



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**Unidad Xochimilco**

**División de Ciencias Biológicas y de la Salud**

**Informe Final de Servicio Social**

**Alumno: Veronica Martínez Sánchez**

**Matricula: 2132044567**

**Carrera: Químico Farmacéutico Biólogo**

**Asesor: Dr. Cuauhtémoc Pérez González**

**Área de investigación: Obtención y Producción de**

**Compuestos Orgánicos**

# Índice

1. Proyecto.....	3
1.1 Nombre del proyecto.....	3
1.2 Proyecto genérico correspondiente.....	3
2. Introducción .....	3, 4, 5
3. Planteamiento del problema y justificación .....	4
4. Marco teórico .....	5
4.1 Calix[η]arenos.....	5, 6, 7,
4.2 Conformaciones de los Calix[η]arenos.....	8
4.3 Propiedades y métodos de determinación.....	8, 9
4.4 Propiedades físicas de los Calix[η]arenos.....	9
5. Objetivos.....	11
5.1 Objetivo general.....	11
5.2 Objetivos particulares.....	11
6. Metodología .....	11
6.1 Acetona .....	11
6.2 Hidroxibenzaldehido .....	12
6.3 Clorobenzaldehido .....	13
6.4 Fluorobenzaldehido.....	13
7. Resultados.....	13
8. Conclusión .....	14
9. Bibliografía.....	15, 16

## **1. Proyecto**

### **1.1. Nombre del proyecto en específico.**

Síntesis de Calixarenos Simétricos.

### **1.2. Proyecto genérico correspondiente.**

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

## **2. Introducción.**

La química orgánica es una ciencia compleja debido a la gran variedad de características de los compuestos, esto debido a su enlace con el elemento clave el “Carbono” compuesto al cual se le atribuye las diferentes propiedades y transformaciones de los compuestos, ya que el carbono puede lograr enlaces estables con diferentes átomos conocidos, ya sean enlaces simples, enlaces dobles o enlaces triples.

En su mayoría gracias a la síntesis orgánica se ha mejorado el conocimiento estructural, la reactividad de una gran variedad de moléculas y el desarrollo de compuestos orgánicos. De esta manera, se ha logrado obtener un número considerable de compuestos que han sido, sin duda alguna, con aplicaciones potenciales en diferentes campos, tales como la industria Química, Farmacéutica,

Agrícola, Cosmética, Alimenticia, Textil, entre otras, teniendo gran impacto a nivel mundial.

Uno de los compuestos que ha llamado la atención son los calixarenos, siendo estos compuestos macrocíclicos originados a partir de la condensación de fenoles con compuestos carbonílicos (aldehídos y cetonas). Su forma asemeja a la de un calix o vaso con un borde superior de mayor diámetro este comparado con el borde inferior. Estas moléculas actúan como moléculas contendoras de una amplia variedad de huéspedes de naturaleza orgánica e inorgánica, pueden presentarse en diversas conformaciones y teniendo como una de sus cualidades la variedad de cavidades en diferentes tamaños y formas.

En un análisis retrosintético se ha observado que los núcleos de los calixarenos deben estar en la posición *para*, esto es válido para sustituyentes que contengan grupos ácidos, aldehídos o aminas (Mendoza, 2008)

Los calixarenos han mostrado propiedades farmacológicas, recientemente se ha publicado un trabajo que demuestra sus propiedades antiinflamatorias y antinociceptivo (Pérez, 2015), por otro lado, son buenos ligandos permitiendo la transferencia de iones metálicos, lo que abre la posibilidad de uso como son la captación de metales pesados. Por esta razón, la síntesis de calixarenos es un tema que sigue llamando la atención, con el objeto de ampliar el conocimiento de las propiedades de estas moléculas.

El control que se puede tener a la hora de sintetizar con los calixarenos, permite que las moleculares unidas al macrociclo tengan una amplia variedad de estructuras, permitiendo el diseño de calixarenos para aplicaciones específicas.

### **3. Planteamiento del problema y justificación**

El dolor ha sido objeto de estudio durante un largo período, tanto como síntoma como un problema en sí mismo. Puede variar desde una leve incomodidad debido a un pequeño rasguño o golpe en alguna parte del cuerpo, hasta una sensación intensa que resulta difícil de aliviar incluso con los analgésicos más efectivos. A diario, estamos expuestos a experimentar dolor, incluso sin llevar a cabo acciones arriesgadas. Para algunas personas que sufren de dolor, esto tiene un impacto significativo en su calidad de vida, como un rendimiento laboral deficiente, dificultades para concentrarse, dormir o socializar (McDermott, 2006). En el tratamiento de este problema, se recurre a diferentes fármacos que actúan sobre diferentes objetivos terapéuticos, debido a la variedad de factores que pueden causar el dolor. Los AINEs y los opioides se encuentran entre los analgésicos más utilizados, pero al igual que todos los medicamentos, presentan efectos secundarios indeseables. En el caso de los AINEs, el principal efecto adverso que pueden provocar es la formación de úlceras gástricas. Por otro lado, los opioides, cuando se utilizan en tratamientos crónicos, pueden llevar a la adicción, la tolerancia o problemas de sobredosis en los pacientes (Woolf, 2002).

## 4. Marco Teórico.

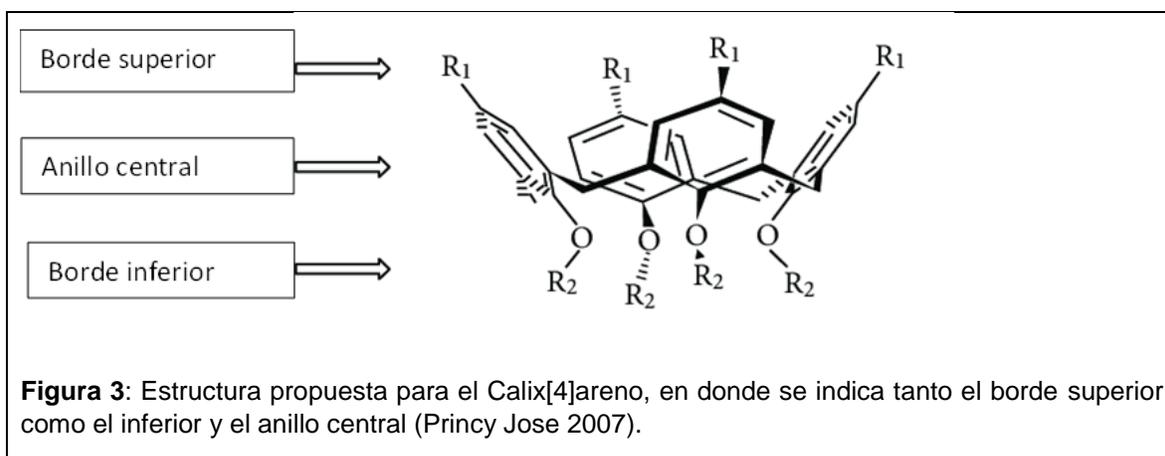
### 4.1. Calix[η]arenos

Los calixarenos tienen una importante participación en los procesos vitales básicos de los organismos vivos, algunos de estos procesos son el transporte y almacenamiento de oxígeno, la fotosíntesis y la biotransformación de fármacos. Estos compuestos empiezan en 1872 con la síntesis realizada por el químico alemán Adolph Von Baeyer en el cual su reacción consistía de la mezcla de formaldehído con fenoles en presencia de un ácido fuerte, el material residual obtenido eran cristalinos y con altos puntos de fusión, sin embargo por la falta de tecnología no pudo definir alguna estructura. Leo Hendrik Baekeland se interesó en el trabajo de Baeyer y en 1902 realizó la síntesis en condiciones más controladas obteniendo como resultado producto con una estructura bien definida y gracias a estos estudios fueron clave para la creación de los primeros plásticos sintéticos siendo estos bautizados como Bakelite.

En 1952 Zinke utilizó fenoles p-sustituídos, el producto de reacción que propuso fue el tetrámero cíclico Calix[4]arenos y posteriormente Hayes y Hunter, realizaron la síntesis de p-metilcalix[4]arenos pero con muy bajo rendimiento, aun así esta síntesis confirmó la presencia del tetrámero cíclico que propuso Zinke. Gracias a la investigación.

En 1953 Cornforth modificó el procedimiento de Zinke en el cual pudo aislar unos cristales, de los cuales no pudo descubrir la estructura a pesar de realizar difracción de rayos X, sin embargo fue Cornforth quien propuso la presencia de diferentes conformeros para el Calix[4]arenos.

En 1970 Gutsche desarrollo nuevos nuevos derivados de Calix[4]arenos. Ya que le causó un gran interés la forma de estas moléculas para propósitos biomimeticos, en el mismo año propone el nombre de Calix[ $\eta$ ]arenos para estos compuestos debido a la forma de su estructura, siendo estos macrociclos. El termino se define del griego, calix porque parece un cáliz cónico y areno por la presencia de los grupos arilos [1, 2, 6]. Los Calix[ $\eta$ ]arenos son formados tras la condensación de fenol con formaldehido, estos son compuestos macrocíclicos con cuatro o hasta ocho repeticiones, cuenta con bordes superiores e inferiores definidos y un anillo central (Helmut. 1988).



Debido a la variedad de actividades biológicas y propiedades fisicoquímicas de estos compuestos, la comunidad científica se ha interesado en sus investigaciones desde hace décadas (Cavaleiro 1989), resultando en una gran gama de aplicaciones de estos compuestos preparados por síntesis, abarcando diversas disciplinas, por ejemplo, la biocatálisis, la construcción de celdas fotovoltaicas y el desarrollo de agentes fotosensibilizantes para la TFD para el cáncer (Hiroto 2016).

Gracias a su estructura los Calix[ $\eta$ ]arenos son importantes en la química anfitrión – huésped (*i.e.* host – guest chemistry). Estas son moléculas anfitrionas debido a que tienen cavidades, que permiten albergar a moléculas pequeñas, son bastante flexibles, por lo cual pueden tener diferentes conformaciones, siendo la cónica la más estable (Gutsche 2008). Son moléculas huésped porque tienen compartimentos que permiten el almacenamiento de moléculas pequeñas, son muy flexibles y pueden tomar diferentes formas, siendo la más estable la de cono (Gutsche 2008). Esta flexibilidad la proporcionan los puentes de metileno, cabe señalar que el tamaño de la cavidad depende de los grupos unidos al calixareno debido a la capacidad que tienen estos grupos de formar trampas de electrones debido a su característica de aceptor o donador de la electrónica.

En la nomenclatura, el " $\eta$ " del nombre debe reemplazarse por el número de anillos en la estructura, por ejemplo, calix[4]areno, que consta de cuatro anillos de benceno [1-3]. Por otro lado, es importante mencionar a partir de que el fenol es derivado, su nomenclatura en este caso varía a p-sustituyente-calix[ $\eta$ ]arenos, por ejemplo p-tert-butilcalix[4]areno, además para denotar si los OH se encuentran hacia dentro o afuera, se escribe de la siguiente manera endo-OHcalixareno o exo-OHcalixareno respectivamente (Gutsche 1983). Las modificaciones de los Calix[ $\eta$ ]arenos se centran por lo general en su borde superior.

Aunque el anillo inferior o anillo fenólico, no se encuentra sometido a tantas modificaciones como el superior, sus aplicaciones son mayores. Cuando se realiza una sustitución en este anillo, existe una expansión en su cavidad. [1-3]. Idealmente la cavidad debe ser lo suficientemente grande como para encapsular alquenos,

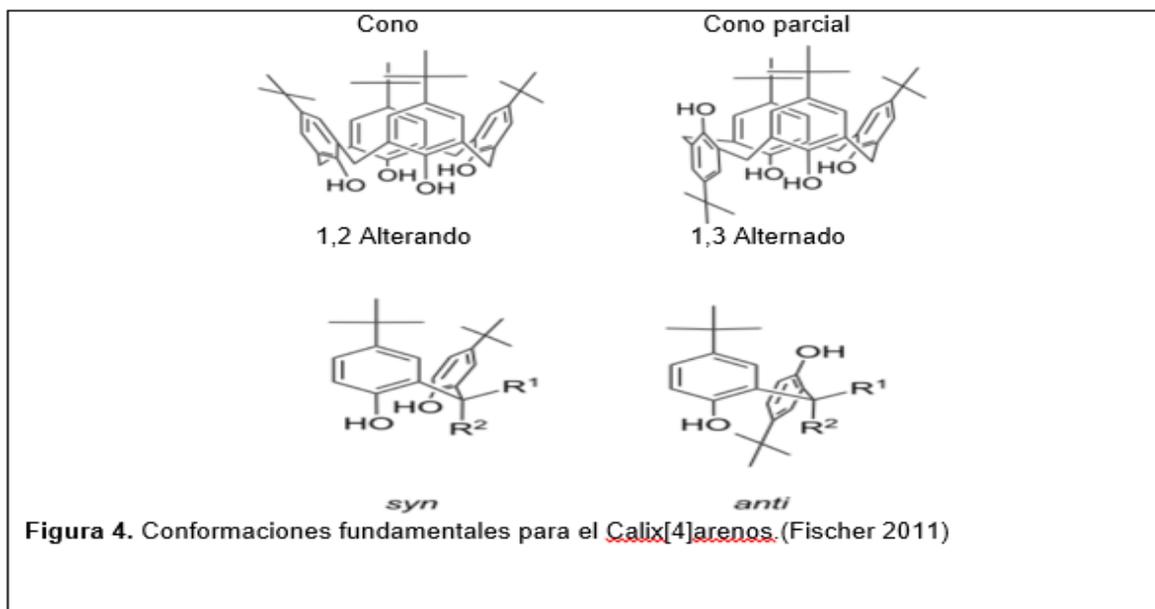
fármacos, metales, etc. Pero también pequeña para que no permita el paso de moléculas que no son requeridas (Evans 2002).

#### 4.2. Conformaciones de los Calix[ $\eta$ ]arenos

Las posiciones de los grupos R son una parte fundamental para determinar la conformación de esta clase de compuestos. De esta forma, se pueden tener las siguientes conformaciones: rccc (cis-cis-cis), rtct (trans-cis-trans), rctc (cis-tras-cis), rctt (cis-trans-trans). Los enlaces entre los anillos pueden ser ecuatoriales o axiales, según su conformación (Fischer 2011).

Se sabe que las variadas conformaciones que pueden lograr obtener los calixarenos dependen de la cantidad de unidades fenólicas que los compongan esto es dado por las rotaciones que pueden llegar a tener sus unidades fenólicas mediante los puentes metileno que los unen.

Los calix[4]arenos tienen 4 conformaciones posibles fueron denominadas como: cono, cono parcial, 1,3-alternado y 1,2-alternado (Figura 4).



### **4.3. Propiedades y métodos de determinación**

Actualmente, se tiene gran interés por los Calix[ $\eta$ ]arenos, debido a sus propiedades y a las múltiples modificaciones a las que pueden ser sometidos. Una de las principales propiedades de los calixarenos es su alto punto de fusión que es tomado como referencia para determinar la pureza del calixareno, además permite caracterizar el producto obtenido [1, 2, 6], naturalmente presenta variación dependiendo de las modificaciones que se hagan en la estructura. Por otro lado estos compuestos son muy poco solubles en solventes orgánicos con algunas excepciones como el cloroformo y poco solubles en agua y en medio básico (Gutsche 1983). Estos sirven como detectores de diferentes tipos de iones; además son capaces de crear sistemas catalíticos con excelente selectividad, sirven como filtros moleculares, almacenadores de moléculas en fase gaseosa, entre otros (Evans 2002). Pueden ser utilizados en electrodos de membrana selectiva y así mismo tienen usos en química organometálica, físico-química, etc. Este tipo de compuestos pueden tener enlaces iónicos, interacciones dipolo-dipolo entre el grupo pirogalol y aldehídos, interacciones de puentes de hidrogeno, interacciones  $\pi$ - $\pi$  y de fuerzas de Van der Waals (Jose 2006). Dichos compuestos pueden ser analizados en UV-Visible, NMR, IR, Cristalografía de Rayos X y de manera electroquímica mediante voltametría cíclica, amperometría, entre otras (Jose 2006).

### **4.4. Propiedades físicas de los Calix[ $\eta$ ]arenos**

El punto de fusión de un compuesto es una de las técnicas más antiguas utilizadas para caracterizar un compuesto, el rango en el que se encuentra este valor, permite conocer que tan puro es. Los calix[ $\eta$ ]arenos se caracterizan por tener un punto de

fusión y un peso molecular alto, especialmente aquellos que cuentan con grupos hidroxilos libres (Gutsche 2008). El punto de fusión de los calix[ $\eta$ ]arenos se encuentra alrededor de 250°C [23]. Por ejemplo, p-tert-butilcalix[4]areno, tiene un punto de fusión de alrededor de 342-343°C, p-tert-butilcalix[6]areno 372-374°C (Gutsche 2008). La estructura que tenga el calix[ $\eta$ ]areno, puede afectar el punto de fusión. Por otro lado, estos compuestos son poco solubles en agua y en medios básicos; además en solventes orgánicos la solubilidad es muy baja, sin embargo la mayoría de estos tienen suficiente solubilidad en cloroformo y disulfuro de carbono, lo que permite que se puedan llevar a cabo mediciones espectroscópicas.

## **5. Objetivos**

### **5.1. Objetivo General:**

- Realizar la síntesis de Calixarenos.

### **5.2. Objetivos Particulares:**

- Sintetizar 4-metilcalixarenos simétricos usando como referencia el método Adler a partir de compuestos como: acetona, hidroxibenzaldehído, clorobenzaldehído y fluorobenzaldehído.
- Purificar los compuestos obtenidos mediante cromatografía en columna.
- Determinar la estructura de los productos con el método RMN H<sup>+</sup> y C<sup>13</sup>.

## 6. Metodología

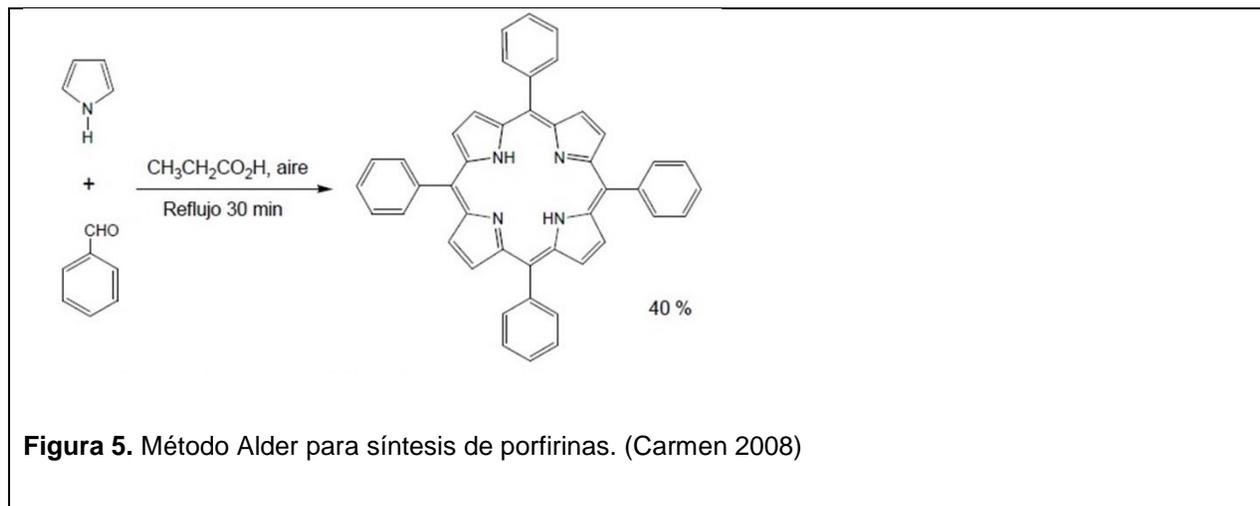


Figura 5. Método Alder para síntesis de porfirinas. (Carmen 2008)

### 6.1. Acetona

En un matraz balón de 50 mL, provisto de agitación magnética se colocan 25 mL de metanol (617.88 mmol), a continuación se agrega 2 mL de acetona (26.99 mmol) seguido por 1 mL de ácido clorhídrico (32.5 mmol) y finalmente se añade 1 mL de N-pirrol (14.4 mmol). Esta mezcla se deja a reflujo por un periodo de 3 horas. Finalizado el tiempo de reflujo, se pasa la mezcla a un vaso de precipitado de 50 mL, dejando enfriar a temperatura ambiente por 1 hora para después dejar en refrigeración por 24 horas.

En la siguiente etapa la mezcla es filtrada al vacío, el sólido obtenido es pesado y sometido a pruebas de punto de fusión, cromatografía en capa fina, para después ser purificado mediante cromatografía de columna, el compuesto obtenido es mandado a RMN.

### 6.2. Hidroxibenzaldehido

En un matraz balón de 50 mL, provisto de agitación magnética se colocan 25 mL de metanol (617.88 mmol), a continuación se agrega 2 g de hidroxibenzaldehído (16.37 mmol) seguido por 1 mL de ácido clorhídrico (32.5 mmol) y finalmente se añade 1 mL de N-pirrol (14.4 mmol). Esta mezcla se deja a reflujo por un periodo de 3 horas. Finalizado el tiempo de reflujo, se pasa la mezcla a un vaso de precipitado de 50 mL, dejando enfriar a temperatura ambiente por 1 hora para después dejar en refrigeración por 24 horas.

En la siguiente etapa la mezcla es filtrada al vacío, el sólido obtenido es pesado y sometido a pruebas de punto de fusión, cromatografía en capa fina, para después ser purificado mediante cromatografía de columna, el compuesto obtenido es mandado a RMN.

### **6.3. Clorobenzaldehído**

En un matraz balón de 50 mL, provisto de agitación magnética se colocan 25 mL de metanol (617.88 mmol), a continuación se agrega 2 g de clorobenzaldehído (14.22 mmol) seguido por 1 mL de ácido clorhídrico (32.5 mmol) y finalmente se añade 1 mL de N-pirrol (14.4 mmol). Esta mezcla se deja a reflujo por un periodo de 3 horas. Finalizado el tiempo de reflujo, se pasa la mezcla a un vaso de precipitado de 50 mL, dejando enfriar a temperatura ambiente por 1 hora para después dejar en refrigeración por 24 horas.

En la siguiente etapa la mezcla es filtrada al vacío, el sólido obtenido es pesado y sometido a pruebas de punto de fusión, cromatografía en capa fina, para después

ser purificado mediante cromatografía de columna, el compuesto obtenido es mandado a RMN.

#### **6.4. Fluorobenzaldehido**

En un matraz balón de 50 mL, provisto de agitación magnética se colocan 25 mL de metanol (617.88 mmol), a continuación se agrega 2 mL de Fluorobenzaldehido (16.11 mmol) seguido por 1 mL de ácido clorhídrico (32.5 mmol) y finalmente se añade 1 mL de N-pirrol (14.4 mmol). Esta mezcla se deja a reflujo por un periodo de 3 horas. Finalizado el tiempo de reflujo, se pasa la mezcla a un vaso de precipitado de 50 mL, dejando enfriar a temperatura ambiente por 1 hora para después dejar en refrigeración por 24 horas.

En la siguiente etapa la mezcla es filtrada al vacío, el sólido obtenido es pesado y sometido a pruebas de punto de fusión, cromatografía en capa fina, para después ser purificado mediante cromatografía de columna, el compuesto obtenido es mandado a RMN.

### **7. Resultados.**

#### **Acetona**

Se obtuvieron 2 gramos de un polvo de color blanco, con un punto de fusión de 65°C, en la cromatografía en capa fina se determinó que se tenían 3 compuestos con diferentes solubilidades por lo que se sometió a una cromatografía de columna, obteniendo 3 fracciones las cuales fueron determinadas por espectrometría <sup>1</sup>H-RMN

### **Hidrixibenzaldehido**

Se obtuvieron 5 gramos de un polvo de color ligeramente rosa, con un punto de fusión 145°C, en la cromatografía en capa fina se determinó que era un compuesto y por <sup>1</sup>H-RMN se determinó que era el compuesto deseado.

### **Clorobenzaldehido**

Se obtuvieron 1 gramo de un polvo de color blanco, con un punto de fusión de 118°C, en la cromatografía en capa fina se determinó que solo era un compuesto por lo que se tomó una pequeña parte de la muestra y se mandó a <sup>1</sup>H-RMN para determinar su estructura

### **Fluorbenzaldehido**

Se obtuvo un líquido de apariencia viscosa , al cual no se le pudo determinar su punto de fusión por lo que se realizó en la cromatografía en capa fina con la que se determinó que se tenían 2 compuestos con diferentes por lo que se sometió a una cromatografía de columna usando diclorometano y cloroformo como disolventes en fracciones 99-1, 95-5, 90-10, 50-50 respetivamente, para obtener un compuesto más puro, obteniendo como resultado 2 fracciones liquidas, las cuales fueron secadas con ayuda de la estufa al vacío, después de 24 horas las dos fracciones se enviaron a <sup>1</sup>H-RMN para poder elucidar alguna estructura

## **8. Conclusiones.**

Contrastando con los resultados obtenidos se puede decir que se alcanzaron todos los objetivos planteados, ya que se pudieron obtener 3 compuestos las estructuras

se determinaron por  $^1\text{H}$ -RMN, a las cuales se les realizaron pruebas farmacológicas para poder determinar si tienen o no efecto nociceptivo, o alguna otra actividad..

Demostrando que el estudio de la síntesis, la actividad biológica y la estructura de porfirina sean áreas potenciales en el descubrimiento de nuevas moléculas con actividad farmacéutica. Lo que abre la posibilidad de su preparación a mayor escala con novedosos métodos de obtención, con mayores rendimientos y plantear posteriores estudios para elucidar los posibles mecanismos de acción y su interacción con otras áreas de interés científico.

## 9. Bibliografía.

Mendoza, J; et, al. *Estructuras dendriméricas basadas en calixarenos: Síntesis y estudio de sus propiedades de fotoisomerización y de complejación*. Universidad Autonoma de Madrid. **2008**, 33-39, 45-47.

Neya S.; et al, *Tetrahedron Lett.*, 45, **2004**, 8629

Pérez, C.; et, al. *Synthesis, antinociceptive and anti-inflammatory effects of porphyrins*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2015**, 23, 2529 – 2537.

Rothmund P, *A New Porphyrin Synthesis. The Synthesis of Porphin*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, 58 (4), pp 625–627

Cavaleiro JAS, Smith KM. *Porphyrin Synthesis*. *Rev Port Quím*. 1989;31(29).

Hiroto S, Miyake Y, Shinokubo H. *Synthesis and Functionalization of Porphyrins through Organometallic Methodologies*. *Chem Rev*. 2016.

Helmut. Goldmann, et, al. *A series of calix[4]arenes, having two opposite para positions connected by an aliphatic chain*, *Journal of the American Chemical Society* **1988** 110 (20), 6811-6817

Gutsche, D. *Calixarenes an Introduction (Second ed.)*. UK: The Royal Society of Chemistry **2008**

Gutsche, D. *Calixarene*. American Chemical Society. **1983**, 161-170.

Princy Jose, et, al. *Lower-Rim Substituted Calixarenes and Their Applications*, *Bioinorganic Chemistry and Applications*. **2007**.

Evans, D. et al. Synthesis and characterization of Diametrically Substituted Tetra-On-butylcalix[4]arene Ligands and their Chelated Complexes of Titanium, **2002**. Molybdenum, and Palladium. *Inorganic Chemistry*, 5986-6000

Fischer, C., Seichter, W., Weber, E. Structural conditions required for the bridge lithiation and substitution of a basic calix[4]arene. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. **2011**. 1602–1608

Jose, P. y Menon, S. Lower-RimSubstituted Calixarenes and Their Applications. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2006. 1-16

Gutsche, D. Calixarenes an Introduction (Second ed.). UK: The Royal Society of Chemistry, 2008.

Carmen et, al. Synthesis and Spectroscopic Characterization of Meso-tetra (3-hydroxyphenyl)Porphyrin, Institute of Chemistry Timisoara of Romanian Academy, 2008.