



Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE



Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

Datos del Alumno

Nombre : Carlos Enrique Pérez Méndez	
Matrícula : 2143060522	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : Av. San Lorenzo U.H. Bellavista Edi. K Dep. 204. Cerro de la estrella ,Iztapalapa. C.P.09860	
Teléfono : 5556121998	Celular : 5511214134
Correo Electrónico : charles_mendez100@hotmail.com	CURP : PEMC950521HDFRNR04

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :	Síntesis de Caliz[4] tiofenos con posible actividad farmacológica.						
Lugar donde se realizó el Servicio Social :	Laboartorio N-303 síntesis organica, UAM-Xochimilco						
Dependencia :	Universidad Autonoma Metropolitana-Xochimilco						
Entidad Federativa :	Distrito Federal						
Municipio :	Coyoacan			Localidad :	Villa quietud		
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	17	2	2020		17	8	2020

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector:	3.- Público	Tipo:	2.- Interno
Orientación:	10.- Otros		

FIRMAS

Pérez González Cuauhtemoc No. Ec. 9327

Méndez Cuesta Carlos Alberto No. Ec 37971

Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico

Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico

Pérez Méndez Carlos Enrique
Alumno
Nombre, firma

Q. F. B. Mario González Torres
Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza

Ciudad de México a 16 de febrero de 2021.

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento Sistemas Biológicos
P R E S E N T E

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno Carlos Enrique Pérez Méndez con Matrícula 2143060522 concluyó el proyecto de Servicio Social del 17 de febrero al 17 de agosto de 2020, trabajando en el proyecto: **Síntesis de Caliz[4]tiefenos con posible actividad farmacológica**, cubriendo un total de 480 horas.

A T E N T A M E N T E



Dr. Cuauhtémoc Pérez González



Dr. Carlos Alberto Méndez Cuesta

c.c.p. Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de CBS.

UNIDAD XOCHIMILCO
Calz. Del Hueso 1100 Col. Villa Quietud. Delg. Coyoacán. CP 04960 México DF, Tel. 5483-7000
ext. 344

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

REPORTE DE SERVICIO SOCIAL

Licenciatura: Química Farmacéutica Biológica

ALUMNO: Carlos Enrique Pérez Méndez

**ASESORES: Dr. Cuauhtémoc Pérez González
Dr. Carlos Alberto Méndez Cuesta**



Proyecto: Síntesis de Calix[4]tiofenos con posible actividad farmacológica.

INTRODUCCIÓN

Una de las áreas de la química que en los últimos años ha tenido gran impulso es el desarrollo de nuevas rutas de síntesis de macromoléculas y en especial las cíclicas (macrocíclicos).

La importancia que tienen los macrociclos radica básicamente en su potencial aplicación en numerosos procesos tales como la fabricación de materiales ópticos, como catalíticos y como conductores¹, así como por su capacidad de hospedar átomos y pequeñas moléculas dentro de su cavidad. También pueden ser encontrados naturalmente en procesos químicos y biológicos tales como la fotosíntesis y la respiración.

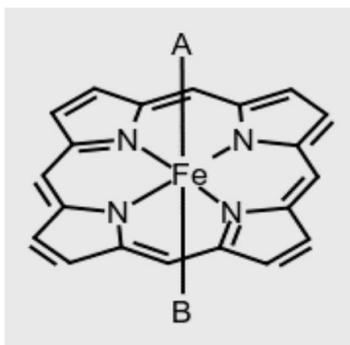


Figura 1. Grupo Hemo, un macrociclo que consiste en un ión de hierro coordinado con una porfirina que actúa como ligando tetradentado.

A la fecha se ha desarrollado la síntesis de una variedad de macrociclos, dos de ellos son los calixarenos y las porfirinas.

Las porfirinas son un grupo de compuestos orgánicos de macrociclo heterocíclico, compuestos por cuatro subunidades de pirrol modificadas interconectadas en sus átomos de carbono α mediante puentes de metino ($=CH-$). La síntesis y aplicación de porfirinas ha experimentado un gran cambio hacia la investigación en sistemas biomoleculares de porfirina en la última década. La localización preferencial de las porfirinas en los tumores, así como su capacidad para generar oxígeno singlete reactivo y su baja toxicidad en la oscuridad ha dado como resultado su uso en aplicaciones terapéuticas como la terapia fotodinámica. Sin embargo, su inherente falta de biodistribución debido a su insolubilidad en agua ha cambiado la investigación hacia los sistemas conjugados de porfirina-nanomaterial para abordar este desafío².

Los calixarenos son macrociclos disponibles en una variedad de tamaños de anillo y son de interés tanto como hospedadores de complejación para iones y moléculas

como un esqueleto para producir estructuras más complejas. Aunque la química de los calixarenos ha sido ampliamente estudiada con respecto a la modificación de los marcos en los bordes inferior (pequeño) o superior (grande) del esqueleto de calixareno, desde el punto de vista de la funcionalidad adicional, ha habido relativamente poca investigación sobre el reemplazo de la unidad de fenol con otros anillos aromáticos. El uso de tiofeno como bloque de construcción ofrece la posibilidad de modificaciones en dicho anillo debido a su gran reactividad. En este reporte se describe las síntesis y caracterización de los análogos de calixareno que sustituyen el anillo de pirrol por tiofeno³.

La obtención y síntesis de estas macromoléculas es una opción atractiva para obtener nuevas porfirinas con aplicación terapéutica.

MARCO TEÓRICO

1.CALIXARENOS

Los calixarenos son compuestos macrocíclicos preparados a partir de la condensación de fenoles sustituidos y aldehídos, con una cavidad central de diámetro dependiente de la cantidad de unidades fenólicas que constituyan el macrociclo (Fig 2)⁴.

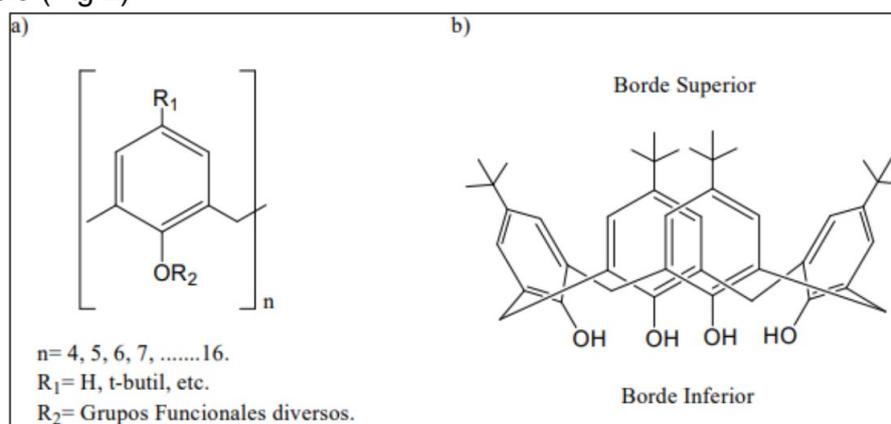


Figura 2. En 1944, Zinke y Ziegler propusieron una estructura parcial de este compuesto, al cual se referían como un tetrámero cíclico, ya que tenían datos parciales sobre su síntesis y purificación

La cavidad que se forma en estos compuestos está constituida por dos regiones; la región del borde superior (upper rim), la cual tiene un carácter hidrofóbico por la presencia de los grupos *tert*-butilo y la región del borde inferior (lower rim), con carácter hidrofílico por la presencia de los grupos hidroxilo (Fig 2)⁵. Estas propiedades otorgan a los calixarenos la posibilidad de formar complejos de inclusión con una gran variedad de aniones, cationes y moléculas neutras. Actualmente, estos macrociclos pueden ser utilizados como catalizadores, en separaciones con columnas cromatográficas y sensores, dependiendo de la

conformación en que se encuentra el calixareno, el tipo y tamaño del sustituyente añadido⁶.

1.2 Conformaciones de los Calixarenos

La movilidad conformacional de los calixarenos juega un rol importante en sus aplicaciones como sensor y transportador a través de membrana, por lo cual ha sido ampliamente estudiada tanto en estado sólido como en solución. Estos cambios conformacionales se deben a la posibilidad de rotación de las unidades fenólicas a través de los puentes metileno que las unen. La cantidad de conformaciones que pueden adoptar estos compuestos dependerá de la cantidad de unidades fenólicas que lo componen, por ejemplo los calix[4]arenos tienen 4 conformaciones posibles, mientras que los calix[8]arenos, poseen 16. Las cuatro conformaciones posibles de los calix[4]arenos fueron denominadas por Gutsche como: cono, cono parcial, 1,3-alternado y 1,2-alternado (fig 2)⁷.

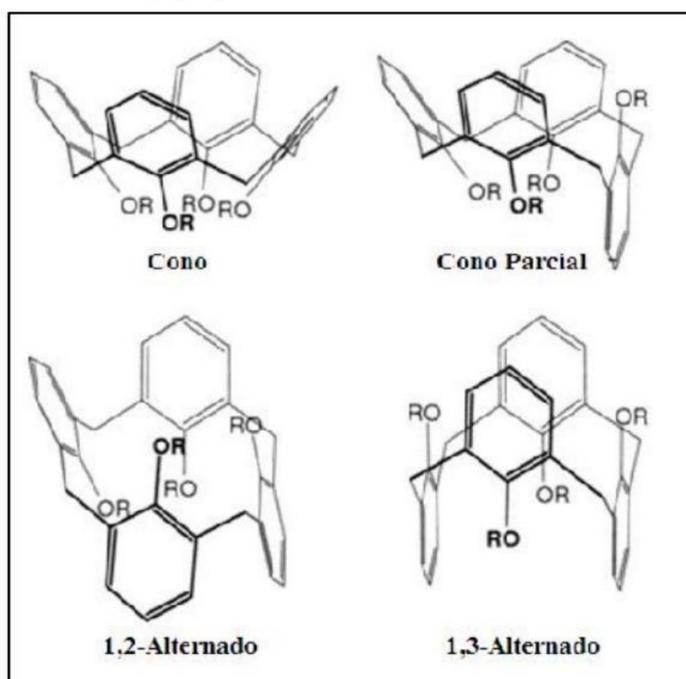


Figura 3. Diferentes tipos de conformación de los calixarenos.

Estas conformaciones pueden ser fácilmente identificables por sus espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN debido a las diferencias en los desplazamientos químicos de las señales en los grupos metileno en tres de las cuatro conformaciones (Tabla 1). La conformación 1,2- alternada presenta similitudes en los desplazamientos químicos de la conformación de cono parcial, pero a pesar de esto, estas dos conformaciones pueden ser reconocidas por sus desplazamientos químicos en la parte aromática del espectro⁷.

Conformación	Espectro $^1\text{H-RMN}$	Espectro $^{13}\text{C-RMN}$
Cono	Par de dobletes	1 señal cercana a 30 ppm
Cono Parcial/1,2-Alternado	Un singulete y par de Dobletes	2 señales entre 30 y 40 ppm
1,3-Alternado	Singulete	1 señal sobre los 35 ppm

Tabla 1. Señales de los protones metilénicos para las distintas conformaciones de los calixarenos. (5)

Reconocimiento de aniones y cationes

La posibilidad de que los calixarenos puedan presentar diversas conformaciones, proporciona un gran número de cavidades únicas con diferentes tamaños y formas. Se han desarrollado diferentes rutas sintéticas para poder inmovilizar la conformación en que se encuentra el compuesto en solución, y así tener una mayor selectividad de las moléculas o iones con las que se espera formar complejos de inclusión. De esta manera, se han obtenido una gran gama de calixarenos capaces de reconocer selectivamente iones o moléculas, dependiendo del tamaño, la carga y la geometría de la especie huésped, lo que se logra cambiando los sustituyentes por el borde superior e inferior de la cavidad, introduciendo grupos capaces de formar enlaces de hidrogeno, interacciones electroestáticas o con átomos donadores⁸.

Calixarenos como receptores de aniones

Los aniones juegan un rol fundamental en ciertos procesos químicos y biológicos, por sus usos como nucleófilos, bases, agentes activos redox o catalizadores de transferencia de fase, lo que ha aumentado al desarrollo de moléculas receptoras que puedan separarlos o estabilizarlos a través de la coordinación. El crecimiento de la contaminación ambiental debido a aniones como fosfatos o nitratos, utilizados como fertilizantes, que pueden provocar un crecimiento excesivo de algas en los ríos, es también un tema importante. Por otro lado, bioquímicamente los aniones son esenciales para la función metabólica normal, tanto ATP como ADN son aniónicos y numerosas enfermedades (cáncer, Alzheimer, fibrosis quística) involucran regulación de la función aniónica. Sin embargo, el desarrollo de receptores sintéticos para aniones ha sido lento en comparación a los cationes.

Uno de los principales problemas para la complejación de aniones es que se necesita de grandes cavidades, debido al gran volumen de estos y a las diferentes topologías que pueden adoptar, por ejemplo, esférica para los halógenos, lineal para dicarboxilatos, etc. La utilización de puentes de hidrógeno presentes en grupos amida, urea y tiourea es una de las tácticas más usadas para el reconocimiento de aniones. La ventaja de usar enlaces de puente de hidrógeno es que se puede controlar la direccionalidad de los átomos para favorecer la interacción con la molécula huésped, tal como ha sido reportado en la obtención de calixarenos por K.S.Moon y colaboradores, donde a través del uso de grupos amida y benzoimidazol, se logró la complejación selectiva de fluoruro y acetato (F^- y CH_3COO^-)⁹. También se han utilizado moléculas con grupos urea, tiourea, benzotiazol y benzoxazol, donde los grupos NH interactúan fuertemente con los aniones. Debido a esto, se han incorporado estos grupos en los calixarenos, tanto por el borde inferior y/o por el borde superior con el propósito de coordinar aniones¹⁰.

Tiofeno

El tiofeno está constituido por un ciclo aromático con cuatro átomos de carbono y uno de azufre. Fue descubierto y aislado por Victor Meyer en el año 1882 en la hulla del carbón. Meyer comprobó cómo mezclando benceno procedente de la hulla con vitriolo, (denominación del ácido sulfúrico) con un posterior proceso de destilación, se obtenía un líquido claro, con apariencia similar a la del benceno, que contiene azufre y que hierve aproximadamente a 83 grados¹¹.

Inicialmente, Víctor Meyer quiso llamarlo thianthren, luego thiophan, siguiendo por thiol y finalmente thiophen, para indicar que era una sustancia que contenía azufre y que generaba derivados análogos a los del benceno. En 1888, publicó un monográfico sobre el tema bajo el título Die Thiophengruppe. Meyer estableció la estructura de este mediante una reacción de ciclación del ácido succínico con pentasulfato de fósforo. En 1941, Dr. Wilhelm Steinkopf¹² publicó un libro en el que se recogía toda la química conocida del tiofeno hasta el momento, por ejemplo, procesos como la mercurización del tiofeno, la halogenación o a la síntesis de numerosos derivados del mismo. El tiofeno es un heterociclo aromático con 6 electrones π deslocalizados por el anillo aromático¹³ El átomo de azufre posee dos pares de electrones, uno formando parte del sexteto aromático y el otro par se localiza en un orbital híbrido sp^2 en el plano del anillo. Se encuentra estabilizado por resonancia, de hecho, es el compuesto más aromático de los heterociclos de cinco miembros. Su química se fundamenta sobre todo en reacciones de sustitución electrofílica. En 1944, Socony-Vacuum Laboratory empezó a sintetizar y distribuir tiofeno a pequeña escala a universidades, a la industria farmacéutica, a la industria de resinas, de colorantes y en general a la industria química. El proceso de síntesis consistía en la deshidrogenación del butano usando para ello azufre como agente

deshidrogenante, seguido de una ciclación con azufre para dar lugar al anillo de tiofeno¹³. Un proceso obvio de fabricación del tiofeno es la reacción de un compuesto 1,4-dicarbonílico con un compuesto que aporte azufre. Como fuente de éste se puede emplear P_4S_{10} , o el reactivo de Lawesson (convierte el grupo carbonilo en el grupo tiocarbonilo)¹⁴.

Originalmente se encontró en depósitos de carbón como el lignito, la turba, la antracita, la hulla o el petróleo. Recientemente, se ha comprobado que se encuentra presente en las raíces de algunas hierbas, como las del género *Tagetes* L. (familia de Asteraceae)¹⁵, originarias del Centro y del Sur de América. Como ya se ha mencionado previamente el tiofeno y sus derivados pueden emplearse para tratamientos médicos o con aplicaciones en Ciencias de Materiales. En Química de Coordinación, se están realizando estudios acerca de la coordinación de derivados del tiofeno con metales de transición. Se quiere comprender el rol que cumple el metal en la catálisis heterogénea de procesos de hidrosulfuración en compuestos organosulfurados¹⁶. Asimismo, estos compuestos pueden ser empleados como intermedios de reacción, con el fin de conseguir la formación de nuevos enlaces carbono-carbono mediante la reacción de un enolato con un grupo carbonilo¹⁷.

Tiofeno y sus derivados

El tiofeno y sus derivados, más concretamente los oligómeros y los polímeros, son compuestos químicos de gran interés para la comunidad científica por sus aplicaciones en áreas tan diversas de la ciencia como la Medicina, la Biología o la Ciencia de Materiales, entre otras. Una de sus propiedades, la buena conductividad eléctrica, asociada a su estructura química de electrones deslocalizados a través del anillo, convierte a estos compuestos en unos excelentes emisores de luz, aplicables al seguimiento de procesos bioquímicos en organismos vivos. En los últimos años los investigadores están enfocando su trabajo en conseguir derivados del tiofeno funcionalizados a partir de una determinada ruta sintética, con el fin de disponer de un compuesto concreto con una aplicación específica¹⁸, por ejemplo, llevando a cabo cambios en el tamaño o en la funcionalización de los derivados del tiofeno se consigue que los mismos sean fluorescentes en el rango de la luz visible.

Otros usos para el tiofeno y sus derivados

Un compuesto derivado del tiofeno presente en diversos fármacos con actividad antiinflamatoria, antidepresiva, o anticancerígena es el benzotiofeno. En la actualidad, existen varios fármacos con benzotiofeno en su estructura, por ejemplo, el Raloxifeno, el Zileuton, o el Sertaconazol, entre otros.

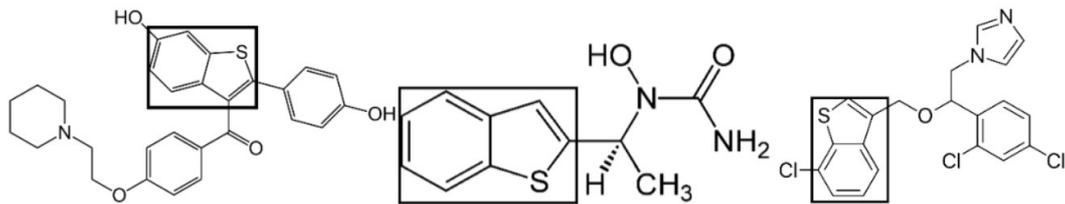


Figura 4. Estructuras químicas del Raloxifeno, Zileuton y Sertaconazol. La porción del benzotiofeno aparece encerrado en un cuadro.

El primero de estos compuestos químicos, el Raloxifeno, actúa en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres en edad postmenopáusicas. Este fármaco es un modulador selectivo del receptor estrogénico (SERMs), exhibiendo su actividad sobre el tejido óseo. De hecho, fue uno de los primeros SERMs aprobados por los gobiernos de Estados Unidos y de Europa para el tratamiento de la osteoporosis¹⁹. A su vez, se constató cómo reducía la probabilidad de sufrir cáncer de pecho por parte de mujeres en este periodo de su vida.

El Sertaconazol es un fármaco con actividad fungicida que inhibe el desarrollo completo del compuesto ergosterol, una molécula esencial en la pared celular de los hongos. Está disponible en el mercado en forma de crema para el tratamiento de problemas dermatológicos, como la candidiasis cutánea²⁰.

Otra molécula con benzotiofeno en su estructura es el Zileuton, el cual posee una función inhibitoria de la 5-lipoxigenasa, empleado en el tratamiento del asma crónico²¹. Los retinoides, ya sean estos naturales o sintéticos, son derivados de la vitamina A. Su misión en el organismo es la regulación de varios procesos fisiológicos, como el metabolismo de carbohidratos y lípidos, o el proceso de diferenciación celular. Los retinoides interactúan con el grupo proteico receptor X. Haffner y col. sintetizaron una serie de moléculas complejas derivadas del tiofeno que actúan como antagonistas del receptor X para el tratamiento de la diabetes. Por su parte, el trabajo de Lisowski²² sintetizó una molécula compleja de tiofeno fusionado con otros anillos aromáticos para el tratamiento del cáncer. A partir de un derivado de la tetrahidrotieno[3,2-c]piridina se diseñó una ruta sintética para la síntesis de una molécula con una oxazolidina relacionada con el Linezolid, medicamento con actividad antibacteriana contra patógenos Grampositivos.

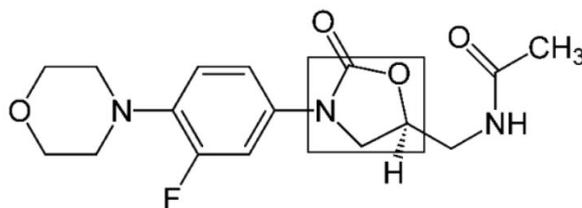


Figura 5. Estructura química del Linezolid. El fragmento de oxazolidina aparece encerrado en el recuadro.

Como agentes antiinflamatorios, el equipo de investigación de Kumar²³, desarrolló una serie de derivados del tiofeno[3,2-*b*]pirrol. Estos investigadores partieron de la formilación del 2-metiltiofeno en posición cinco, para conseguir una vez terminado el proceso sintético un complejo heterocíclico fusionado. El estudio del factor Xa serina proteasa es fundamental para investigar posibles terapias contra la trombosis. Estos factores son enzimas que intervienen en el sistema de coagulación de la sangre. Nazaré y col²⁴ han desarrollado potentes inhibidores del factor Xa. La molécula de partida de estos científicos fue el 2-acetil-5-clorotiofeno, la cual tras una serie de reacciones químicas dio lugar al heterociclo deseado con las propiedades necesarias para su aplicación como agente terapéutico.

JUSTIFICACIÓN

Debido a que no se tienen estudios concretos de calix[4]tiofeno, tanto en su síntesis como en sus aplicaciones farmacológicas, en este proyecto de investigación se ha estudiado la síntesis de este tipo de compuestos de la familia de los calixarenos, los cuales pueden ser utilizados en diferentes tipos de investigaciones, como electroquímicas, farmacológicas, etc. De esta manera puede aportarse a la investigación una nueva ruta de síntesis de macrociclos para utilizarlos en el descubrimiento de nuevos fármacos y aplicaciones terapéuticas.

OBJETIVOS:

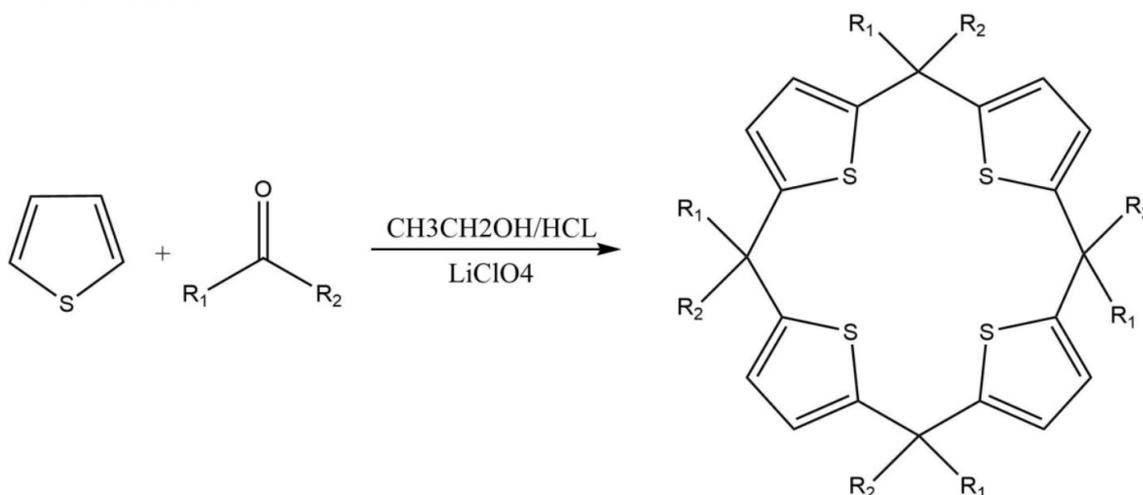
General:

Sintetizar 4 diferentes calix[4]tiofenos con posible actividad farmacológica.

Específicos:

- Sintetizar 4 Calix[4]tiofenos empleando diversas cetonas y purificarlos.
- Sintetizar al menos 30 mg de los compuestos diseñados
- Caracterizar los 4 Calix[4]tiofenos sintetizados por métodos espectrométricos (^1H -RMN y ^{13}C -RMN)

METODOLOGÍA:



Esquema 1. Reacción general

ACETONA

R₁: -CH₃, R₂: -CH₃

En un matraz de bola de 50 mL, con refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética; se añadió 10 mL de Etanol/Ácido Clorhídrico, 1 mL de acetona y 500 mg(4.7mmol) de perclorato de litio. Posteriormente a la mezcla de reacción se le adicionó, gota a gota, 200 μL de tiofeno cada 10 minutos, hasta la adición completa de 1 mL, manteniendo una temperatura de 10 a 12° C durante toda la adición. Al finalizar la adición, se dejó reaccionar por 48 horas.

A la mezcla de reacción se añadió 20 mL de agua para eliminar el Perclorato de Litio, posteriormente, se colocó en un embudo de separación y se hicieron tres lavados con Cloroformo. La fase orgánica se secó con Sulfato de Sodio Anhidro y se prosiguió con un filtrado por gravedad. La muestra se recristalizó con Etanol.

El seguimiento de las reacciones y el análisis de la pureza de los productos obtenidos se realizó mediante la técnica de cromatografía en capa fina (CCF)

empleando placas de vidrio recubiertas con gel de sílice. La visualización de los productos se hizo con ayuda de luz ultravioleta.

ACETOFENONA

R₁: -CH₃, R₂: -C₆H₅

En un matraz de bola de 50 mL, con refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética; se añadieron 10 mL de Etanol /Ácido Clorhídrico, 1 mL de acetofenona y 500 mg (4.7mmol) de Perclorato de Litio. La mezcla de reacción se sometió a un reflujo ligero; posteriormente a la mezcla de reacción se le adicionó gota a gota, 200 microlitros de tiofeno cada 10 minutos 5 veces a una temperatura de 10° a 12° C. Terminada la adición, se dejó reaccionar por 48 horas.

A la mezcla de reacción se le añadió 20 mL de agua para eliminar el Perclorato de Litio, posteriormente, se colocó en un embudo de separación y se hicieron tres lavados con Cloroformo. La fase orgánica se secó con Sulfato de Sodio Anhidro y se prosiguió a un filtrado a gravedad. La muestra se recrystalizó con Etanol.

El seguimiento de las reacciones y el análisis de la pureza de los productos obtenidos se realizó mediante la técnica de cromatografía en capa fina (CCF) empleando placas de vidrio recubiertas con gel de sílice. La visualización de los productos se hizo con ayuda de luz ultravioleta.

BENZOFENONA

R₁= -C₆H₅, R₂= -C₆H₅

En un matraz de bola de 50 mL, con refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética; se añadió 10 mL de Etanol /Ácido Clorhídrico, 500 mg (2.74mmol) Benzofenona y 500 mg(4.7mmol) de Perclorato de Litio. La mezcla de reacción se sometió a un reflujo ligero; posteriormente a la mezcla de reacción se le adicionó, gota a gota, 200 microlitros de tiofeno cada 10 minutos, 5 veces, a una temperatura de 10° a 12° C. Terminada la adición, se dejará reaccionar por 48 horas.

A la mezcla de reacción se le añadió 20 mL de agua para eliminar el Perclorato de Litio, posteriormente, se colocó en un embudo de separación y se hacen tres lavados con Cloroformo. La fase orgánica se secó con Sulfato de Sodio Anhidro y se proseguirá con un filtrado por gravedad. La muestra se recrystalizó de Etanol.

El seguimiento de las reacciones y el análisis de la pureza de los productos obtenidos se realizarán mediante la técnica de cromatografía en capa fina (CCF) empleando placas de vidrio recubiertas con gel de sílice. La visualización de los productos se hará mediante luz ultravioleta.

BUTANONA

R₁: -CH₃, R₂: -CH₂CH₃

En un matraz de bola de 50 mL, con refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética; se añadió 10 mL de Etanol /Ácido Clorhídrico, 1 mL de Butanona y 500 mg(4.7mmol) de Perclorato de Litio. La mezcla de reacción se sometió a un reflujo ligero; posteriormente a la mezcla de reacción se le adicionó, gota a gota, 200 microlitros de tiofeno cada 10 minutos, 5 veces, a una temperatura de 10° a 12° C. Terminada la adición, se dejaron reaccionar por 48 horas.

Se le añadió 20 mL de agua para eliminar el Perclorato de Litio, posteriormente, se colocó en un embudo de separación y se hizo tres lavados con Cloroformo. La fase orgánica se secó con Sulfato de Sodio Anhidro proseguido por un filtrado por gravedad.

Se hizo una micro cromatografía en columna para purificar el producto. La muestra se recrystalizó en Etanol.

El seguimiento de las reacciones y el análisis de la pureza de los productos obtenidos se realizaron mediante la técnica de cromatografía en capa fina (CCF) empleando placas de vidrio recubiertas con gel de sílice. La visualización de los productos se hizo con ayuda de luz ultravioleta.

Procedimientos y equipamientos generales

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fischer.

Los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-NMR se realizaron en espectrómetros a 600 MHz, en los disolventes indicados en cada caso. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ) referidos al pico residual del disolvente.

Cromatografía: Para la cromatografía en capa fina (CCF) se utilizaron cromatofolios Alugram Sil G/UV254 (Macherey-Nagel), Merck RP-18 F254 (fase reversa), usando como agente de revelado luz ultravioleta.

Resultados y discusión.

CPCM 9

ACETONA

En el espectro de RMN de ¹³C (ver anexo, figura 7) muestra el número de señales que corresponde con el número de tipos de carbono presentes en la estructura.

En el cual las señales más importantes se observaron a 7.56 y 7.05 ppm los cuales corresponden a los metilos.

El cambio estructural se comprobó a través de la espectroscopia de RMN ^1H (ver anexo, figura 6). Podemos ver una pequeña señal de los protones de los metilos que forman el macrociclo a 0.01 ppm y los protones del anillo del tiofeno aparecen como un singulete en el espectro 7.25 ppm respectivamente.

Los rendimientos que se obtuvieron para esta estructura están por debajo de los máximos reportados, ya que en estos procedimientos suelen obtenerse Rs que están en el orden del 30 al 40 % de rendimiento, lo cual indica que hay que mejorar los parámetros de la reacción para así poder tener mejores resultados. Se obtuvieron 10 mg de materia prima en forma de un polvo blanco cremoso, que fue analizado por CCF usando distintas combinaciones de Hexano/Acetato de etilo, así mismo se determinó la pureza del sólido obteniendo un Rf de 0.51

Rendimiento 0.01%. Punto de fusión 58 °C. RMN de ^1H a 600 MHz, CDCl_3 .

CPCM10

Acetofenona

En el espectro de RMN de ^{13}C (ver anexo, figura 9) muestra el número de señales que corresponde con el número de tipos de carbono presentes en la estructura.

En el cual las señales más importantes se observaron a 137.09 y 128.26 ppm los cuales corresponden a los anillos aromáticos.

El cambio estructural se comprobó a través de la espectroscopia de RMN ^1H (ver anexo, figura 8). podemos ver la señal de los hidrógenos aromáticos (Ar-H) a 7.25 ppm y 7.44 ppm. Los protones del anillo del tiofeno aparecen como un singulete en el espectro 2.60 ppm respectivamente. Finalmente podemos observar un singulete 0.1 ppm que corresponden los protones de los metilos

Los rendimientos que se obtuvieron para esta estructura están por debajo de los máximos reportados, ya que en estos procedimientos suelen obtenerse Rs que están en el orden del 30 al 40 % de rendimiento, lo cual indica que hay que mejorar los parámetros de la reacción para así poder tener mejores resultados. Se obtuvieron 15 mL de materia prima en forma de un líquido espeso incoloro, que fue analizado por CCF usando distintas combinaciones de Hexano/Acetato de etilo, así mismo se determinó la pureza del sólido obteniendo un Rf de 0.65

Rendimiento 0.05 %. Punto de fusión 84 °C. RMN de ^1H a 600 MHz, CDCl_3 .

CPCM11

Benzofenona

En el espectro de RMN de ^{13}C (ver anexo, figura 11) muestra el número de señales que corresponde con el número de tipos de carbono presentes en la estructura. En el cual los carbonos de los anillos aromáticos que forman el macrociclo se observan 137.09 y 128.26 ppm.

El cambio estructural se comprobó a través de la espectroscopia de RMN ^1H (ver anexo, figura 10). podemos ver la señal de los hidrógenos aromáticos (Ar-H) aparecen como un triplete 7.80 y 7.46 ppm. Los protones del anillo del tiofeno aparecen como un singulete en el espectro 0.03 ppm respectivamente.

Los rendimientos que se obtuvieron para esta estructura están por debajo de los máximos reportados, ya que en estos procedimientos suelen obtenerse Rs que están en el orden del 30 al 40 % de rendimiento, lo cual indica que hay que mejorar los parámetros de la reacción para así poder tener mejores resultados. Se obtuvieron 1.5 g de materia prima en forma de cristales blancos aperlados, que fue analizado por CCF usando distintas combinaciones de Hexano/Acetato de etilo, así mismo se determinó la pureza del sólido obteniendo un Rf de 0.73

Rendimiento 5 %. Punto de fusión 57 °C. RMN de ^1H a 600 MHz, CDCl_3 .

CPCM12

Butanona

El cambio estructural se comprobó a través de la espectroscopia de RMN ^1H (ver anexo, figura 12).. Podemos ver una pequeña señal de los protones de los metilos que forman el macrociclo a 77.02 ppm. También se puede apreciar una señal ancha correspondiente a los grupos CH_2 a 137.58 y 128.23 ppm. Los protones del anillo del tiofeno aparecen como un singulete en el espectro 196.69 ppm respectivamente. Los rendimientos que se obtuvieron para esta estructura están por debajo de los máximos reportados, ya que en estos procedimientos suelen obtenerse Rs que están en el orden del 30 al 40 % de rendimiento, lo cual indica que hay que mejorar los parámetros de la reacción para así poder tener mejores resultados. Se obtuvieron 12 mg de materia prima en forma de un polvo verde oscuro, que fue analizado por CCF usando distintas combinaciones de Hexano/Acetato de etilo, así mismo se determinó la pureza del sólido obteniendo un Rf de 0.73

Rendimiento 0.04 %. Punto de fusión 72 °C. RMN de ^1H a 600 MHz, CDCl_3

CONCLUSIÓN

Respecto a los resultados es posible afirmar que todos los objetivos planteados se cumplieron, al final del proyecto se obtuvieron y aislaron 4 compuestos que, basado en las técnicas descritas para su correcta identificación, demostraron la caracterización de pertenecer a los Calix[4]tíofeno.

Todas las condiciones de las reacciones de síntesis que se realizaron como se mencionaron son, muy sencillas, sin embargo, es necesario aun modificarlas siendo de mayor importancia buscar dicha modificación para obtener una mayor eficiencia.

REFERENCIAS

- 1- Kingsborough R, Swager T. A Highly Conductive Macrocyclic-Linked Metallophthalocyanine Polymer. *Angewandte Chemie*. 2000;39(16):2897-2900.
- 2- Tsolekile N, Nelana S, Oluwafemi O. Porphyrin as Diagnostic and Therapeutic Agent. *Molecules*. 2019;24(14):2669.
- 3- C. David Gutsche, "Calixarenes Revisited"(Ed. J.F. Stoddart), Royal Society of Chemistry, Cambridge, England, 1998.
- 4- Thomas Kappe. The Early History of Calixarene Chemistry. *Journal of inclusion phenomena and molecular recognition in chemistry*. Vol 19. 3-15. 1994
- 5- W. Sliwa, C. Kozłowski, "Calixarenes and Resorcinarenes. Synthesis, Properties and Applications", Wiley-VCH, Weinheim Federal Republic Germany, 2009.
- 6- M. Mourer, N. Psychogios, G. Laumond, A-M. Aubertin, J-B. Regnouf de Vains, *Bioorganic Med. Chem.* 2010, 18, 36-45.
- 7- C. D. Gutsche, M. Iqbal, *Org. Synth., Coll.*, 1993, Vol VIII, 75.
- 8- Atsushi Ikeda. Seiji Shinkai. Novel cavity design using calix[n]arene skeletons: toward molecular recognition and metal binding. *Chem Rev.* 97. 1713-1734. 1997.
- 9- Kyung Soo Moon, Narinder Singh, Gang Woo Lee and Doo Ok Jang "Colorimetric anion chemosensor based on 2-aminobenzimidazole: naked-eye detection of biologically important anions" *Tetrahedron* 2007, 63 (37), 9106-9111

- 10- Jongmin Kang, Hyung Suk Kim and Doo Ok Jang "Fluorescent anion chemosensors using 2-aminobenzimidazole receptors" *Tetrahedron Lett.* 2005, 46 (36), 6079-6082.
- 11- T.E. Thorpe, "Victor Meyer memorial lecture", *Journal of the Chemical Society* 77 (1900) 169-206.
- 12- H.D. Hartough, "The chemistry of heterocyclic compounds, thiophene and its derivatives", (2009), John Wiley & Sons.
- 13- H.E. Rasmussen, R.C. Hansford, A.N. Sachanen, "Reactions of aliphatic hydrocarbons with sulfur-production of olefins, diolefins, and thiophene", *Industrial and Engineering Chemistry* 38 (1946) 376-382.

- 14- M.P. Cava, M.I. Levinson, "Thionation reactions of Lawesson reagents", *Tetrahedron* 41 (1985) 5061-5087.
- 15- Marotti, M. Marotti, R. Piccaglia, A. Nistri, S. Grandi, G. Dinelli, "Thiophene occurrence in different Tagetes species: agricultural biomasses as sources of biocidal substances", *Journal of the Science of Food and Agriculture* 90 (2010) 1210-1217.

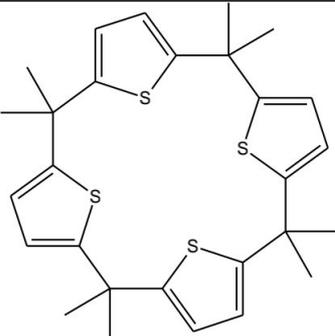
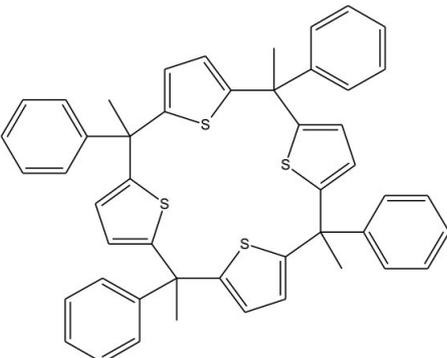
- 16- R.J. Angelici, "Thiophenes in organotransition metal chemistry: Patterns of reactivity", *Organometallics* 20 (2001) 1259-1275.

- 17- G. Rassu, F. Zanardi, L. Battistini, G. Casiraghi, "The synthetic utility of furan-, pyrrole- and thiophen- based 2-silyloxy dienes", *Chemical Society Reviews* 29 (2000) 109-118.
- 18- G. Barbarella, M. Zangoli, F. Di Maria, "Synthesis and applications of thiophene derivatives as organic materials", *Advances in Heterocyclic Chemistry* 123 (2017) 105-167
- 19- A.J. Ellis, V.M. Hendrick, R. Williams, B.S. Komm, "Selective estrogen receptor modulators in clinical practice: a safety overview", *Expert Opinion on Drug Safety* 14 (2015) 921-934.
- 20- J.D. Croxtall, G.L. Plosker, "Sertaconazole. A review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology-clinical pharmacokinetics and safety", *Drugs* 69 (2009) 339-359.
- 21- L.M. Dube, L.J. Swanson, W. Awni, "Zileuton, a leukotriene synthesis inhibitor in the management of chronic asthma", *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 17 (1999) 213- 221. [26]
- 22- V. Lisowski, S. Leonce, L. Kraus-Berthier, J.S.D. Santos, A. Pierre, G. Atassi, D.H. Caignard, P. Renard, S. Rault, "Design, synthesis, and evaluation of novel thienopyrrolizinones as antitubulin agents", *Journal of Medicinal Chemistry* 47 (2004) 1448-1464.
- 23- P.R. Kumar, S. Raju, P.S. Goud, M. Sailaja, M.R. Sarma, G.O. Reddy, M.P. Kumar, V. Reddy, T. Suresh, P. Hegde, "Synthesis and biological evaluation

of thiophene [3,2-b] pyrrole derivatives as potential anti-inflammatory agents”,
Bioorganic & Medicinal Chemistry 12 (2004) 1221-1230.

- 24- M. Nazare, D.W. Will, H. Matter, H. Schreuder, K. Ritter, M. Urmann, M. Essrich, A. Bauer, M. Wagner, J. Czech, M. Lorenz, V. Laux, V. Wehner, “Probing the subpockets of factor Xa reveals two binding modes for inhibitors based on a 2-carboxyindole scaffold: a study combining structure-activity relationship and x-ray cristallography”, Journal of Medicinal Chemistry 48 (2005) 4511-4525.

ANEXOS

Clave del espectro	Posible estructura
CPCM9	
CPCM10	

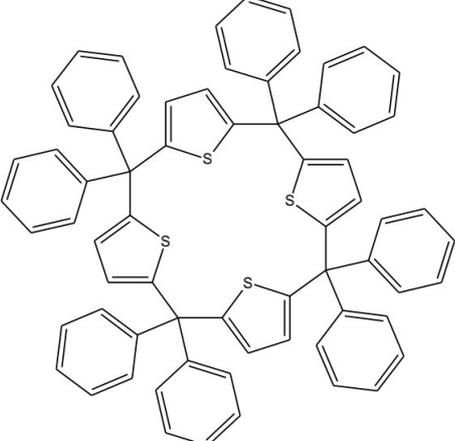
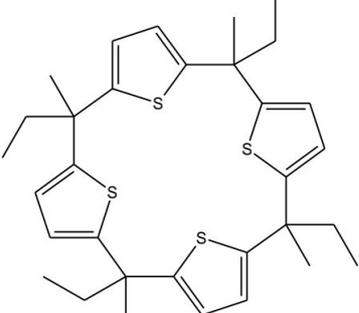
CPCM11	
CPCM12	

Tabla 3.- Representación de las diferentes posibles estructuras de calix[4]tiofeno.

CPCM9

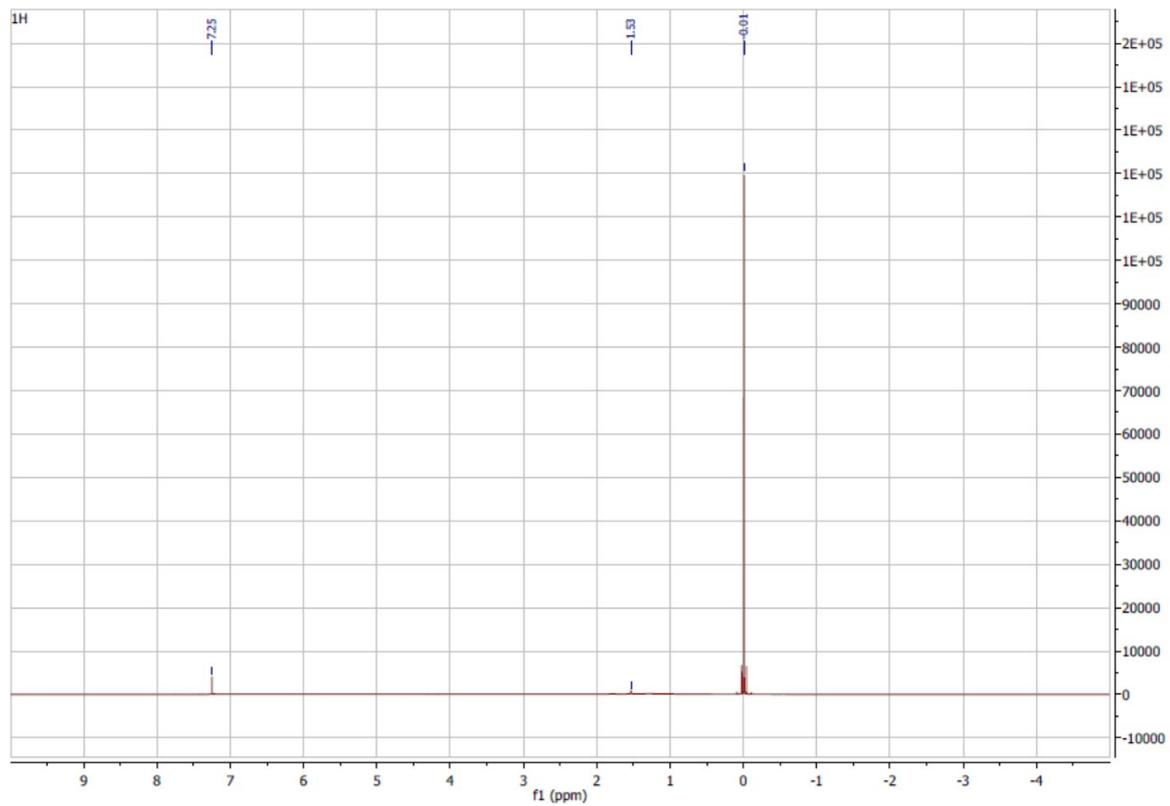


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H a 600 MHz del compuesto CPCM9; disuelto en CDCl_3 .

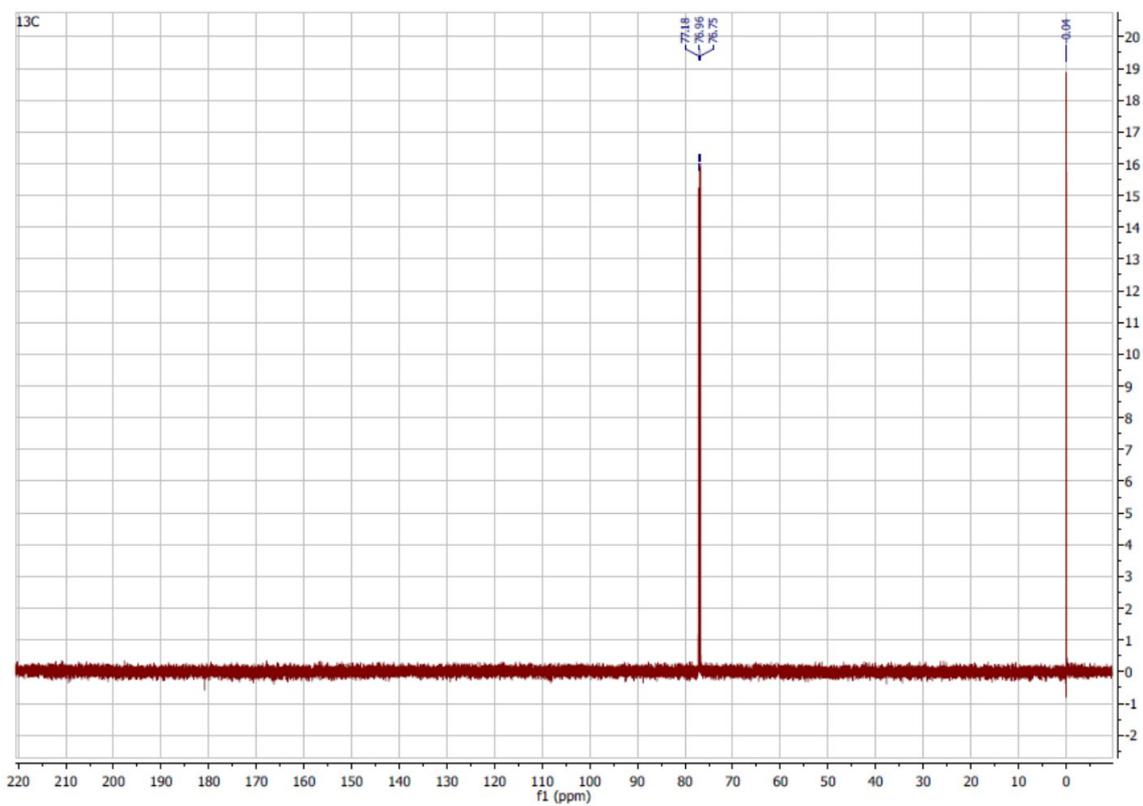


Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C a 600 MHz del compuesto CPCM9; disuelto en CDCl_3 .

CPCM10

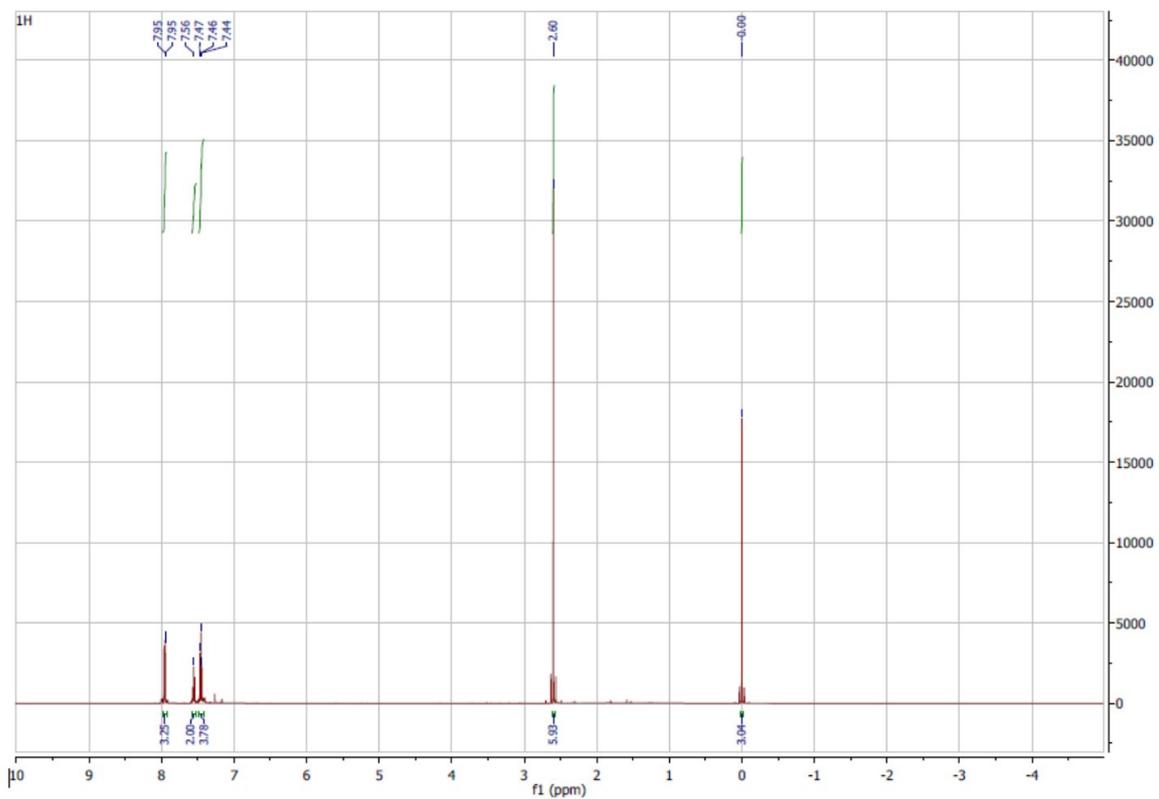


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H a 600 MHz del compuesto CPCM10; disuelto en CDCl_3 .

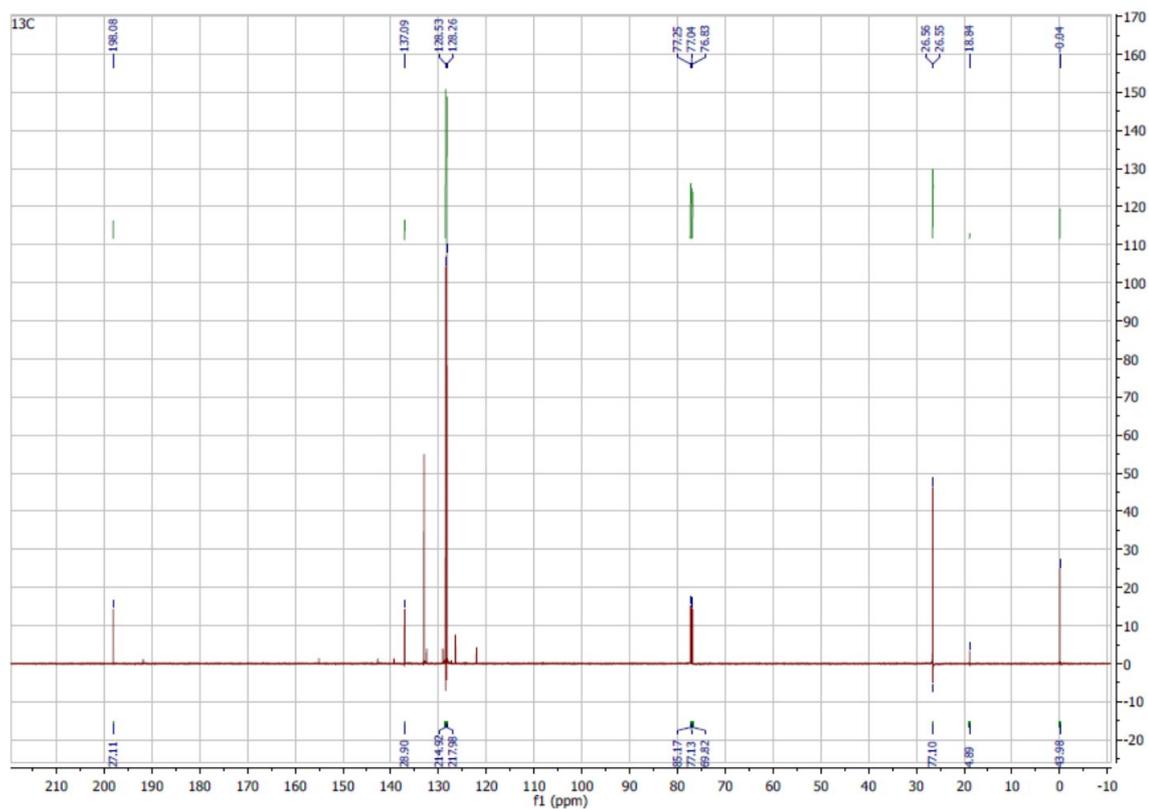


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C a 600 MHz del compuesto CPCM10; disuelto en CDCl_3 .

CPCM11

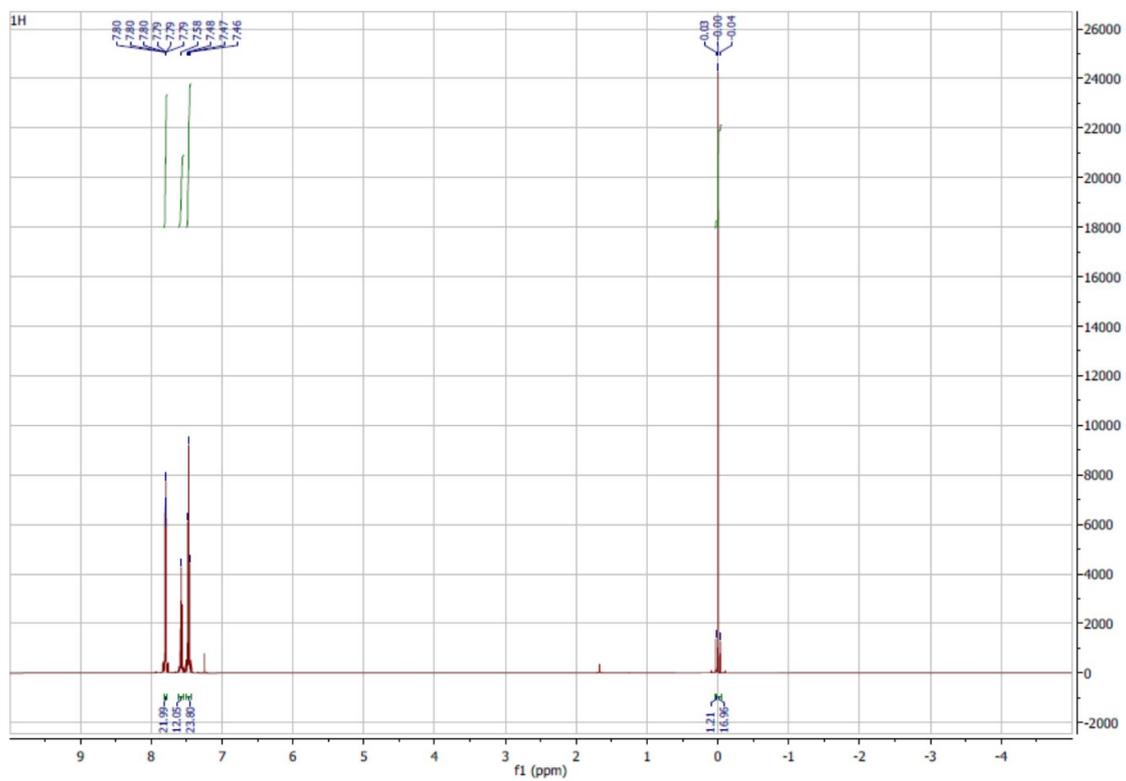


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H a 600 MHz del compuesto CPCM11; disuelto en CDCl_3 .

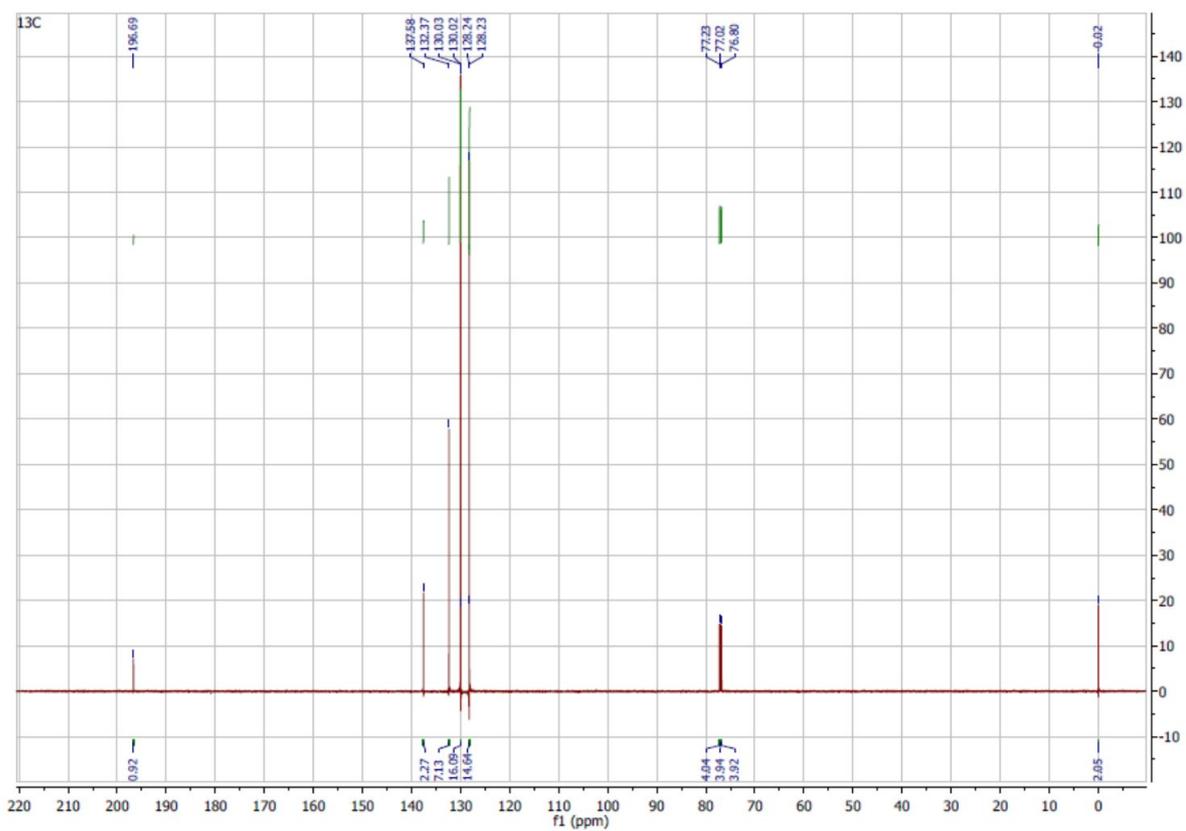


Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C a 600 MHz del compuesto CPCM11; disuelto en CDCl_3 .

CPCM12

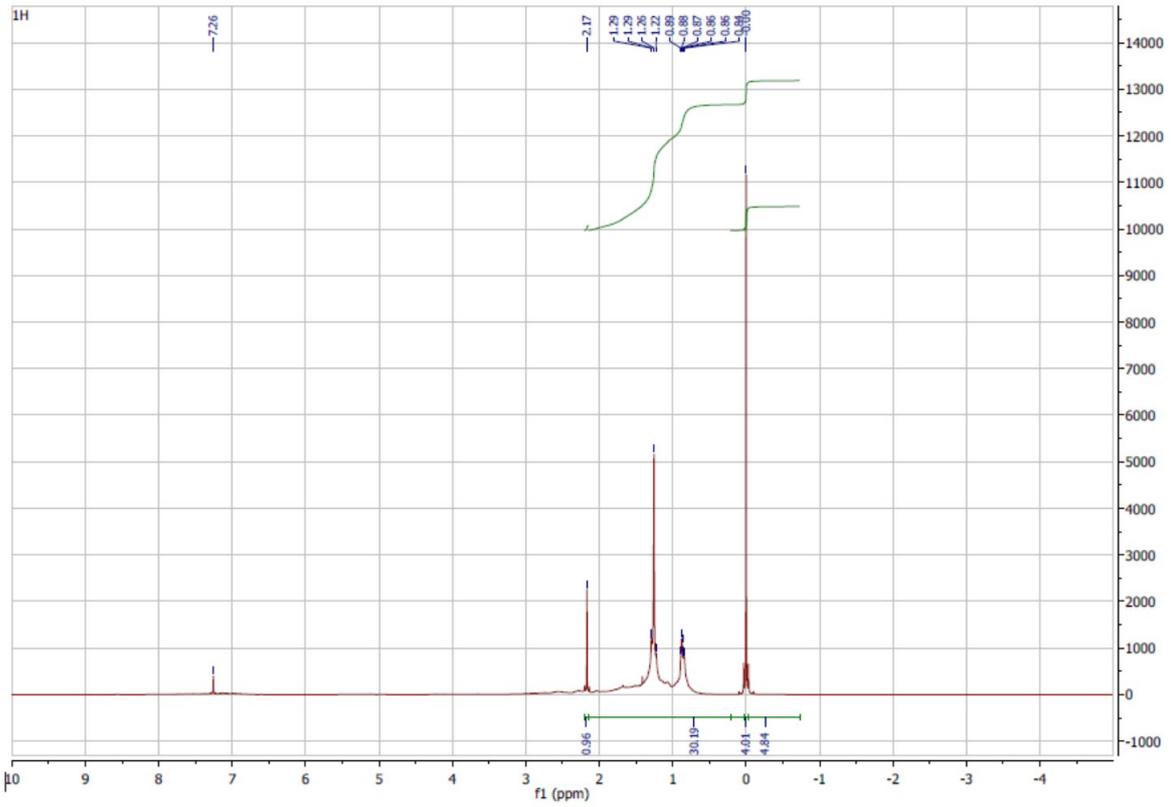


Figura 12. Espectro de RMN de ¹H a 600 MHz del compuesto CPCM12; disuelto en CDCl₃.