



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO

Nombre: Malco Irlan Espinoza Aranda

Licenciatura: Química Farmacéutica Biológica

Nombre del Asesor Interno: Carlos Alberto Méndez Cuesta

Nombre del Asesor Externo: Cuauhtémoc Pérez González

Nombre del Proyecto: Síntesis de calixarenos con núcleo de furano con potencial actividad antiinflamatoria y anticancerígena

Fecha de Inicio: 13/05/22

Fecha de Conclusión: 13/11/22



## INTRODUCCIÓN

La síntesis de porfirinas es de gran importancia y continuamente aumentan las investigaciones realizadas sobre los aspectos químicos y biológicos de este tipo de compuestos. Las porfirinas han sido usadas como sistemas modelo para estudiar la transferencia de carga y la fotoactivación *in vivo* de precursores de algunos fármacos, en diodos orgánicos de emisión de luz, como fotosensibilizadores en el tratamiento del cáncer y en la formación de agregados altamente ordenados. Además, la porfirina es uno de los macrociclos naturales más abundante que desempeña diversas funciones de gran importancia en muchos procesos biológicos, entre ellos destacan la absorción de energía solar, en el transporte de oxígeno en el metabolismo tanto vegetal como animal, ejemplo de este tipo de compuestos están la clorofila y la hemoglobina respectivamente.

La quimioterapia ocupa una posición fundamental en el tratamiento del cáncer, y su importancia en términos de curación y regresión de varios tipos de cáncer no debe subestimarse. Las quimioterapias adyuvantes o neoadyuvantes y concurrentes generalmente se usan junto con cirugía y radioterapia. Sin embargo, un inconveniente importante que limita la eficacia de la quimioterapia contra el cáncer es la naturaleza no selectiva de los medicamentos utilizados. Los medicamentos/agentes administrados no sólo se dirigen a las células cancerosas, sino también a las células sanas normales.

La capacidad de los medicamentos contra el cáncer para diferenciar entre células cancerosas y sanas generalmente se basa en la suposición de que las células tumorales tienen una tasa de crecimiento más alta en comparación con las células normales. Como resultado, los tejidos sanos, como la médula ósea, la mucosa gastrointestinal, los folículos pilosos y la piel se ven directamente afectados por un régimen quimioterapéutico, incluso con quimioterapia preliminar. Estos efectos secundarios conducen a diversas complicaciones durante y después del tratamiento. Por ejemplo, la inflamación es una respuesta homeostática del



## Casa abierta al tiempo

organismo. Es uno de los principales motivos de consulta en el mundo. Existe una percepción errónea de que es una entidad aislada y siempre patológica. Es un proceso dinámico, complejo, sistémico y multifactorial. Por eso constituye un reto el dilucidar los elementos, cambios tisulares que causa y cómo proceder en la clínica ante un cuadro inflamatorio.

En este servicio social se trabajó en la síntesis de 4 compuestos de la familia de los heterocalixarenos con núcleo de furano empleando diferentes compuestos derivados de carbonilos y utilizando diferentes condiciones de reacción, con el fin de obtener los compuestos con el mayor rendimiento y con la máxima pureza, para ser caracterizados por Resonancia Magnética Nuclear ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), para posteriormente ser evaluados *in vitro*. Este proyecto fue realizado en el laboratorio N-303 del edificio N de la Unidad Xochimilco de la Universidad Autónoma Metropolitana.

## MARCO TEÓRICO

### Cáncer

El cáncer es una de las mayores causas de muerte y morbilidad en todo el mundo, alrededor de 8 millones de personas mueren de cáncer cada año [1]. Interviene en un grupo numeroso de enfermedades basadas en la división celular descontrolada de células anormales y que puede afectar a todos los tipos de células en el cuerpo. Los tratamientos más comunes empleados en el tratamiento del cáncer incluye: cirugía, radiación, quimioterapia e inmunoterapia, esta última sola o en combinación con otras terapias [2].

Es probable que los avances significativos en la próxima década para los medicamentos contra el cáncer a base de platino provengan de una mejor administración química de los medicamentos ya aprobados, por ejemplo, un método de administración alternativo es a través de forma de vesículas. Para ello se emplean compuestos imitadores de lípidos basados en Calix[4]arenos que no son tóxicos y son potentes antioxidantes. Tales vesículas ofrecen un mayor margen de especificidad adicional sobre células cancerosas, el lípido imitador calix[4]areno que



**Casa abierta al tiempo**

incorpora carboplatino aumenta significativamente la eficacia anticancerígena del fármaco [1].

## **Inflamación**

La inflamación es una respuesta universal de un organismo a alteraciones tisulares predominantemente locales de diversa naturaleza [3]. Además, es una reacción o proceso defensivo natural del sistema inmunológico del organismo como respuesta al daño causado a sus células y tejidos vascularizados por agentes lesivos como ser microorganismos, traumatismos, necrosis, agentes químicos o físicos, o reacciones inmunitarias entre otros [4].

La resolución de la inflamación requiere la resolución de las vías moleculares desencadenadas como parte de la respuesta del huésped durante la fase inflamatoria. Adenosina y sus receptores, que se denominan colectivamente sistema de adenosina, dan forma a la actividad celular inflamatoria durante la fase activa de la inflamación, que lleva a estas células inmunes hacia una repolarización funcional, contribuyendo así al inicio de la resolución [5].

Tradicionalmente, las terapias antiinflamatorias convencionales han apuntado a una reducción, o anulación, de la respuesta inflamatoria, pero generalmente se asocian con muchos efectos secundarios no deseados. Por ejemplo, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los inhibidores selectivos de la COX-2 causan complicaciones gastrointestinales y toxicidad renal. Además, algunos medicamentos antiinflamatorios requieren un monitoreo cercano y extenso debido a sus graves efectos inmunosupresores, lo que aumenta el riesgo del paciente de infecciones oportunistas. Por lo tanto, las terapias antiinflamatorias actuales dejan una necesidad médica insatisfecha para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas [6].

## **Calixarenos**

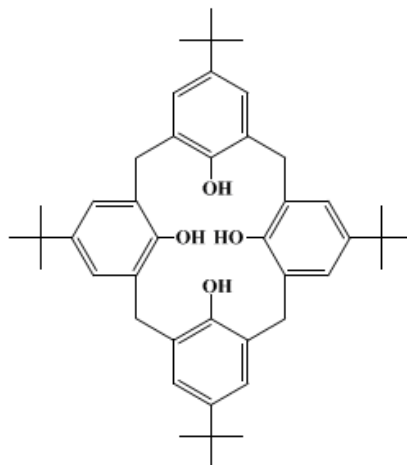
Los calixarenos son compuestos que se conocen desde el siglo XVIII, pero fue en 1970 cuando David Gutsche optimizó su síntesis para obtenerlos en grandes



## Casa abierta al tiempo

cantidades. Estos compuestos al igual que los éteres corona, reciben su nombre de la forma que presentan, “*calyx*” que en griego significa cáliz. Dentro de la familia de moléculas macrocíclicas, los calixarenos son un tipo de macrociclos anfitriones igual que los éteres corona, ciclodextrinas, criptandos, etc. Los calixarenos se pueden preparar fácilmente por la condensación de fenoles y formaldehído [7].

Los calixarenos presentan altos puntos de fusión, por ejemplo, el *p*-terbutilcalix[4]areno (**Figura 1**), tiene un punto de fusión de 342-344°C. Las sustituciones en los bordes superior e inferior tienen efectos considerables en los puntos de fusión respecto al calixareno base. Tienen baja solubilidad en disolventes orgánicos, generalmente insolubles en agua y en medio básico, pero la introducción de cadenas alifáticas largas en la posición *para* y la formación de derivados con éteres o ésteres aumenta la solubilidad en medios orgánicos [8].



**Figura 1.** Ejemplo de un calixareno, el *p*-terbutilcalix[4]areno

## Porfirinas

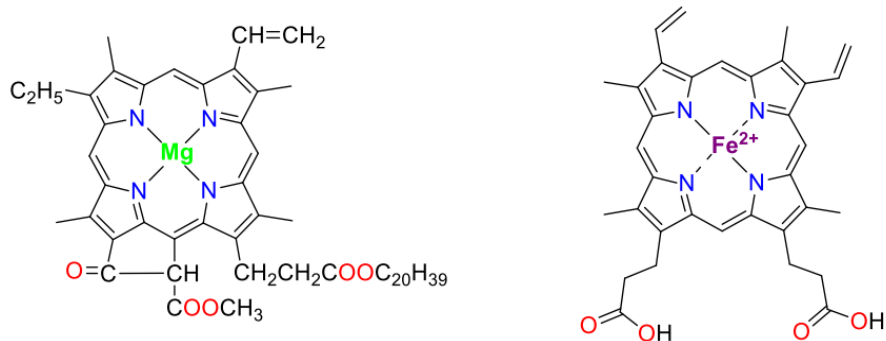
Las porfirinas son una clase importante de moléculas macrocíclicas naturales que se encuentran en los compuestos biológicos y juegan un papel muy importante en el metabolismo de los organismos vivos [9].

Las porfirinas naturales más conocidas son la clorofila y el grupo hemo (**Figura 2**). El grupo hemo es un complejo de porfirina-hierro que forma parte de los sitios activos de diferentes proteínas, tales como la hemoglobina y los citocromos. La



Casa abierta al tiempo

clorofila es un complejo de porfirina-magnesio, indispensable para las plantas para realizar la fotosíntesis [10].



**Figura 2.** Clorofila B (izquierda) y grupo hemo (derecha).

Para la síntesis total de moléculas macrocíclicas de tipo porfirina, como la clorofila y la vitamina B12, se involucraron más de cincuenta pasos, por lo que estas metodologías se encuentran entre los mayores logros en el área de la química orgánica. En una escala quizás menos monumental, pero aún impresionante, los químicos de porfirina han desarrollado el arte de sintetizar porfirinas complejas, asimétricas y análogos, como las heteroporfirinas y porfirinas expandidas a un alto nivel. En el otro extremo del espectro de complejidad sintética, se encuentran las síntesis en un solo paso, las cuales implican la ciclocondensación oxidativa de cuatro moléculas de pirrol y cuatro de carbonilos, también se le conoce como autoensamblaje. Todas estas contribuciones de síntesis han contribuido al desarrollo de la química de coordinación, así como ha dado lugar a la disponibilidad comercial de materias primas de porfirina a bajos costos [11].

### Síntesis General de Porfirinas

La popularidad de este tipo de porfirinas resulta de sus preparaciones simples y su potencial para otras transformaciones químicas. De hecho, los enfoques sintéticos generalmente involucran la condensación de pirrol con aldehídos adecuados en procedimientos de un solo paso o de dos pasos como máximo. La amplia gama de

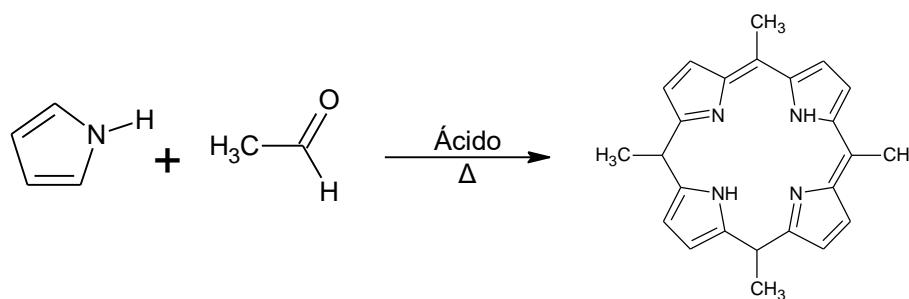


Casa abierta al tiempo

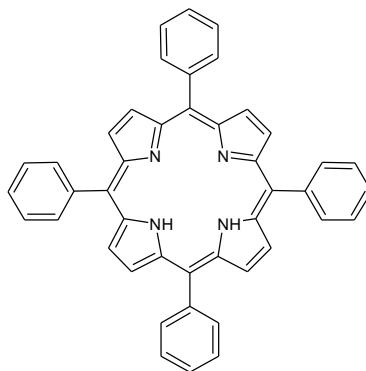
aldehídos disponibles proporciona porfirinas con diferentes sustituyentes arilo o heteroarilo en las posiciones *meso* [12].

### Método de Rothemund

El primer método de síntesis fue el diseñado por Rothemund en la que el pirrol ataca al átomo de carbono del aldehído correspondiente bajo condiciones de catálisis ácida (**Figura 3**). Se necesita una relación equimolar de los dos reactivos para producir el macrociclo [13], Rothemund y Menotti fueron los primeros en sintetizar *meso*-tetrafenilporfirina (**Figura 4**), siendo así pioneros en la síntesis de porfirinas *meso*-sustituidas [14]. Posteriormente, las condiciones de reacción descritas fueron modificadas por Lindsey permitiendo la síntesis en condiciones más suaves, lo que dio acceso a la obtención de porfirinas que presentaban una mayor diversidad de grupos funcionales y mejores rendimientos [15].



**Figura 3.** Síntesis de Rothemund

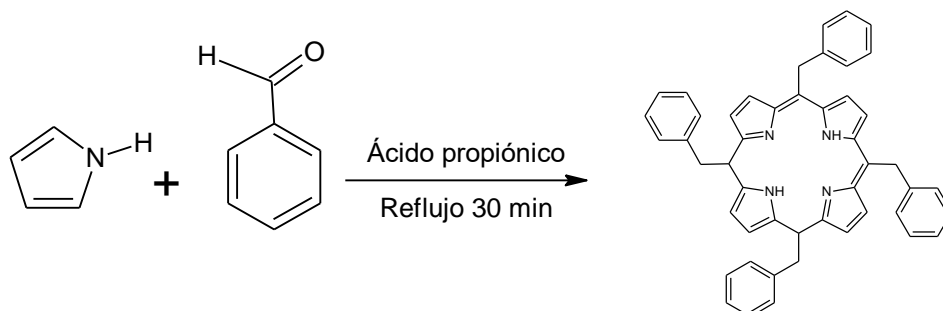


**Figura 4.** *meso*-tetrafenilporfirina sintetizada por Rothemund y Menotti



Casa abierta al tiempo  
**Método de Adler-Longo**

Adler y Longo modificaron más tarde el método de Rothemund y Menotti con condiciones de reacción más suaves. La modificación involucró el calentamiento de pirrol y benzaldehído en ácido propiónico durante 30 minutos a 141 °C (**Figura 5**). Esto permite que muchos más sustituyentes del benzaldehído se conviertan en sus correspondientes porfirinas con rendimientos de hasta el 20%. La desventaja de este protocolo es que la purificación del producto es tediosa debido a la producción de un alto grado de alquitrán durante la reacción [16]. Además, los intentos de producir porfirinas a partir de benzaldehídos que portan grupos funcionales sensibles, como grupos hidroxilo, tiol y amina, fracasaron en estas condiciones de reacción. Independientemente de estos problemas, la relativa simplicidad y solidez del método Adler-Longo todavía se considera el más efectivo en la preparación a gran escala de porfirinas [17].



**Figura 5.** Síntesis de *meso*-tetraferriporfirina por el método de Adler.

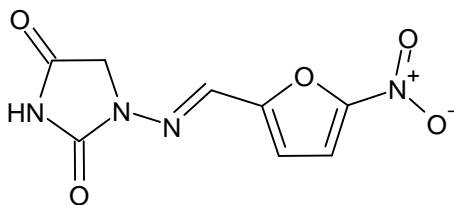
### **Furano**

El furano (**Figura 6**) es un líquido incoloro, altamente inflamable y muy volátil. Su punto de ebullición es de 31.3°C. Varios fármacos incluyen anillos de furano en su estructura molecular, como la nitrofurantóina (**Figura 7**), un antibiótico utilizado para las infecciones de las vías urinarias, y la ranitidina, utilizada en el tratamiento de úlceras estomacales [18].





**Figura 6.** Estructura del Furano



**Figura 7.** Estructura de la Nitrofurantoína

Los derivados furánicos son compuestos que presentan gran interés en la industria química moderna, ya que poseen un conjunto de propiedades bioactivas que posibilitan su uso como fungicidas, bactericidas, agentes farmacológicos y anticorrosivos que hacen muy variada su aplicación en la agricultura y muy especialmente en la industria Química Farmacéutica. Sin embargo, no existen en la literatura suficientes trabajos dedicados al estudio de síntesis de calixarenos de los mismos [19].

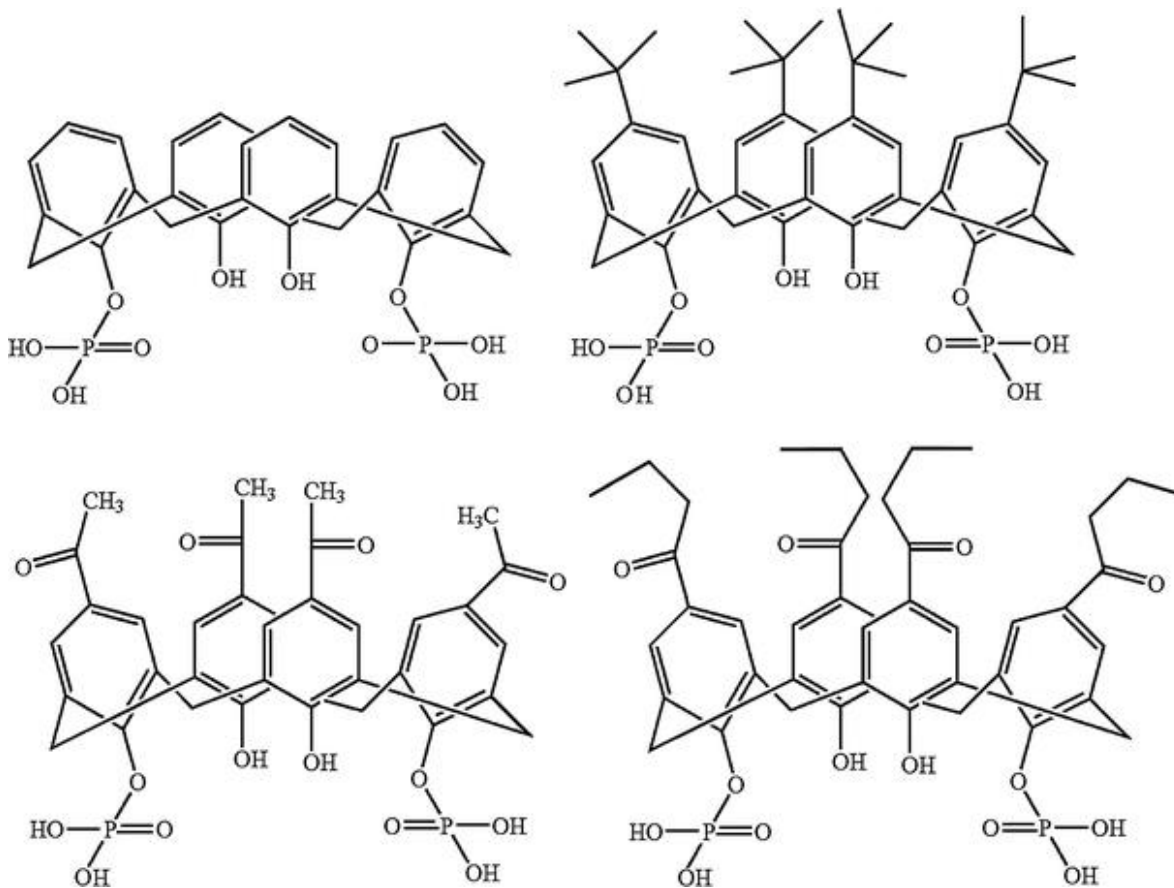
### **Agentes contra el cáncer**

Según el reporte de Anthony et al., los cánceres son una de las principales causas de mortalidad y son responsables de más del 30% de las muertes en Francia. Un tercio de los cánceres exhiben resistencia a múltiples medicamentos y este es un problema dramático no solo desde el punto de vista terapéutico sino también desde un punto de vista psicológico para los pacientes. Por otra parte, algunos compuestos utilizados para el tratamiento de cánceres debido a efectos secundarios tales como un cierto grado de toxicidad. Además, los tratamientos contra el cáncer que utilizan tales compuestos representan un problema económico. Por lo tanto, la necesidad de nuevos compuestos ha incentivado la búsqueda de nuevas opciones para tratar el cáncer. En este sentido, los calixarenos específicos exhiben actividad anticancerígena y permiten resolver, en parte o en su totalidad, los problemas mencionados anteriormente. Anthony et al., patentaron un nuevo derivado de calixareno como agente anticancerígeno e ilustraron ese efecto del ácido dihidrofosfónico de calix[4]areno en diferentes células tumorales en cultivo, en particular fibrosarcoma, melanoma y células leucémicas. Además, compararon el



Casa abierta al tiempo

efecto anticancerígeno del ácido dihidrofosfónico de calix[4]areno (C4diP), el ácido *para*-octanoil-calix[4]areno dihidroxifosfónico y el ácido *p*-*tert*-Butilcalix[4]areno dihidroxifosfónico en cultivos celulares. A continuación, se muestran (**Figura 8**) las estructuras químicas de cuatro derivados dihidrofosfónicos de calix[4]areno que usó Anthony et al. Presentaron el efecto de C4diP en un cultivo de células leucémicas linfoblásticas, agudas humanas quimiosensibles, y los resultados revelaron una mortalidad del 50% para una concentración media de 7.33  $\mu\text{M}$  de C4diP [20].



**Figura 8.** La estructura química de los derivados dihidrofosfónicos de calix[4]areno en Anthony et al. Patente.

## JUSTIFICACIÓN

Debido a que existe muy poca información respecto a la síntesis y actividad farmacológica de calixarenos con núcleo de furano, esta investigación aportará nuevo conocimiento sobre su síntesis con diversos derivados de aldehídos, así



Casa abierta al tiempo

como explorar sus potenciales actividades farmacológicas, en comparación con los calixarenos de pirrol.

## HIPÓTESIS

Los calixarenos de furano se sintetizarán con buenos rendimientos utilizando metodologías experimentales similares a los de pirrol, además, de que presentarán actividad biológica similar.

## OBJETIVOS

### General

- Sintetizar calixarenos a partir de furano y diversos aldehídos para evaluar su actividad farmacológica

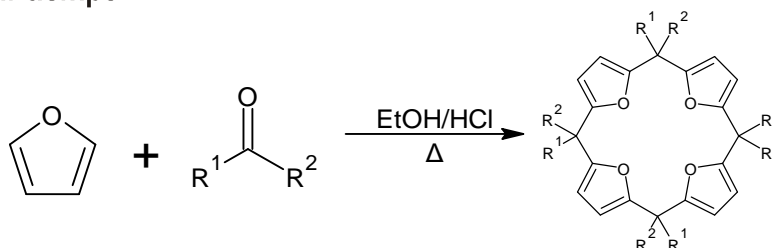
### Particulares

- Preparar los calixarenos con furano y diversos aldehídos que se tenga disponibles en el laboratorio o se puedan adquirir.
- Identificar la estructura de los calixarenos mediante espectrometría UV-visible, infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear y espectroscopía de masas.
- Realizar estudios de acoplamiento molecular con los derivados de tiofeno para predecir los sitios de unión a diversos blancos terapéuticos.
- Evaluar la actividad farmacológica de los calixarenos.

## METODOLOGÍA

### Reacción general

Se empleó la metodología de Adler-Longo [16] (**Figura 9**) con algunas modificaciones como diferentes disolventes y ácidos, cambiando la concentración del ácido en el medio, modificando la temperatura de 18-160°C, compuestos carbonílicos: acetona, 4-nitrobenzaldehído, benzaldehído, 3-clorobenzaldehído, 4-fluorobenzaldehído, 3-4-dimetoxibenzaldehído, 4-hidroxibenzaldehído y 4-anisalaldehído.



**Figura 9.** Reacción general basada en la metodología de Adler-Longo

### Reactivos

Todas las materias primas se obtuvieron de Sigma-Aldrich, así como los disolventes empleados fueron grado analítico marca MEYER.

### Equipos

El monitoreo de las reacciones se efectuó empleando cromatofolios de gel de sílice marca Sigma-Aldrich y revelándolas con una lámpara de luz ultravioleta UVGL-55 Handheld UV Lamp, 254/365nm UV/115-60Hz. El punto de fusión de los compuestos se determinó usando un aparato de fusión Fisher-Johns. Para concentrar los disolventes, se empleó un evaporador rotatorio marca BÜCHI, modelo Heating Batch B-100 y se emplearon parrillas con agitación magnética y calentamiento marca IKA® C-MAG HS7.

Cada uno de los compuestos obtenidos fue enviado a Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , para determinar su identidad y pureza. Se empleó un equipo Agilent 600 MHz modelo DD2, y analizando los resultados con el programa MestRe Nova versión X.

Las columnas fueron preparadas en seco (introduciendo gel de sílice en la columna y pasando posteriormente el eluyente para ir compactando). Se emplearon como eluyentes mezclas de hexano/acetato de etilo y hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , en distintas proporciones.

Hexano (%)	Acetato de etilo (%)
100	0
95	5

Cloroformo (%)	Metanol (%)
100	0
95	5



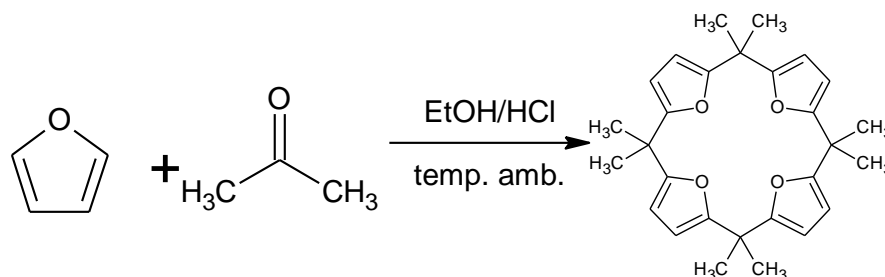
Casa abierta al tiempo

90	10
85	15
80	20
75	25
70	30
65	35
60	40
55	45
50	50
45	55
40	60
35	65
30	70
25	75
20	80
15	85
10	90
5	95
0	100

90	10
85	15
80	20
75	25
70	30
65	35
60	40
55	45
50	50
45	55
40	60
35	65
30	70
25	75
20	80
15	85
10	90
5	95
0	100

## RESULTADOS

### Síntesis de 2,2,4,4,6,6,8,8-octametil-1,3,5,7(2,5)-tetrafuranociclooctafano (ACFU01)



En un matraz bola de 100 mL acondicionado con condensador en posición de reflujo, se colocaron 50 mL de una solución de etanol saturada con ácido clorhídrico y 5 mL (0.067 mol) de acetona. Con agitación constante se agregaron 4.90 mL (0.067 mol) de furano, dividido en fracciones de 200  $\mu\text{L}$  cada 10 minutos. Se mantuvo en agitación por 48 horas. El progreso de la reacción se sigue mediante cromatografía de capa fina (CCF) empleando un sistema elución hexano/acetato de



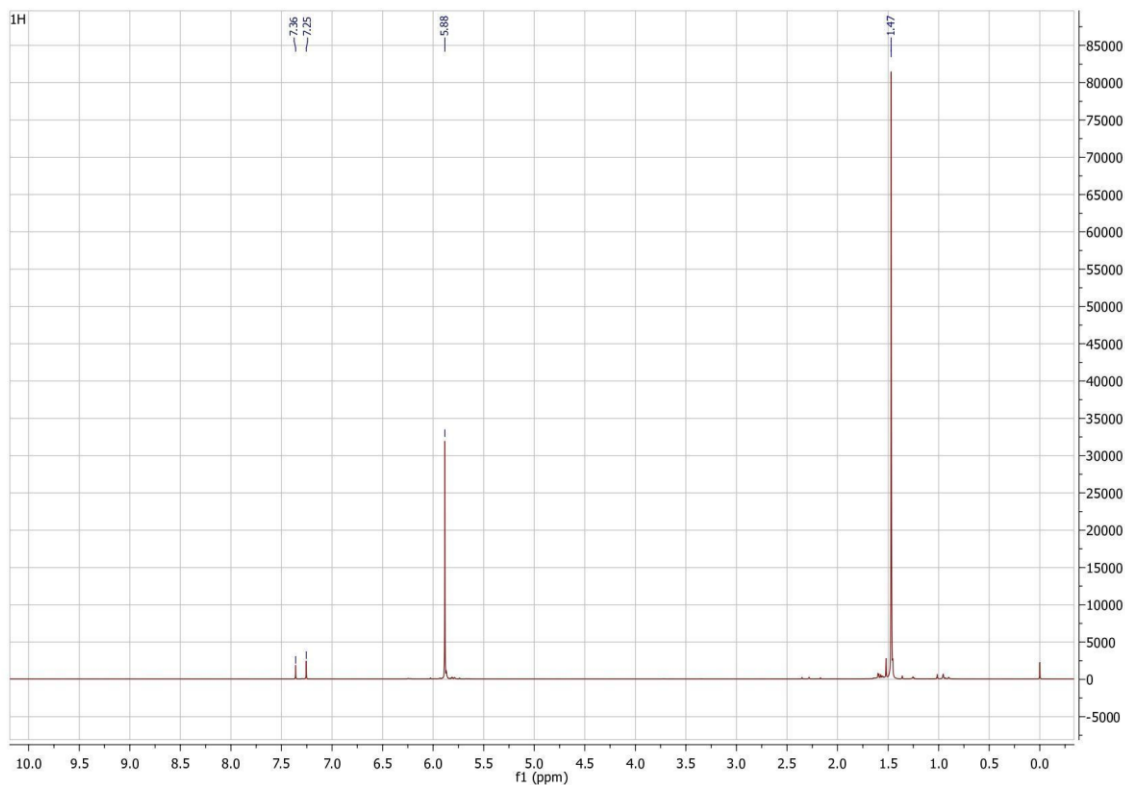
Casa abierta al tiempo

etilo (8:2). Al finalizar el tiempo, se adicionaron 20 mL de agua y se le realizaron 3 extracciones con 20 mL con cloroformo cada uno. Posteriormente, la fase orgánica fue lavada con 30 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio y posteriormente con 30 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en evaporador rotatorio hasta eliminar todo el disolvente.

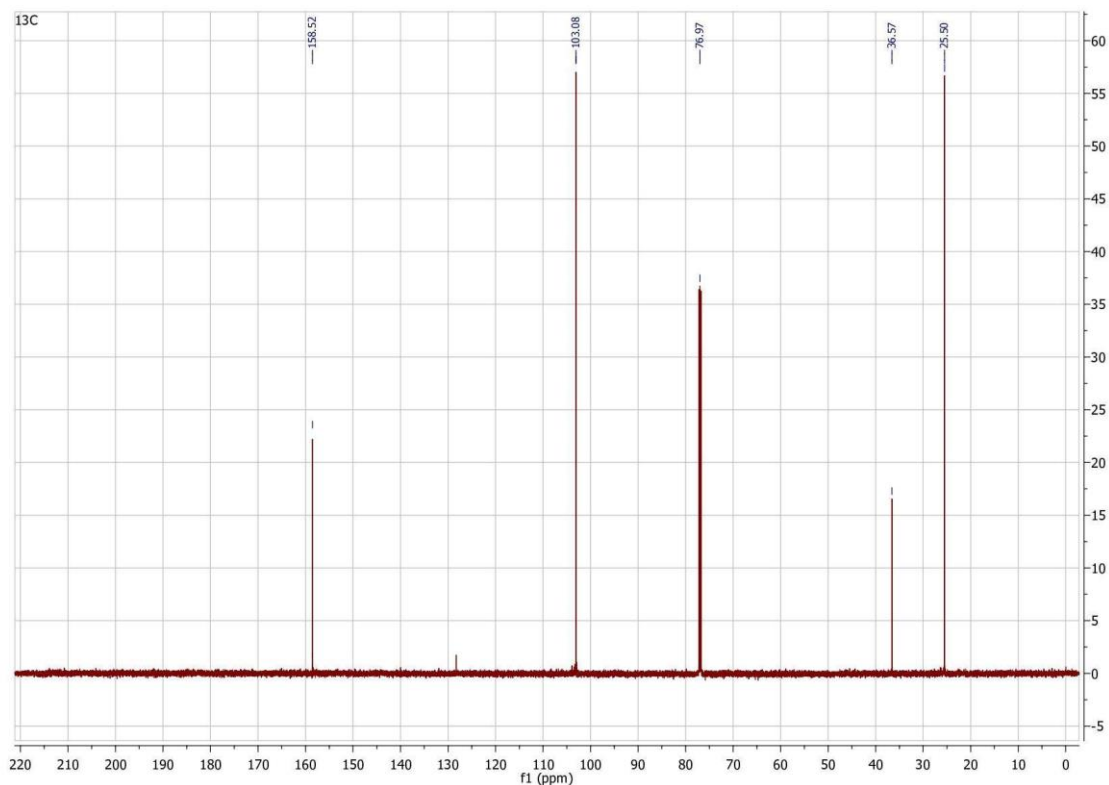
Se realizó una recristalización por par de disolventes empleando etanol (5 mL) y benceno (1 mL).

El análisis de la pureza del producto obtenido se determinó por CCF. Se obtuvieron 47.5 mg de un sólido color ligeramente amarillo, con un rendimiento del 0.144%, se tomó una muestra para determinar el punto de fusión, el cual fue de 115-117°C.

Una muestra se analizó por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para determinar su estructura (**Figura 10 y 11**).

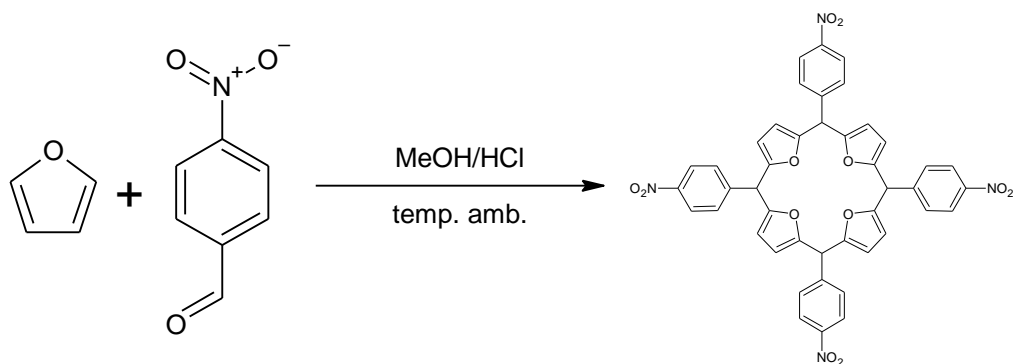


**Figura 10.** Espectro de Resonancia Magnética Nuclear <sup>1</sup>H, del compuesto ACFU01, disuelto en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 11.** Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de  $^{13}\text{C}$ , del compuesto ACFU01, disuelto en  $\text{CDCl}_3$ .

### Síntesis de 2,4,6,8-tetrakis(4-nitrofenil)-1,3,5,7(2,5)-tetrafuranociclooctafano (NBFU01)



En un matraz bola de 100 mL acondicionado con condensador en posición de reflujo, se colocaron 50 mL de una solución de metanol saturada con ácido clorhídrico y 5 g (0.033 mol) de 4-nitrobenzaldehído. Con agitación constante se

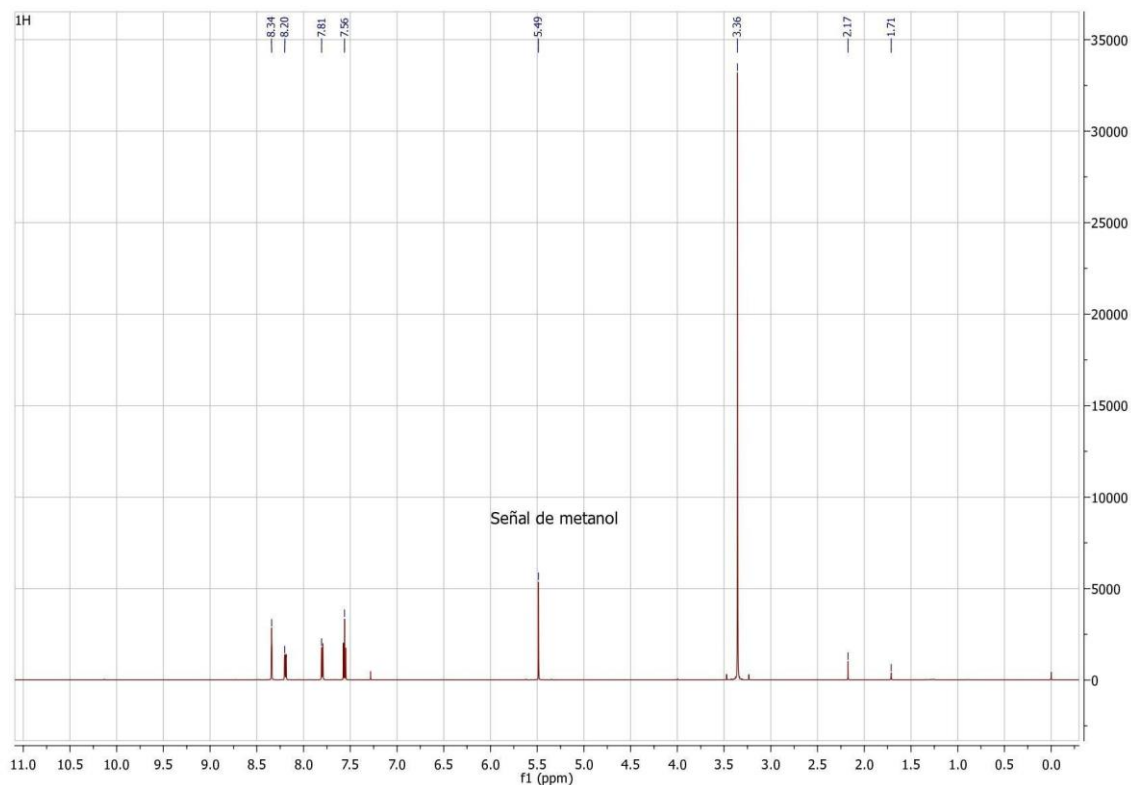


### Casa abierta al tiempo

agregaron 2.4 mL (0.033 mol) de furano, dividido en fracciones de 200  $\mu$ L cada 10 minutos. Se mantuvo en agitación por 72 horas. El progreso de la reacción se sigue mediante CCF empleando un sistema elución hexano/acetato de etilo (8:2). Al finalizar el tiempo, se adicionaron 20 mL de agua y se le realizaron 3 extracciones con 20 mL de cloroformo cada uno. Posteriormente, la fase orgánica fue lavada con 30 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio y posteriormente con 30 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en evaporador rotatorio hasta eliminar todo el disolvente.

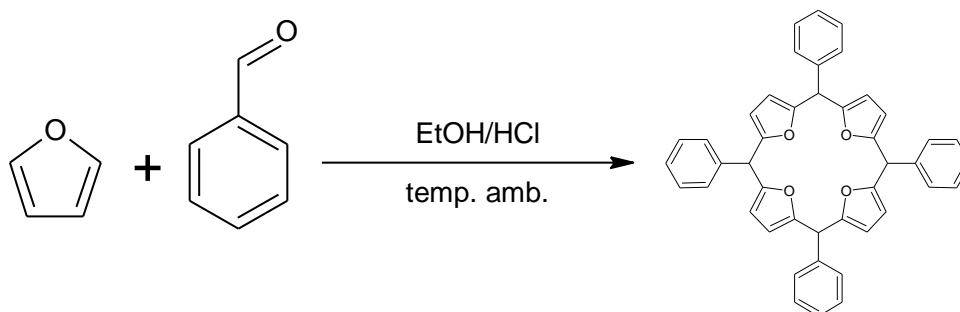
El análisis de la pureza del producto obtenido se determinó por CCF, se observaron 3 manchas empleando un sistema elución hexano/acetato de etilo (8:2). Para obtener el compuesto puro se hizo una cromatografía en columna empleando silica gel, utilizando hexano como medio de elución, aumentando en 5% acetato de etilo, por cada 100 mL. Se obtuvieron 860 $\mu$ L de producto impuro, con apariencia líquida de color amarillo, con un peso de 1g con un rendimiento aproximado del 3.75%. Una muestra se analizó por RMN para determinar su estructura (**Figura 12**).





**Figura 12.** Espectro de Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$ , del compuesto NBFU01, disuelto en  $\text{CDCl}_3$ .

### Síntesis de 2,4,6,8-tetrafenil-1,3,5,7(2,5)-tetrafuranociclooctafano (BZFU01)



En un matraz bola de 250 mL acondicionado con condensador en posición de reflujo, se colocaron 100 mL de una solución de etanol saturada con ácido clorhídrico y 5 mL (0.049 mol) de benzaldehído. Con agitación constante se agregaron 3.56 mL (0.049 mol) de furano, dividido en fracciones de 200  $\mu\text{L}$  cada 10

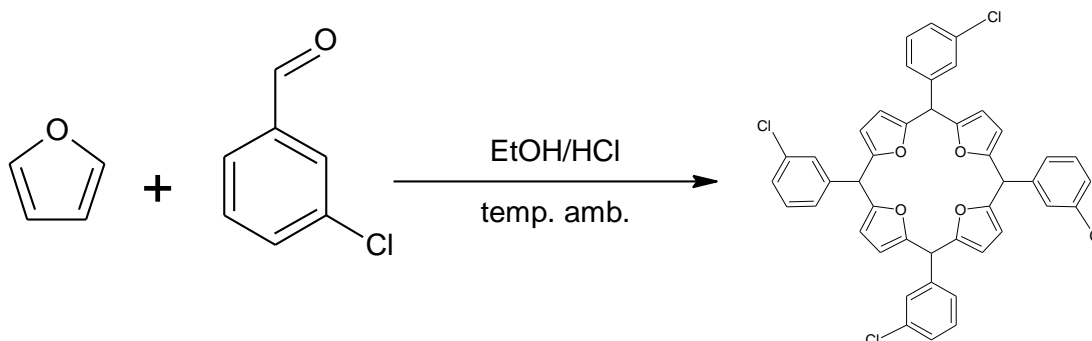


Casa abierta al tiempo

minutos. Se mantuvo en agitación por 24 horas. El progreso de la reacción se sigue mediante CCF empleando un sistema elución hexano/acetato de etilo (8:2). Al finalizar el tiempo, se adicionaron 20 mL de agua y se le realizaron 3 extracciones con 20 mL de cloroformo cada uno. Posteriormente, la fase orgánica fue lavada con 30 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio y posteriormente con 30 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en evaporador rotatorio hasta eliminar todo el disolvente.

Se obtuvo una resina negra, a la cual se le agregó 50 mL hexano caliente y posteriormente se decantó para quitar las impurezas. Se realizó una CCF, pero aún se observaban varias impurezas en el compuesto. Se buscará una forma diferente de purificar la muestra y posteriormente enviar a RMN para su identificación.

### Síntesis de 2,4,6,8-tetrakis(3-clorofenil)-1,3,5,7(2,5)-tetrafuranociclooctafano (CBFU01)



En un matraz bola de 250 mL acondicionado con condensador en posición de reflujo, se colocaron 200 mL de una solución de etanol saturada con ácido clorhídrico y 5g (0.035 mol) de 3-Clorobenzaldehído. Con agitación constante se agregaron 2.58 mL (0.035 mol) de furano, dividido en fracciones de 200  $\mu$ L cada 10 minutos. Se mantuvo en agitación por 72 horas. El progreso de la reacción se sigue mediante CCF empleando un sistema elución hexano/acetato de etilo (8:2). Posteriormente, se adicionaron 500 mg (0.0046 mol) de  $\text{LiClO}_4$  y se calentó a reflujo, pasando las 24 horas después de adicionar el catalizador, se observó la formación de una resina en el matraz. Al finalizar el tiempo, se adicionaron 20 mL de agua y

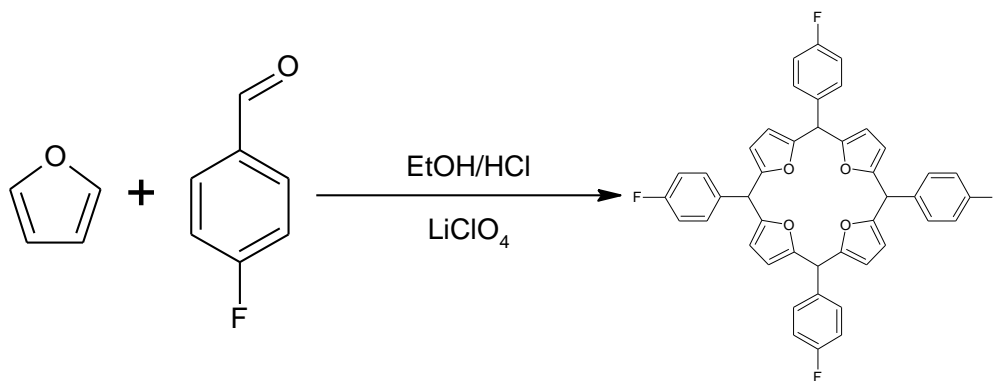


### Casa abierta al tiempo

se le realizaron 3 extracciones con 20 mL de cloroformo cada uno. Posteriormente, la fase orgánica fue lavada con 30 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio y posteriormente con 30 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en evaporador rotatorio hasta eliminar todo el disolvente.

Se obtuvo una resina color negra, a la cual se le agregó 50 mL éter de petróleo y se mantuvo en calentamiento con agitación por una hora, posteriormente se decantó para quitar las impurezas. Después se realizó un lavado con agua a ebullición para quitar la materia prima. Después se hizo un lavado en hexano y carbón activado durante 1 hora. Se filtró al vacío empleando un filtro de celita, las aguas madres se concentraron en rotavapor y se formó un sólido color negro, se realizó una CCF, pero aún se observaban varias impurezas en el compuesto, el cual se purificará mediante una cromatografía en columna en sistema de hexano, aumentando en 5% acetato de etilo por cada 100 mL. Una vez que se tenga la muestra pura, se enviará una muestra a RMN para su identificación.

### Síntesis de 2,4,6,8-tetrakis(4-fluorofenil)-1,3,5,7(2,5)-tetrafuranociclooctafano (FBFU01)



En un matraz bola de 250 mL acondicionado con condensador en posición de reflujo, se colocaron 200 mL de una solución de etanol saturada con ácido clorhídrico, 0.5 g (0.0046 mol) de LiClO<sub>4</sub> y 5 mL (0.034 mol) de 4-Fluorobenzaldehído. Con agitación constante se agregaron 2.53 mL (0.034 mol) de furano, dividido en fracciones de 200  $\mu$ L cada 10 minutos. Se mantuvo en agitación

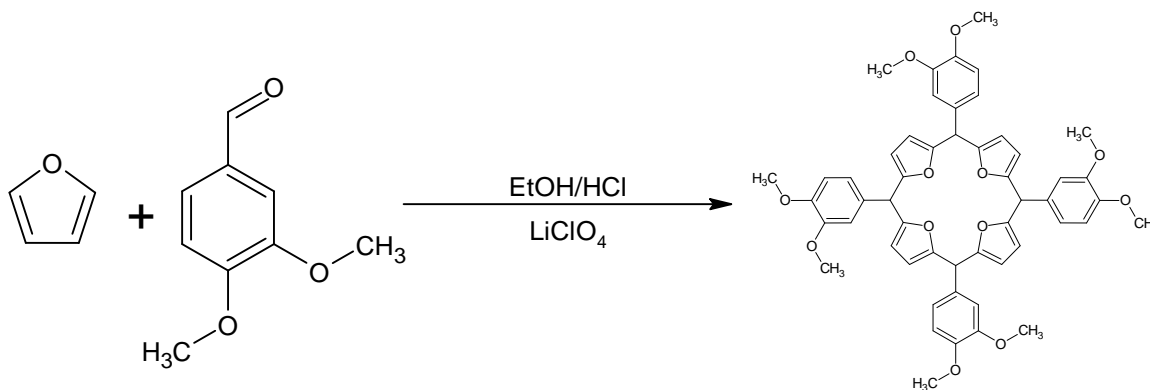


Casa abierta al tiempo

por 120 horas. El progreso de la reacción se sigue mediante CCF empleando un sistema elución hexano/acetato de etilo (8:2). Al finalizar el tiempo, se adicionaron 20 mL de agua y se le realizaron 3 extracciones con 20 mL de cloroformo cada uno. Posteriormente, la fase orgánica fue lavada con 30 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio y posteriormente con 30 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en evaporador rotatorio hasta eliminar todo el disolvente.

Se formó un líquido viscoso negro. En la CCF se observaban varias manchas, notando que aún se encontraba materia prima en gran proporción. Se intentó quitar algunas impurezas con lavados de éter para eliminar la resina formada, así como se intentó purificar con hexano y carbono activo. Se realizó una CCF, pero aún se encontraban varias impurezas, lo cual no lo hacía viable para una cromatografía en columna.

### Síntesis de 2,4,6,8-tetrakis(3,4-dimetoxifenil)-1,3,5,7(2,5)-tetrafuranociclooctafano (VEFU01)



En un matraz bola de 250 mL acondicionado con condensador en posición de reflujo, se colocaron 150 mL de una solución de etanol saturada con ácido clorhídrico, 0.5 g (0.0046 mol) de LiClO<sub>4</sub> y 5 g (0.033 mol) de veratraldehído. Con agitación constante se agregaron 2.17 mL (0.033 mol) de furano, dividido en fracciones de 200  $\mu$ L cada 10 minutos. Se mantuvo en agitación por 120 horas. El progreso de la reacción se sigue mediante CCF empleando un sistema elución hexano/acetato de etilo (8:2). Al finalizar el tiempo, se adicionaron 20 mL de agua y

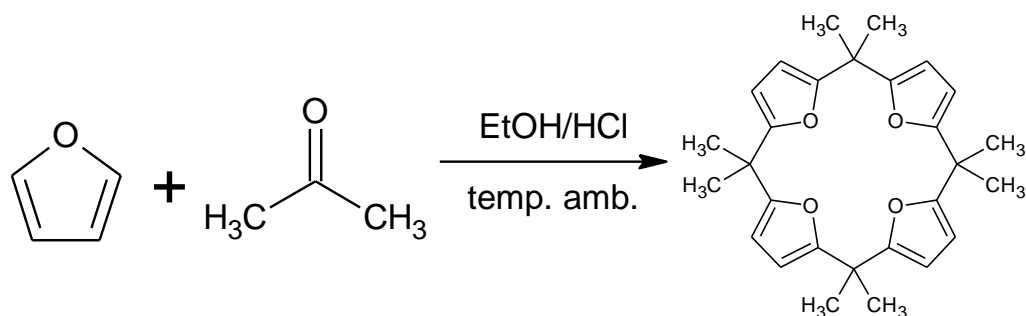


### Casa abierta al tiempo

se le realizaron 3 extracciones con 20 mL de cloroformo cada uno. Posteriormente, la fase orgánica fue lavada con 30 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio y posteriormente con 30 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en evaporador rotatorio hasta eliminar todo el disolvente.

Se obtuvo un líquido viscoso de color negro, en la CCF se observaban varias manchas y la materia prima aún se encontraba en mayor proporción. Se intentó quitar algunas impurezas con lavados de etanol, hexano y posteriormente con éter-carbono activo. Se obtuvo un líquido café, al que se le realizó una CCF y aún se encontraban las impurezas, resultó complicado purificar el compuesto mediante una cromatografía de columna, ya que los compuestos presentan una polaridad similar entre ellos, así como con la materia prima, así que no se ha obtenido una muestra pura para enviar a RMN.

### Síntesis 2 de 2,2,4,4,6,6,8,8-octametil-1,3,5,7(2,5)-tetrafuranociclooctafano (ACFU02)



Se intentó sintetizar nuevamente el compuesto, pero realizando algunas modificaciones. En un matraz bola de 100 mL acondicionado con condensador en posición de reflujo, se colocaron 50 mL de etanol ácido al 7% de HCl y 15 mL (0.20 mol) de acetona. Con agitación constante se agregaron 14.7 mL (0.20 mol) de furano, dividido en fracciones de 200  $\mu\text{L}$  cada 10 minutos. Se mantuvo en agitación por 48 horas. El progreso de la reacción se sigue mediante CCF empleando un sistema elución hexano/acetato de etilo (8:2). Al finalizar el tiempo, se adicionaron



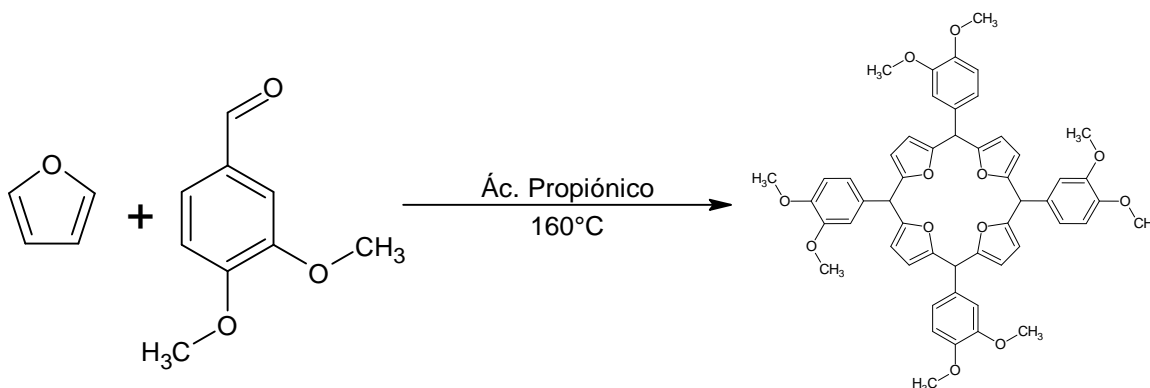
Casa abierta al tiempo

40 mL de agua y se le realizaron 3 extracciones con 25 mL de acetato de etilo cada uno. Posteriormente, la fase orgánica fue lavada con 40 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio y posteriormente con 40 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en evaporador rotatorio, después se llevó a la estufa de vacío por 48 horas para eliminar todo el disolvente.

Se observó un precipitado de un ligeramente amarillo, se hizo un filtrado a vacío. Se obtuvieron 453 mg de un sólido ligeramente amarillo, con un rendimiento del 0.51%, con un punto de fusión de 115-117°C. Se confirma que el compuesto es puro por comparación del punto de fusión y CCF con la primera reacción.

Al modificar la metodología, teniendo un control en el porcentaje de acidez del medio a un 7%, se obtiene un mayor rendimiento (0.396 % mayor) con menos impurezas, haciendo esto más fácil una purificación, ya que solo se realizó un filtrado al vacío, además que se ya no se tuvo que hacer una recristalización por par de disolventes empleando etanol y benceno así contaminando menos.

### Síntesis 2 de 2,4,6,8-tetrakis(3,4-dimetoxifenil)-1,3,5,7(2,5)-tetrafuranociclooctafano (VEFU02)



Se intentó sintetizar nuevamente el compuesto, pero realizando algunas modificaciones. En un matraz bola de 250 mL acondicionado con condensador en posición de reflujo, se colocaron 100 mL de ácido propiónico, 5g (0.030 mol) de veratraldehído. Con agitación constante, se agregaron 2.18 mL (0.030 mol) de furano, dividido en fracciones de 200  $\mu$ L cada 10 minutos. Se mantuvo en

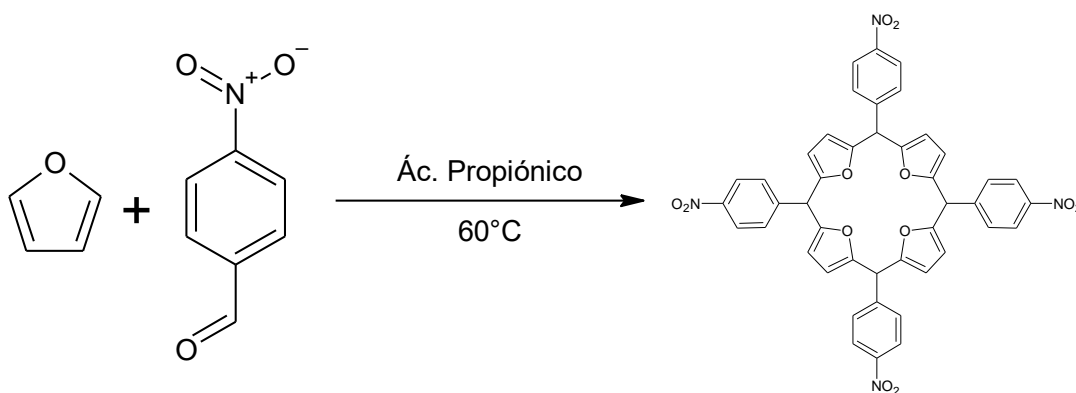


Casa abierta al tiempo

calentamiento a 160°C y agitación por 48 horas. El progreso de la reacción mediante CCF empleando un sistema elución hexano/acetato de etilo (8:2). Al finalizar el tiempo, en CCF se observaban 3 manchas, en mayor proporción la materia prima, así que se dejó reaccionar por 48 horas más. Al finalizar el tiempo, se adicionaron 50 mL de agua y se le realizaron 3 extracciones con 30 mL de cloroformo cada uno. Posteriormente, la fase orgánica fue lavada con 40 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio y posteriormente con 40 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en evaporador rotatorio hasta eliminar todo el disolvente.

Se formó un líquido viscoso café, en la CCF se observaban 5 manchas, en gran proporción se encontraba la materia prima. Se realizaron varios lavados con hexano caliente para quitar la mayor parte de la materia prima. Posteriormente se realizó un tratamiento con éter-carbón activado para quitar algunas impurezas. Se obtuvo un líquido café claro, se realizó una CCF y aún se encontraban las impurezas, aunque en menor proporción. Se realizó una cromatografía en columna en un sistema de hexano, aumentando en un 5% de acetato de etilo cada 100 mL, logrando aislar una mancha con probabilidades de ser el calixareno. La cantidad de producto que se obtuvo fue de 45 mg, con una apariencia de resina café oscura. Se envió una muestra a RMN para confirmar su identidad.

### Síntesis 2 de 2,4,6,8-tetrakis(4-nitrofenil)-1,3,5,7(2,5)-tetrafuranociclooctafano (NBFU02)



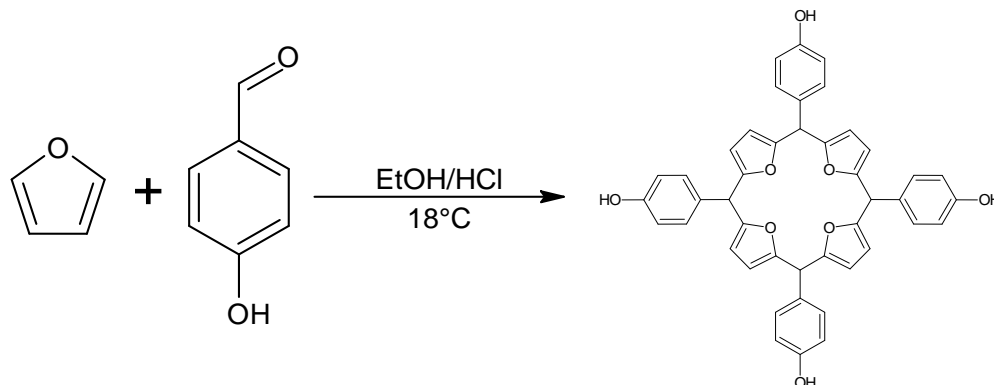


Casa abierta al tiempo

Se intentó sintetizar nuevamente el compuesto, pero realizando algunas modificaciones. En un matraz bola de 100 mL acondicionado con condensador en posición de reflujo, se colocaron 50 mL de ácido propiónico y 5 g (0.033 mol) de 4-Nitrobenzaldehído. Con agitación constante se agregaron 2.4 mL (0.033 mol) de furano, dividido en fracciones de 200  $\mu$ L cada 10 minutos. Se mantuvo en agitación y en calentamiento a una temperatura de 60°C, por 72 horas. Se estuvo monitoreando la reacción mediante CCF empleando un sistema elución hexano/acetato de etilo (8:2). Después del tiempo de reacción, aún no se mostraba un avance, la CCF reveló una sola mancha que pertenece a la materia prima. Se agregó 0.5 g (0.0046 mol) de  $\text{LiClO}_4$  como catalizador y se dejó por 24 horas más. Al finalizar el tiempo, se adicionaron 30 mL de agua y se le realizaron 3 extracciones con 25 mL de cloroformo cada uno. Posteriormente a la fase orgánica fue lavada con 35 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio y posteriormente con 35 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en evaporador rotatorio hasta eliminar todo el disolvente.

Cambiando el medio de solución de metanol saturado con ácido clorhídrico por ácido propiónico/ $\text{LiClO}_4$ , no hubo reacción entre el heterociclo y el aldehído, ya que una CCF mostró una sola mancha empleando un sistema elución hexano/acetato de etilo (8:2) y cloroformo/metanol (8:2), la cual corresponde con la materia prima 4-Nitrobenzaldehído. Por lo que este cambio de metodología no fue correcto.

### Síntesis de 4,4',4'',4'''-(1,3,5,7(2,5)-tetrafuranociclooctafano-2,4,6,8-tetrail)tetrafenol (HBFU01)





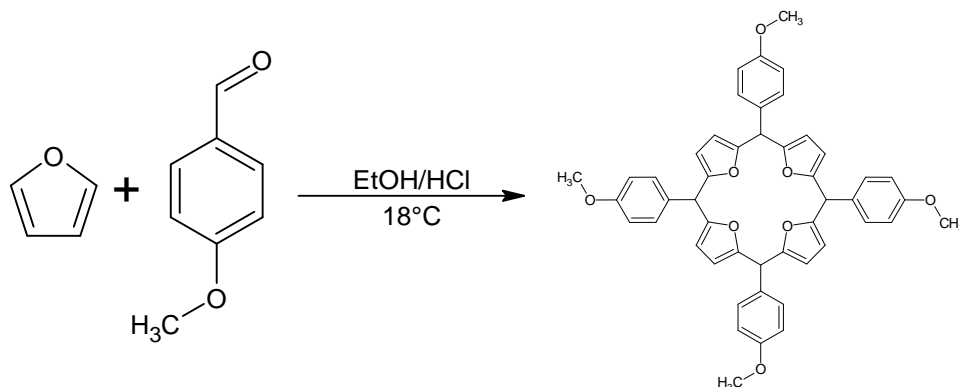


## Casa abierta al tiempo

En un matraz bola de 100 mL acondicionado con condensador en posición de reflujo, se colocaron 50 mL de etanol ácido al 7% de ácido clorhídrico y 5 g (0.040 mol) de 4-Hidroxibenzaldehído. Con agitación constante se agregaron 2.97 mL (0.040 mol) de furano, dividido en fracciones de 200  $\mu$ L cada 10 minutos. Se mantuvo en agitación por 48 horas a una temperatura de 18°C. El progreso de la reacción se sigue mediante CCF empleando un sistema elución cloroformo/metanol (8:2). En la placa se mostraban 3 manchas, uno como punto de origen, la siguiente (materia prima) se encontraba a mitad de la placa, pero se encontraba en mayor proporción comparado a las otras dos manchas. La última mancha (posible producto) corre hasta el final de la placa. Se dejó por 48 horas más, para disminuir la materia prima. Al finalizar el tiempo, se adicionaron 30 mL de agua y se le realizaron 3 extracciones con 25 mL de cloroformo cada uno. Posteriormente, la fase orgánica fue lavada con 30 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio y posteriormente con 30 mL de salmuera. La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y se concentró en evaporador rotatorio hasta eliminar todo el disolvente.

Se realizó un filtrado al vacío en cama de celita, con una solución de hexano/acetato de etilo (8:2), para quitar el punto de origen y solo tener dos manchas, la materia prima y el posible producto. Se realizará una cromatografía en columna para aislar los compuestos presentes y posteriormente mandarlo a RMN.

### Síntesis de 2,4,6,8-tetrakis(4-metoxifenil)-1,3,5,7(2,5)-tetrafurano-ciclooctafano (ANFU01)



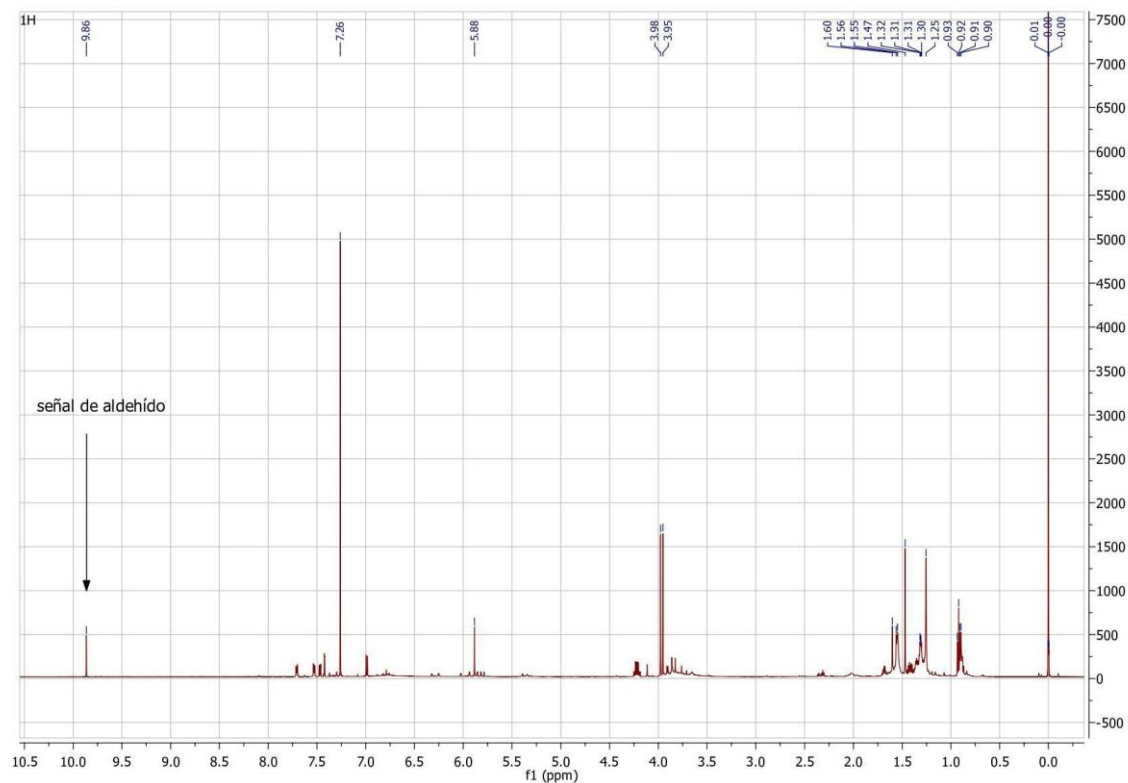


### Casa abierta al tiempo

En un matraz bola de 100 mL acondicionado con condensador en posición de reflujo, se colocaron 50 mL de etanol ácido al 7% de HCl y 5 mL (0.032 mol) de anisaldehído. Con agitación constante se agregaron 2.38 mL (0.032 mol) de furano, dividido en fracciones de 200  $\mu$ L cada 10 minutos. Se mantuvo en agitación por 48 horas a una temperatura de 18°C. El progreso de la reacción por CCF empleando un sistema elución hexano/acetato de etilo (8:2). Al finalizar el tiempo, se adicionaron 40 mL de agua y se le realizaron 3 extracciones con 25 mL de acetato de etilo cada uno. Posteriormente, la fase orgánica fue lavada con 40 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio y posteriormente con 40 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en evaporador rotatorio, después se llevó a la estufa de vacío por 48 horas para eliminar todo el disolvente.

Sé logró obtener una resina café rojiza, una parte se pasó por una cromatografía de columna, logrando aislar una mancha.

Se envió una muestra a resonancia magnética nuclear para determinar su estructura, donde se encontró una señal aproximadamente en 9.75 ppm que demuestra que se encuentra en gran cantidad la materia prima del aldehído, además que de 0.5-1.7 ppm se encuentran señales de cadenas alifáticas que no deberían encontrarse, se necesitará purificar la muestra (**Figura 13**).



**Figura 13.** Espectro de Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$ , del compuesto ANFU01, disuelto en  $\text{CDCl}_3$ .

## CONCLUSIONES

Con base en los resultados, no se lograron todos los objetivos. Al final del proyecto fue posible sintetizar 2 tipos de calixarenos, uno con el sustituyente de acetona después este mismo sustituyente a la metodología se realizó una modificación, teniendo ya un porcentaje de acidez conocido en el medio de reacción, y se logró aumentar un 0.396 % (ACFU02) comparando con el primer compuesto (ACFU01). Ambos compuestos se lograron identificar su estructura mediante RMN. El otro sustituyente que se utilizó fue el 4-Nitrobenzaldehído (NBFU01), utilizando una solución de metanol saturada con ácido clorhídrico, donde se obtuvo un rendimiento del 3.75%, con el problema que se encontraba metanol en el compuesto de acuerdo con la RMN que se analizó.



Casa abierta al tiempo

No obstante, las condiciones de todas las reacciones de síntesis, como se mencionaron anteriormente, son bastante simples, pero es necesario realizar cambios significativos para alcanzar una mayor eficiencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mo, J., Eggers, P. K., Chen, X., Ahamed, M. R. H., Becker, T., Yong Lim, L., & Raston, C. L. (2015). Shear induced carboplatin binding within the cavity of a phospholipid mimic for increased anticancer efficacy. *Scientific Reports*, 5(1), 10414. doi:10.1038/srep10414
2. José OMF. Uso de compuestos macrocíclicos derivados de calixarenos como nanotransportadores de fármacos [Internet]. [Andalucía, España]: Universidad de Sevilla; 2020. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/94152/Tesis%20Fco%20Jos%C3%A9%20Ostos%20Marcos.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
3. Gusev E, Zhuravleva Y. Inflamación: Una nueva mirada a un viejo problema. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares* [Internet]. 2022;23:4596. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23094596>
4. Villalba Herrera Ericka Wendie. INFLAMACION I. *Rev. Act. Clin. Med* [revista en la Internet]. Disponible en: [http://www.revistasbolivianas.ciencia.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-37682014000400004&lng=es](http://www.revistasbolivianas.ciencia.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682014000400004&lng=es).
5. Antonioli L, Pacher P, Haskó G. Adenosine and inflammation: it's time to (re)solve the problem. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2022;43(1):43–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2021.10.010>
6. Park J, Langmead CJ, Riddy DM. New advances in targeting the resolution of inflammation: Implications for specialized pro-resolving mediator GPCR drug discovery. *ACS Pharmacol Transl Sci* [Internet]. 2020;3(1):88–106. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acspsci.9b00075>
7. Vaquero, I. P. Síntesis y caracterización de nuevos cristales líquidos con núcleo de tipo calixareno - Repositorio Institucional de Documentos [Internet].



Casa abierta al tiempo

Universidad de Zaragoza. Disponible en:  
<https://zaguan.unizar.es/record/77789>

8. Cante Mota I. Síntesis de complejos de Cu Y Pd con calix[4]arenos polimerizables [Internet]. [Ciudad de México, CDMX]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2013. Disponible en:  
[http://rdu.iquimica.unam.mx/bitstream/20.500.12214/628/1/Cante\\_Mota\\_tesisM\\_2013.pdf](http://rdu.iquimica.unam.mx/bitstream/20.500.12214/628/1/Cante_Mota_tesisM_2013.pdf)
9. Guilard R, editor. The Porphyrin Handbook, Volumes 11-20: Bioinorganic and Bioorganic Chemistry [Internet]. Academic Press; 2014. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1016/c2009-0-22714-0>
10. Álvarez SR, López JMP, Dorta RL. Síntesis de meso-tetrafenilporfirina y su complejación con metales usando química verde. Síntesis de meso-tetrafenilporfirina y su complejación con metales usando química verde [Internet]. 10(1):57–71. Disponible en:  
<https://portalciencia.ull.es/documentos/5fbdb23a299952644f004df1>
11. Ghosh A. A perspective of one-pot pyrrole-aldehyde condensations as versatile self-assembly processes. Angew Chem Int Ed Engl [Internet]. 2004;43(15):1918–31. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.200201603>
12. Pinto SMA, Henriques CA, Tomé VA, Vinagreiro CS, Calvete MJF, Dąbrowski JM, et al. Synthesis of meso-substituted porphyrins using sustainable chemical processes. J Porphyr Phthalocyanines [Internet]. 2016;20(01n04):45–60. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1142/s1088424616300020>
13. Rothmund P. Formation of porphyrins from pyrrole and aldehydes. J Am Chem Soc [Internet]. 1935;57(10):2010–1. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1021/ja01313a510>
14. González Liste, P. J. (2013). Síntesis y reactividad de nuevos complejos organometálicos conteniendo ligandos de tipo porfirina [Internet]. [Oviedo, España]: Universidad de Oviedo; 2013. Disponible en:



Casa abierta al tiempo

[https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/18202/TFM\\_Pedro%20J.%20Gonzalez%20Liste.pdf?sequence=3](https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/18202/TFM_Pedro%20J.%20Gonzalez%20Liste.pdf?sequence=3)

15. Lindsey JS, Schreiman IC, Hsu HC, Kearney PC, Marguerettaz AM. Rothemund and Adler-Longo reactions revisited: synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions. J Org Chem [Internet]. 1987;52(5):827–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/jo00381a022>
16. Adler AD, Longo FR, Finarelli JD, Goldmacher J, Assour J, Korsakoff L. A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphine. J Org Chem [Internet]. 1967;32(2):476–476. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/jo01288a053>
17. Amos-Tautua BM, Songca SP, Oluwafemi OS. Application of porphyrins in antibacterial photodynamic therapy. Molecules [Internet]. 2019;24(13):2456. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24132456>
18. Allegretti PE. Química Orgánica II: Guía de estudio para estudiantes de Licenciatura en Química. Allegretti PE, editor. Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP); 2022.
19. Pomés Hernández R, Duque Rodrigues J, Novoa de Armas H, Toscano RA. Estructura cristalina del N-isopropil-2-ciano-3(5'-nitrofuril)acrilamida. Quim Nova [Internet]. 1997;20(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40421997000600002>
20. Mokhtari B, Pourabdollah K. Applications of calixarene nano-baskets in pharmacology. J Incl Phenom Macrocycl Chem [Internet]. 2012;73(1–4):1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10847-011-0062-z>

**Vo. Bo. del (la) o los (las) asesores (as) respecto a los contenidos académicos**

---

Dr. Carlos Alberto Méndez Cuesta  
Profesor Asociado D  
No. Económico: 37971

---

Dr. Cuauhtémoc Pérez González  
Profesor Titular C  
No. Económico: 19327