	C(7)-O(5)-N(2)	104.84	C(3)-C(2)-O(1)	124.47
C(7)-C(4)	1.4611	C(13)-C(12)	1.3771	N(2)-C(8)-C(9)	119.85	C(8)-C(9)-C(14)	119.69
C(4)-C(3)	1.3996	C(12)-C(11)	1.3905	N(1)-C(8)-C(9)	125.85	C(9)-C(14)-C(13)	119.58
C(3)-C(2)	1.3803	C(11)-C(10)	1.3724	N(1)-C(7)-C(4)	126.67	C(14)-C(13)-C(12)	120.69
C(2)-C(1)	1.3834	C(10)-C(9)	1.3956	O(5)-C(7)-C(4)	119.42	C(13)-C(12)-C(11)	118.90
C(1)-C(6)	1.3787	C(13)-O(4)	1.3703	C(7)-C(4)-C(3)	119.44	C(10)-C(9)-C(14)	120.61
C(6)-C(5)	1.3920	O(4)-C(16)	1.4201	C(4)-C(3)-C(2)	118.47	C(14)-C(13)-O(4)	115.1
C(5)-C(4)	1.3754	C(11)-O(3)	1.3649	C(3)-C(2)-C(1)	120.90	C(13)-O(4)-C(16)	117.58
C(2)-O(1)	1.3657	O(3)-C(15)	1.4127	C(2)-C(1)-C(6)	119.96	O(4)-C(13)-C(12)	124.20
O(1)-C18	1.4139			C(1)-C(6)-C(5)	120.21	C(12)-C(11)-O(3)	114.35
				C(6)-C(5)-C(4)	119.27	C(11)-O(3)-C(15)	117.74
				C(5)-C(4)-C(3)	121.18	O(3)-C(11)-C(10)	124.27
				C(2)-O(1)-C(18)	117.73	C(10)-C(9)-C(8)	119.69
				O(1)-C(2)-C(1)	114.64	C(12)-C(11)-C(10)	121.37
				C(11)-C(10)-C(9)	118.85		

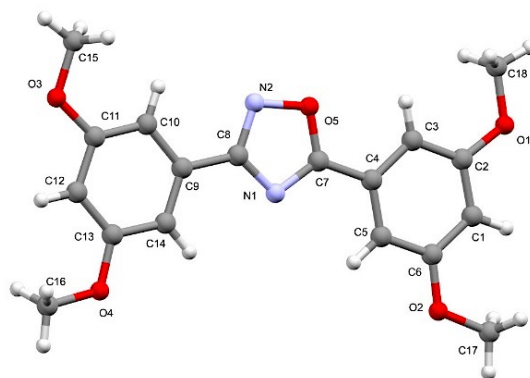


Figura 7.3. Estructura cristalina simple del compuesto **17k**

8. Referencias

1. Fox, R., Powell, H. (2001). *Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice*. 2da ed., American Chemical Society y Oxford University Press, Washington, 101-123.
2. Eicher, T., Hauptmann, S., Speicher, A. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*. 2da ed., Mörlenbach, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 191-193.
3. Boström, J., Hogner, A., Llinàs, A., Wellner, E., Plowright, A. (2011). *Oxadiazoles in Medicinal Chemistry*. *Journal of Medicinal Chemistry*. 55, 1817-1830.
4. (a) Goldberg, K., Groombridge, S., Hudson, J., Leach, A., MacFaul, P., Pickup, A., Poultney, R., Scott, J., Svenson, P., Sweeney, J. (2012). *Oxadiazole isomers: all bioisosteres are not created equal*. *Medicinal Chemical Communications*. 3, 600-604. (b) Romeo, G., Chiacchio, U., ed. Alvarez-Builla, J., Vaquero, J., Barluenga, J. (2011). *Modern Heterocyclic Chemistry. Volume 2*. Weinheim, Wiley-VCH. pp 1047-1230. (c) Gupta, R. R., Kumar, M., Gupta, V. (1999). *Heterocyclic Chemistry II*. Berlin, Springer. pp. 525-546. (d) Quattropiani, A. Sauer, W., Crosignani, S., Dorbais, J., Gerber, P., Gonzales, J., Marin, D., Muzerelle, M., Beltran, F., Nichols, A., Georgi, K., Schneider, M., Vitte, P., Eligert, V., Novo-Perez, L., Hantson, J., Nock, S., Carboni, S., de Souza, A., Arrighi, J., Boschert, U., Bombrun, A. (2015). *Pharmacophore-based design of novel oxadiazoles as selective sphingosine-1-phosphate (S1P)*. *ChemMedChem*. 10 (4), 688-714.
5. Pace, A., Pierro, P. (2009). *The new era of 1,2,4-oxadiazoles*. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 7, 4337-4348.
6. (a) Adib, M., Jahromi, A., Tavoosi, N., Mahdavi, M., Bijanzadeh, H. (2006). *Microwave-assisted efficient, one-pot, three-component synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazole under solvent-free conditions*. *Tetrahedron Letters*. 47, 2965-2967. (b) Kaboudin, B., Malekzadeh, L. (2011). *Organic reactions in water: an efficient method for the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles in water*. *Tetrahedron Letters*. 52, 6424-6426.
7. Weidner-Wells, M., Henninger, T., Fraga-Spano, S. (2004). *Synthesis and structure-activity relationships of 3,5-diarylisoxazoles and 3,5-diaryl-1,2,4-oxadiazoles, novel classes of small molecule interleukin-8 (IL-8) receptor antagonists*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 14(16), 4307-4311.
8. Zhang, D.M., Kasibhatla, S., Keummerle, J., Kemnitzer, W., Ollis-Mason, K., Qiu, L., Crogan-Grundy, C., Tseng, B., Drewe, J., Cai, S. (2005). *Discovery and Structure-Activity Relationship of 3-Aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a New Series of Apoptosis Inducers and Potential Anticancer Agents*. *Journal of Medicinal Chemistry*. 48, 5215-5223.
9. Peltz, S., Morsy, M., Welch, E., Jacobson, A. (2013) *Ataluren as an agent for Therapeutic Nonsense Suppression*. *Annual Review of Medicine*. 64, 407-25.
10. Gobec, M., Tomašič, T., Markovič-Rašcan, I., Dolenc, M., Jakopin, Z. (2015). *Antioxidant and anti-inflammatory properties of 1,2,4-oxadiazole analogs of resveratrol*. *Chemico-Biological Interactions*. 240, 200-207.
11. Diana, G., Volkots, D., Nitz, T., Bailey, T., Long, M., Vescio, N., Aldous, S., Pevear, D., Dutko, F. (1994). *Oxadiazoles as Ester Bioisosteric Replacements in Compounds Related to Disoxaril. Antirhinovirus Activity*. *Journal of Medicinal Chemistry*. 37 (15), 2421-2436.
12. Crews, P., Rodríguez, J., Jaspars, M. (1998). *Organic Structure Analysis*. Oxford University Press. Nueva York, 317-347.
13. Ozaki, Y., Kawata, S., Eise, H.M. (2002). *Near-Infrared Spectroscopy. Principles, Instruments, Applications*. WILEY-VCH Verlag GmbH. Weinheim, 11-39.
14. Martínez-Soriano, P., Macías-Pérez, J., Velázquez, A., Camacho-Enriquez, B., Pretelín-Castillo, G., Ruiz-Sánchez, M., Abrego-Reyes, V., Villa-Treviño, S., Angeles, E. (2015).

- Solvent-Free Synthesis of Carboxylic Acids and Amide Analogs of CAPE (Caffeic Acid Phenethyl Ester) under Infrared Irradiation Conditions.* Green and Sustainable Chemistry, 5, 81-91.
15. Flores-Conde, M., Reyes, L., Herrera, R., Rios, H., Vázquez, M., Miranda, R., Tamariz, J., Delgado, F. (2012). *Highly regio- and stereoselective Diels-Alder cycloadditions via two-step and multicomponent reactions promoted by infrared irradiation under solvent-free conditions.* International Journal of Molecular Sciences, 13, 2590-2617.
 16. Chakraborty, R., Mandal, E. (2015). *Fast and energy efficient glycerol esterification with lauric acid by near and far-infrared irradiation: Taguchi optimization and kinetics evaluation.* Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers. 50, 93-99.
 17. Jacinto, S., Fang, S. (2014). *Essential roles of bile acid receptors FXR and TGR5 as metabolic regulators.* Animal Cells and Systems, 18(6), 259 – 364.
 18. Vitek, L., Haluzik, M. (2016). *The role of bile acids in metabolic regulation.* Journal of Endocrinology, 228, R85 – R96.
 19. Hollman, D. Milona, A., van Erpecum, K., van Mil, S. (2012). *Anti-inflammatory and metabolic actions of FXR: Insights into molecular mechanisms.* Biochimica et Biophysica Acta, 1821, 1443 – 1452.
 20. (a) Adorini, L., Pruzanski, M., Shapiro, D. (2012). *Farnesoid X receptor targeting to treat nonalcoholic steatohepatitis.* Drug Discovery Today, 17(17-18), 988 – 997. (b) Mudaliar, S., Henry, R., Sanyal, A., Morrow, L., Marschall, H., Kipnes, M., Adorini, L., Sciacca, C., Clopton, P.; Castelloe, E.; Dillon, P.; Pruzanski, M.; Shapiro, D. (2013). *Efficacy and Safety of the Farnesoid X Receptor Agonist Obeticholic Acid in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease.* Gastroenterology, 145(3), 574 - 582.
 21. Yarovenko, V., Taralashvili, V., Zavarzin, V., Krayushkin, M. (1990). *New Synthesis of 1,2,4-oxadiazoles.* Tetrahedron, 46 (11), 3941-3952.
 22. Augustine, J. K., Akabote, V., Hedge, G., Alagarsamy, P. (2009) *PTSA-ZnCl₂: An Efficient Catalyst for the Synthesis of 1,2,4-Oxadiazole from Amidoximes and Organic Nitriles.* Journal of Organic Chemistry, 74, 5640-5643.
 23. Bolotin, D., Kulish, K., Bokach, N., Starova, G., Gurzhiy, V., Kukushkin, V. (2014) *Zinc(II)-Mediated Nitrile-Amidoxime Coupling Gives New Insights into H⁺-Assisted Generation of 1,2,4-oxadiazoles.* Inorganic Chemistry, 53, 10312-10324.
 24. (a) Vöros, A., Mucsi, Z., Baán, Z., Timári, G., Hermeicz, I., Mizsey, P., Finta, Z. (2014) *An experimental and theoretical study of reaction mechanisms between nitriles and hydroxylamine.* Organic & Biomolecular Chemistry, 12, 8036-8047. (b) Kang, S., Wang, H., Zeng, H., Li, H. (2007). *3,5-Dimethoxybenzamide oxime.* Acta Crystallographica Section E. Crystallographic Communications, 63 (7), o3279.
 25. (a) Pretsch, E., Clerc, T., Seibl, J., Simon, W. (1986). *Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen: mit spektroskopischen Methoden.* 3ra ed., Berlin: Springer (b) Hemming, K. (2008). *1,2,4-Oxadiazoles.* En: Katritzky, A., Ramsden, C., Scriben, E., & Taylor, R., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Vol 5. 3ra ed., Londres, Elsevier Science, 243 – 314.
 26. Flesch, D., Gabler, M., Lill, A., Carrasco, R., Steri, R., Schneider, G., Stark, H., Schubert-Zsilavec, M., Merk, D. (2015). *Fragmentation of GW4064 led to a highly potent partial farnesoid X receptors agonist with improved drug-like properties.* Bioorganic & Medicinal Chemistry, 23, 3490 – 3498.