



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---

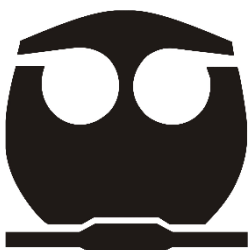
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**OBTENCIÓN DE COMPLEJOS  
SUPRAMOLECULARES ENTRE EL  
*p-tert*-BUTILCALIX[4](AZA)CORONA Y  
FÁRMACOS ANTI-CANCERÍGENOS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA**

**PRESENTA  
ANA CRISTINA VARGAS MEDINA**



**MÉXICO, Cd. Mx.**

**2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: José Alfredo Vázquez Martínez

**VOCAL:** Profesor: Simón Hernández Ortega

**SECRETARIO:** Profesor: Marcos Martínez García

**1er. SUPLENTE:** Profesor: Noé Zúñiga Villareal

**2° SUPLENTE:** Profesor: José Oscar Humberto Pérez Díaz

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO 6-C, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM**

**ASESOR DEL TEMA:**

---

**DR. MARCOS MARTÍNEZ GARCÍA**

**SUSTENTANTE:**

---

**ANA CRISTINA VARGAS MEDINA**

## **Agradecimientos**

A mi querida Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme las herramientas necesarias para desarrollarme tanto profesional como culturalmente.

A la Facultad de Química por ser mi casa de estudio.

A mi asesor de tesis el Dr. Marcos Martínez García por permitirme trabajar en su laboratorio, compartir su tiempo y conocimientos, así como por el apoyo brindado durante el desarrollo de este trabajo.

Al CONACYT por la beca otorgada con el número de becario 25514

A la DGAPA (UNAM) proyecto IN101117

Al H. jurado, José Alfredo Vázquez Martínez, Simón Hernández Ortega, Noé Zúñiga Villareal y José Oscar Humberto Pérez Díaz, por su apoyo, comprensión y observaciones durante la revisión del presente trabajo.

Al Instituto de Química por permitirme el acceso a sus instalaciones para llevar a cabo de principio a fin la realización de este trabajo. Así como a los técnicos por las facilidades, apoyo y conocimientos brindados.

- M. en C. Elizabeth Huerta Salazar
- Q. María de los Ángeles Peña González
- Q. María de la Paz Orta Pérez
- I.Q. Luis Velasco Ibarra
- M. en C. Lucero Mayra Ríos Ruiz

# Índice

<b>Lista de abreviaturas</b> .....	VI
<b>1. Introducción</b> .....	7
<b>2. Antecedentes</b> .....	9
2.1 Calixarenos .....	10
2.1.1. Historia.....	11
2.1.2. Estructura y clasificación .....	12
2.1.3. Conformaciones.....	14
2.1.4. Síntesis .....	16
2.1.5. Modificaciones de los calix[4]arenos.....	18
2.1.5.1. Modificación en el borde superior.....	19
2.1.5.2. Modificación en el borde inferior.....	20
2.1.6. Calix[4](aza)corona.....	21
2.1.7. Aplicaciones.....	22
2.2. Química Supramolecular.....	23
2.2.1. Interacciones no covalentes. ....	24
2.2.2. Ejemplos de complejos supramoleculares con calix[4]areno.....	29
2.3. Anticancerígenos .....	30
2.2.1 Melfalán .....	31
2.2.2. Clorambucilo.....	32
2.2.3 Ibuprofeno.....	33
<b>3. Hipótesis</b> .....	35
<b>4. Objetivo general</b> .....	35
4.1. Objetivos particulares.....	35
<b>5. Equipos y reactivos</b> .....	36
5.1. Equipos .....	36
5.2. Reactivos y Disolventes .....	37
<b>6. Desarrollo experimental</b> .....	38
6.1. Síntesis de <i>p</i> - <i>tert</i> -butilcalix[4]areno éster <b>3</b> .....	40
6.2. Síntesis de <i>p</i> - <i>tert</i> -butilcalix[4](aza)corona <b>5</b> .....	42

6.3. Formación de complejos <i>p</i> - <i>tert</i> -butilcalix[4](aza)corona con: clorambucilo, melfalán e ibuprofeno.....	44
6.3.1. Formación de complejo <i>p</i> - <i>tert</i> -butilcalix[4](aza)corona con clorambucilo 7.....	44
6.3.2. Formación de complejo <i>p</i> - <i>tert</i> -butilcalix[4](aza)corona con melfalán 9..	46
6.3.3. Formación de complejo <i>p</i> - <i>tert</i> -butilcalix[4](aza)corona con ibuprofeno 11.....	48
<b>7. Discusión de resultados</b> .....	50
7.1. Obtención de <i>p</i> - <i>tert</i> -butilcalix[4]areno éster 3. ....	51
7.2. Obtención de <i>p</i> - <i>tert</i> -butilcalix[4](aza)corona 5.....	54
7.3. Caracterización de los fármacos a emplear: clorambucilo, melfalán e ibuprofeno .....	60
7.3.1. Caracterización clorambucilo. ....	60
7.3.2. Caracterización melfalán. ....	62
7.3.3. Caracterización ibuprofeno. ....	64
7.4. Síntesis de complejos <i>p</i> - <i>tert</i> -butilcalix[4](aza)corona con: clorambucilo, melfalán e ibuprofeno.....	67
7.4.1. Síntesis de complejo <i>p</i> - <i>tert</i> -butilcalix[4](aza)corona con el clorambucilo 7. ....	67
7.4.2. Síntesis de complejo <i>p</i> - <i>tert</i> -butilcalix[4](aza)corona con melfalán 9 .....	73
7.4.3. Síntesis de complejo <i>p</i> - <i>tert</i> -butilcalix[4](aza)corona con ibuprofeno 11.....	79
<b>8. Conclusiones</b> .....	86
<b>9. Referencias</b> .....	87

## Lista de abreviaturas

**°C:** Grados Celsius

**$\delta_C$ :** Desplazamiento químico carbono  
13 en partes por millón

**$\delta_H$ :** Desplazamiento químico protón en  
partes por millón

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**AINE:** Antiinflamatorio no esteroidal

**Ar:** Aromático

**$CDCl_3$ :** Cloroformo deuterado

**$cm^{-1}$ :** Número de onda

**d:** Doblete

**EM:** Espectrometría de masas

**ESI:** Ionización por Electrospray

**FAB<sup>+</sup>:** Bombardeo de átomos rápidos

**FT-IR:** Espectroscopía de infrarrojo  
por transformada de Fourier

**g:** Gramo

**$^1H$ ,  $^1H$  COSY:** Correlación  
espectroscópica  $^1H$ - $^1H$

**HMBC:** Correlación Hetero nuclear de  
Enlace Múltiple

**Hz:** Hertz

**J:** Constante de desplazamiento

**KBr:** Bromuro de potasio

**$K_2CO_3$ :** Carbonato de potasio

**KOH:** Hidróxido de potasio

**m:** Múltiple

**MeOD:** Metanol Deuterado

**mg:** Miligramo

**MHz:** Megahertz

**mL:** Mililitro

**mmol:** Milimolar

**m/z:** Relación masa/carga

**NaOH:** Hidróxido de sodio

**ppm:** Partes por millón

**$^1H$  RMN:** Resonancia Magnética  
Nuclear de hidrógeno

**$^{13}C$  RMN:** Resonancia Magnética  
Nuclear de carbono 13

**s:** Singulete

**sa:** Señal ancha

**UV-vis:** Ultravioleta visible

## 1. Introducción

El término cáncer engloba a un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento descontrolado de células anormales que se multiplican sin control y de manera autónoma, invadiendo localmente y a distancia tejidos. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer es la principal causa de muerte en el mundo. Estadísticas publicadas por la misma organización, muestran que cada año en México mueren alrededor de 605,000 personas por cáncer, siendo las más comunes cáncer de mama y de próstata.

Actualmente la quimioterapia es el tratamiento más utilizado contra el cáncer, debido a su importancia en términos de curación de varios tipos de cáncer. Sin embargo, una gran desventaja que limita la efectividad de la quimioterapia es la naturaleza no selectiva de los medicamentos utilizados. Es decir, los medicamentos administrados no sólo se dirigen a las células cancerosas, sino también a las células sanas, provocando daños en los tejidos sanos como: médula ósea, mucosa gastrointestinal, folículos pilosos y la piel. Por lo tanto, surge la necesidad de tratamientos que sean selectivos a células cancerosas y así disminuir los efectos secundarios.

Es por ello por lo que se propone utilizar sistemas de transporte para guiar y liberar el fármaco de manera selectiva en la célula tumoral.

En los últimos años, la química supramolecular ha jugado un papel importante en el desarrollo de moléculas hospedadoras macrocíclicas como sitios de transporte de fármacos anticancerígenos. Entre estas moléculas destacan los calixarenos.

Los calixarenos son  $[1_n]$  metaciclofanos, compuestos por unidades de fenol *para*-sustituidos unidos por grupos metileno en las posiciones 2 y 6. Entre las ventajas de los calixarenos se puede mencionar su fácil síntesis y modificación, proporcionando diferentes características y aplicaciones. Por ejemplo, su capacidad de formar complejos de inclusión con moléculas huéspedes.



Los calixarenos son por lo tanto materiales de partida ideales para la síntesis de varios tipos de moléculas hospedadoras macrocíclicas. En el presente trabajo de investigación se realizó la síntesis de una macromolécula cíclica, el *p-tert*-butilcalix[4](aza)corona y se le ha probado la inclusión de fármacos anticancerígenos. En el capítulo siete se presentan los resultados que demuestran la formación de los complejos supramoleculares con los fármacos anticancerígenos clorambucilo, melfalán y el antiinflamatorio ibuprofeno, dentro de *p-tert*-butilcalix[4](aza)corona, formando complejos hospedador-huésped. El objetivo de formar los complejos es que cuando se realicen las pruebas de actividad anticancerígena cada molécula del fármaco sea transportada y liberada en la célula tumoral.

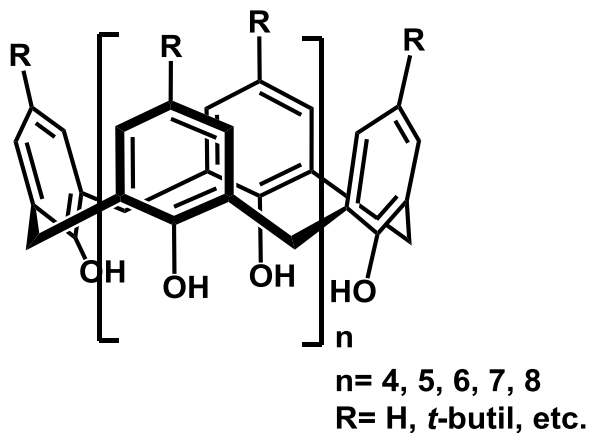
## 2. Antecedentes

En los últimos años, la química supramolecular ha jugado un papel importante en el desarrollo de moléculas hospedadoras macrocíclicas. La química supramolecular es la rama de la química que estudia las interacciones supramoleculares, es decir entre moléculas. Su estudio está inspirado por la biología y está basada en los mecanismos de la química orgánica e inorgánica. La química supramolecular estudia el reconocimiento molecular y la formación de agregados o conglomerados supramoleculares, lo que permite comprender el mundo biológico, los sistemas complejos y la nanotecnología. La química supramolecular se define como: "*La química más allá de la molécula, una química de interacciones intermoleculares diseñadas en donde no existen enlaces covalentes*".<sup>1</sup>

Los conglomerados supramoleculares que son objeto de estudio por la química supramolecular son muy diversos, pudiendo abarcar desde sistemas biológicos donde intervienen un número elevado de moléculas que se organizan espontáneamente formando estructuras más grandes, como monocapas, bicapas, micelas, complejos enzimáticos y lipoproteínas, hasta conjuntos de pocas moléculas que sufren un fenómeno de autoensamblaje molecular, como los catenanos, rotaxanos, ciclodextrinas, calixarenos, etc.<sup>2</sup>

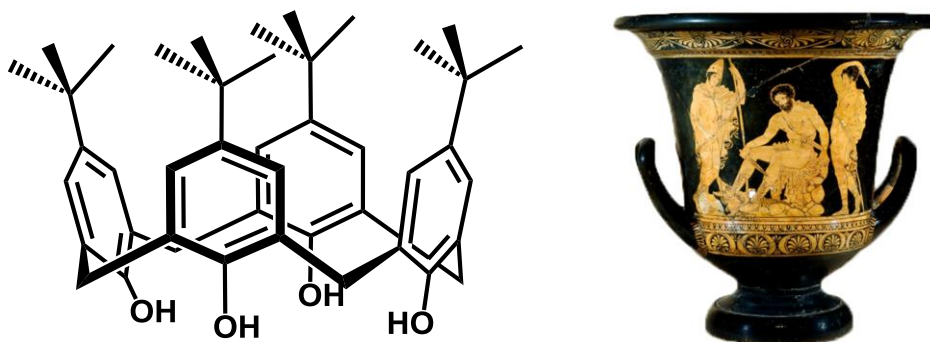
## 2.1 Calixarenos

Los calixarenos son  $[1_n]$  metaciclofanos derivados de la condensación de formaldehído con fenoles. Son compuestos formados por fenoles *p*-sustituídos unidos por grupos metileno en posiciones 2 y 6, con una cavidad central de diámetro dependiente de la cantidad de unidades fenólicas que constituyan al macrociclo<sup>3</sup> (Figura 1).



**Figura 1.** Estructura de calixarenos.

El nombre calixareno fue introducido por David Gutsche. La palabra *calix* proviene del latín y significa vaso o copa, fue sugerido en particular por la forma que adquiere uno de los confórmers de los calixarenos de cuenco o vaso y *areno* que indica la presencia de anillos aromáticos<sup>4</sup> (Figura 2).



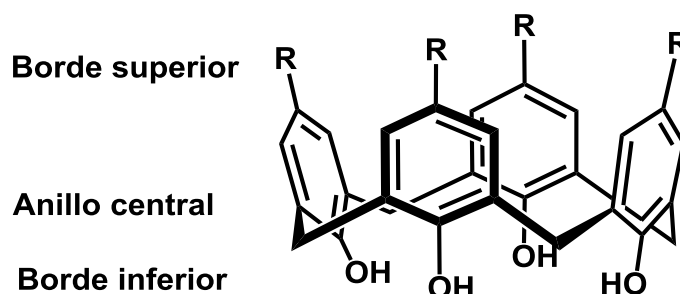
**Figura 2.** Comparación de calixareno con un cáliz.

### 2.1.1. Historia

En 1872, Adolf von Baeyer estaba fascinado con los compuestos de colores y uno de los tipos de reacción que estudió en su búsqueda de nuevos colorantes fue de varios fenoles con aldehídos y cetonas. En algunos casos, tuvo éxito aislando e identificando los productos, pero cuando tomó reactivos más simples como fenol y formaldehído, obtuvo un alquitrán resinoso de color oscuro que no logró caracterizar.<sup>5,6</sup> No fue hasta 1905-1909, que Leo Baekeland descubrió que usando una pequeña cantidad de base en la condensación de fenol y formaldehído se obtenía un material duro y quebradizo al cual llamó baquelita, siendo este el primer plástico comercial.<sup>5</sup> La era de los plásticos había comenzado, fue un logro sin precedentes que atrajo a muchos seguidores, e inspiró una gran cantidad de investigación destinada a alterar y mejorar el producto. Posteriormente, Zinke y Eric Ziegler usaron *p*-alquilfenoles en lugar de fenol, pensando que debería reducir la cantidad de enlaces cruzados en el condensado y simplificar la investigación de la química de la reacción de formación del ciclo oligomérico. Mezclaron *tert*-butilfenol y formaldehído, agregaron hidróxido de sodio y aceite de linaza para después calentar a una temperatura superior a 200 °C. Obtuvieron un material de alto punto de fusión, insoluble en disolventes orgánicos. Tres años después, Zinke asignó la estructura de tetrámero cíclico. A lo que concluyó que fenoles *p*-sustituidos se condensan con formaldehído en presencia de base inorgánica para formar tetrámeros cíclicos que mostraban la forma de copa o de vaso.<sup>6</sup>

## 2.1.2. Estructura y clasificación

La cavidad que se forma en los calixarenos está constituida por tres regiones: anillo central y bordes superior e inferior. El anillo central son grupos metileno de unión a los fenoles, borde inferior con carácter hidrofílico es donde se encuentran orientados los grupos hidroxilo de la molécula. Y el borde superior abarca las posiciones *para* con respecto a los grupos hidroxilo<sup>5</sup> (Figura 3).



**Figura 3.** División de un calix[4]areno.

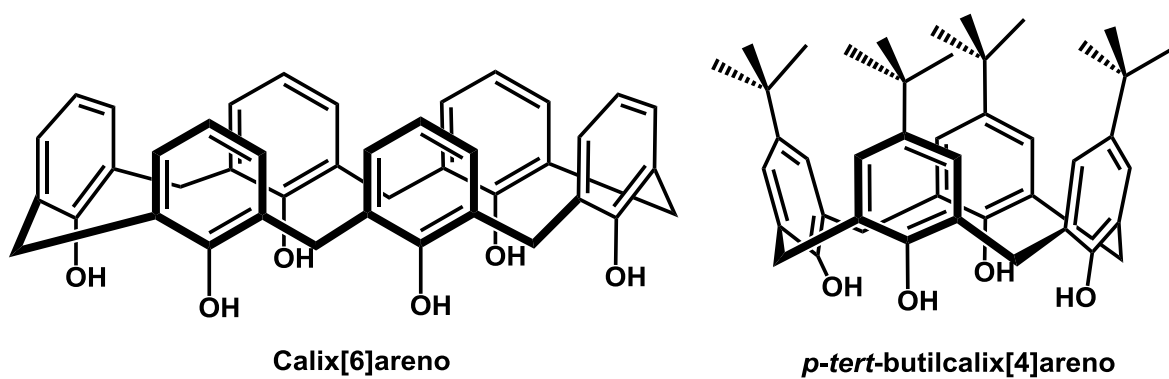
Una cualidad por destacar en los calixarenos son los bordes, los cuales son sitios de enlace que pueden ser modificados y orientados en el espacio para formar enlaces con otras moléculas o definir una conformación. Estas modificaciones permiten que los calixarenos tengan aplicaciones en diferentes ramas de la química.

Los calixarenos se clasifican en tres grupos:

<p><b>[1<sub>n</sub>]-metaciclofanos</b></p> <p>Son estructuras cíclicas que no contienen ningún grupo funcional.</p>	<p><b>Calixarenos tipo II</b></p> <p>Compuestos cíclicos derivados de la condensación entre fenoles y aldehídos.</p>	<p><b>Calixarenos tipo III</b></p> <p>Compuestos cíclicos derivados de la condensación entre resorcinol y aldehídos.</p>

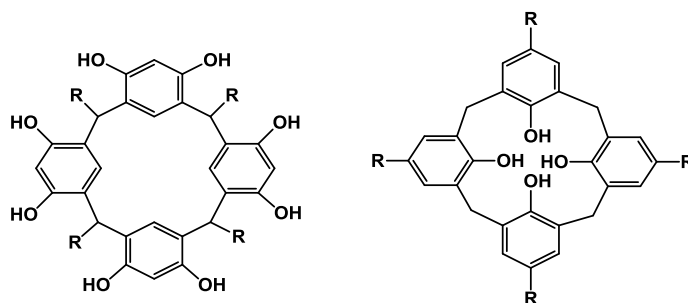
**Tabla 1.** Estructura y clasificación de calixarenos.

En un inicio se creyó que solamente había como producto de la condensación entre formaldehído y fenol el tetrámero, al cual se le había nombrado como calixareno. Sin embargo, se comprobó que en la mezcla de reacción existían confórmeros con un número de arilos mayor a 4, por lo que fue necesario denotar el número de anillos en el macrociclo.<sup>7</sup> Para ello, se colocan corchetes entre las palabras calix y areno con el número respectivo de anillos. Cabe mencionar que, en el caso de realizar la adición de algún sustituyente en el macrociclo, se añadirá el prefijo del sustituyente antes de la palabra calix, tal como se indica en la figura 4.



**Figura 4.** Nomenclatura de calixarenos.

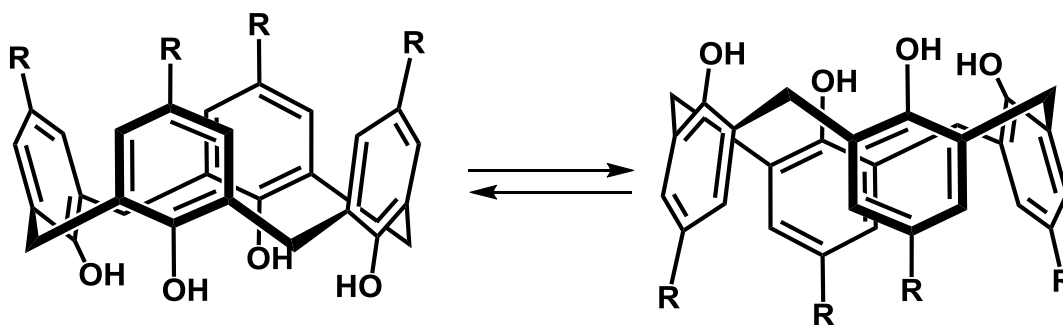
Cabe hacer mención que las unidades aromáticas en un metaciclofano derivados de fenol y resorcinol, tienen posiciones *exo* y *endo*. La orientación de los grupos OH dan lugar a las formas *endo*-OH calix[*n*]arenos o *exo*-OH calix[*n*]arenos. En la primera los grupos OH se encuentran dirigidos hacia el centro del macrociclo; mientras que, en la segunda los grupos OH se encuentran orientados lo más alejados del centro<sup>8</sup> (Figura 5).



**Figura 5.** Forma *exo*-OH y *endo*-OH de calix[*n*]arenos.

### 2.1.3. Conformaciones

Cornforth y colaboradores descubrieron que más de un material podía aislarse en la condensación de fenoles *p*-sustituídos y formaldehído. Separaron los productos de las reacciones del formaldehído con *p*-*tert*-butilfenol y con el *p*-octilfenol mediante diferencia de puntos de fusión.<sup>6,7</sup> A lo que Cornforth postuló la existencia de lo que hoy llamamos isómeros conformacionales. Él reconoció que son posibles cuatro orientaciones diferentes de los anillos de arilo en el tetrámero cíclico, dando lugar a estructuras que orientaban hacia abajo (“d”) o hacia arriba (“u”) con respecto a un plano imaginario que generaban los metilenos de unión.<sup>9</sup> Esto fue corroborado por Kammerer y su grupo de trabajo en la síntesis de calixarenos tetraméricos. Cuando Kammerer interpretó el espectro de RMN <sup>1</sup>H del tetrámero, encontró que los patrones espectrales eran diferentes a bajas y altas temperaturas. A una temperatura de 20 °C, se observó un par de dobletes para los hidrógenos unidos a los grupos de metileno puente, mientras que en 60 °C solo se observó un singulete (Tabla 2). La interpretación más razonable para este comportamiento es postular que a 60 °C el calixareno está experimentando una transformación de cono a cono a una velocidad que es rápida en la escala de tiempo de RMN, mientras que, a 20 °C esta interconversión es lenta en la escala de tiempo de RMN. Pero, incluso a 20 °C, la velocidad es demasiado rápida para permitir el aislamiento y la separación de confórmeros individuales en una escala de tiempo de "laboratorio".<sup>6</sup> A lo que se concluyó que el tetrámero cíclico es conformacionalmente móvil en disolución (Esquema 1).

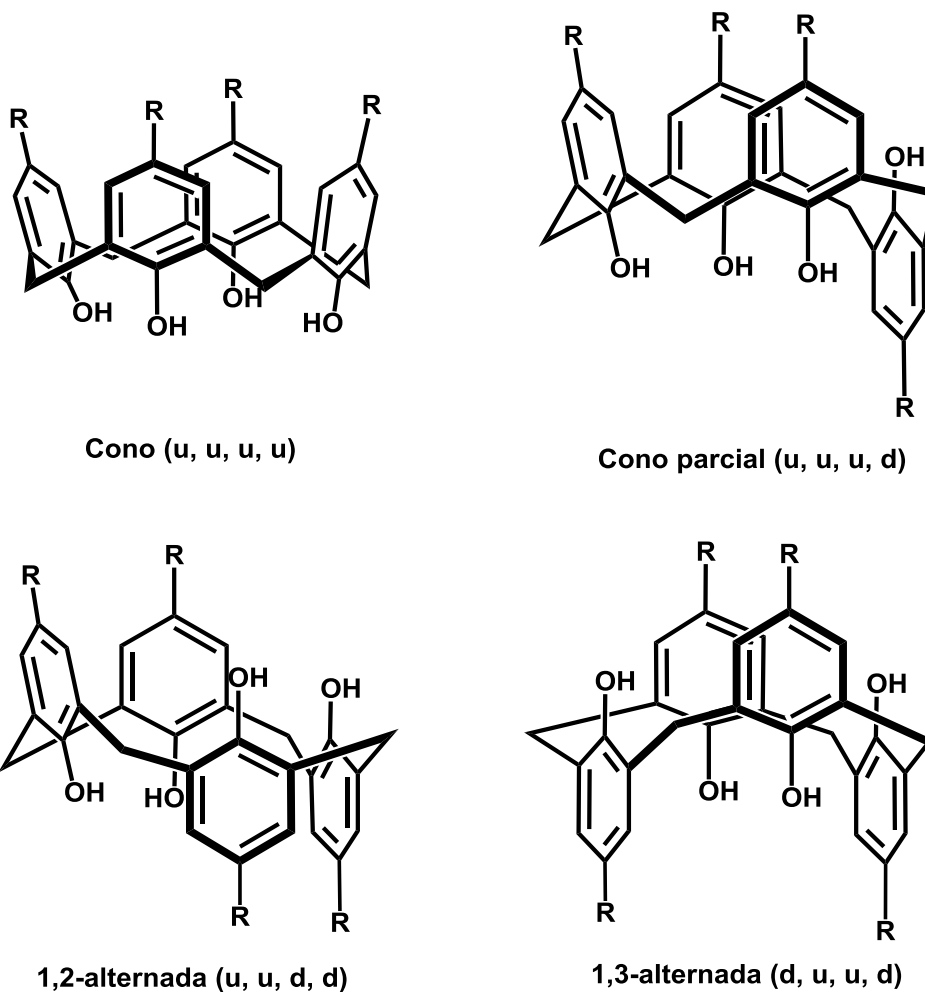


**Esquema 1.** Inversión del anillo en *p*-sustituidocalix[4]areno.

Tipo de conformación	Patrón $^1\text{H-RMN}$
Cono	Par de dobletes ( $J = 12 \text{ Hz}$ )
Cono Parcial	2 pares de dobletes ( $J = 12 \text{ Hz}$ ) o un par de dobletes ( $J = 12 \text{ Hz}$ ) y un singulete
1, 2-alternada	Un singulete y 2 dobletes ( $J = 12 \text{ Hz}$ )
1,3-alternada	Un singulete

**Tabla 2.** Señales de protones de grupos metileno puente para diferentes conformaciones de *p-tert*-butilcalix[4]areno.<sup>9</sup>

Años después, Gutsche nombró a éstas cuatro conformaciones como: cono (u, u, u, u), cono parcial (u, u, u, d), 1,3 alternada (u, d, u, d) y 1,2 alternada (u, u, d, d)<sup>9</sup> como se muestra en la Figura 6.



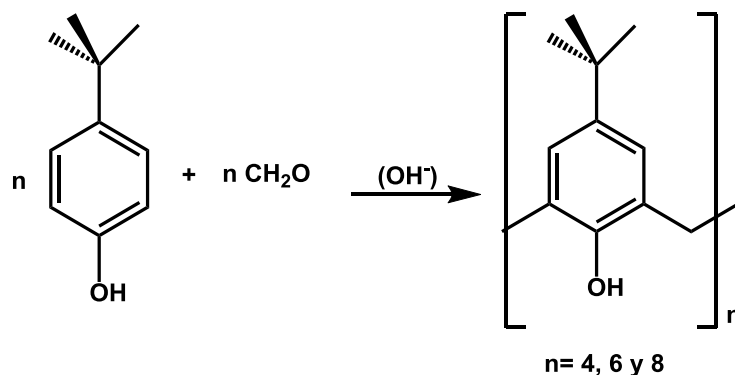
**Figura 6.** Conformaciones de los calix[4]arenos.



### 2.1.4. Síntesis

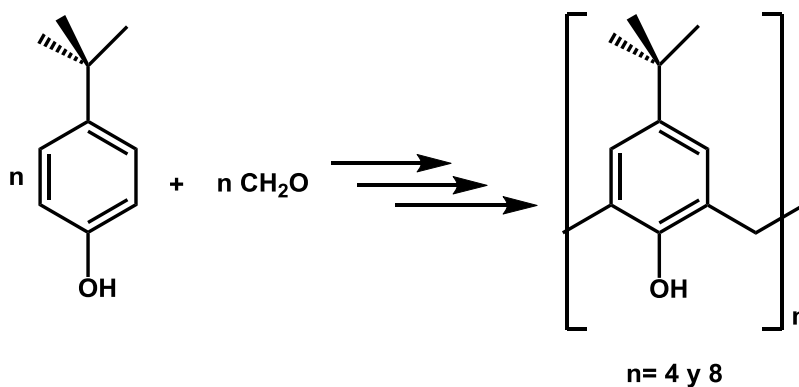
El interés que los calixarenos han despertado en los últimos diez años, se debe principalmente a su fácil disponibilidad. Se pueden obtener cantidades en gramos a escala de laboratorio de forma simple mediante reactivos de partida baratos. No se conoce otro ejemplo en la química de polímeros en la que cuatro, seis u ocho moléculas de dos reactivos de partida bifuncionales diferentes formen casi exclusivamente tetra-, hexa- y octámero cíclicos, respectivamente. En esto los calixarenos se diferencian de muchos otros macrociclos sintéticos.<sup>3</sup>

Los calixarenos han sido sintetizados por dos principales métodos. Un solo paso (one step) tipo Munch, el cual consiste en adicionar *p-tert*-butilfenol, formaldehído y una traza de base en reflujo de xileno por varias horas, obteniendo 50% del tetrámero, 85% del hexámero y 63% del octámero (Figura 7).<sup>3</sup>



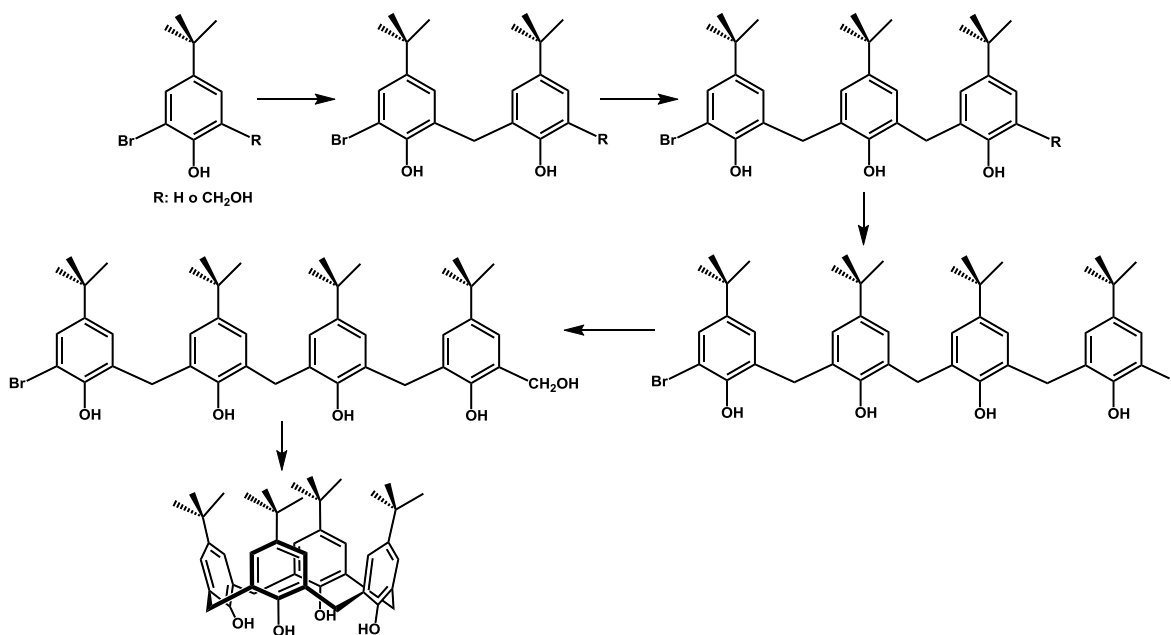
**Figura 7.** Síntesis tipo Munch.

El segundo es llamado tres etapas (procedimiento modificado Zinke-Cornforth), en el cual se calienta una disolución de *p-tert*-butilfenol, 37% de formaldehído e hidróxido de sodio a 120 °C por 2 h, tiempo el cual el agua es expulsada de la mezcla de reacción y captada en una trampa de agua, formándose sólido amarillo. Dicho sólido es neutralizado con ácido clorhídrico acuoso, para después filtrarlo. Se lava con agua y seca en un horno a 120 °C por 30 min. Se agrega el sólido en una mezcla de 26.5 % difenil + 73.5 % difenil éter o bien en difenil éter y nuevamente se calienta a 110-120 °C durante 2 horas, obteniéndose 26% del tetrámero y 23% del octámero (Figura 8).<sup>1, 10</sup>



**Figura 8.** Síntesis Zinke-Cornforth.

Posteriormente, Kammerer reportó una síntesis mejorada de *p*-*tert*-butilcalix[4]areno, siguiendo el método elaborado por Hayes y Hunter. Años después, Gutsche también utilizó la síntesis de Kammerer sólo que, en vez de usar cloro, utilizó bromo como grupo bloqueador produciendo solo *p*-*tert*-butilcalix [4]areno sin formar mezclas de otros oligómeros cíclicos como se muestra en la figura 9.<sup>3,5</sup>



**Figura 9.** Síntesis Kammerer-Gutsche.

Hasta la fecha, solo se han obtenido buenos rendimientos de productos puros a partir de la condensación de *p-tert*-butilfenol en la que, mediante la elección apropiada de las condiciones de reacción, es posible preparar *p-tert*-butilcalix[4]areno. El descubrimiento de esta mezcla de productos llevó al desarrollo de diversas síntesis para estos compuestos, observando que al variar las condiciones de reacción como; relación molar base fenol/formaldehído y la temperatura<sup>3</sup>, variaba la relación de oligómeros cíclicos, como se muestra en la tabla 3. Cabe mencionar que de las cuatro conformaciones posibles ("cono", "cono parcial", "1,2-alternado", "1,3-alternado"), la conformación de "cono" se ve favorecida especialmente en disolventes no polares debido a la fuerte unión de hidrógeno intramolecular entre los cuatro grupos OH del borde inferior del calixareno.<sup>9</sup>

Calixareno	Relación molar Base/1 mol fenol	Disolvente y temperatura
Tetrámero	0.03 NaOH	Difenil éter 220°C
Hexámero	0.4 KOH	Xileno 140°C
Octámero	0.03 NaOH	Xileno 140°C

**Tabla 3.** Condiciones de reacción para la formación de diferentes Calixarenos.

### 2.1.5. Modificaciones de los calix[4]arenos

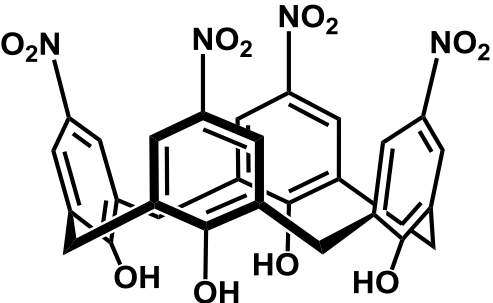
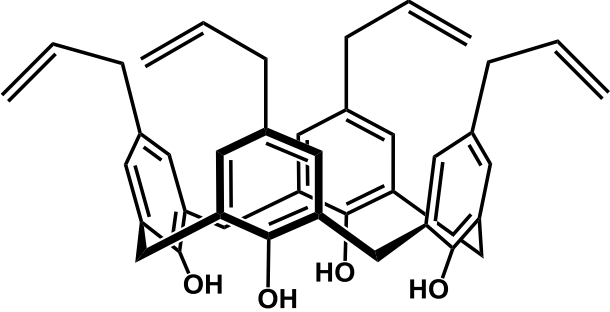
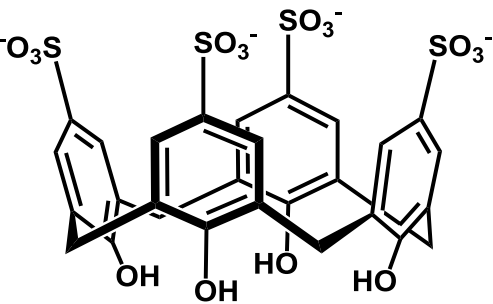
La modificación química de calixarenos no solo permite la síntesis de nuevas moléculas hospedadoras mediante la introducción de grupos funcionales adicionales, sino que también permite el control de la conformación. Los calixarenos, cuando están en la conformación de "cono", son miembros de un pequeño grupo de compuestos orgánicos que tienen forma de cesta y poseen el potencial para formar complejos hospedador-huésped en los que el huésped reside dentro de la cavidad del calixareno.<sup>11</sup>

Los métodos para mejorar esta capacidad implican el reemplazo de los grupos *tert*-butilo en el borde superior o la modificación de los grupos hidroxilo en el borde inferior. Esta característica otorga a los calixarenos la particularidad de poder formar complejos de inclusión con una variedad de átomos, moléculas o compuestos. De las modificaciones en los grupos hidroxilo, surgen los

calix[4](aza)corona, los cuales son de interés debido a su cavidad con capacidad de formar complejos y gran estabilidad.<sup>12</sup>

### 2.1.5.1. Modificación en el borde superior

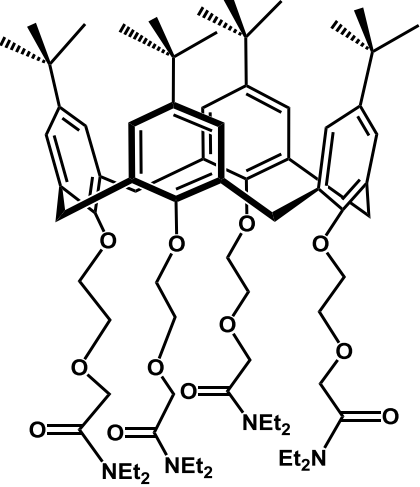
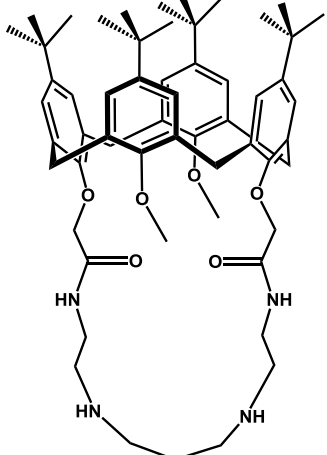
La funcionalización de la parte superior puede ser obtenida directamente por sustitución electrofílica, por medio de una eliminación de los grupos *tert*-butilos formando el precursor calix[4]areno, el cual puede ser funcionalizado por medio de formilación, halogenación, nitración, etc.<sup>13</sup>

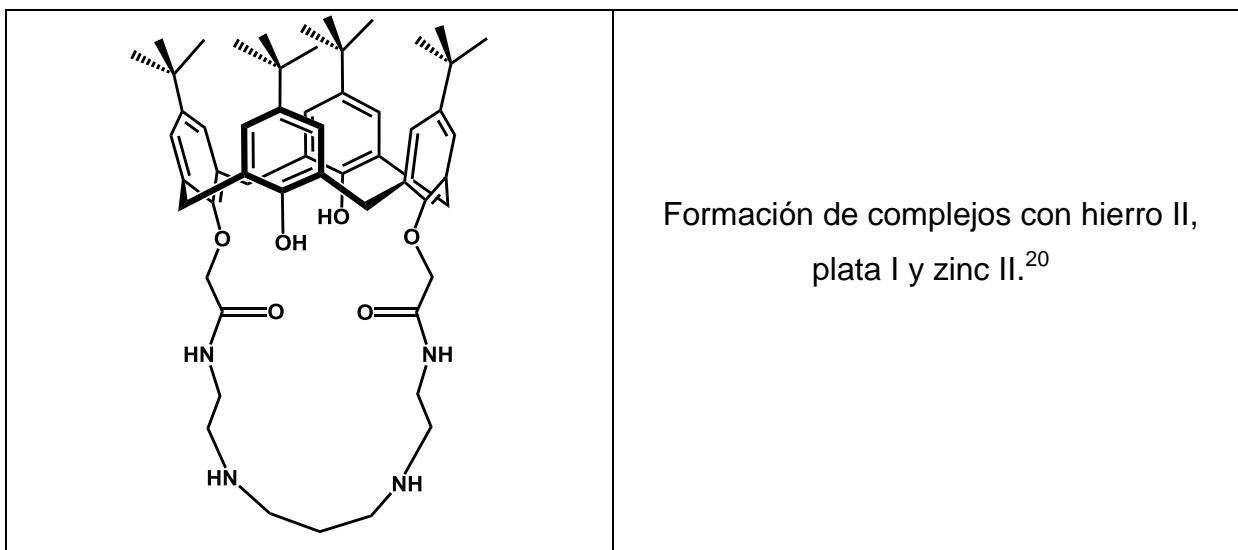
ESTRUCTURA	APLICACIÓN
	<p>Formación de polímeros organometálicos con plata I.<sup>14</sup></p>
	<p>Como moléculas hospedadoras de fármacos o cationes orgánicos.<sup>15</sup></p>
	<p>Precursor para formación de complejos con mercurio II en disolución.<sup>16</sup></p> <p>Precursor para la eliminación de carbofuranos en medios acuosos.<sup>17</sup></p>

**Tabla 4.** Ejemplos de modificación calix[4]arenos en el borde superior.

### 2.1.5.2. Modificación en el borde inferior

La funcionalización en borde inferior puede ser llevada a cabo por eterificación o esterificación de los grupos hidroxilos fenólicos.

ESTRUCTURA	APLICACIÓN
	<p>Formación de complejos con metales lantánidos: indio, europio, gadolinio, terbio y lutecio .<sup>18</sup></p>
	<p>Molécula hospedadora de metales: sodio I, potasio I, níquel II, cobalto II, cobre II, zinc II, mercurio II y plata I.<sup>19</sup></p>

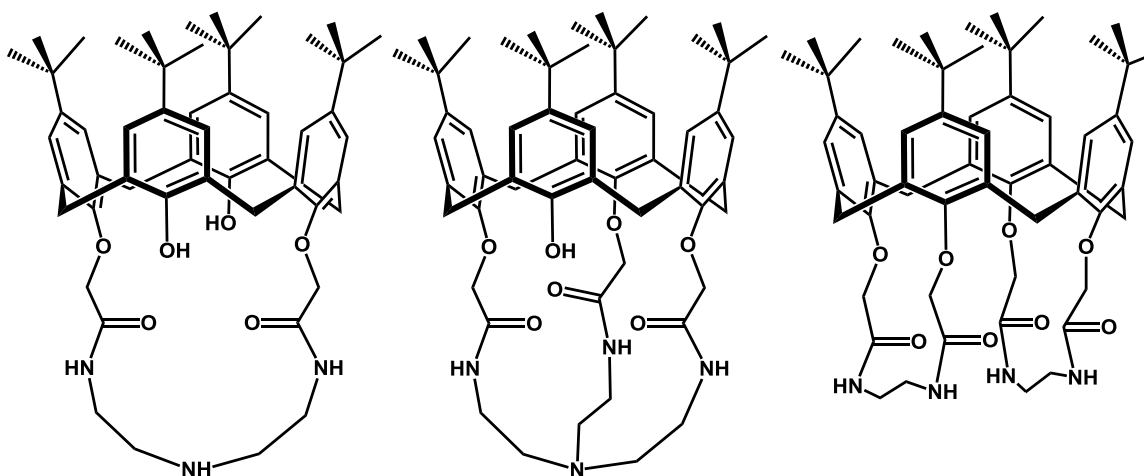


**Tabla 5.** Ejemplos de modificación calix[4]arenos en el borde inferior.

### 2.1.6. Calix[4](aza)corona

Desde el primer informe de derivados de éter corona de *p*-ter-butilcalix[4]areno en 1983, se han dedicado considerables investigaciones en la síntesis de calix(aza)corona y al estudio de reconocimiento molecular de iones, para ser utilizadas en catálisis, en el diseño de electrodos selectivos de iones y membranas líquidas soportadas.<sup>52</sup>

Calix[4](aza)corona se refieren a la combinación de moléculas calix[4]areno y unidades de aza corona, es decir éteres corona en donde un oxígeno de éter ha sido reemplazado por un grupo amina. Se componen de cadenas de amino etileno unido a los átomos de oxígenos fenólicos del calix a través de las funciones de acetamido. Las primeras calix[4](aza)coronas fueron sintetizadas a partir de la reacción entre calix dimetil éster o calix cloruro diácido con la diamina deseada  $\text{NH}_2\text{-NH}_2$  obteniendo los compuestos que se muestran en la figura 10.<sup>21, 22</sup>



**Figura 10.** Ejemplos de calix[4](aza)corona.<sup>22</sup>

El interés en esta clase de compuestos como moléculas hospedadoras, surgió con el fin de mejorar la capacidad de unión, así como la selectividad a especies huéspedes, tales como: moléculas orgánicas,<sup>23,24</sup> cationes,<sup>25</sup> o aniones.<sup>26</sup>

### 2.1.7. Aplicaciones

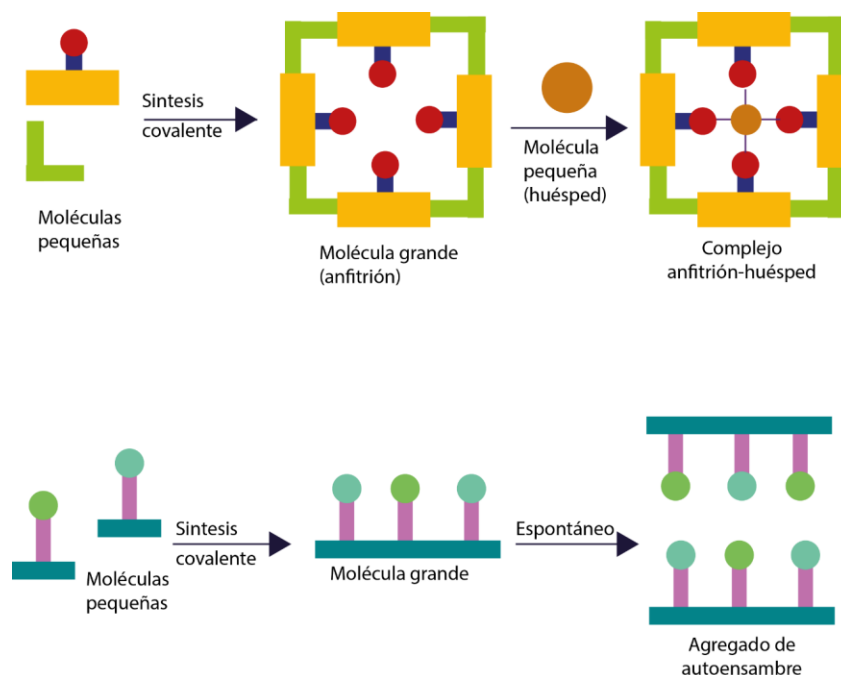
Una característica ventajosa de los calixarenos es su fácil funcionalización en sus bordes superior e inferior, permitiendo la síntesis de una variedad de derivados que tienen propiedades como: receptores para especies neutras<sup>27-29</sup> y cargadas,<sup>30</sup> formar complejos con iones metálicos,<sup>31, 32</sup> así como la capacidad para extraer cesio<sup>33-36</sup> y metales lantánidos<sup>37-39</sup> de desechos radiactivos. Son de interés para el diseño de sensores<sup>40-43</sup> y catalizadores.<sup>44-47</sup> De igual manera, son útiles para reconocimiento quiral,<sup>48,49</sup> en síntesis, de polímeros,<sup>50-52</sup> estructuras supramoleculares<sup>53, 54</sup> y como moléculas hospedadoras de fármacos.<sup>55-57</sup>

Los calix[n]arenos presentan ciertas características únicas y atractivas, tales como ser preparados fácilmente (en una etapa catalizada por base), a un costo razonable y a gran escala.<sup>2</sup> Son macrociclos de mucho interés en la química supramolecular y actualmente constituyen la tercera generación de moléculas con cavidades útiles para la química “anfitrión-huésped” (host-guest), después de los éteres corona y las ciclodextrinas.<sup>3</sup>

## 2.2. Química Supramolecular

La química supramolecular, también conocida como "química más allá de la molécula", tiene como objetivo el desarrollo de sistemas químicos altamente complejos a partir de componentes que interactúan por medio de interacciones intermoleculares no covalentes.<sup>58</sup>

La química supramolecular puede ser dividida en dos amplias categorías: química de anfitrión-huésped y la química de auto-ensamblaje (Figura 11). La diferencia entre estas dos áreas es cuestión de tamaño y forma. Si una de las moléculas es significativamente más grande que otra y es capaz de encapsular se llama "anfitrión", mientras que a la molécula pequeña se le llama "huésped". Para que exista este sitio de unión entre anfitrión-huésped se requiere de una región de la molécula con tamaño, geometría y grupos funcionales necesarios para aceptar y unir una segunda molécula vía interacciones no covalentes.<sup>59</sup> De esta manera, podemos decir que la molécula anfitrión y huésped se "reconocen" entre sí.



**Figura 11.** a) Síntesis y formación de un complejo anfitrión-huésped b) Síntesis para la formación de un agregado de auto-ensamblaje.<sup>59</sup>



En general, para obtener una unión fuerte y selectiva, el sitio de unión del anfitrión no solo debe ser complementario al huésped en forma y en tamaño, sino que también los sitios de unión de ambos deben ser químicamente complementarios. Por ejemplo, si el anfitrión tiene varios sitios donadores de puente de hidrógeno (tales como aminas primarias o secundarias) entonces el huésped idealmente debería contener un igual número de sitios (tales como carboxilatos), además estos deberían estar orientados en la dirección correcta de tal manera que las múltiples interacciones entre anfitrión y huésped puedan ocurrir.<sup>59</sup>

### 2.2.1. Interacciones no covalentes

Las especies supramoleculares se mantienen unidas mediante una gran variedad de interacciones no covalentes, tales como: interacciones electrostáticas de tipo ión-ión, ión-dipolo, dipolo-dipolo, puente de hidrógeno, interacciones  $\pi$ - $\pi$  y las fuerzas de Van der Waals.<sup>60</sup>

INTERACCIÓN	FUERZA ( $\text{kJ mol}^{-1}$ )
<b>ión-ión</b>	200-300
<b>ión-dipolo</b>	50-200
<b>Dipolo-dipolo</b>	5-50
<b>Puente de hidrógeno</b>	4-120
<b><math>\pi</math>-<math>\pi</math></b>	0-50
<b>Van der Waals</b>	<5

**Tabla 6.** Resumen de interacciones no covalentes y sus fuerzas de enlace.<sup>59</sup>

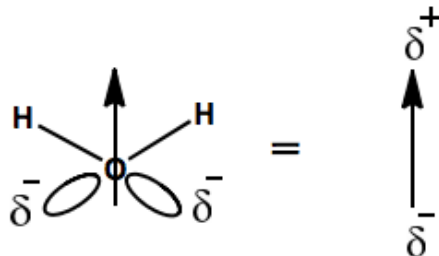
## Interacciones ión-ión

Las interacciones ión-ión son las más fuertes de las interacciones intermoleculares, algunas veces llegando a ser tan fuertes como los enlaces covalentes con energías de enlace en fase gas y estado sólido que van desde los 100 a los 350  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ .<sup>61</sup>

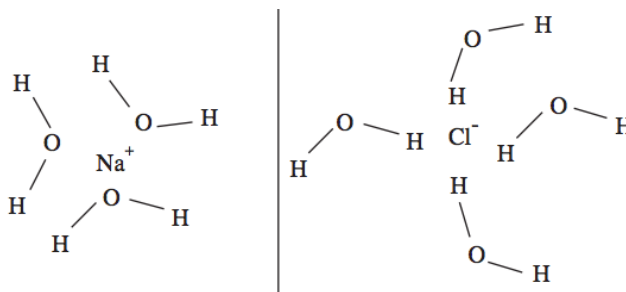
## Interacciones ión-dipolo

Las interacciones ion-dipolo se presentan entre moléculas con momento dipolar y iones.<sup>62</sup>

Los dipolos no llevan en si una carga neta y tampoco tienen una separación de carga permanente debido a la naturaleza intrínseca de la distribución electrónica de la molécula. Por ejemplo, en la molécula de agua el oxígeno es más electronegativo que cualquier hidrógeno, por tanto, si estos átomos comparten electrones entre ellos en la misma molécula, los electrones pasarán más tiempo cerca del átomo de oxígeno (Figura 12 y 13).<sup>62, 63</sup>



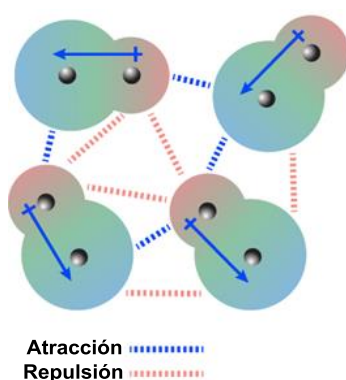
**Figura 12.** Momento dipolar de la molécula de agua.<sup>62</sup>



**Figura 13.** Interacción de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  con moléculas de agua.<sup>63</sup>

## Interacciones dipolo-dipolo

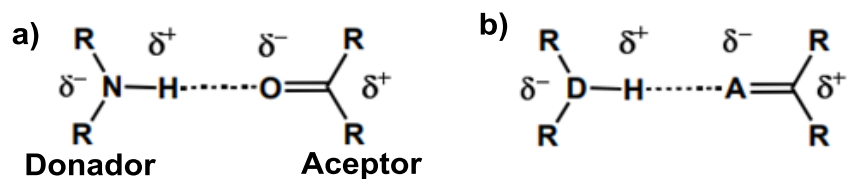
Es cuando dos moléculas polares se atraen electrostáticamente, es decir, la porción parcialmente negativa de una de las moléculas polares es atraída a la porción parcialmente positiva de la segunda molécula polar, existe una interacción dipolo-dipolo entre ellas, análoga a las que existen entre dos imanes. Cuando dos o más de estas moléculas se unen, se organizan para maximizar las fuerzas de atracción (negativo con positivo) y minimizar las fuerzas de repulsión (mismas cargas) (Figura 14).<sup>64</sup>



**Figura 14.** Interacciones dipolo-dipolo.

## Puentes de hidrógeno

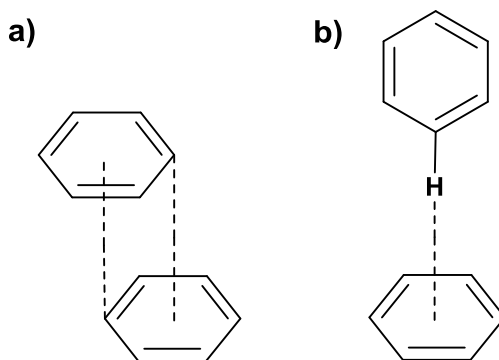
Es un tipo especial de interacción dipolo-dipolo, entre un donador de protón (D) y un aceptor de protón (A). Existen una gran cantidad de sustancias de origen natural que pueden servir como “bloques de construcción” actuando como donadores o aceptores, tales como aminoácidos, carbohidratos y bases nucleicas. Los grupos donadores de protón tienen un hidrógeno unido directamente a un átomo muy electronegativo como nitrógeno, oxígeno o halógeno, de tal manera que se forma un dipolo con el átomo de hidrógeno llevando consigo una densidad de carga positiva. Los aceptores de protón son dipolos formados por átomos con electrones sin compartir, los cuales, pueden interactuar con el hidrógeno con una carga parcial positiva (Figura 15).<sup>59, 65</sup>



**Figura 15.** a) Carbonilo formando un puente de hidrógeno con una amina secundaria. b) Representación de átomos donadores y aceptores.

### Interacciones $\pi$ - $\pi$

Estas interacciones electrostáticas débiles ocurren entre anillos aromáticos, usualmente en situaciones donde uno es rico en electrones y el otro presenta una deficiencia. Hay principalmente dos tipos de geometría favorables de estas interacciones: cara-cara y cara-borde la primera de ellas los dos sistemas  $\pi$  se encuentran paralelos, de tal manera que la interacción se da entre el centro de un anillo aromático y la esquina del otro (ver Figura 16a). La otra geometría que se encuentra en este tipo de interacción es la de cara-borde, en la cual, un átomo de hidrógeno interactúa en una orientación perpendicular al centro del otro anillo (ver Figura 16b).<sup>59, 64</sup>

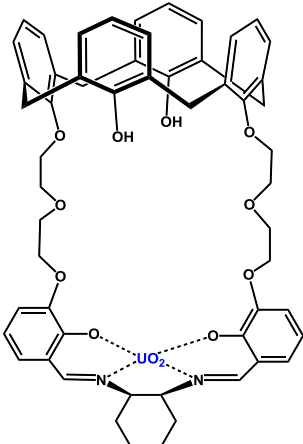
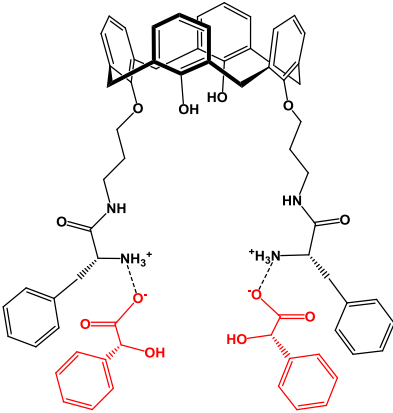
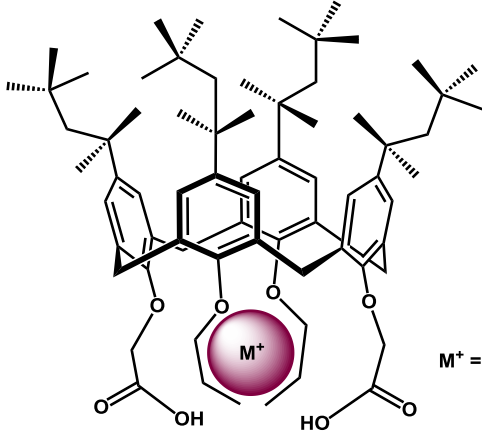
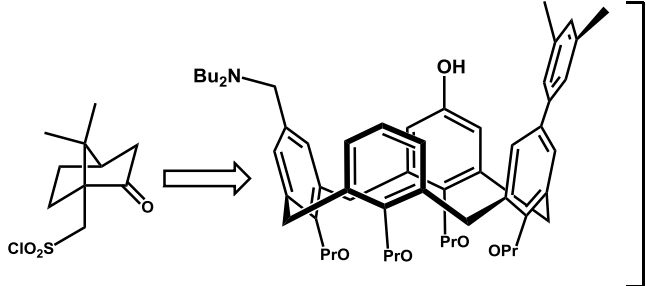
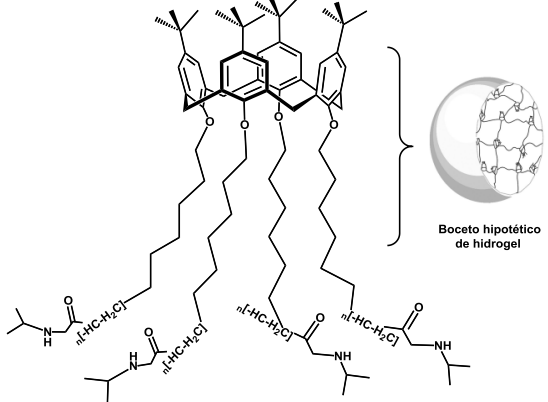
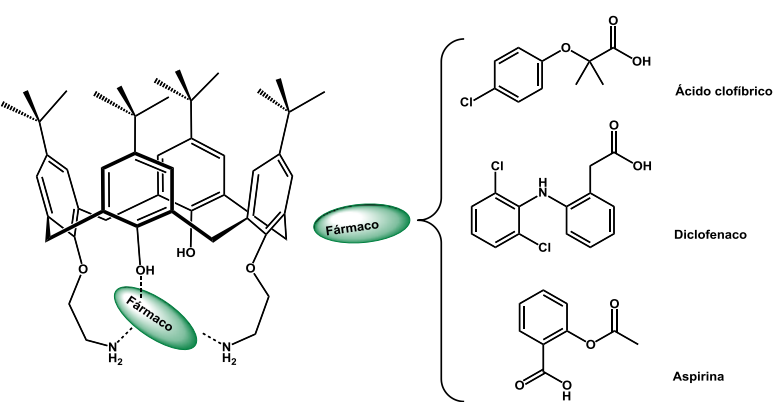


**Figura 16.** Geometrías favorables interacción  $\pi$ - $\pi$  a) cara-cara b) borde-cara.<sup>60</sup>

## **Fuerzas Van der Waals**

Las interacciones de Van der Waals surgen de la polarización de una nube de electrones debido a la proximidad de un núcleo adyacente, resultando en una atracción electrostática débil. Estas interacciones no son direccionales y por tanto, poseen un alcance limitado en el diseño de hospederos específicos para complejación selectiva de huéspedes particulares. En la química supramolecular, son más importantes en la formación de compuestos de "inclusión" en los que moléculas pequeñas, típicamente orgánicas, se incorporan libremente en redes cristalinas o cavidades moleculares.<sup>59</sup>

## 2.2.2. Ejemplos de complejos supramoleculares con calix[4]areno.

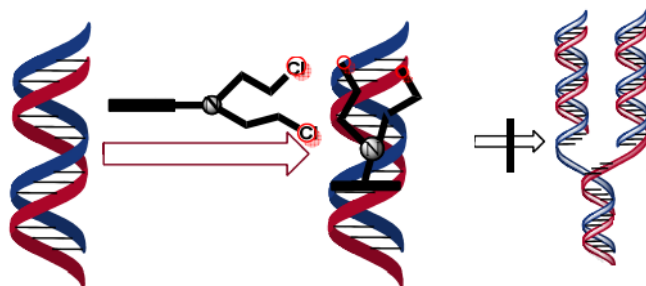
<p><b>Especies neutras</b> <sup>67</sup></p> 	<p><b>Especies cargadas</b> <sup>68</sup></p> 
<p><b>Iones Metálicos</b> <sup>69</sup></p>  <p><math>M^+ = Na^+, Li^+, K^+</math></p>	<p><b>Reconocimiento quiral</b> <sup>70</sup></p>  <p>(+) 95% <math>\alpha_D^{20} = +3.6</math></p> <p>(-) 92% <math>\alpha_D^{20} = -3.7</math></p>
<p><b>Estructuras supramoleculares</b> <sup>71</sup></p>  <p>Boceto hipotético de hidrogel</p>	<p><b>Moléculas hospedadoras de fármacos</b> <sup>72</sup></p>  <p>Acido clofibrico</p> <p>Diclofenaco</p> <p>Aspirina</p>

**Tabla 7.** Complejos supramoleculares formados por diferentes calix[4]arenos.

Como se puede observar, los calix[4]arenos (Tabla 7) son capaces de formar complejos supramoleculares con una gran variedad de moléculas, por lo que en el presente trabajo de investigación nos interesamos en la formación de complejos supramoleculares con compuestos biológicamente activos, en especial con los fármacos clorambucilo, melfalán e ibuprofeno por lo que profundizaremos un poco en estos fármacos.

### 2.3. Anticancerígenos

El cáncer es considerado como uno de los problemas de salud más graves en la actualidad. El descubrimiento de la mostaza nitrogenada como agente alquilante en 1942, abrió una nueva era en la quimioterapia contra el cáncer. Esta valiosa clase de agente alquilante ejerce su actividad biológica uniéndose al ADN, cruzando dos cadenas, evitando la replicación del ADN provocando la muerte celular. A nivel molecular, sin el par de electrones, el nitrógeno de la mostaza nitrogenada genera un "ion aziridinio" que es muy reactivo hacia el ADN de la célula tumoral (Figura 17); sin embargo, también lo es con las células normales, dando lugar a daños en los tejidos sanos como: médula ósea, mucosa gastrointestinal, folículos pilosos y la piel. En los últimos 75 años, debido a su alta reactividad y citotoxicidad, se han realizado numerosas modificaciones en el área de la mostaza nitrogenada para mejorar su eficacia y selectividad a células tumorales.<sup>73</sup>



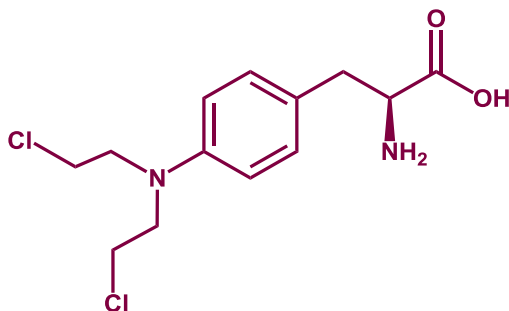
**Figura 17.** Mecanismo de acción mostaza nitrogenada en el ADN.<sup>73</sup>

## 2.2.1 Melfalán

Melfalán (Figura 18), es un agente alquilante empleado como antineoplásico, es decir interfiere con el crecimiento de las células cancerosas, por lo que se utiliza en el tratamiento del melanoma metastásico, cáncer de ovario y cáncer de mama.<sup>73</sup>

Melfalán también conocido como mostaza L-fenilalanina fue sintetizado por primera vez en 1953 por Bergel y Stock. El isómero L es el activo de la molécula. Su isómero D, es menos activo en algunos tumores de animales y la dosis que se requiere para producir el mismo efecto que su isómero L, es mucho mayor.<sup>73, 74,</sup>

El mecanismo de acción es a partir de la alquilación del ADN. El átomo de nitrógeno en la posición 7 y el átomo de oxígeno en la posición 6 en la base de guanina, son los sitios más importantes para la alquilación del ADN.<sup>75</sup>

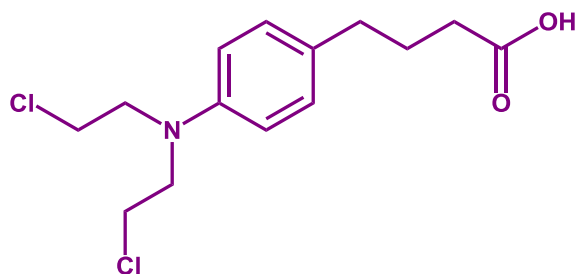


**Figura 18.** 4-[Bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina.



## 2.2.2. Clorambucilo

El clorambucilo es una mostaza nitrogenada (Figura 19), que se usa clínicamente contra la leucemia linfática crónica, linfomas y carcinomas ováricos o de mama avanzados. La aplicación clínica de esta droga es limitada por sus efectos secundarios tóxicos, como la supresión de la médula ósea, la anemia y el sistema inmune débil. Además, también causa náuseas, mielotoxicidad y neurotoxicidad.<sup>75</sup>



**Figura 19.** Estructura del clorambucilo

Ahora bien, el mecanismo de acción general para la alquilación del ADN con las dos mostazas nitrogenadas mencionadas anteriormente es el siguiente: Primero, bis(2-cloroetil)amina sufre ciclación intramolecular mediante una reacción  $S_N2$ , a pH neutro o alcalino, generando la formación del catión de aziridinio altamente reactivo e inestable. Por lo que, en el segundo paso, el catión aziridinio se somete a adición nucleofílica por el nucleófilo del ADN para formar un aducto de monoalquilación de nuevo a través de un mecanismo  $S_N2$ . Estas reacciones pueden repetirse con la otra  $-CH_2CH_2Cl$  para dar enlace cruzado entre dos cadenas complementarias de ADN (Figura 20).<sup>75</sup>

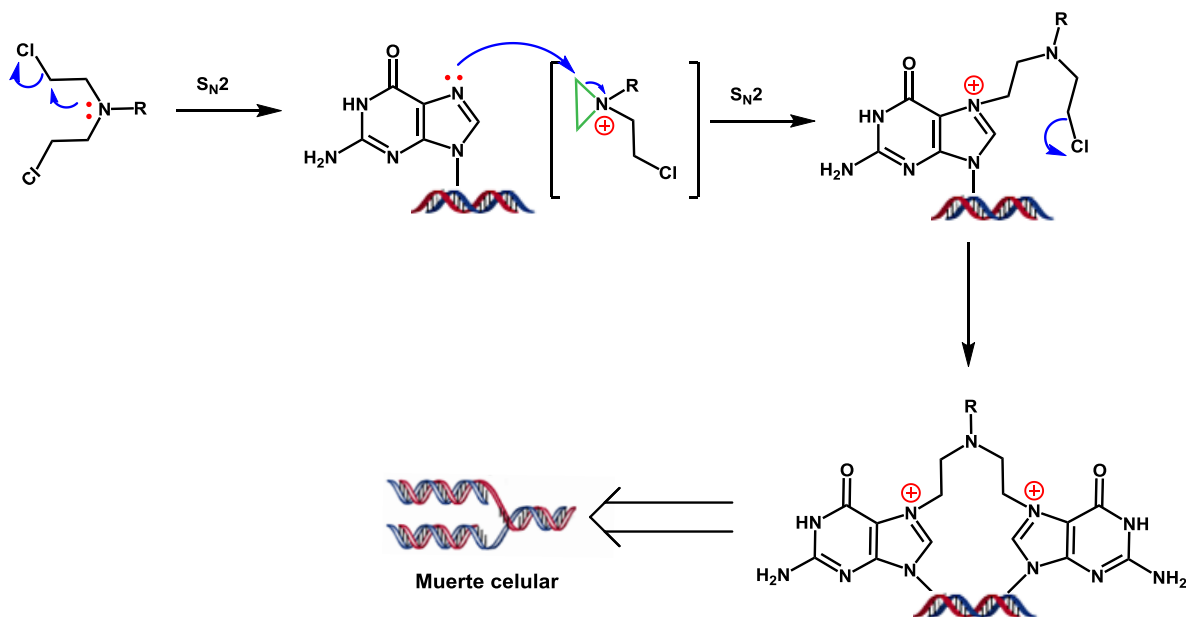


Figura 20. Mecanismo de alquilación de ADN de guanina.<sup>75</sup>

### 2.2.3 Ibuprofeno

El ácido (*RS*)-2-(4-isobutilfenil)propanoico (Figura 21), conocido como ibuprofeno, es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El ibuprofeno es fácilmente accesible como mezcla racémica ((*RS*)-Ibuprofen) de dos enantiómeros, (*R*)-Ibuprofen y (*S*)-ibuprofen. Aunque el enantiómero (*S*) es la forma biológicamente activa, la mayor parte de las preparaciones contienen la mezcla racémica ya que el enantiómero (*R*) se convierte en la forma (*S*) activa in vivo.<sup>76</sup>

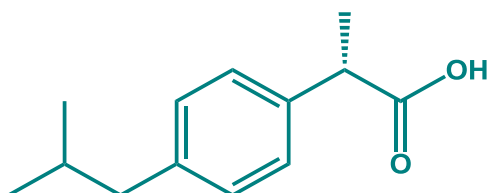


Figura 21. Ácido (*RS*)-2-(4-isobutilfenil)propanoico.

Con base a lo mencionado anteriormente sobre la capacidad de los calix[4]arenos para formar complejos supramoleculares, las propiedades anticancerígenas de las mostazas nitrogenadas como el clorambucilo, melfalán y un antiinflamatorio no esterooidal como el ibuprofeno, en un intento por contribuir en el conocimiento sobre la formación de complejos supramoleculares, es que en el presente trabajo de investigación nos propusimos la siguiente hipótesis y objetivos.

### 3. Hipótesis

La modificación en el borde inferior del *p-tert*-butilcalix[4]areno permitirá la inclusión de los fármacos anticancerígenos melfalán y clorambucilo, así como del antiinflamatorio ibuprofeno.

### 4. Objetivo general

Modificar el borde inferior del *p-tert*-butilcalix[4]areno para favorecer la capacidad de inclusión a 3 diferentes fármacos.

#### 4.1. Objetivos particulares

- Sintetizar *p-tert*-butilcalix[4](aza)corona con bromoacetato de metilo y etilendiamina.
- Realizar la síntesis de complejos supramoleculares entre *p-tert*-butilcalix[4](aza)corona y diferentes 3 diferentes fármacos.
- Caracterizar todos y cada uno de los compuestos obtenidos por técnicas espectroscópicas de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , en una y dos dimensiones, espectrometría de masas (Ms), espectroscopía UV-vis e infrarrojo (IR).

## 5. Equipos y reactivos

### 5.1. Equipos

#### Resonancia Magnética Nuclear

JEOL, ECLIPSE	300 MHz $^1\text{H}$ y 75 MHz $^{13}\text{C}$ .
BRUKER FOURIER	300 MHz $^1\text{H}$ y 75 MHz $^{13}\text{C}$ .
BRUKER AVANCE III	400 MHz $^1\text{H}$ y 101 MHz $^{13}\text{C}$ .
Referencia	$^1\text{H}$ Tetrametilsilano ( $\text{Me}_4\text{Si}$ , 0.00 ppm).
Disolventes:	Cloroformo deuterado Metanol deuterado

#### Espectrofotometría de UV-vis

Espectrofotómetro UV-vis Cary 50 Bio.

#### Espectrofotometría de FT-IR

Espectrofotómetro FT-IR MAGNA. 700

#### Espectrometría de Masas

Espectrómetro de masas JEOL JMS AX505 HA.

Espectrómetro de masas Bruker Esquire.

MALDI-TOF Applied Biosystems 4700 Proteomics Analyzer 34000033 Deflector Spec. No. 3.

#### Análisis Elemental

Thermo Scientific, modelo Flash 2000.

## 5.2. Reactivos y Disolventes.

### Reactivos.

*p*-*tert*-butilcalix[4]areno 95% (Aldrich)

Bromoacetato de metilo 97% (Aldrich)

Carbonato de potasio 99 % (Aldrich)

Etilendiamina 99% (Aldrich)

Melfalán (Aldrich)

Clorambucilo (Aldrich)

### Disolventes.

Acetato de etilo

Acetona

Diclorometano

Hexano

Etanol

Metanol

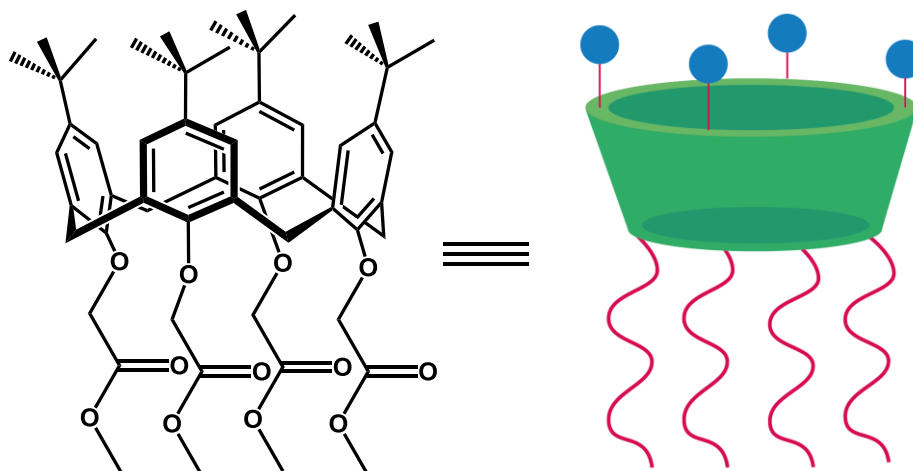
Tolueno (Aldrich)

El acetato de etilo, acetona, diclorometano y hexano, fueron purificados por medio de destilación simple empleando como agente desecante hidróxido de potasio (acetato de etilo), cloruro de calcio (acetona y diclorometano) y óxido de calcio (metanol y etanol).

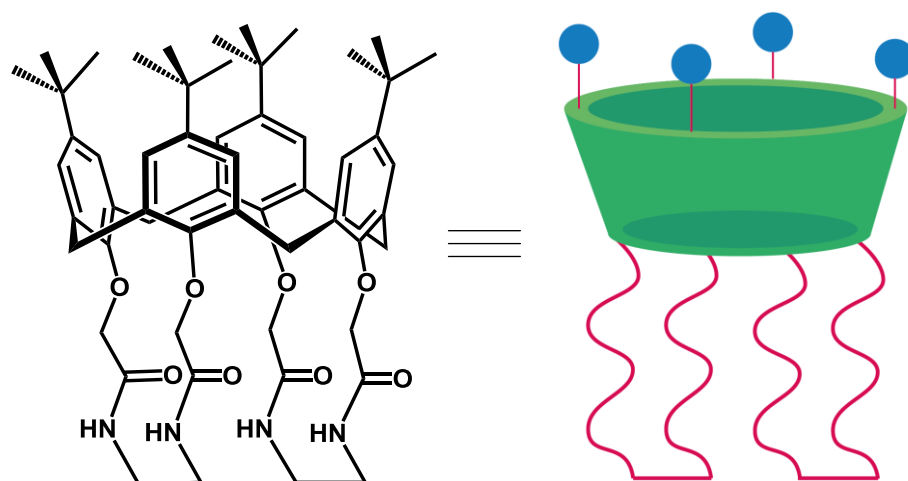
## 6. Desarrollo experimental

El desarrollo experimental se dividió en tres etapas de síntesis:

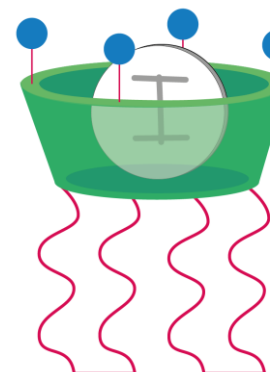
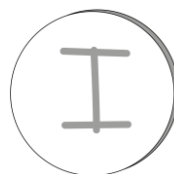
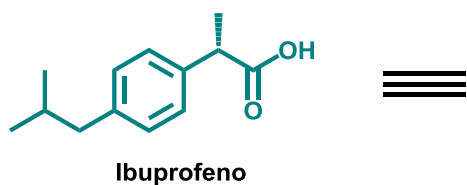
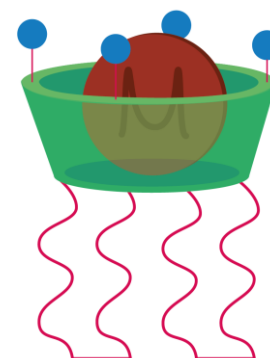
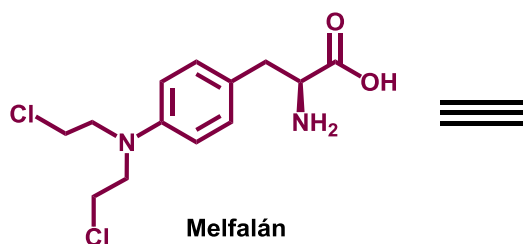
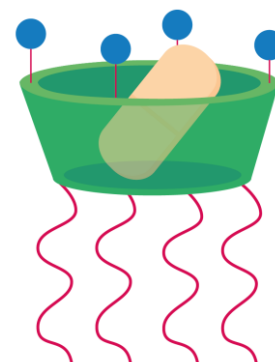
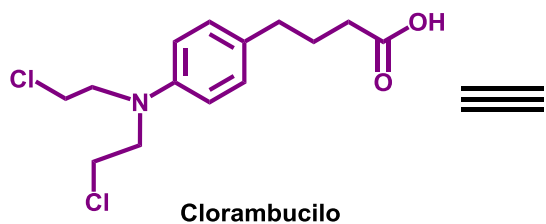
### 6.1. Síntesis de *p*-*tert*-butilcalix[4]areno éster



### 6.2. Síntesis de *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)corona



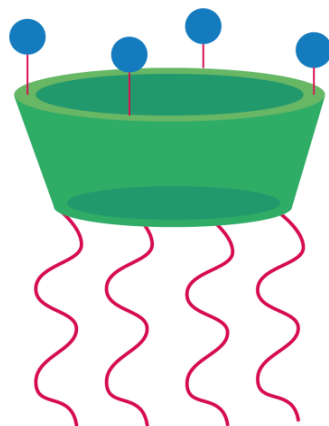
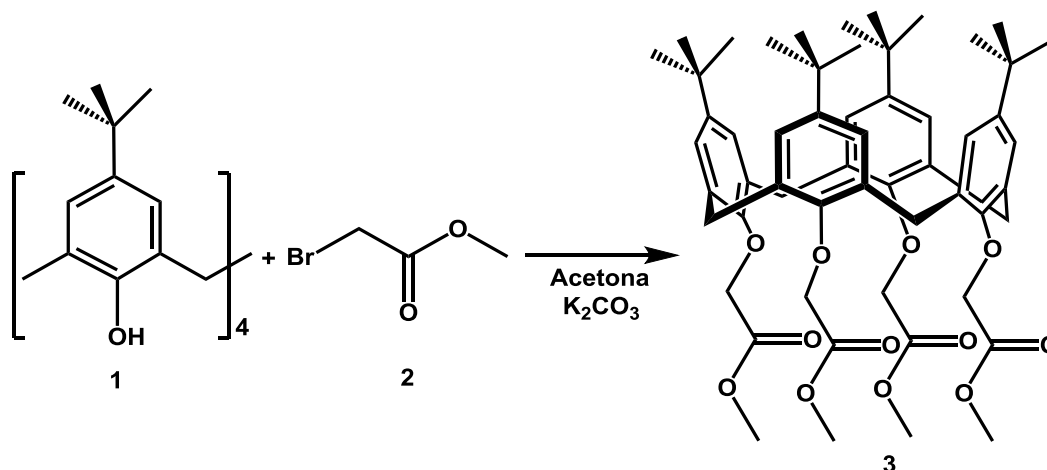
### 6.3. Formación de complejos *p*-tert-butilcalix[4](aza)corona con: clorambucilo, melfalán e ibuprofeno.





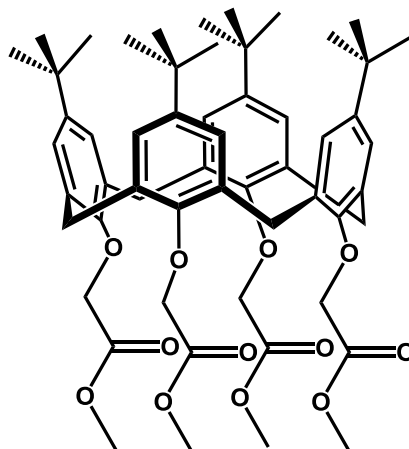
### 6.1. Síntesis de *p*-*tert*-butilcalix[4]areno éster **3**.

En un matraz bola se disolvieron 1.54 mmol (1 g) de *p*-*tert*-butilcalix[4]areno **1** y 6.17 mmol, (0.853 g) de carbonato de potasio, en acetona anhidra. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C; posteriormente, se adicionó gota a gota 6.38 mmol, (0.6 mL) de bromoacetato de metilo **2**. La reacción se mantuvo a 100 °C en agitación constante por 24 horas. Se observó el término de la reacción mediante cromatografía en placa. La mezcla de reacción se filtró y lavó con agua y metanol. Se secó a vacío obteniéndose como sólido blanco el compuesto **3** con un rendimiento del 97% (1.415 g).



Esquema 1. Síntesis de *p*-*tert*-butilcalix[4]areno éster **3**.

## Compuesto 3



**UV-vis:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, λ (nm): 281.4, 275.6, 233.6

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3050, 2959, 2911, 2868, 1759, 1588, 1478, 1439, 1365, 1194, 1126, 1072, 979, 872, 723, 700.

**RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>H</sub>(ppm): 1.08 (s, 36H, CH<sub>3</sub>), 3.20 (d, 4H, CH<sub>2</sub>, *J*=12.9 Hz), 3.76 (s, 12H, O-CH<sub>3</sub>), 4.81 (s, 8H, O-CH<sub>2</sub>), 4.83 (d, 4H, CH<sub>2</sub>, *J*=13 Hz), 6.78 (s, 8H, Ar).

**RMN <sup>13</sup>C:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>(ppm): 31.4 (CH<sub>3</sub>), 31.8 (C), 33.8 (CH<sub>2</sub>-Ar), 51.4 (O-CH<sub>3</sub>), 71.1 (O-CH<sub>2</sub>), 125.4 (Ar), 133.4 (Ar<sub>ipso</sub>), 145.3 (Ar<sub>ipso</sub>), 152.8 (Ar-O), 171 (C=O).

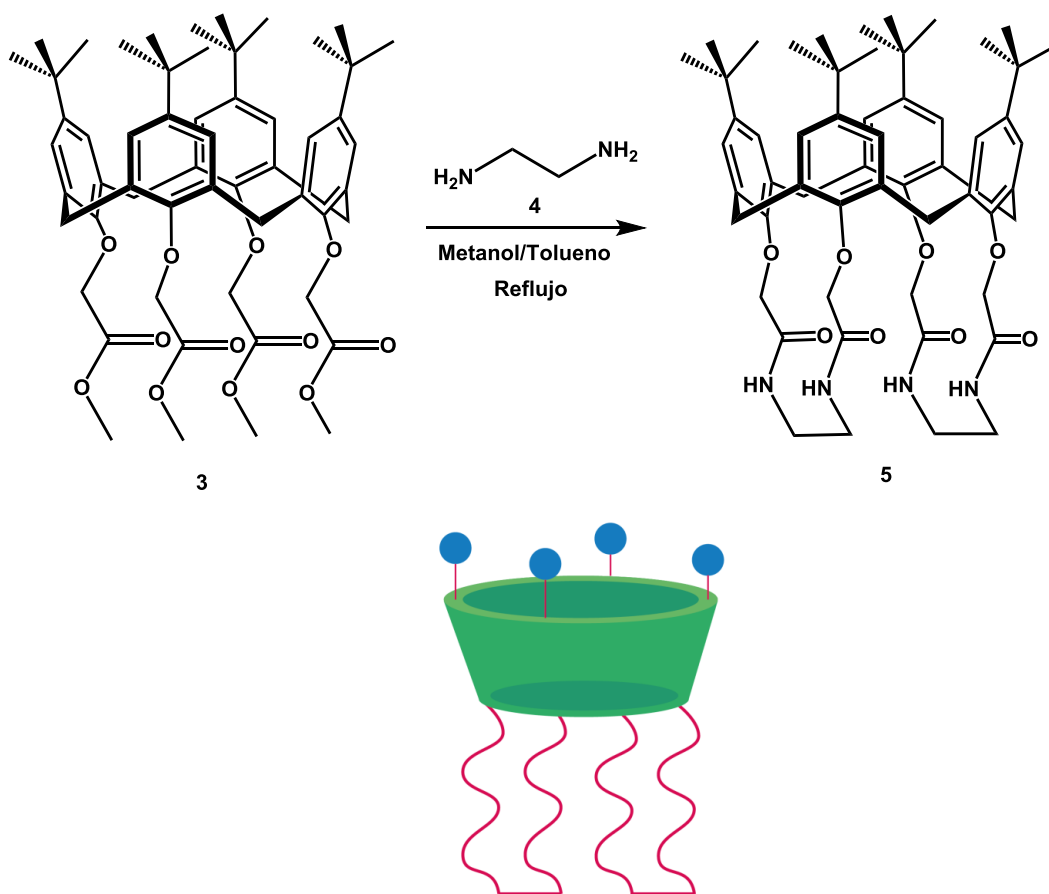
**MS-ESI:** *m/z* 976 [M+K]<sup>+</sup>

**AE:** Calculado para C<sub>56</sub>H<sub>72</sub>O<sub>12</sub>: C, 71.77; H, 7.74; O, 20.49%.

Encontrado: C, 71.22; H, 7.88; O, 20.15 %.

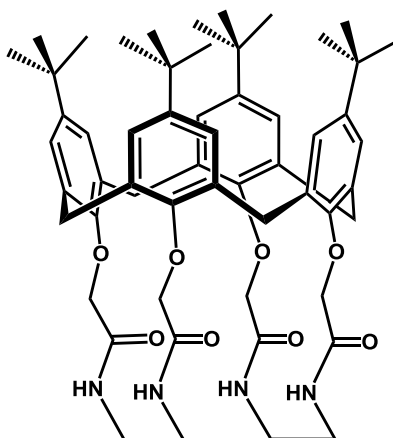
## 6.2. Síntesis de *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)corona 5.

En un matraz se adicionó 1.35 mmol, (1.265 g) de *p*-*tert*-butilcalix[4]areno éster **3** y se disolvió en una mezcla de metanol-tolueno 9:1 a 80 °C. Posteriormente se adicionaron gota a gota 5.9 mmol, (0.4 mL) de etilendiamina **4**. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo en agitación constante por 48 horas.<sup>77</sup> La reacción se monitoreó por cromatografía en placa y cuando se observó la ausencia de uno de los reactantes se dio por terminada la reacción. Los disolventes y exceso de etilendiamina fueron removidos a presión reducida, obteniéndose un sólido amarillento, el cual se lavó con agua y metanol. Se secó a vacío obteniéndose el compuesto **5**, como un sólido blanco con un rendimiento: 98% (1.239 g).



Esquema 2. Síntesis de *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)areno corona **5**.

## Compuesto 5



**UV-vis:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, λ (nm): 281.8, 231.2.

**IR** (Película cm<sup>-1</sup>): 3368, 2959, 2907, 2868, 1659, 1548, 1520, 1478, 1444, 1297, 1242, 1043, 802, 753.

**RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>H</sub> (ppm): 1.08 (s, 36H, CH<sub>3</sub>), 3.15 (d, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar, *J* = 12.8 Hz), 3.29 (d, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar, *J* = 13.0 Hz), 3.56 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-NH), 3.67 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-NH), 3.88 (d, 4H, O-CH<sub>2</sub>, *J* = 13.5 Hz), 4.19 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar, *J* = 12.9 Hz), 4.30 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar, *J* = 12.7 Hz), 4.72 (d, 4H, O-CH<sub>2</sub>, *J* = 13.5 Hz), 6.8 (q, 8H, Ar, *J* = 2.4 Hz), 7.60 (s, 4H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub> (ppm): 29.6 (CH<sub>2</sub>-Ar), 31.4 (CH<sub>3</sub>), 33.9 (C), 37.7 (CH<sub>2</sub>-NH), 74.6 (CH<sub>2</sub>-O), 125.7 (Ar), 132.5 (Ar<sub>ipso</sub>), 145.7 (Ar<sub>ipso</sub>), 152.6 (Ar-O), 170.4 (C=O).

**MS-FAB<sup>+</sup>:** *m/z* 929 [M]<sup>+</sup>

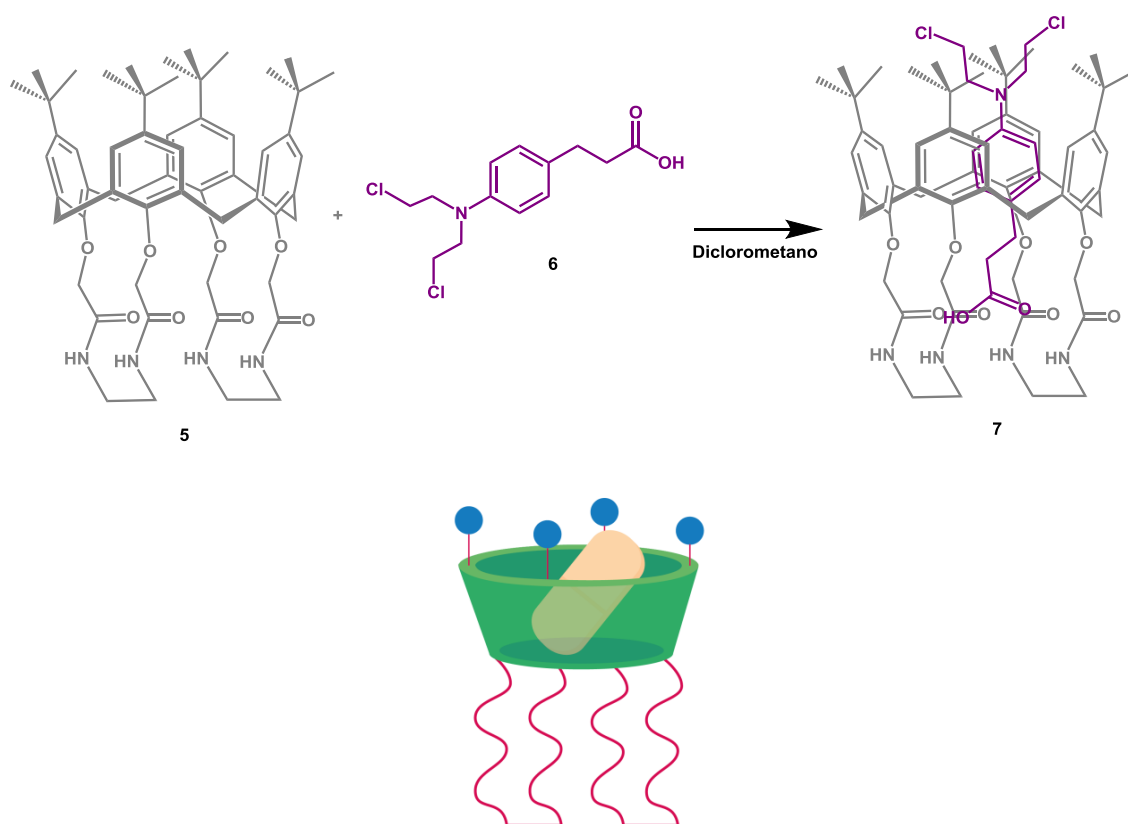
**AE:** Calculado para C<sub>56</sub>H<sub>72</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: C, 72.39; H, 7.81; N, 6.03 %.

Encontrado: C, 70.52; H, 7.88; N, 6.15 %.

### 6.3. Formación de complejos *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)corona con: clorambucilo, melfalán e ibuprofeno.

#### 6.3.1. Formación de complejo *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)corona con clorambucilo 7.

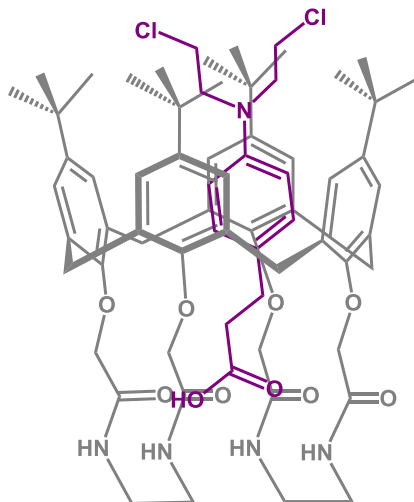
Se disolvieron 0.076 mmol (71 mg) de *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)corona **5** y 0.076 mmol (220 mg) de clorambucilo **6**, en 30 mL de diclorometano anhidro. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente por 24 horas. La reacción se monitoreó por cromatografía en placa, cuando se observó la presencia de un precipitado se detuvo la reacción. El precipitado se lavó con metanol, obteniéndose el sólido de color blanco **7**, con un rendimiento: 81% (0.076g).



Esquema 3. Síntesis de complejo *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)corona con clorambucilo

7.

## Compuesto 7



**UV-vis:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, λ (nm): 260, 233.

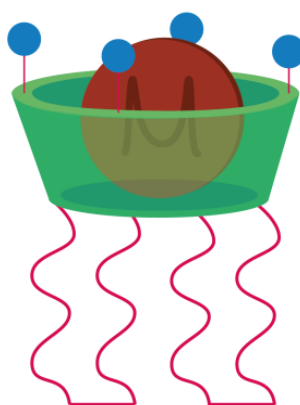
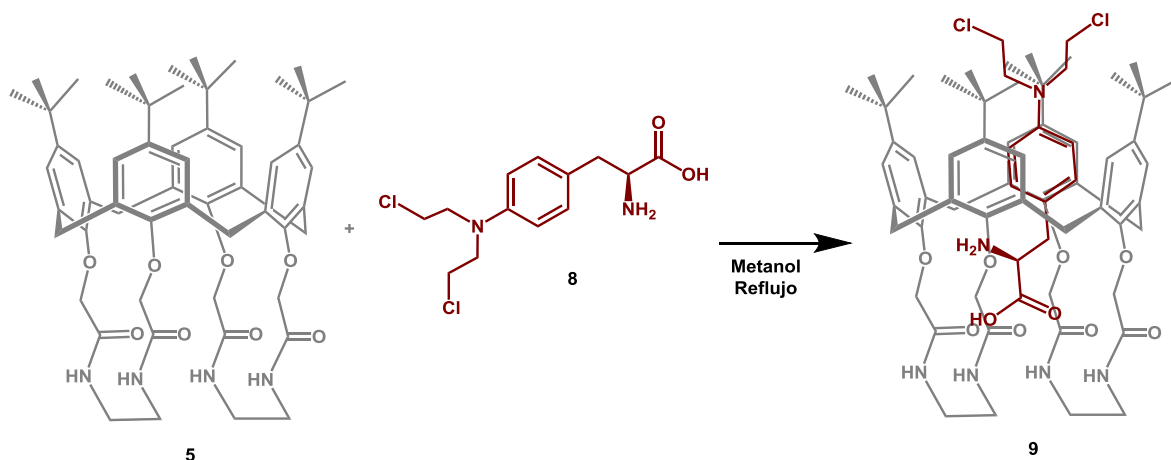
**IR** (Pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>): 3297, 3062, 2958, 2868, 1658, 1547, 1477, 1361, 1300, 1196, 1126, 1041, 870, 573.

**RMN<sup>1</sup>H:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>H</sub> (ppm): 1.10 (s, 27H, CH<sub>3</sub><sub>ter</sub>), 1.36 (an, 4H, CH<sub>3</sub><sub>ter</sub>), 1.45 (an, 5H, CH<sub>3</sub><sub>ter</sub>), 1.91 (an, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub><sub>Cloram</sub>), 2.35 (an, 2H, CH<sub>2</sub>-C=O<sub>Cloram</sub>), 2.58 (an, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar<sub>Cloram</sub>), 3.17 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar, *J* = 12 Hz), 3.29 (d, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar, *J* = 12 Hz), 3.56 (an, 4H, CH<sub>2</sub>-NH), 3.63 (sa, 4H, CH<sub>2</sub>-Cl), 3.71 (sa, 8H, CH<sub>2</sub>-NH, CH<sub>2</sub>-N<sub>Cloram</sub>), 3.93 (d, 4H, O-CH<sub>2</sub>, *J* = 12.8 Hz), 4.22 (d, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar, *J* = 11.8 Hz), 4.34 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar, *J* = 11.9 Hz), 4.73 (d, 4H, O-CH<sub>2</sub>, *J* = 12.7 Hz), 6.63 (d, 2H, Ar<sub>Cloram</sub>, *J* = 5.1 Hz), 6.8 (d, 8H, Ar, *J* = 10.5 Hz), 7.08 (d, 2H, Ar<sub>Cloram</sub>), 7.85 (s, 4H, NH).

**RMN<sup>13</sup>C:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub> (ppm): 25.0 (CH<sub>2</sub><sub>Cloram</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>3</sub>), 31.7 (C), 33.9 (CH<sub>2</sub>-C=O<sub>Cloram</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>-Ar<sub>Cloram</sub>), 37.7 (CH<sub>2</sub>-NH), 40.6 (CH<sub>2</sub>-N<sub>Cloram</sub>), 53.6 (CH<sub>2</sub>-Cl<sub>Cloram</sub>), 74.6 (CH<sub>2</sub>-O), 112.2 (Ar<sub>Cloram</sub>), 125.6 (Ar), 129.7 (Ar<sub>Cloram</sub>), 131.0 (Ar<sub>ipso</sub><sub>Cloram</sub>), 132.6 (Ar<sub>ipso</sub>), 144.2 (Ar<sub>ipso</sub><sub>Cloram</sub>), 145.6 (Ar<sub>ipso</sub>), 152.7 (Ar-O), 170.5 (C=O), 176.3 (C=O).

### 6.3.2. Formación de complejo *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)corona con melfalán 9.

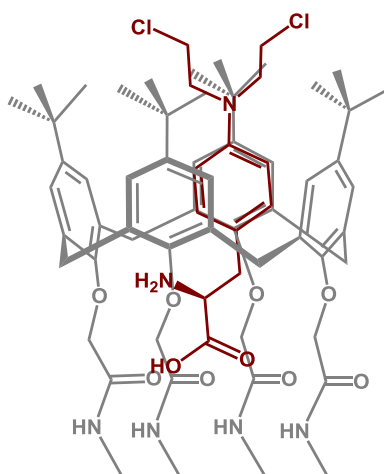
Se disolvieron 0.110 mmol (102 mg) de *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)corona **5** y 0.110 mmol (34 mg) de melfalán **8**, en 30 mL de metanol anhidro. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante a 130 °C. La reacción se monitoreó por cromatografía en placa. Después de 24 horas, se observó la presencia cuando se observó la presencia de un precipitado se detuvo la reacción. El precipitado se filtró y lavó con metanol, obteniéndose un sólido de color blanco **9**, con un rendimiento: 82% (0.117 g).



**Esquema 4.** Síntesis de complejo *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)corona con clorambucilo

**9.**

## Compuesto 9



**UV-vis:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, λ (nm): 350, 300, 260, 233

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3436, 3011, 2960, 2886, 1615, 1608, 1519, 1444, 1396, 1352, 1181, 1154, 1047, 742.

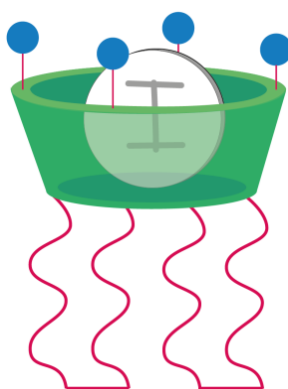
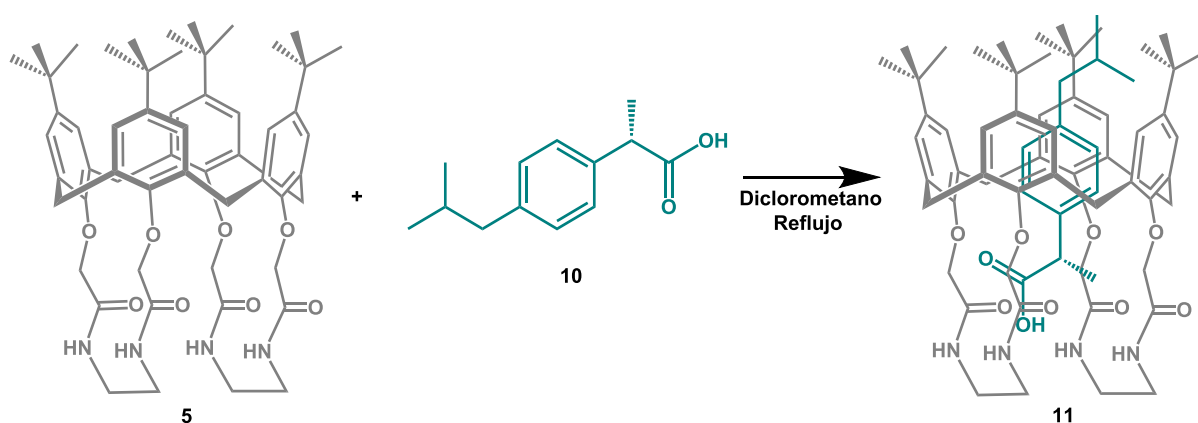
**RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>H</sub>(ppm): 0.89 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sub>terb</sub>), 1.08 (s, 18H, CH<sub>3</sub><sub>terb</sub>), 1.28 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sub>terb</sub>), 3.06 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar, *J* = 12.8 Hz), 3.28 (d, 4H, CH<sub>2</sub>-Ar, CH<sub>2</sub>-Ar<sub>melf</sub> *J* = 12.7 Hz), 3.51 (sa, 4H, CH<sub>2</sub>-NH), 3.60 (sa, 4H, CH<sub>2</sub>-Cl<sub>Melf</sub>), 3.69 (sa, 4H, CH<sub>2</sub>-NH), 3.77 (sa, 4H, CH<sub>2</sub>-N<sub>Melf</sub>), 3.80 (sa, 1H, CH-NH<sub>2Melf</sub>), 3.83 (d, 4H, CH<sub>2</sub>-O, *J* = 13.5Hz), 4.16 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar, *J* = 12.9 Hz), 4.29 (d, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>, *J* = 12.7 Hz), 4.69 (d, 4H, CH<sub>2</sub>-O, *J* = 13.5 Hz), 6.77 (s, 2H, Ar<sub>Melf</sub>), 6.79 (q, 8H, Ar, *J* = 3 Hz), 7.19 (s, 2H, Ar<sub>Melf</sub>), 7.78 (s, 4H, NH), 8.25 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>(ppm): 30 (CH<sub>2</sub>-Ar), 31.4 (CH<sub>3</sub>), 33.9 (C), 34.1 (CH<sub>2</sub>-Ar<sub>Melf</sub>), 37.7 (CH<sub>2</sub>-NH), 38.4 (CH<sub>2</sub>-NH<sub>2Melf</sub>), 51.9 (C-N<sub>melfa</sub>), 52.1 (C-Cl<sub>melfa</sub>), 74.5 (CH<sub>2</sub>-O), 125.6 (Ar), 129.1 (Ar<sub>melfa</sub>), 132.5 (Ar<sub>ipso</sub>), 134.5 (Ar<sub>melfa</sub>), 145.6 (Ar<sub>ipso</sub>), 145.9 (Ar<sub>ipso</sub>melfa), 151.9 (Ar<sub>ipso</sub>melfa), 152.6 (Ar-O), 169.4 (C=O<sub>melfa</sub>), 170.4 (C=O).



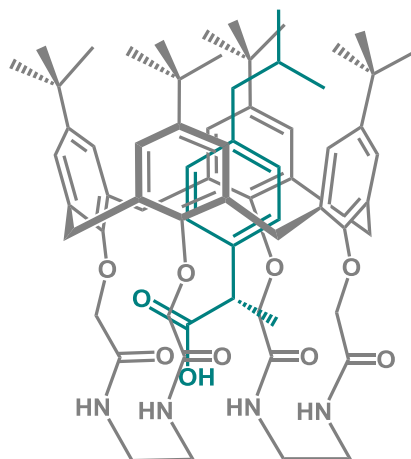
### 6.3.3. Formación de complejo *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)corona con ibuprofeno 11.

En un matraz bola se disolvieron 0.107 mmol (100 mg) de *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)corona **5** y 0.107 mmol (22 mg) de ibuprofeno **10**, en 30 mL de diclorometano anhidro. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante a 100 °C. La reacción se monitoreó por cromatografía en placa. Después de 24 horas, se observó la presencia de un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con metanol obteniéndose, un sólido blanco **11**, con un rendimiento: 71% (0.087 g).



**Esquema 5.** Síntesis de complejo *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)corona con ibuprofeno **11**.

## Compuesto 11



**UV-vis:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, λ (nm): 356, 282, 231

**IR** (Película, cm<sup>-1</sup>): 3281, 3050, 2957, 2929, 2868, 1666, 1552, 1478, 1390, 1361, 1196, 1125, 1048, 871, 736.

**RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>H</sub>(ppm): 0.82 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sub>terb</sub>), 0.86 (d, 6H, CH<sub>3</sub><sub>lbu</sub> *J*= 6.6 Hz), 1.08 (m, 18H, CH<sub>3</sub><sub>terb</sub>), 1.34 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sub>terb</sub>), 1.38 (d, 3H, CH<sub>3</sub><sub>lbu</sub> *J*= 7.1 Hz), 1.78 (m, 1H, CH<sub>lbu</sub>), 2.37 (d, 2H, CH<sub>2</sub><sub>lbu</sub> *J*= 7.1 Hz), 3.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar), 3.30 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar, *J*= 12.9 Hz), 3.45 (sa, 4H, CH<sub>2</sub>-NH), 3.53 (q, 3H, CH-CH<sub>3</sub><sub>lbu</sub>, CH<sub>2</sub>-NH *J*= 7.1 Hz), 3.62 (sa, 2H, CH<sub>2</sub>-NH), 3.94 (d, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar, *J*= 13.8 Hz), 4.22 (sa, 4H, O-CH<sub>2</sub>), 4.42 (sa, 4H, CH<sub>2</sub>-O), 4.75 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar, *J*= 13.6 Hz), 6.84 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 6.98 (d, 4H, Ar-CH<sub>lbu</sub>, *J*= 7.7 Hz), 7.15 (d, 6H, Ar-CH, *J*= 8.8 Hz), 7.56 (s, 1H, NH), 8.62 (s, 1H, NH), 8.93(s, 1H, NH), 9.40 (s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>(ppm): 19.3 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>lbu</sub>), 22.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>lbu</sub>), 29.7 (CH-CH<sub>2</sub><sub>lbu</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>-Ar), 31.4 (CH<sub>3</sub>), 33.9 (C), 37.7 (CH<sub>2</sub>-NH), 45.0 (CH<sub>2</sub>-Ar<sub>lbu</sub>), 47.0 (CH-CH<sub>3</sub>), 74.7 (CH<sub>2</sub>-O), 125.7 (Ar<sub>lbu</sub>), 127.3 (Ar), 129.1 (Ar<sub>lbu</sub>), 132.6 (Ar<sub>ipso</sub>), 139.7 (Ar<sub>ipso</sub><sub>lbu</sub>), 140.5 (Ar<sub>ipso</sub><sub>lbu</sub>), 145.7 (Ar<sub>ipso</sub>), 152.5 (Ar-O), 170.5 (C=O), 181.1 (COOH).

## 7. Discusión de resultados

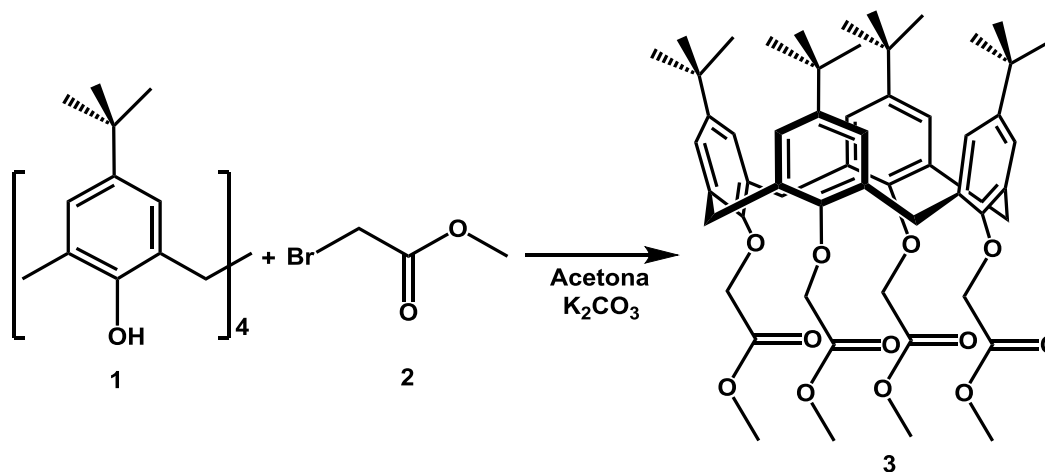
Actualmente, debido a la alta mortalidad por cáncer a nivel mundial, ha surgido la necesidad de síntesis y diseño de nuevos tratamientos selectivos a células cancerosas.

Ante este problema, se propuso en este trabajo la formación de complejos supramoleculares empleando al *p-tert*-butilcalix[4](aza) areno corona como sistema hospedero para hospedar el fármaco.

La modificación de los calixarenos se puede realizar en los grupos funcionales presentes en sus bordes superior e inferior. En este trabajo se realizó la modificación en el borde inferior de *p-tert*-butilcalix[4]areno con grupos acetamido con el fin de obtener la conformación de cono en la parte inferior del macrociclo y así tener la cavidad necesaria para transportar el fármaco, mediante interacciones supramoleculares.

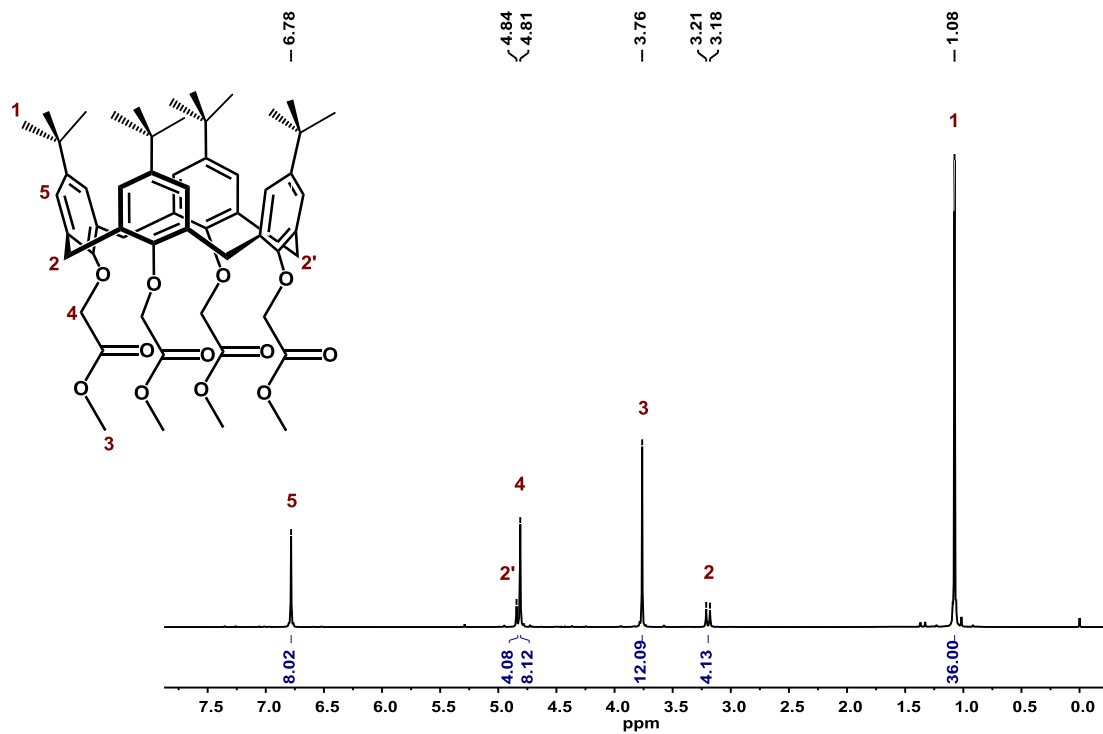
### 7.1. Obtención de *p*-*tert*-butilcalix[4]areno éster **3**.

El *p*-*tert*-butilcalix[4]areno éster **3** fue sintetizado a partir de *p*-*tert*-butilcalix[4]areno **1** (1.54 mmol), carbonato de potasio (6.17 mmol) y (6.38 mmol) de bromoacetato de metilo **2** en acetona anhidra por medio de una reacción de Williamson.



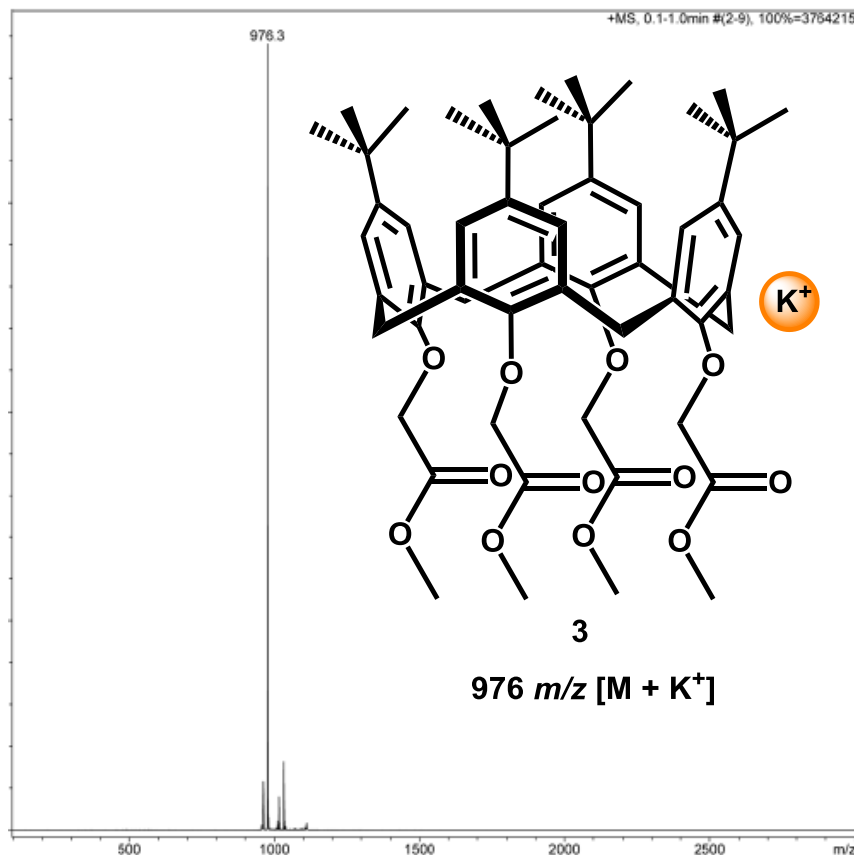
**Esquema 1.** Síntesis de *p*-*tert*-butilcalix[4]areno éster **3**.

Una vez obtenido el compuesto **3** fue caracterizado inicialmente por resonancia magnética de protón. En el espectro (Figura 1) se puede observar un singulete a  $\delta_H$  1.08 correspondiente a los hidrógenos del *tert*-butilo, un doblete a  $\delta_H$  3.20 correspondiente a dos pares de hidrógenos *exo* CH<sub>2</sub> de unión, de los anillos aromáticos con una constante de acoplamiento de  $J= 12.9$  Hz, de igual manera se observa un singulete a  $\delta_H$  3.76 asignada a los hidrógenos CH<sub>3</sub> unidos al oxígeno del éster. A  $\delta_H$  4.81 se observa un singulete correspondiente a los hidrógenos CH<sub>2</sub> de unión oxígeno. También se observa un doblete a  $\delta_H$  4.83 correspondiente a dos pares de hidrógenos *endo* CH<sub>2</sub> de unión, de los anillos aromáticos con una constante de acoplamiento de  $J= 13$  Hz y finalmente una señal a  $\delta_H$  6.78 asignada a los hidrógenos CH del anillo aromático.



**Figura 1.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **3**.

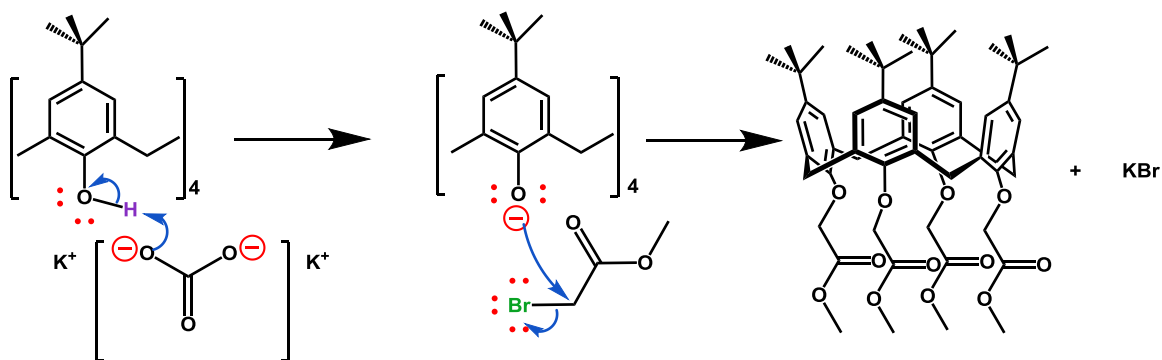
Se confirmó la obtención del compuesto **3** mediante espectrometría de masas desorción/ionización láser asistida por matriz MALDI-TOF (Matrix Assited Lase Desorption/Ionization) (Figura 2). En el espectro se observa un pico a 976  $m/z$ , el cual corresponde al ión molecular del compuesto **3** más 40 unidades de masa, pertenecientes a un ión de potasio.



**Figura 2.** Espectro de masas ionización MALDI-TOF del compuesto **3**.

### Mecanismo de reacción

El mecanismo para la formación del compuesto **3** inicia con una reacción ácido-base en la que el carbonato abstrae los hidrógenos de los grupos hidroxilo del *p*-*tert*-butilcalix[4]areno, generando iones fenóxido los cuales son buenos nucleófilos. Posteriormente, los iones fenóxido mediante una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ), atacan el carbono que soporta el bromo, este último sale con el par de electrones que tenía en el enlace que estaba formando, dando como productos la sustitución de los 4 grupos hidroxilo por éteres y KBr (Esquema 2).

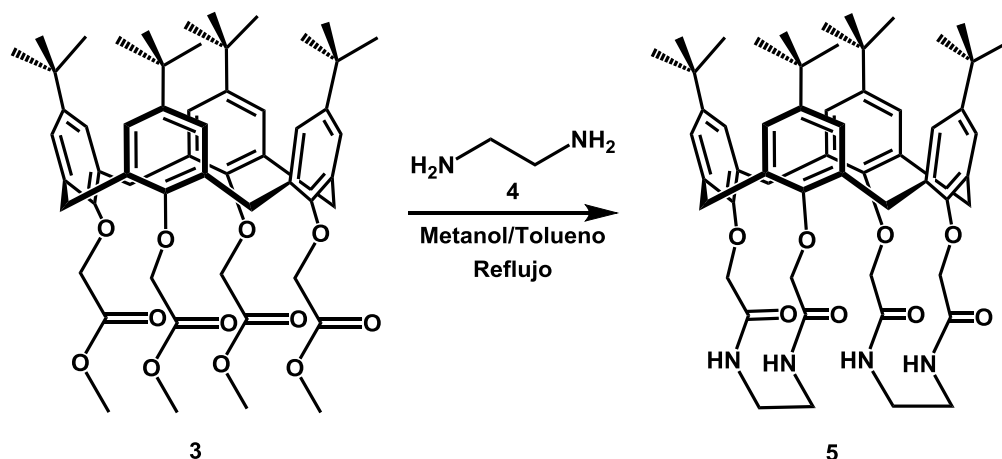


**Esquema 2.** Mecanismo de reacción para la formación del compuesto **3**.

Con base al número de dobles y constantes de acoplamiento para los hidrógenos correspondientes a CH<sub>2</sub> de unión de los anillos aromáticos en los espectros de RMN de <sup>1</sup>H, se puede concluir que el compuesto **3** tiene la conformación de cono.

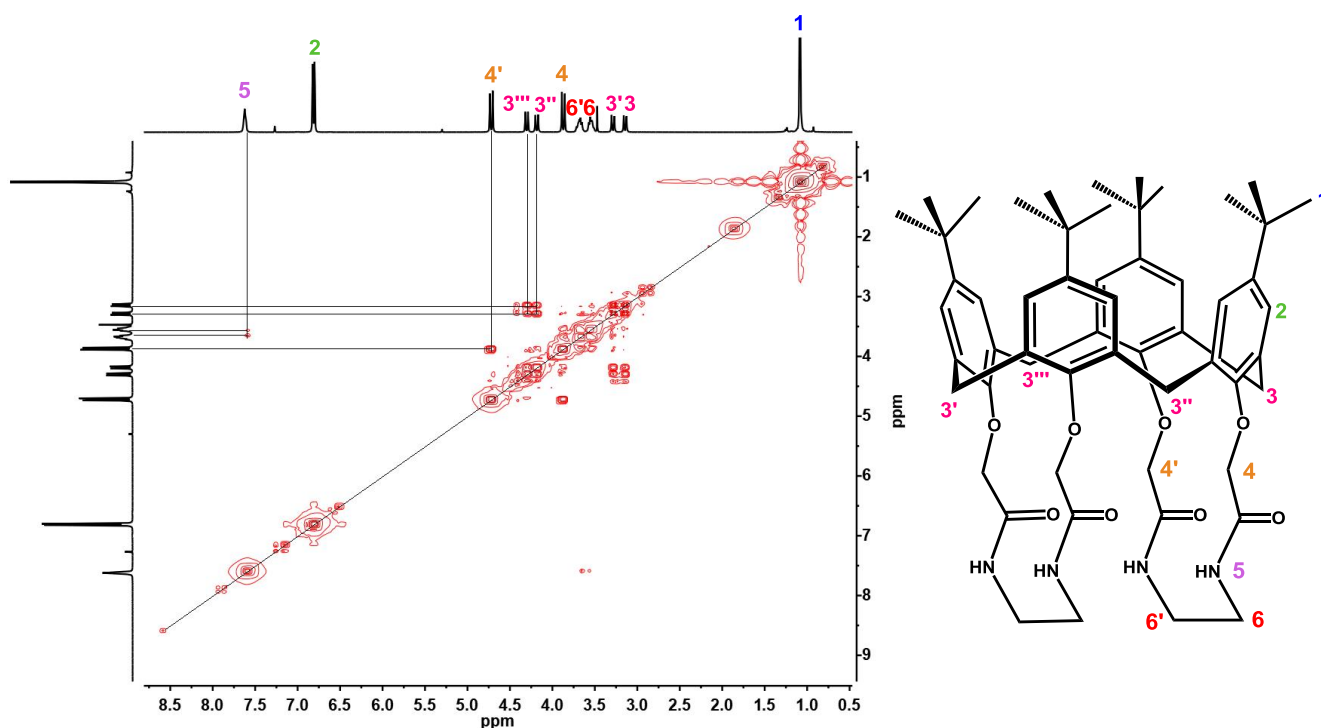
## 7.2. Obtención de *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)corona **5**.

La síntesis de *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)corona **5** se realizó mediante una reacción de aminólisis, a partir del compuesto **3** 1.35 mmol, y 5.9 mmol de etilendiamina **4** en una mezcla de metanol-tolueno 9:1 a 80 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo en agitación constante por 48 horas (Esquema 3).



**Esquema 3.** Síntesis de *p-tert*-butilcalix[4](aza)corona **5**.

El *p-tert*-butilcalix[4](aza)corona **5** fue caracterizado inicialmente por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY (Figura 3), donde se puede observar la correlación de dos a tres enlaces de distancia entre los protones. En el espectro se puede observar la correlación entre los hidrógenos de las aminas secundarias y los hidrógenos de los metilenos unidos a las aminas, esta correlación confirma la formación de *p-tert*-butilcalix[4](aza)corona. De igual manera, se observa correlación de los protones pertenecientes a los metilenos de unión de los anillos aromáticos, así como de los protones del grupo  $\text{CH}_2$  unido a carbonilo con los protones vecinos del mismo grupo. Esto nos indica que la molécula es simétrica.

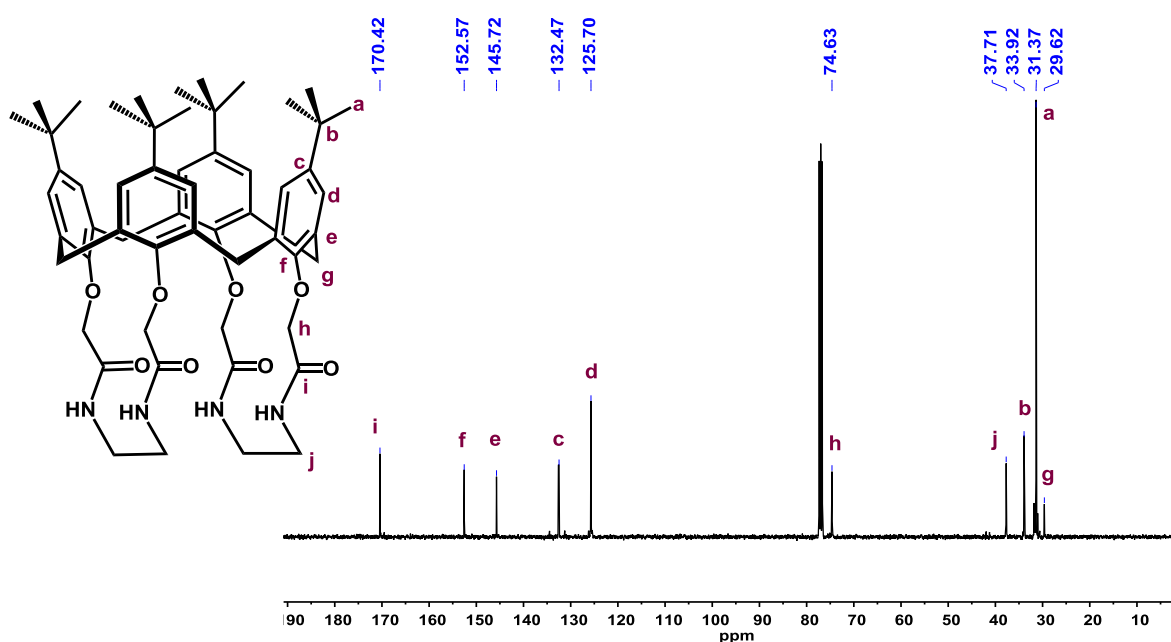


**Figura 3.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **5**.

El *p-tert*-butilcalix[4](aza)corona **5** fue caracterizado por RMN de  $^{13}\text{C}$ . En el espectro (Figura 4) se observan las siguientes señales: a  $\delta_{\text{C}}$  29.6 una señal correspondiente a los carbonos  $\text{CH}_2$  de unión de los anillos aromáticos, a  $\delta_{\text{C}}$  31.4 una señal intensa correspondiente a los carbonos de los metilos de los *tert*butilos,



a  $\delta_C$  33.9 una señal asignada al carbono cuaternario de los *tert*-butilos, a  $\delta_C$  37.7 una señal perteneciente al carbono unido a NH, en  $\delta_C$  74.6 una señal correspondiente al grupo CH<sub>2</sub>-O, a  $\delta_C$  125.7 una señal asignada a los carbonos del anillo aromático, en  $\delta_C$  132.5 una señal correspondiente a los carbonos ipso del anillo aromático unidos al carbono cuaternario del *tert*butilo, a  $\delta_C$ 145.7 una señal asignada a los carbonos ipso del anillo aromático unidos a los metilos, en  $\delta_C$  152.6 una señal correspondiente al carbono del anillo aromático unido al oxígeno y en  $\delta_C$  170.4 una señal asignada al carbono del carbonilo.



**Figura 4.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C, en CDCl<sub>3</sub> del compuesto **5**.

La estructura del compuesto **5** también se confirmó por RMN HMBC. En el espectro (Figura 5) se pueden observar las correlaciones entre el H y C a dos y tres enlaces de distancia, también se puede observar la conectividad entre los grupos CH<sub>2</sub> de unión de los anillos aromáticos y los protones CH del anillo aromático, así como a dos pares de hidrógenos *endo* CH<sub>2</sub> de unión a los anillos aromáticos. De igual manera, se observa correlación entre los carbonos CH<sub>3</sub> de los *tert*-butilos con los protones CH del anillo aromático y un par de hidrógenos *exo* CH<sub>2</sub> de unión a los anillos aromáticos. Se observa que el carbono cuaternario

de los *tert*-butilos se acopla con los hidrógenos CH del anillo aromático. En la región aromáticos se observa el acoplamiento entre el carbono CH del anillo aromático y los protones CH<sub>2</sub> de unión de los anillos aromáticos. De igual manera, se observa acoplamiento con el carbono cuaternario del anillo unido al *tert*-butilo y los hidrógenos CH<sub>2</sub> de unión de los anillos aromáticos. A su vez, se observa que el carbono aromático ipso se correlaciona con dos pares de protones *exo* y *endo* CH<sub>2</sub> de unión de los anillos aromáticos. También se observa un acoplamiento entre el carbono unido al oxígeno, los hidrógenos del anillo aromático, los protones CH<sub>2</sub> unidos al oxígeno y a los pares de protones *exo* y *endo* CH<sub>2</sub> de unión de los anillos aromáticos. Finalmente, se observa un acoplamiento entre el carbono del carbonilo con los protones CH<sub>2</sub> unidos al oxígeno y los protones CH<sub>2</sub> unidos a la amina secundaria.

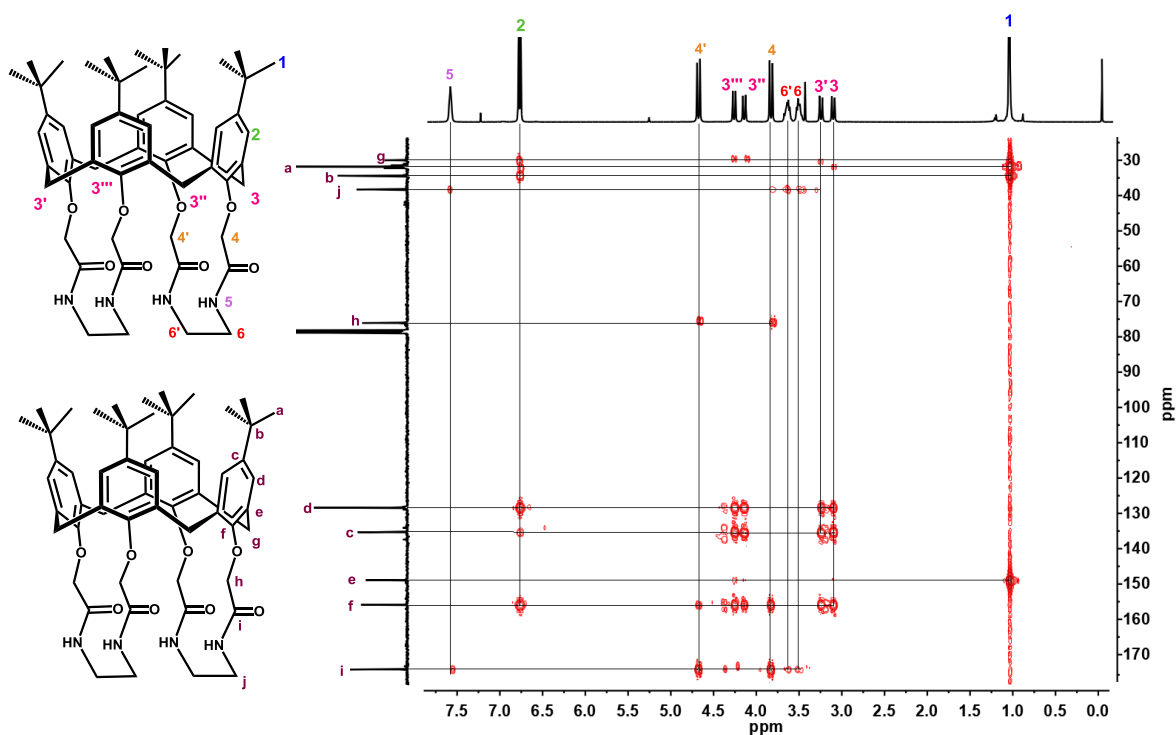
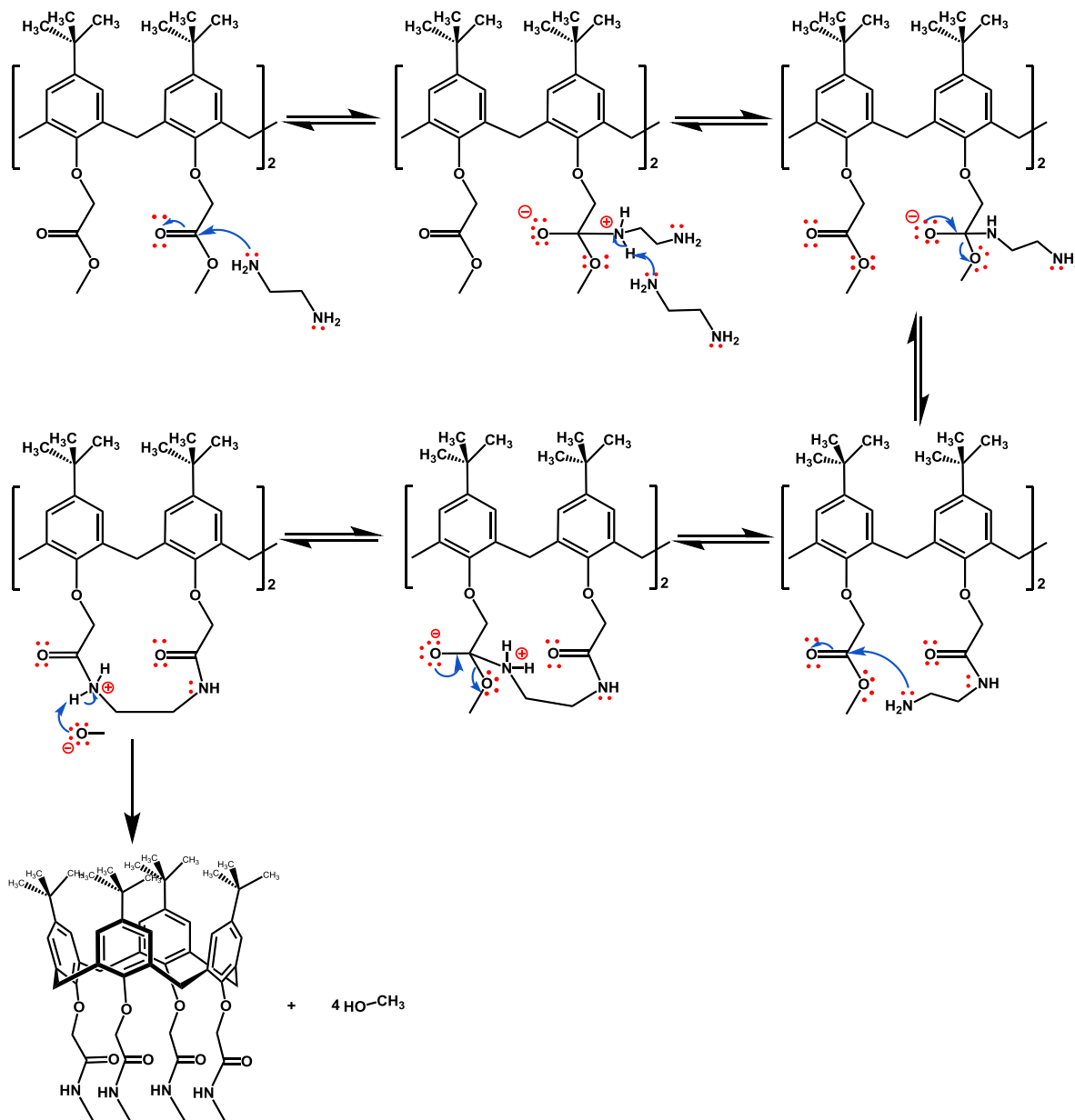


Figura 5. Espectro de RMN HMBC en CDCl<sub>3</sub> del compuesto 5.

Cabe hacer mención que se obtuvieron cristales del compuesto 4 y 5 sin embargo, al buscar su acta cristalográfica se encontró que ya estaban reportados<sup>77</sup>, por lo que no se llevó a cabo el análisis de rayos X.

### **Mecanismo de reacción**

El mecanismo para la formación del compuesto **5** se lleva a cabo mediante una sustitución nucleofílica en el grupo acilo, conformado por dos etapas principales, adición y eliminación. El primer paso inicia con el ataque nucleofílico de una de las aminas primarias de la etilendiamina al carbono del carbonilo, generando la formación de un intermediario tetraédrico, con carga negativa en el oxígeno y carga positiva en el nitrógeno cuaternario. Debido a que en el medio hay un exceso de etilendiamina, una segunda molécula abstrae el protón de la amina cuaternaria. Posteriormente, en el paso de eliminación, el oxígeno del carbonilo cede un par de electrones para volver a formar el doble enlace del carbonilo y generar la eliminación del grupo metoxilo. La segunda amina primaria presente en la etilendiamina lleva a cabo el mismo mecanismo de sustitución nucleofílica, sólo que en esta ocasión es el grupo metoxilo el que abstrae el protón de la amina cuaternaria, obteniendo como productos el compuesto **5** y metanol (véase el esquema **4**).



**Esquema 4.** Mecanismo de reacción para la formación del compuesto 5.

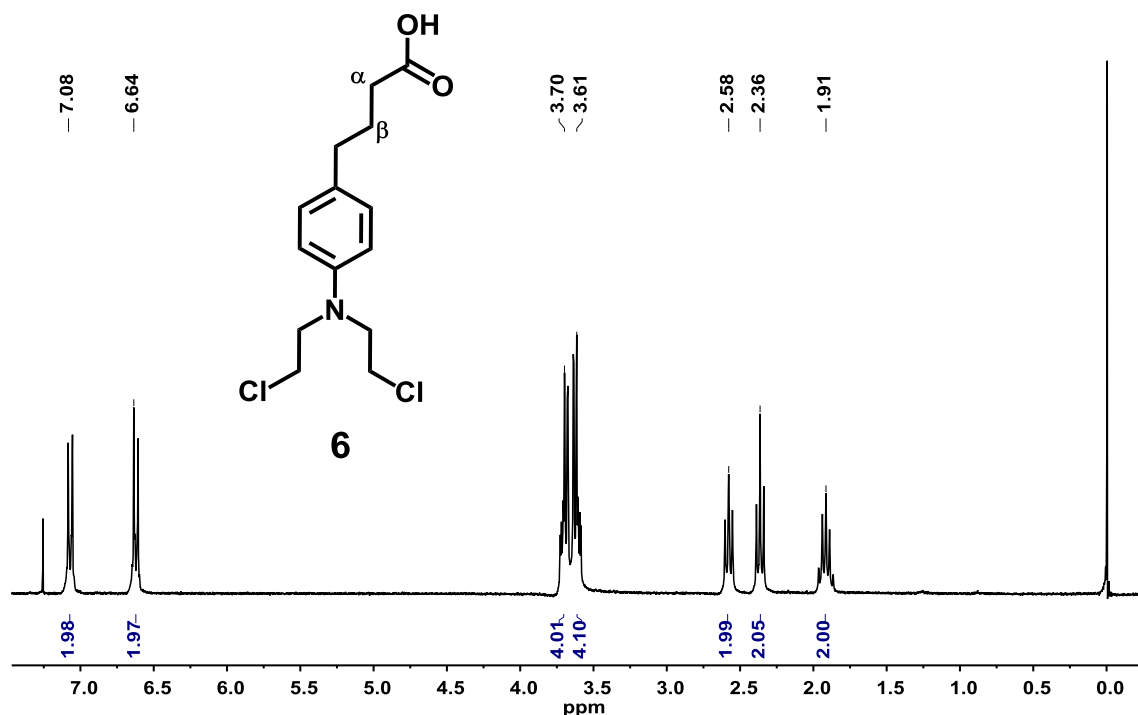
Con base en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y en dos dimensiones  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY y HMBC, se puede concluir que los compuestos presentan una conformación de cono y que esta se conserva aún después de realizar las transformaciones en el borde inferior, para obtener el *p-tert*-butilcalix[4](aza)corona.

### 7.3. Caracterización de los fármacos a emplear: clorambucilo, melfalán e ibuprofeno

Previo a la síntesis de los complejos supramoleculares se caracterizaron los fármacos a emplear por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , FTIR, UV-vis, espectrometría de masas y análisis elemental.

#### 7.3.1. Caracterización clorambucilo.

En la Figura 6 se presenta el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , en el cual se observa a  $\delta_{\text{H}}$  1.91 un quintuplete correspondiente a los hidrógenos  $\beta$  al del metileno al grupo carbonilo del clorambucilo con una constante de acoplamiento de  $J= 8.8$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  2.36 un triplete correspondiente a los hidrógenos  $\alpha$  de los metilenos con respecto a los grupos carbonilo del clorambucilo con una constante de acoplamiento de  $J= 7.4$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  2.58 un triplete correspondiente a los hidrógenos del metileno unido al anillo aromático del clorambucilo, con una constante de acoplamiento de  $J= 7.5$  Hz. De igual manera, a  $\delta_{\text{H}}$  3.61 un multiplete correspondiente a los hidrógenos de los metilenos unidos a los cloros y a  $\delta_{\text{H}}$  3.70 un multiplete asignado a los hidrógenos de los metilenos unidos a nitrógeno del grupo mostaza del clorambucilo. Mientras que en la zona de aromáticos se observan dos dobletes a  $\delta_{\text{H}}$  6.64 y 7.08 (sistema AA', BB') correspondientes a los hidrógenos del anillo aromático, con una constante de acoplamiento de  $J= 8.8$  Hz y  $J= 8.7$  Hz, respectivamente.



**Figura 6.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **6**.

De igual manera el compuesto **6** fue caracterizado por RMN de  $^{13}\text{C}$ . En la figura 7 se observa a  $\delta_{\text{C}}$  26.6 una señal correspondiente al carbono del metileno  $\beta$  del clorambucilo, a  $\delta_{\text{C}}$  33.3 una señal correspondiente al carbono del metileno  $\alpha$  unido al grupo carbonilo, a  $\delta_{\text{C}}$  33.9 una señal asignada al carbono del metileno unido al anillo aromático. En  $\delta_{\text{C}}$  40.5 una señal correspondiente a los carbonos de los metilenos unidos a nitrógeno del grupo mostaza y finalmente en la zona de alifáticos se observa a  $\delta_{\text{C}}$  53.5 una señal correspondiente a los carbonos de los metilenos unidos a los cloros. En la zona de aromáticos se observan dos señales a  $\delta_{\text{C}}$  112.2 y 129.6 correspondientes a los carbonos de los anillos aromáticos. En  $\delta_{\text{C}}$  130.6 y 144.3 señales asignadas a los carbonos ipso del anillo aromático. Finalmente, en  $\delta_{\text{C}}$  176.7 se observa una señal correspondiente al carbono del grupo carbonilo del ácido.

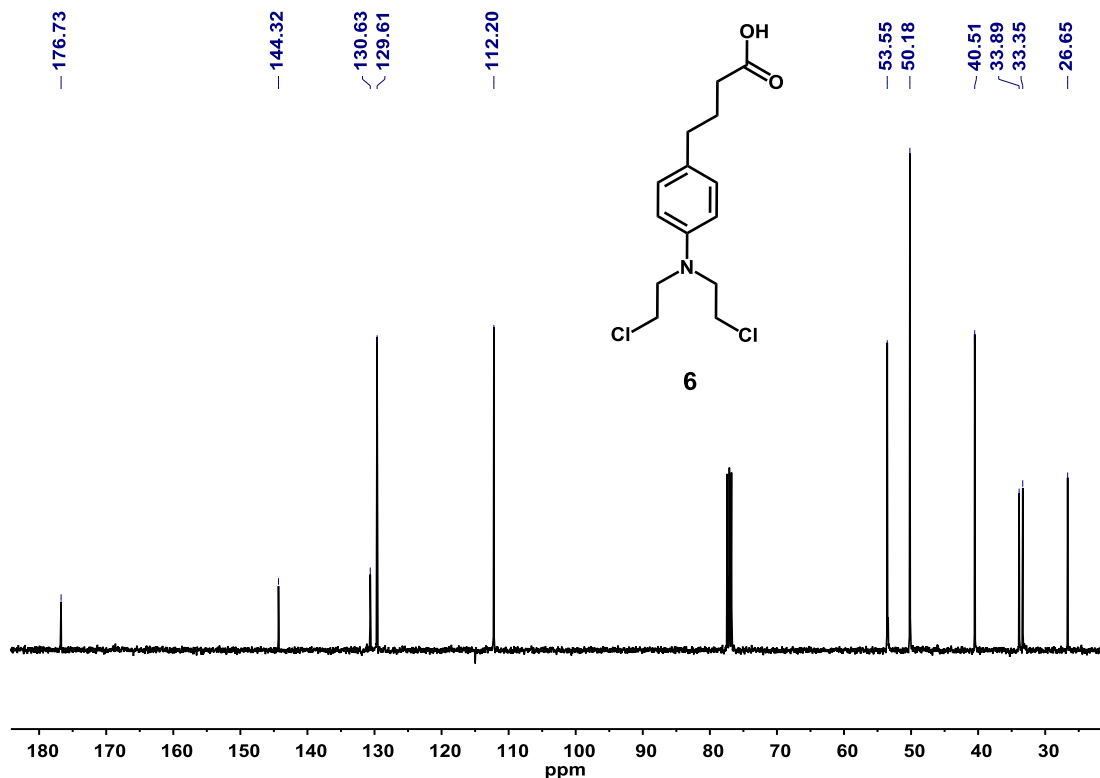
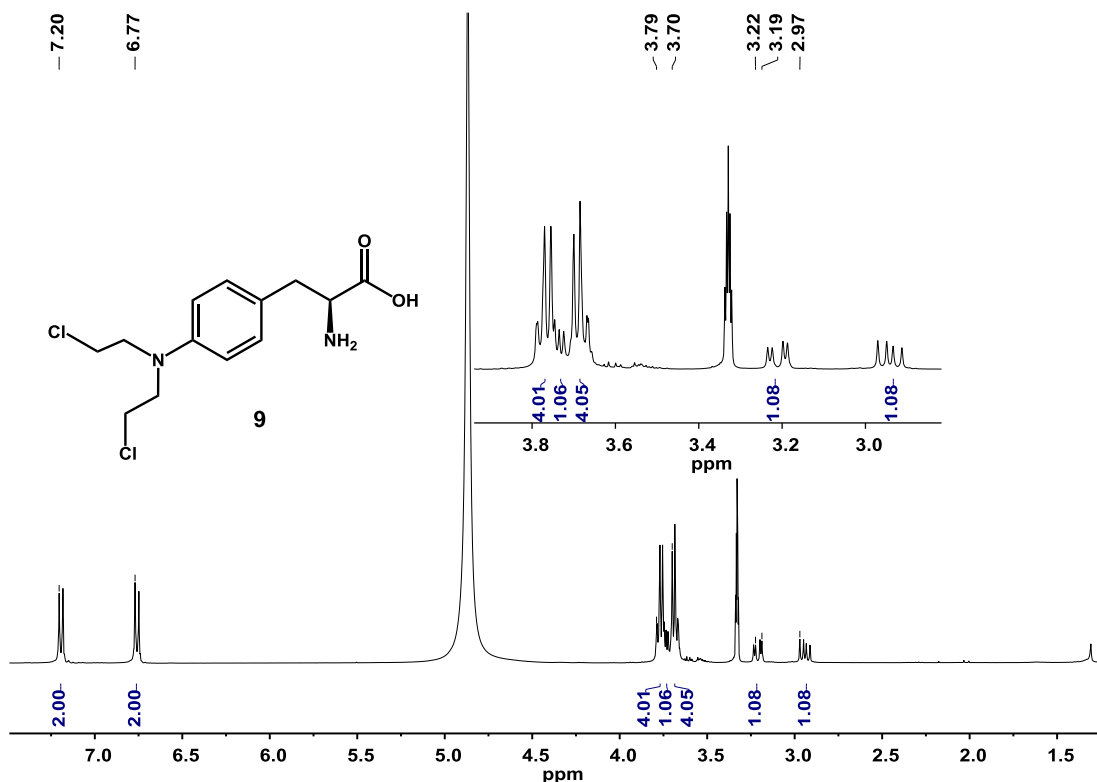


Figura 7. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 6.

### 7.3.2. Caracterización del melfalán.

El melfalán fue caracterizado por resonancia magnética de protón. En el espectro (Figura 8), se puede observar un multiplete a  $\delta_{\text{H}}$  2.9 correspondiente al protón del carbono unido a la amina, a  $\delta_{\text{H}}$  3.1 y 3.2 se observan un par de dobletes correspondientes a los protones del grupo  $\text{CH}_2$  unido al anillo aromático, con una constante de acoplamiento de  $J= 4.3$  Hz respectivamente. A  $\delta_{\text{H}}$  3.7 y 3.8 se observan dos multipletes asignados a los protones  $\text{CH}_2$  unidos a cloro y nitrógeno. En la zona de aromáticos se puede observar un par de dobletes a  $\delta_{\text{H}}$  6.7 y 7.2, con constante de acoplamiento de  $J= 8.7$  Hz, correspondientes a los protones aromáticos en posiciones meta y orto con respecto al ácido butanóico.



**Figura 8.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , 400 MHz, MeOD del compuesto **9**.

También se realizó la caracterización por resonancia magnética de carbono (Figura 9) observándose las siguientes señales: en  $\delta_{\text{C}}$  35.8 asignada a  $\text{CH}_2$  unidos al anillo aromático, en  $\delta_{\text{C}}$  40.2 una señal correspondiente a los grupos metilenos unidos al nitrógeno del grupo mostaza, a  $\delta_{\text{C}}$  52.9 se observa una señal correspondiente a los metilenos unidos a cloro, a  $\delta_{\text{C}}$  56.3 una señal asignada a los CH unidos a la amina. Mientras que en la región de aromáticos a  $\delta_{\text{C}}$  112.4 y 130.2 se observan dos señales correspondientes a los carbonos aromáticos orto y meta. En tanto que a  $\delta_{\text{C}}$  123.9 y 145.7 se encuentran las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios aromáticos unidos a  $\text{CH}_2$  y nitrógeno respectivamente y a  $\delta_{\text{C}}$  172.5 una señal asignada al grupo carbonilo del ácido.



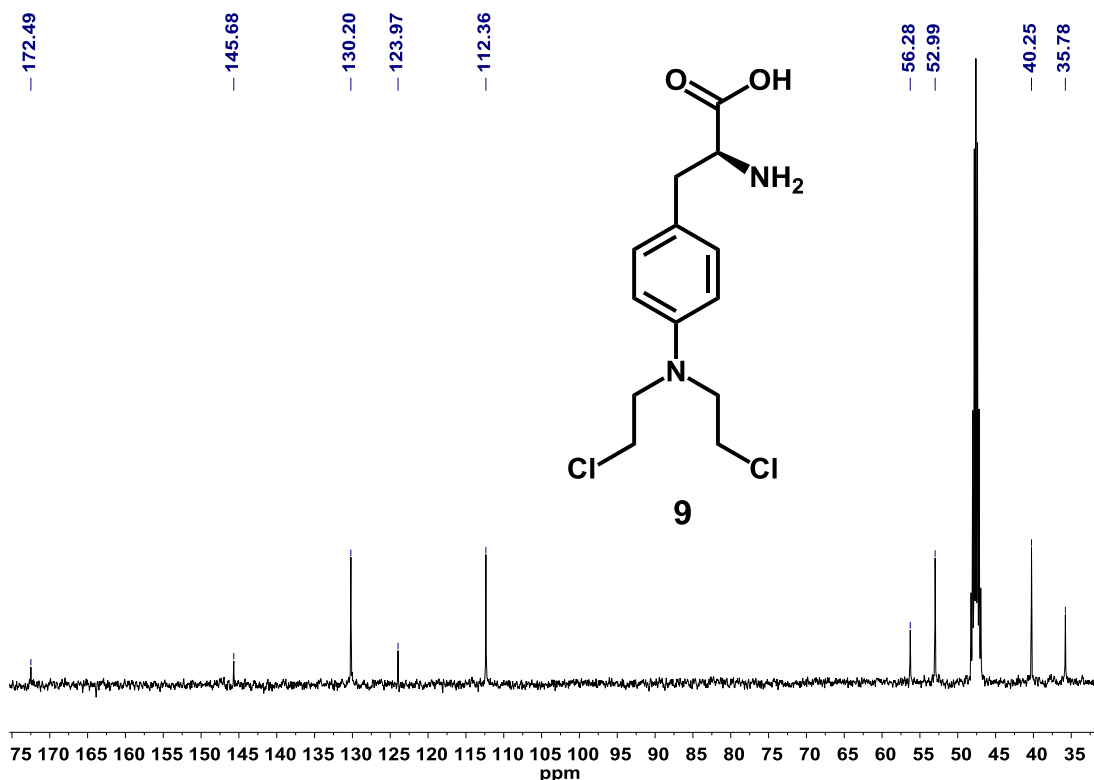
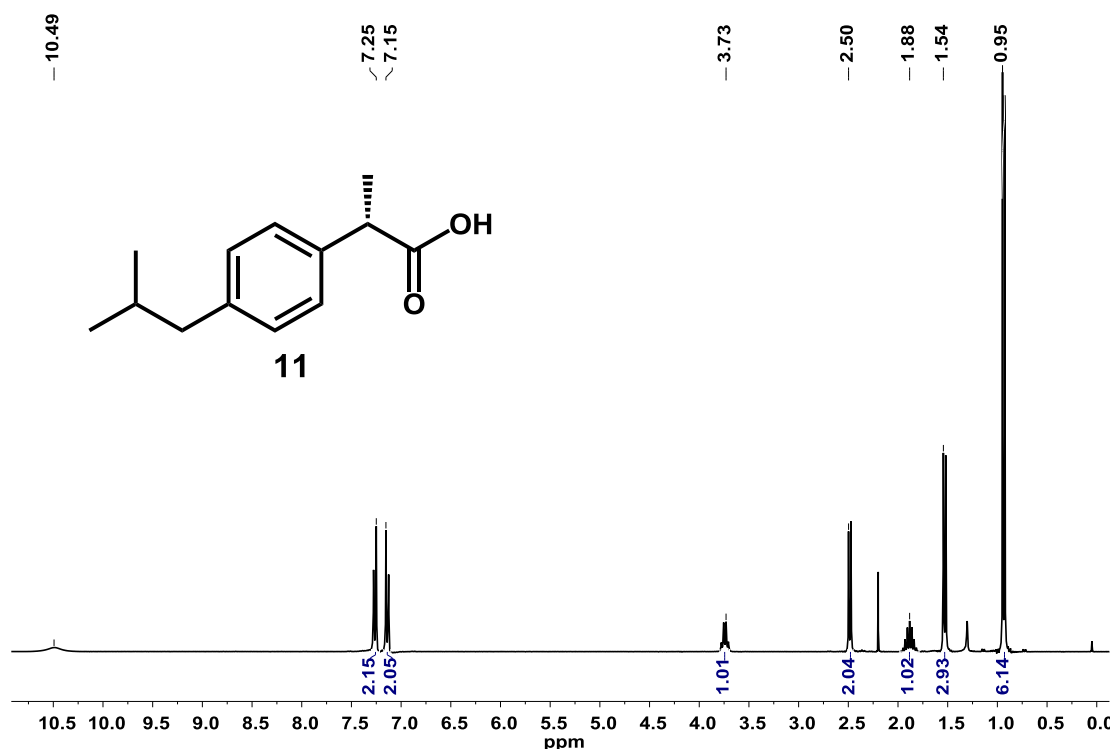


Figura 9. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C, 101 MHz, MeOD del compuesto 9.

### 7.3.3. Caracterización del ibuprofeno.

El ibuprofeno se obtuvo de una muestra comercial por medio de una extracción sólido-líquido, como un sólido blanco el cual se caracterizó por resonancia magnética de protón (Figura 10). En el espectro se puede observar a  $\delta_H$  0.94 y 1.54 un par dobletes correspondientes a los protones del grupo CH<sub>3</sub>, siendo la primera señal asignada para los CH<sub>3</sub> unidos al carbono  $\alpha$  al anillo aromático, mientras que el segundo doblete corresponde al CH<sub>3</sub> unido al carbono  $\alpha$  al carbonilo, con una constante de acoplamiento de  $J=6.8$  y  $7.2$  Hz respectivamente. A  $\delta_H$  2.50 se observa un doblete asignado a los protones del CH<sub>2</sub> unido al isopropilo, con una constante de acoplamiento de  $J=7.2$  Hz. A  $\delta_H$  1.88 y 3.73 se observan dos multipletes asignados a los protones del grupo CH. El primero corresponde al CH unido al grupo isopropilo, mientras que el segundo multiplete

es del CH  $\alpha$  al grupo carbonilo del ácido. En la región de aromáticos a  $\delta_H$  7.15 y 7.25 se observa un par de dobletes con una constante de acoplamiento de  $J=7.9$  Hz, correspondientes a los hidrógenos orto y meta del anillo aromático con respecto a la cadena alifática del isopropilo. Finalmente, a  $\delta_H$  10.6 se observa un singulete perteneciente al hidrógeno del ácido.



**Figura 10.** Espectro de RMN de  $^1H$  en  $CDCl_3$  del compuesto **11**.

De igual manera, el compuesto **11** fue caracterizado por resonancia magnética de carbono. En la Figura 11 se observa a  $\delta_C$  18.2 se observa una señal correspondiente al grupo  $CH_3$  unido al CH, en  $\delta_C$  22.5 aparece una señal asignada a los dos  $CH_3$  unidos al CH, a  $\delta_C$  30.3 una señal correspondiente al grupo CH unido a  $CH_2$ , mientras que a  $\delta_C$  45.1 se observa una señal correspondiente a CH unido al  $CH_3$ , en  $\delta_C$  45.3 se observa una señal asignada a  $CH_2$  unido a CH. En tanto que la región de aromáticos se observan dos señales intensas a  $\delta_C$  127.4 y 129.5 correspondientes a los carbonos orto y meta del anillo aromático, mientras que a  $\delta_C$  137.1 y 140.9 se observan dos señales pequeñas asignadas a los

carbonos aromáticos ipso. Por último, en  $\delta_C$  181.2 se observa una señal correspondiente al carbonilo del ácido.

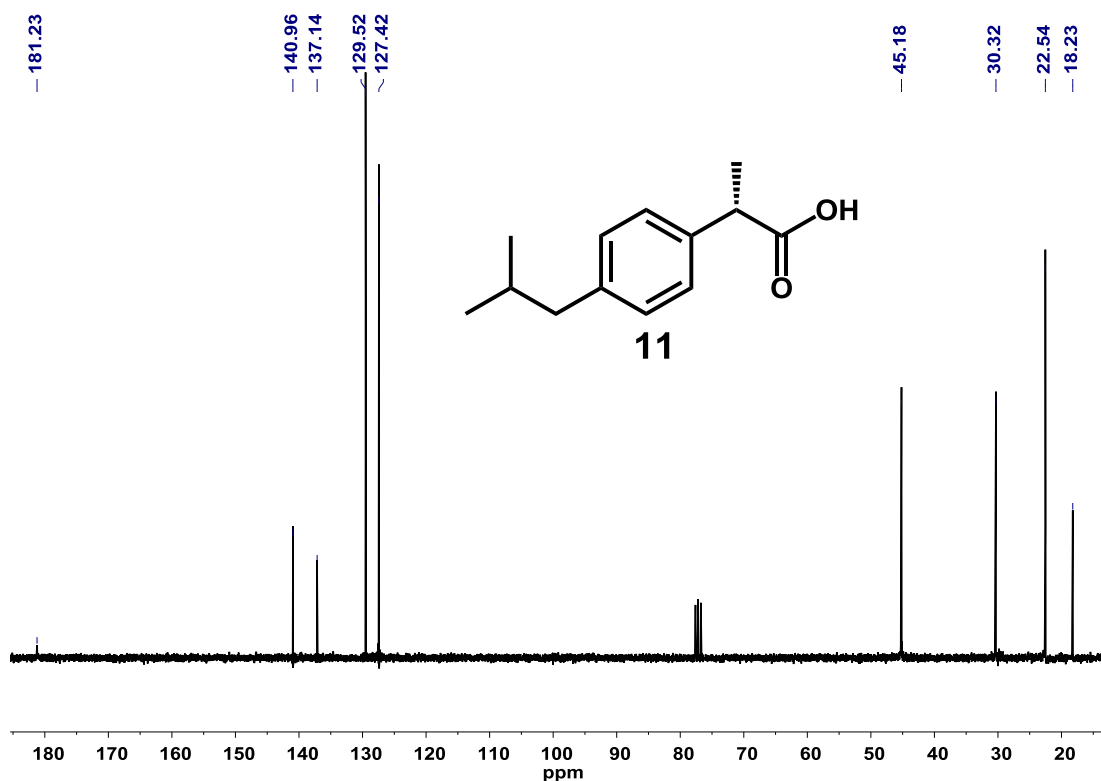


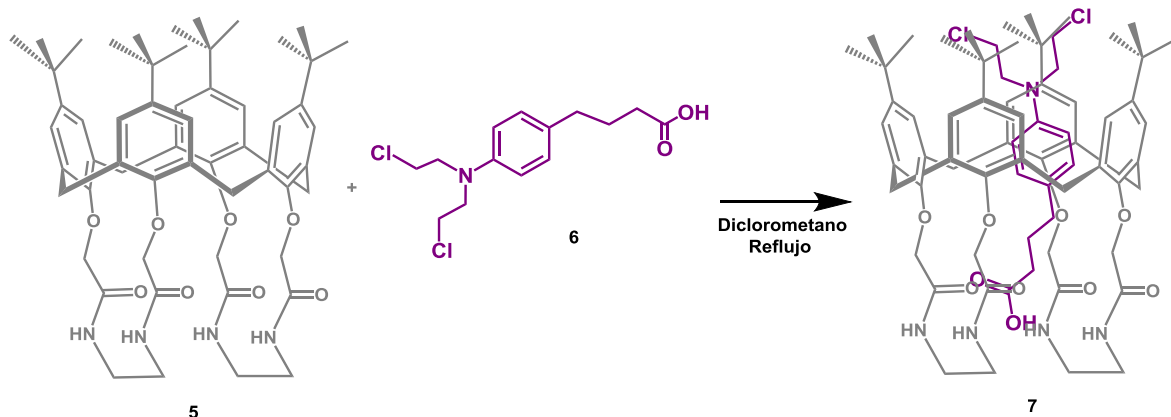
Figura 11. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 11.

Con base en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se puede concluir que los tres fármacos presentan una pureza adecuada para realizar los experimentos posteriores.

## 7.4. Síntesis de complejos *p-tert*-butilcalix[4](aza)corona con: clorambucilo, melfalán e ibuprofeno.

### 7.4.1. Síntesis de complejo *p-tert*-butilcalix[4](aza)corona con el clorambucilo 7.

La formación del complejo **7** con *p-tert*-butilcalix[4](aza)corona y clorambucilo se realizó a partir de 0.076 mmol de compuesto **5** y 0.076 mmol de clorambucilo **6**, en diclorometano anhidro a temperatura ambiente obteniéndose un precipitado de color blanco (Esquema 3).



**Esquema 5.** Síntesis de complejo *p-tert*-butilcalix[4](aza)corona con clorambucilo **7**.

El complejo *p-tert*-butilcalix[4](aza)corona con clorambucilo **7** fue caracterizado inicialmente por resonancia magnética de protón. En el espectro (Figura 12) se puede observar un singulete a  $\delta_H$  1.10 y dos señales anchas a  $\delta_H$  1.36 y 1.45, correspondientes a los 36 hidrógenos del *tert*-butilo. La presencia de dos nuevas señales anchas indica que el fármaco interactúa con los hidrógenos de uno de los *tert*-butilos. Se observan 3 señales anchas, a  $\delta_H$  1.91 asignada a los hidrógenos  $CH_2-CH_2_{Cloram}$ , a  $\delta_H$  2.35 correspondiente a los protones  $CH_2-C=O_{Cloram}$  y a  $\delta_H$  2.58 atribuida a los hidrógenos  $CH_2-Ar_{Cloram}$  del clorambucilo. En  $\delta_H$  3.17 y 3.29 se

observan dos dobletes correspondientes a dos pares de hidrógenos *exo* CH<sub>2</sub> de unión, de los anillos aromáticos con una constante de acoplamiento de  $J= 12$  Hz, de igual manera se observan dos señales anchas, la primera a  $\delta_H$  3.56 asignada a los hidrógenos CH<sub>2</sub>-NH, y la segunda a  $\delta_H$  3.63 correspondiente a los hidrógenos CH<sub>2</sub>-Cl. A  $\delta_H$  3.71 se observa una señal ancha que integra a 8 protones, correspondientes a los hidrógenos CH<sub>2</sub>-NH y CH<sub>2</sub>-N<sub>Cloram</sub>). Posteriormente, a  $\delta_H$  3.93 se observa un doblete asignado a los hidrógenos CH<sub>2</sub>-O con una constante de acoplamiento  $J= 12.8$  Hz. A  $\delta_H$  4.22 y 4.34 se observan dos dobletes correspondientes a dos pares de hidrógenos *endo* CH<sub>2</sub> de unión, de los anillos aromáticos con una constante de acoplamiento  $J= 11.8$  y  $11.9$  Hz. A  $\delta_H$  4.73 se observa un doblete correspondiente a los hidrógenos CH<sub>2</sub>-O con una constante de acoplamiento  $J= 12.7$  Hz. En la sección de aromáticos se observa una señal ancha a  $\delta_H$  6.63 asignada a los hidrógenos CH-Ar del clorambucilo unidos al carbono alfa al nitrógeno. A  $\delta_H$  6.82 se observa un doblete correspondiente a los hidrógenos de los cuatro anillos aromáticos del calixareno, con una constante de acoplamiento  $J= 10.5$  Hz. También se observa una señal ancha a  $\delta_H$  7.08 asignado a los hidrógenos CH-Ar del clorambucilo unidos al carbono alfa a la cadena alifática y finalmente una señal a  $\delta_H$  7.85 un singulete asignado a los hidrógenos NH.

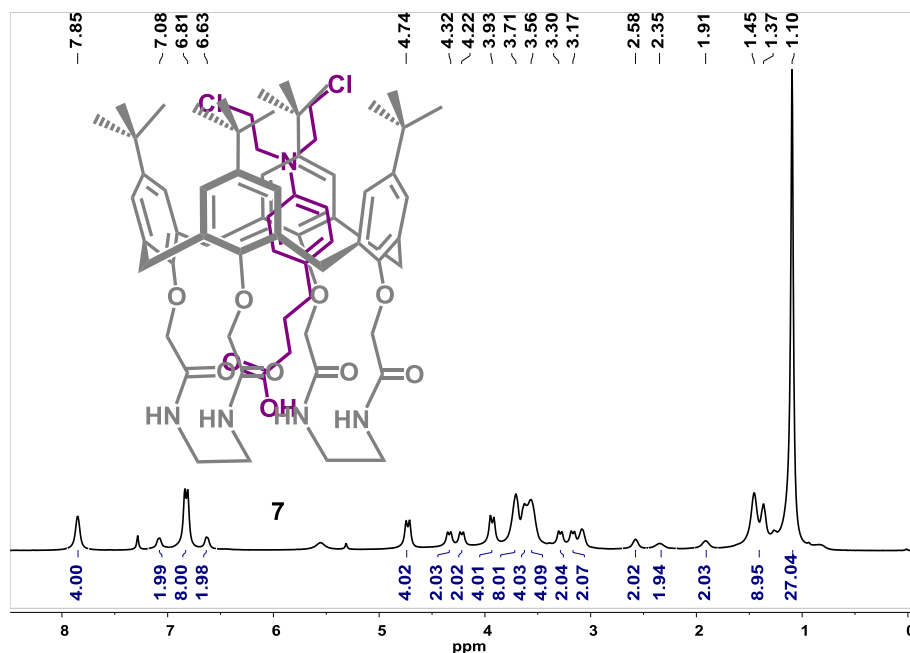
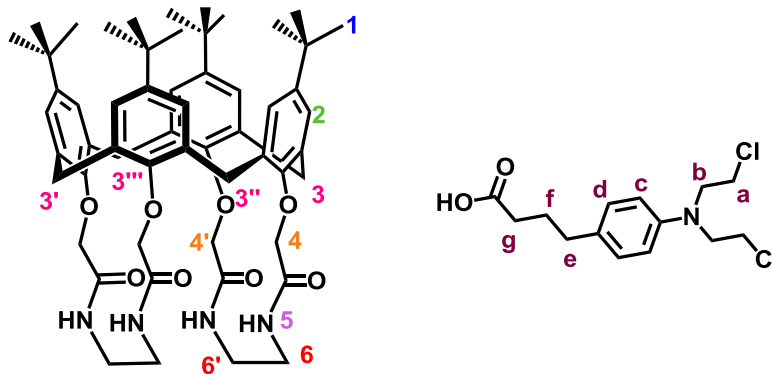
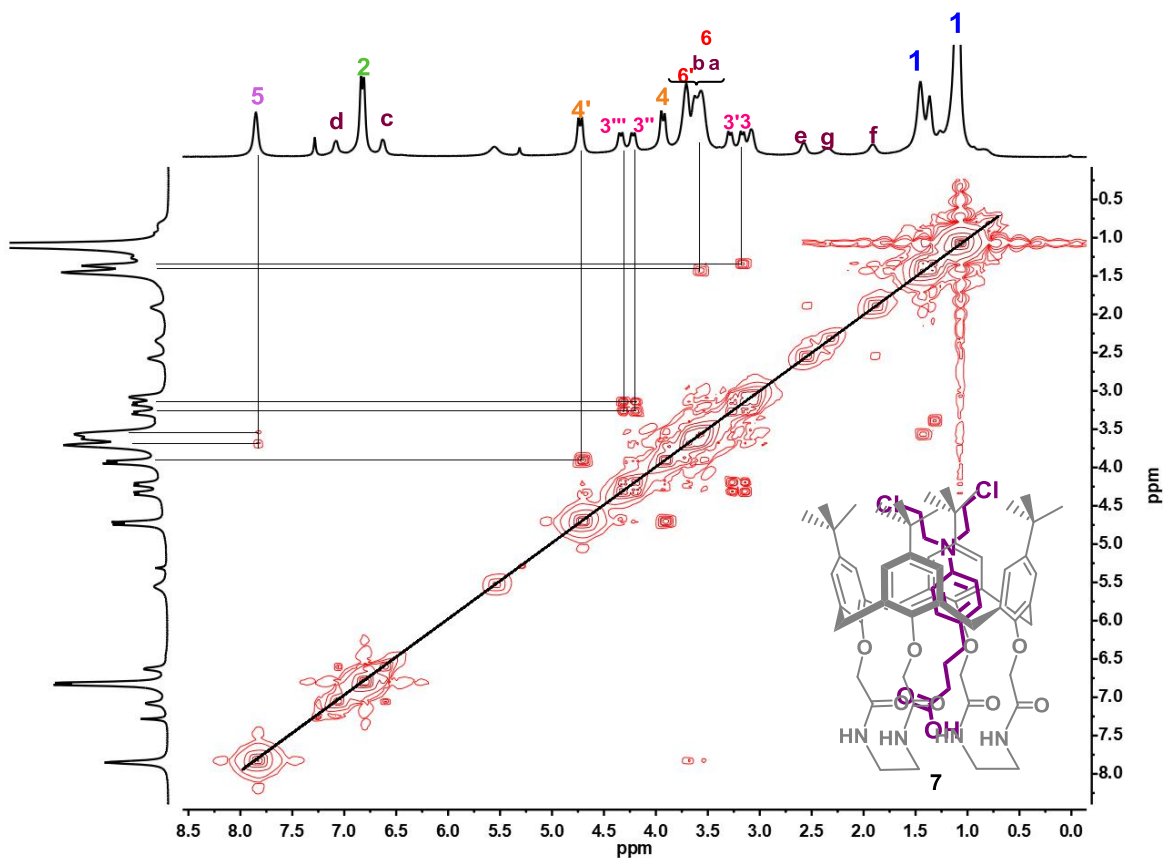


Figura 12. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 7.

De igual manera, se realizó el experimento bidimensional  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY (Figura 13) del compuesto 7, en el espectro se pueden observar los picos de intersección que permiten observar cuáles protones están acoplados; estos picos aparecen en posiciones simétricas respecto de la diagonal. En el espectro (Figura 6) se puede observar un singulete a  $\delta_{\text{H}}$  1.10 y dos señales anchas a  $\delta_{\text{H}}$  1.36 y 1.45, correspondientes a los 36 hidrógenos del *tert*-butilo. La presencia de dos nuevas señales anchas indica que el fármaco interactúa con los hidrógenos de uno de los *tert*-butilos. Se observan 3 señales anchas, a  $\delta_{\text{H}}$  1.91 asignada a los hidrógenos  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Cloram}$ , a  $\delta_{\text{H}}$  2.35 correspondiente a los protones  $\text{CH}_2\text{-C=O}_{\text{Cloram}}$  y a  $\delta_{\text{H}}$  2.58 correspondiente a los hidrógenos  $\text{CH}_2\text{-Ar}_{\text{Cloram}}$  del clorambucilo. A  $\delta_{\text{H}}$  3.17 y 3.29 se observan dos dobletes correspondientes a dos pares de hidrógenos *exo*  $\text{CH}_2$  de unión, de los anillos aromáticos con una constante de acoplamiento  $J=12$  Hz, de igual manera se observan dos señales anchas, la primera a  $\delta_{\text{H}}$  3.56 asignada a los hidrógenos  $\text{CH}_2\text{-NH}$ , y la segunda a  $\delta_{\text{H}}$  3.63 correspondiente a los hidrógenos  $\text{CH}_2\text{-Cl}$ . A  $\delta_{\text{H}}$  3.71 se observa una señal ancha que integra a 8 protones, correspondientes a los hidrógenos  $\text{CH}_2\text{-NH}$  y  $\text{CH}_2\text{-N}_{\text{Cloram}}$ . Posteriormente, en  $\delta_{\text{H}}$  3.93 se observa un doblete asignado a los hidrógenos  $\text{CH}_2\text{-O}$  con una constante

de acoplamiento  $J= 12.8$  Hz. A  $\delta_H$  4.22 y 4.34 se observan dos dobletes correspondientes a dos pares de hidrógenos *endo* CH<sub>2</sub> de unión, de los anillos aromáticos con una constante de acoplamiento  $J= 11.8$  y  $11.9$  Hz CH<sub>2</sub>-Ar. A  $\delta_H$  4.73 se observa un doblete correspondiente a los hidrógenos CH<sub>2</sub>-O con una constante de acoplamiento  $J= 12.7$  Hz. En la sección de aromáticos se observa una señal ancha a  $\delta_H$  6.63 asignada a los hidrógenos CH-Ar del clorambucilo unidos al carbono alfa al nitrógeno. A  $\delta_H$  6.82 se observa un doblete correspondiente a los hidrógenos CH de los cuatro anillos aromáticos del calixareno, con una constante de acoplamiento  $J= 10.5$  Hz. También se observa una señal ancha a  $\delta_H$  7.08 asignado a los hidrógenos CH-Ar del clorambucilo unidos al carbono alfa a la cadena alifática y finalmente una señal a  $\delta_H$  7.85 un singulete asignado a los hidrógenos NH.



**Figura 13.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY,  $\text{CDCl}_3$  del complejo supramolecular 7.

La formación del complejo supramolecular también se confirmó por RMN HMBC (Figura 14). En el espectro, se pueden observar las conectividades entre los hidrógenos y los carbonos. Los grupos  $\text{CH}_3$  de los *tert*-butilos con los carbonos cuaternarios y los carbonos *ipso* unidos al oxígeno, se observa acoplamiento entre los metilenos de unión y el benceno. De igual manera, se observa un acoplamiento entre los grupos  $\text{CH}_2\text{-O}$  y el carbono del carbonilo. Es importante



subrayar que no se observan acoplamientos entre los grupos  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ,  $\text{NH-C=O}$  y  $\text{Ar-CH}_2\text{-Ar}$  esto puede deberse a la presencia del clorambucilo en el interior de la cavidad del calix[4](aza)areno.

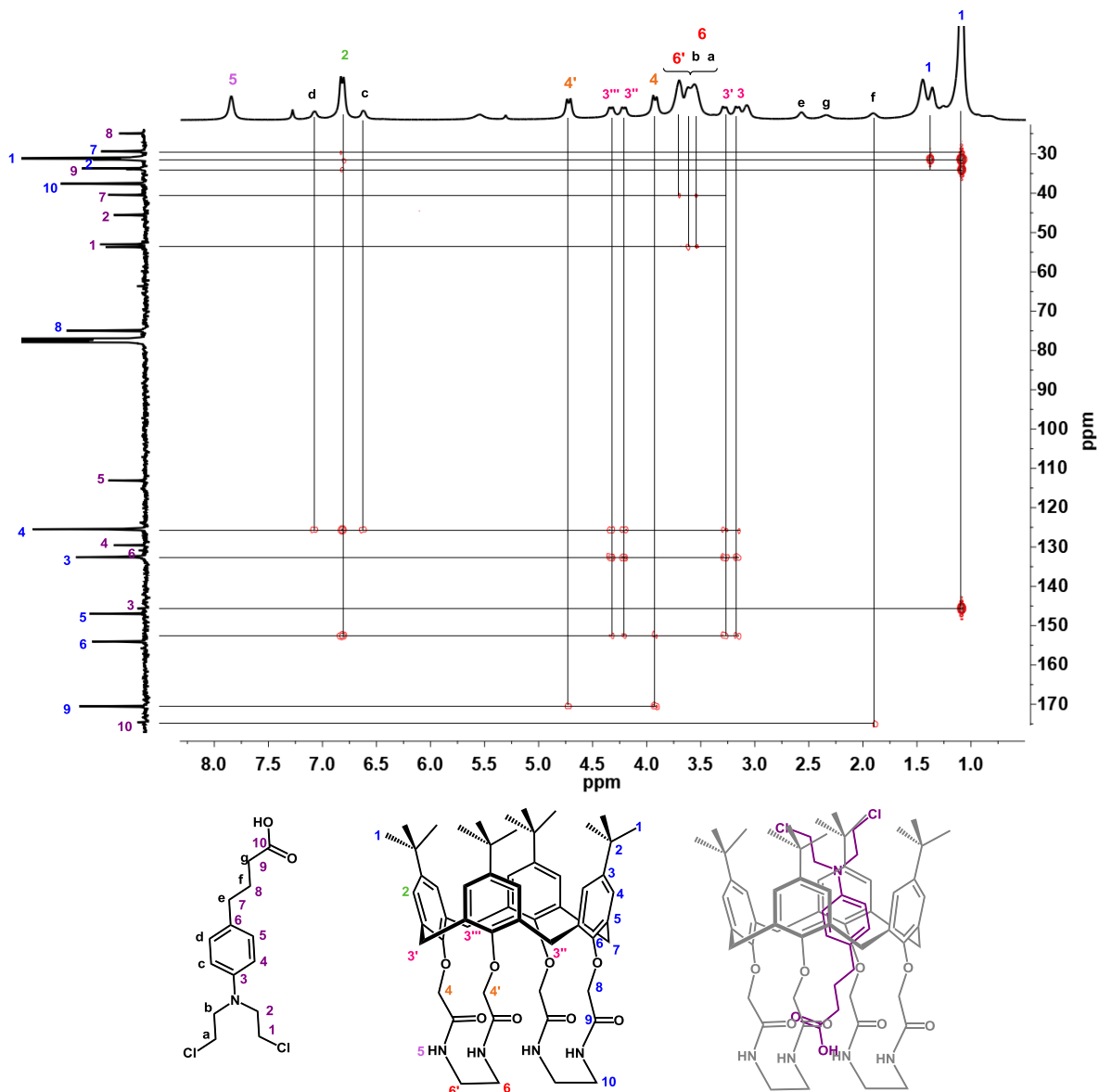
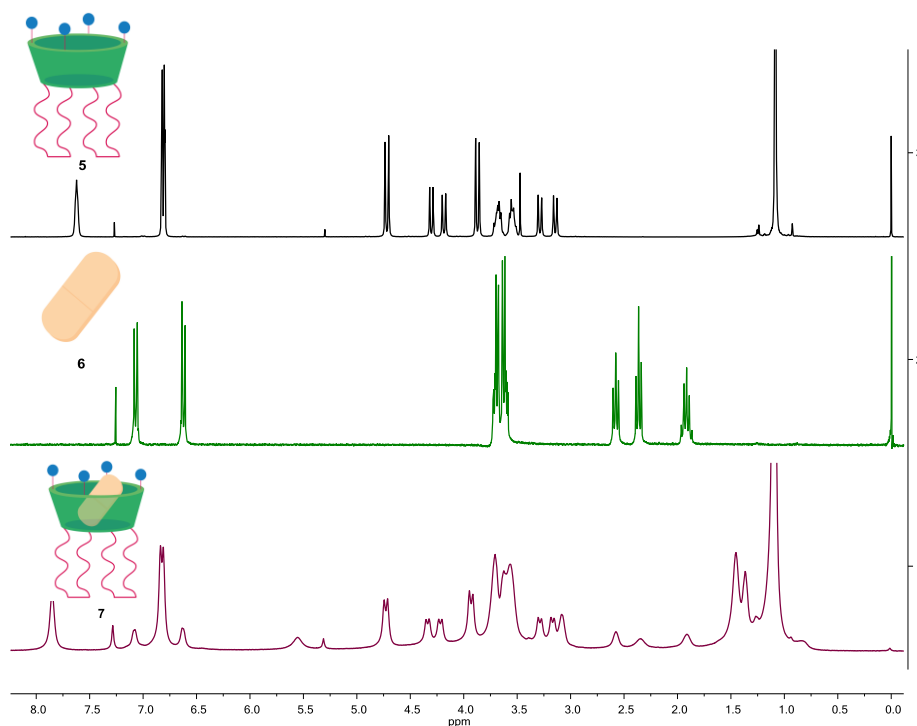


Figura 14. Espectro de RMN HMBC,  $\text{CDCl}_3$  del complejo supramolecular 7.

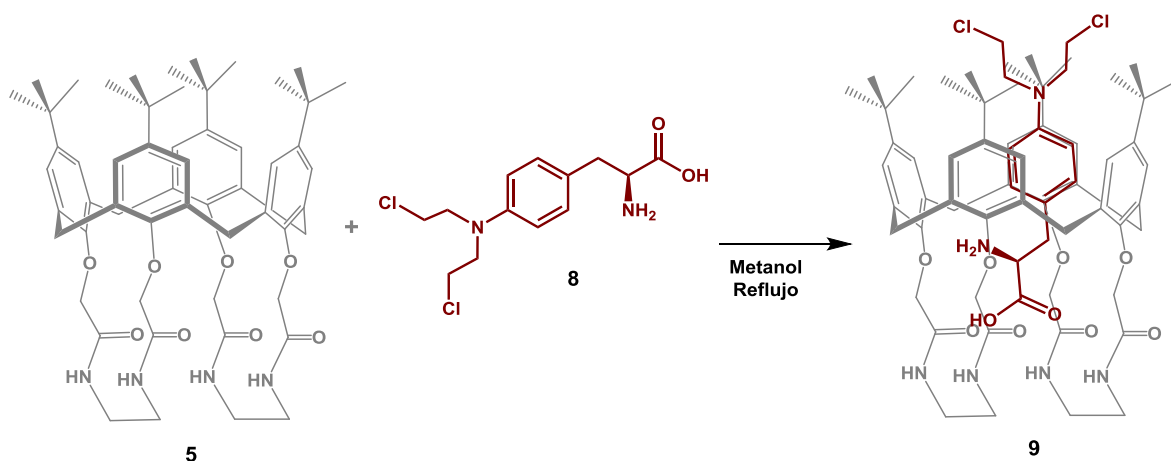
Cuando se realiza una comparación entre los tres espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 15) del compuesto **5**, el clorambucilo **6** y el complejo supramolecular **7**, se pueden observar los siguientes cambios: Los grupos *tert*-butilos de ser un singlete en el compuesto **5**, en el complejo **7** se observan tres señales anchas. Para los grupos  $\text{CH}_2$  de las cadenas alifáticas del clorambucilo de ser dos tripletes y un quintuplete, en el complejo son tres señales anchas. Lo mismo ocurre para los protones de los anillos aromáticos. Cabe hacer mención que la señal correspondiente a los protones de las aminas secundarias se desplaza hacia campo bajo, indicando que están siendo protegidos por molécula del clorambucilo. Analizando los espectros en dos dimensiones y los desplazamientos observados en RMN  $^1\text{H}$ , se concluye que el clorambucilo se introdujo con el grupo ácido hacía las aminas secundarias presentando una interacción de tipo puentes de hidrógeno y muy probablemente interacciones  $\pi$ - $\pi$  por parte de los anillos aromáticos del calixareno y del clorambucilo, además interacciones tipo puentes de hidrógeno entre los *tert*-butilos y los metilos del grupo mostaza del clorambucilo.



**Figura 15.** Comparación de espectros de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de los compuestos **5**, **6** y **7**.

### 7.4.2. Síntesis de complejo *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)corona con melfalán **10**.

La síntesis del complejo **10** con *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)corona y melfalán se llevó a cabo con 0.110 mmol de *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)corona **6** y 0.110 mmol de melfalán **9**, en metanol anhidro. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante a 130 °C (Esquema 6).



**Esquema 6.** Síntesis de complejo *p*-*tert*-butilcalix[4](aza) corona con melfalán **9**.

El complejo de *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)corona con melfalán **9** fue caracterizado inicialmente por resonancia magnética de protón. En el espectro (Figura 16) se pueden observar tres singuletes a  $\delta_{\text{H}}$  0.89, 1.08 y 1.30, correspondientes a los 36 hidrógenos de los *tert*butilos. La presencia de dos nuevos singuletes indican que el fármaco interactúa con los hidrógenos de dos *tert*butilos. Se observa un doblete a  $\delta_{\text{H}}$  3.06 atribuida a los hidrógenos exo CH<sub>2</sub> de unión de los anillos aromáticos con una constante de acoplamiento  $J= 12.8$  Hz, también se observa un doblete a  $\delta_{\text{H}}$  3.27 correspondiente a otro par de CH<sub>2</sub> de unión de los anillos aromáticos y a los hidrógenos CH<sub>2</sub>-Ar<sub>melf</sub> con una constante de acoplamiento  $J= 12.7$  Hz. Posteriormente, a  $\delta_{\text{H}}$  3.50 se observa una señal ancha asignada a los hidrógenos CH<sub>2</sub>-NH. De igual manera, a  $\delta_{\text{H}}$  3.60 se observa una señal ancha correspondiente

a los hidrógenos  $\text{CH}_2\text{-Cl}_{\text{Melf}}$ . A  $\delta_{\text{H}}$  3.69 se observa una señal ancha asignada al otro par de hidrógenos  $\text{CH}_2\text{-NH}$ , mientras que a  $\delta_{\text{H}}$  3.77 se encuentra una señal ancha correspondiente a los hidrógenos  $\text{CH}_2\text{-N}_{\text{Melf}}$ . A  $\delta_{\text{H}}$  3.80 se observa una señal ancha asignada al proton  $\text{CH-NH}_{2\text{Melf}}$ , mientras que a  $\delta_{\text{H}}$  3.83 se observa un doblete correspondiente a los hidrógenos  $\text{CH}_2\text{-O}$ , con una constante de acoplamiento  $J=$  13.5 Hz, posteriormente se observa a  $\delta_{\text{H}}$  4.16 un doblete correspondiente a dos hidrógenos  $\text{CH}_2\text{-Ar}$  con una constante de acoplamiento  $J=$  12.9 Hz, de igual manera se observa a  $\delta_{\text{H}}$  4.29 un doblete correspondiente al segundo par de hidrógenos  $\text{Ar-CH}_2$  con una constante de acoplamiento  $J=$  12.7 Hz. Por último, en la zona de alifáticos se observa a  $\delta_{\text{H}}$  4.69 un doblete asignado a los protones  $\text{CH}_2\text{-O}$ , con una constante de acoplamiento de  $J=$  13.5 Hz.

En la sección de aromáticos se observa una señal ancha a  $\delta_{\text{H}}$  6.77 asignada a los hidrógenos  $\text{CH-Ar}_{\text{Melf}}$ . A  $\delta_{\text{H}}$  6.79 un doblete correspondiente a los hidrógenos de los cuatro anillos aromáticos del calixareno, con una constante de acoplamiento  $J=$  2.2 Hz. También se observa un singulete a  $\delta_{\text{H}}$  7.19 asignado a los hidrógenos  $\text{CH-Ar}$  del melfalán unidos al carbono alfa a la cadena alifática  $\text{Ar}_{\text{Melf}}$ . Posteriormente, se observa un singulete a  $\delta_{\text{H}}$  7.78 asignado a los hidrógenos  $\text{NH}$  y finalmente a  $\delta_{\text{H}}$  8.25 singulete correspondiente a los hidrógenos  $\text{NH}_2$  del melfalán.

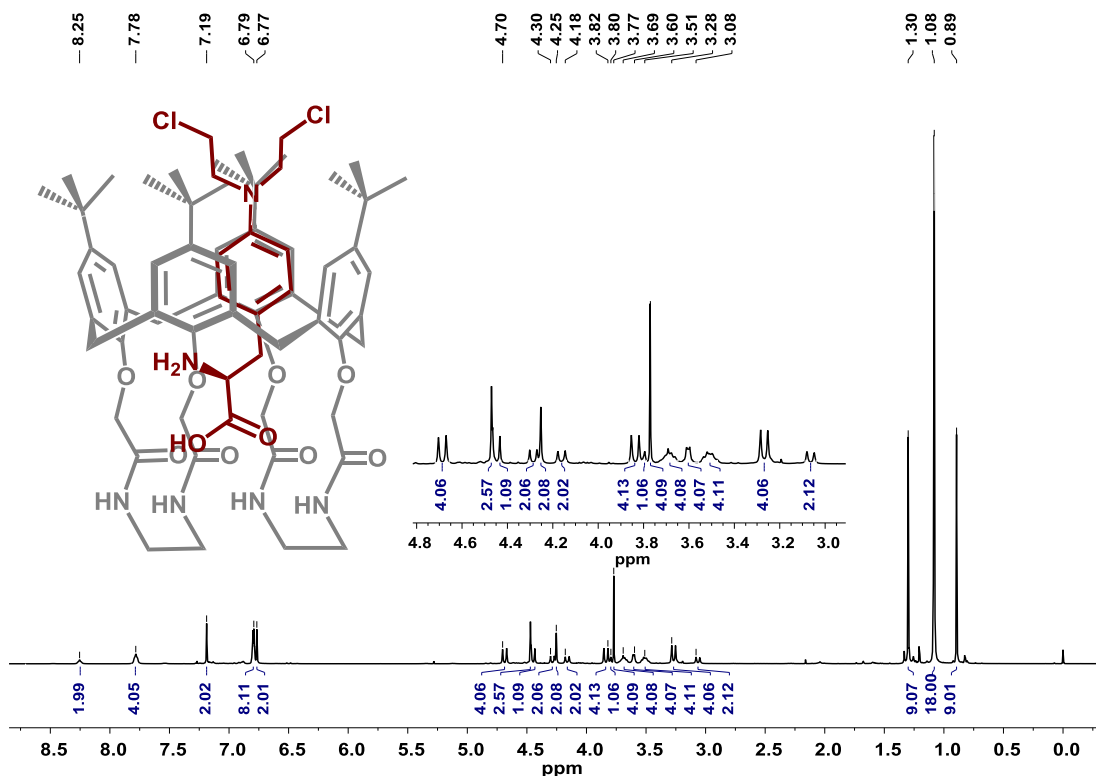
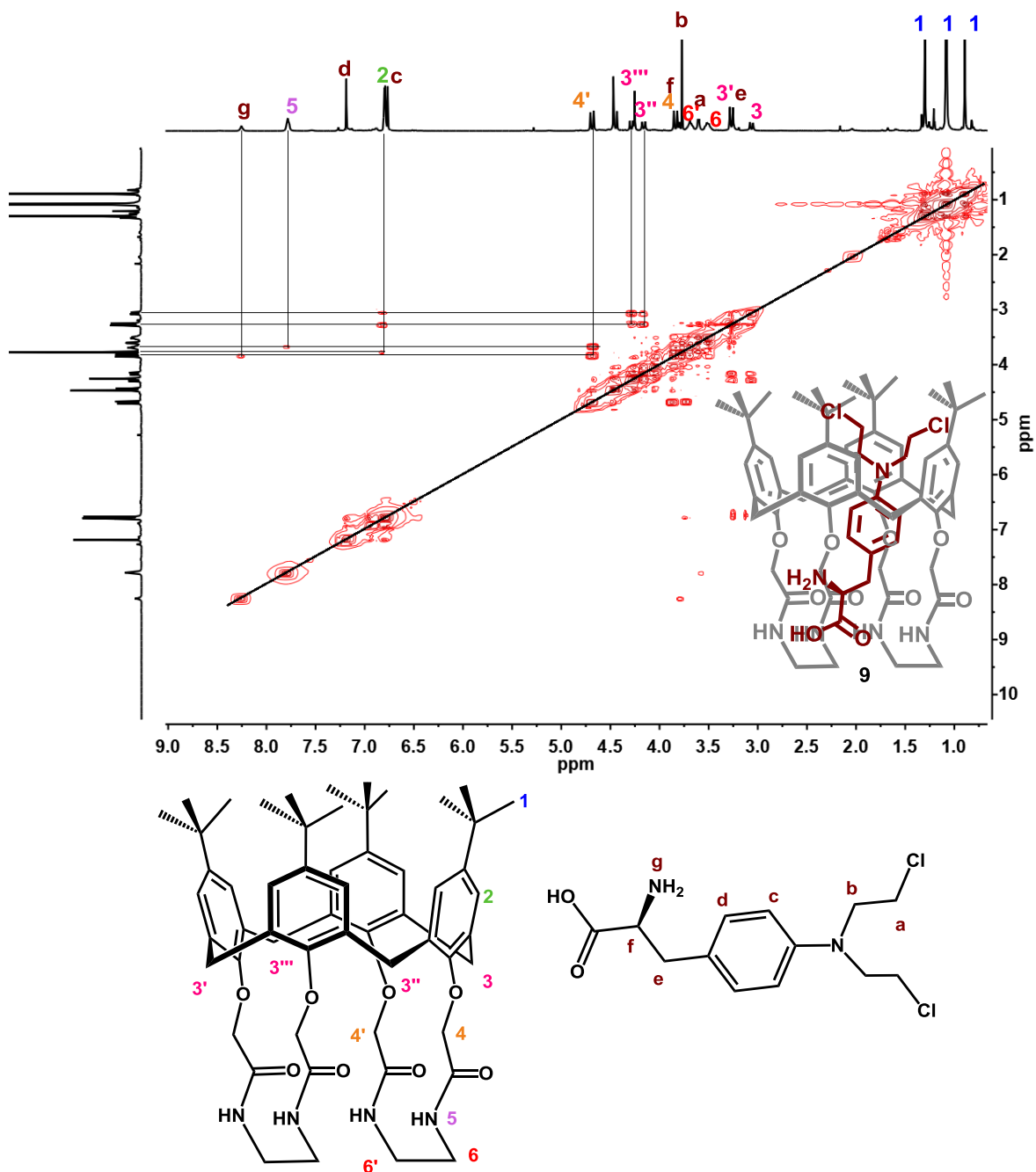


Figura 16. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **9**.

Así mismo, se realizó el experimento bidimensional  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY (Figura 17) del compuesto **9** donde se observa que los protones  $\text{CH}_2$  unidos al anillo aromático del melfalán correlacionan con los protones  $\text{CH}_2\text{-O}$  del calixareno, de igual manera se observa correlación entre los protones  $\text{CH}_2$  unidos al nitrógeno la cadena del grupo mostaza, con los hidrógenos  $\text{CH}$  de los anillos aromáticos del calixareno. También se observa correlación entre los hidrógenos  $\text{CH}$  aromáticos del melfalán con los hidrógenos  $\text{CH}_2$  de unión de los anillos aromáticos del calixareno. Asimismo, se observa la correlación entre el protón  $\text{CH}$  unido a la amina primaria del melfalán, así como la misma amina con los protones  $\text{CH}_2\text{-O}$  del calixareno. Todo lo anterior indica que la molécula del melfalán se introdujo por el grupo ácido al calixareno. Cabe destacar que se mantiene la correlación protón amina secundaria con los protones  $\text{CH}_2$  unidos amina; esto nos indica que a pesar de que se haya introducido el melfalán, aún se conserva el enlace  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ .



**Figura 17.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY,  $\text{CDCl}_3$  del complejo supramolecular **9**.

También se realizó RMN HMBC (Figura 18), en el espectro se puede observar las conectividades entre los hidrógenos y los carbonos. En el espectro se puede observar la conectividad de los carbonos unidos a la amina primaria y al anillo

aromático del melfalán, con los protones de la amina secundaria del calixareno, así como con los CH<sub>2</sub> unidos a la misma amina y a los protones del grupo CH<sub>2</sub> unión oxígeno del calixareno. Los carbonos del grupo mostaza presentan correlación con los protones CH<sub>2</sub> exo unión de los anillos aromáticos del calixareno. Así mismo, se observa que el carbono los dos carbonos orto y meta, del melfalán, tienen conectividad con los protones del anillo aromático del calixareno. De igual manera, se observa que el carbono ipso del melfalán unido a la cadena alifática, correlaciona con los protones CH<sub>2</sub> unión anillo aromático del calixareno, así como con los protones del grupo CH<sub>2</sub> unido a oxígeno. Por lo anterior, se corrobora que la molécula del melfalán se introdujo al calixareno por el grupo ácido.

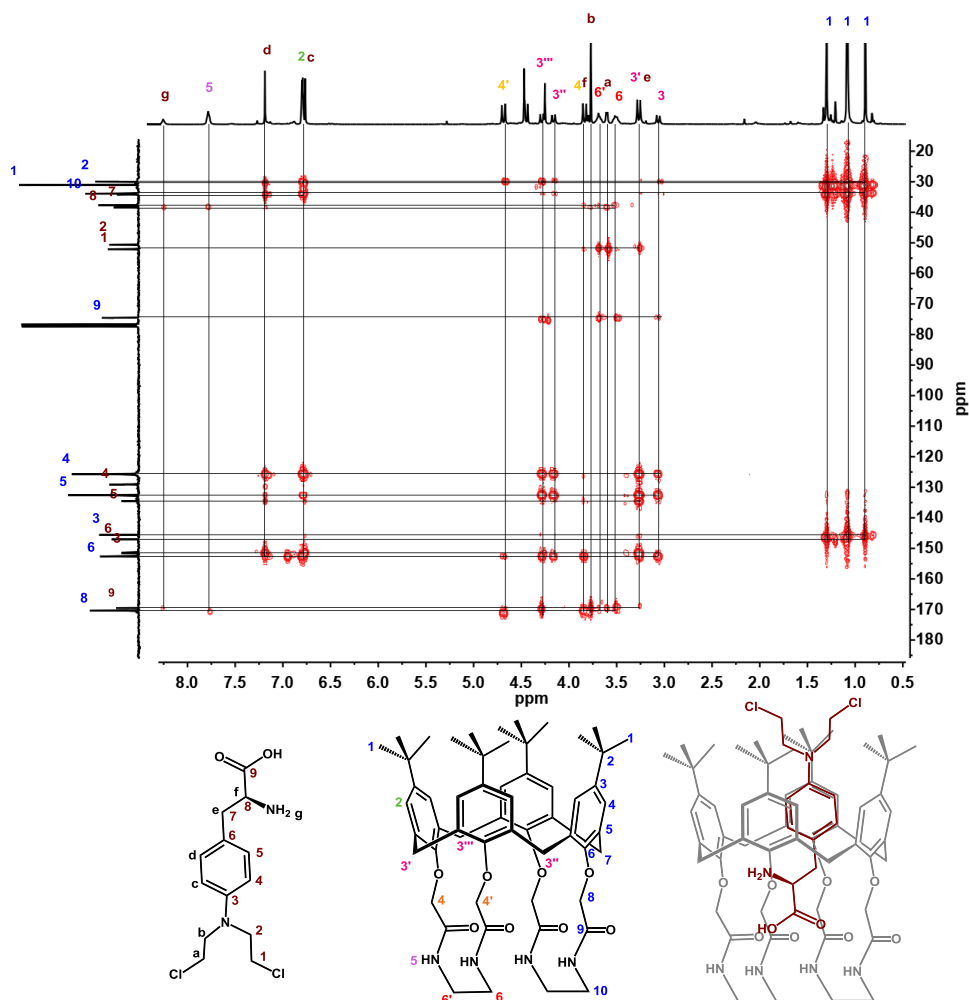
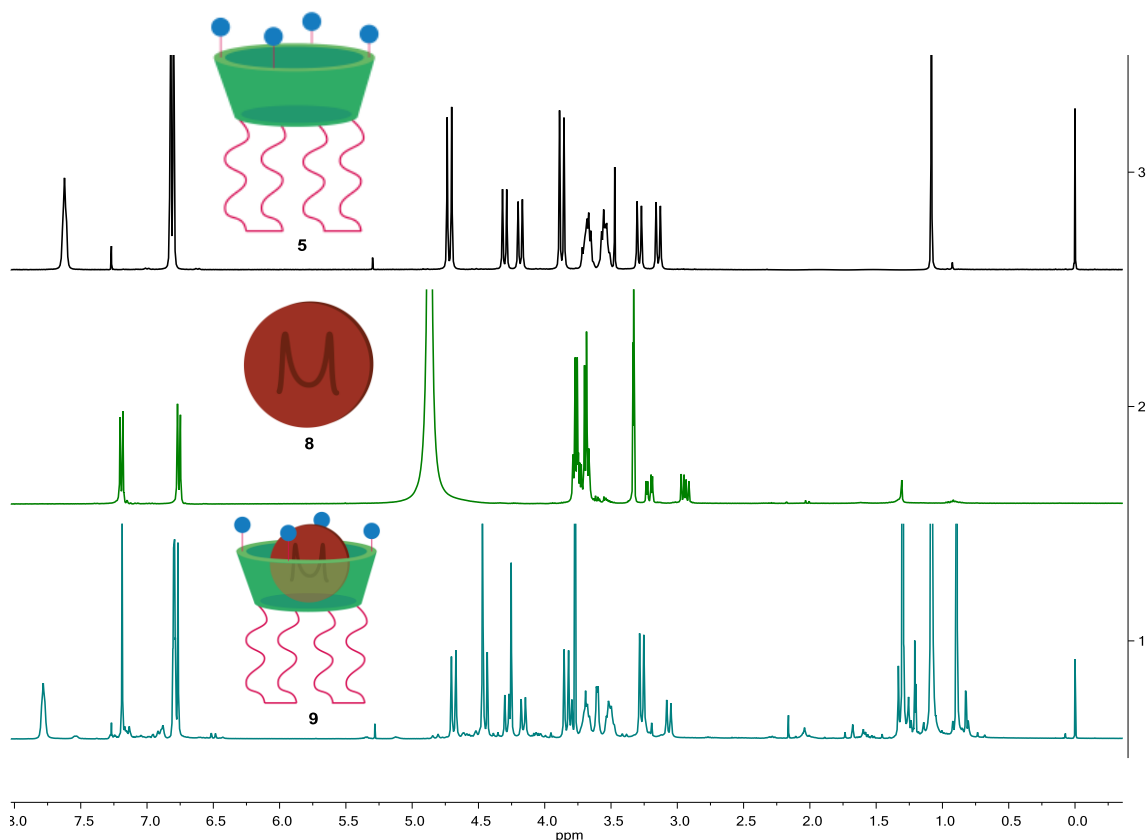


Figura18. Espectro de RMN HMBC, CDCl<sub>3</sub> del complejo supramolecular 9.

Una vez caracterizado el compuesto **9**, se realizó la comparación entre los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 19) del compuesto **5**, melfalán **8** y el complejo supramolecular **9**, observando lo siguiente: los grupos *tert*-butilos de ser un singulete en el calixareno, se transforman en tres señales anchas en el complejo. De igual manera, las señales de los protones alifáticos del melfalán se desplazaron a campo bajo e inclusive traslapándose en algunas señales correspondientes al compuesto **5**, haciendo más intensas las señales. Debido a las nuevas señales y desplazamientos observados en el espectro del compuesto **9**, se concluye que el fármaco melfalán está interactuando con los protones de los grupos *tert*-butilo,  $\text{CH}_2$  unión anillos aromáticos, así como con los protones de los anillos aromáticos del compuesto **5**.



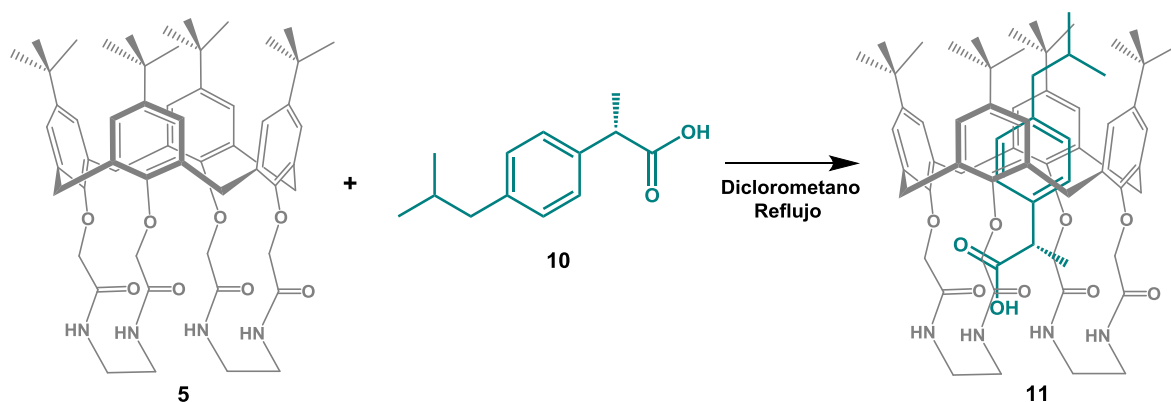
**Figura 19.** Comparación de espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  de los compuestos **5**, **8** y **9**.



Con base en los resultados de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  en una y en dos dimensiones, en donde se observan desplazamientos de las señales en los espectros, se puede concluir que el melfalán se introdujo en el compuesto **5** con el grupo ácido hacia las amidas presentando una interacción de tipo puentes de hidrógeno e interacciones  $\pi$ - $\pi$  por parte de los anillos aromáticos del calixareno y del melfalán, además de interacciones tipo puentes de hidrógeno entre los *tert*-butilos y la cadena del grupo mostaza del melfalán.

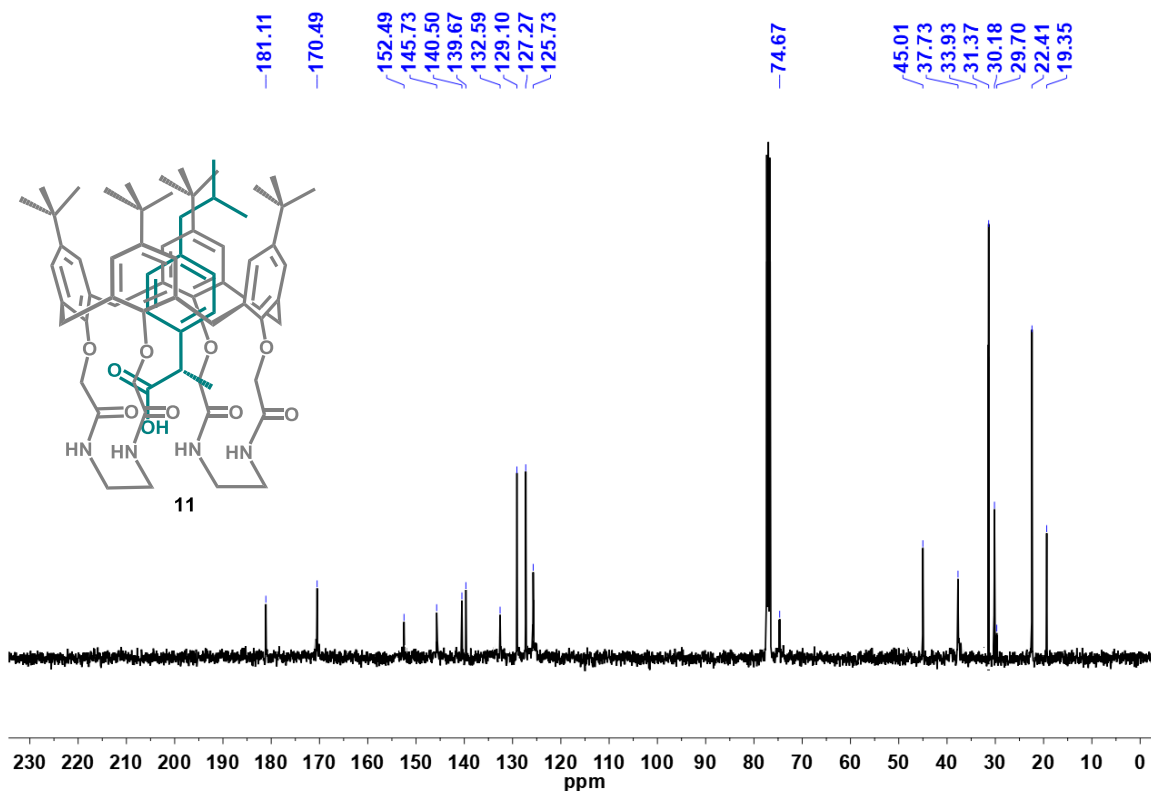
### 7.4.3. Síntesis de complejo *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)corona con ibuprofeno **11**.

La síntesis del complejo **11** se realizó empleando 0.107 mmol de *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)areno corona **5** y 0.107 mmol de ibuprofeno **10**, en diclorometano anhidro. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante a 100 °C, (esquema 7).



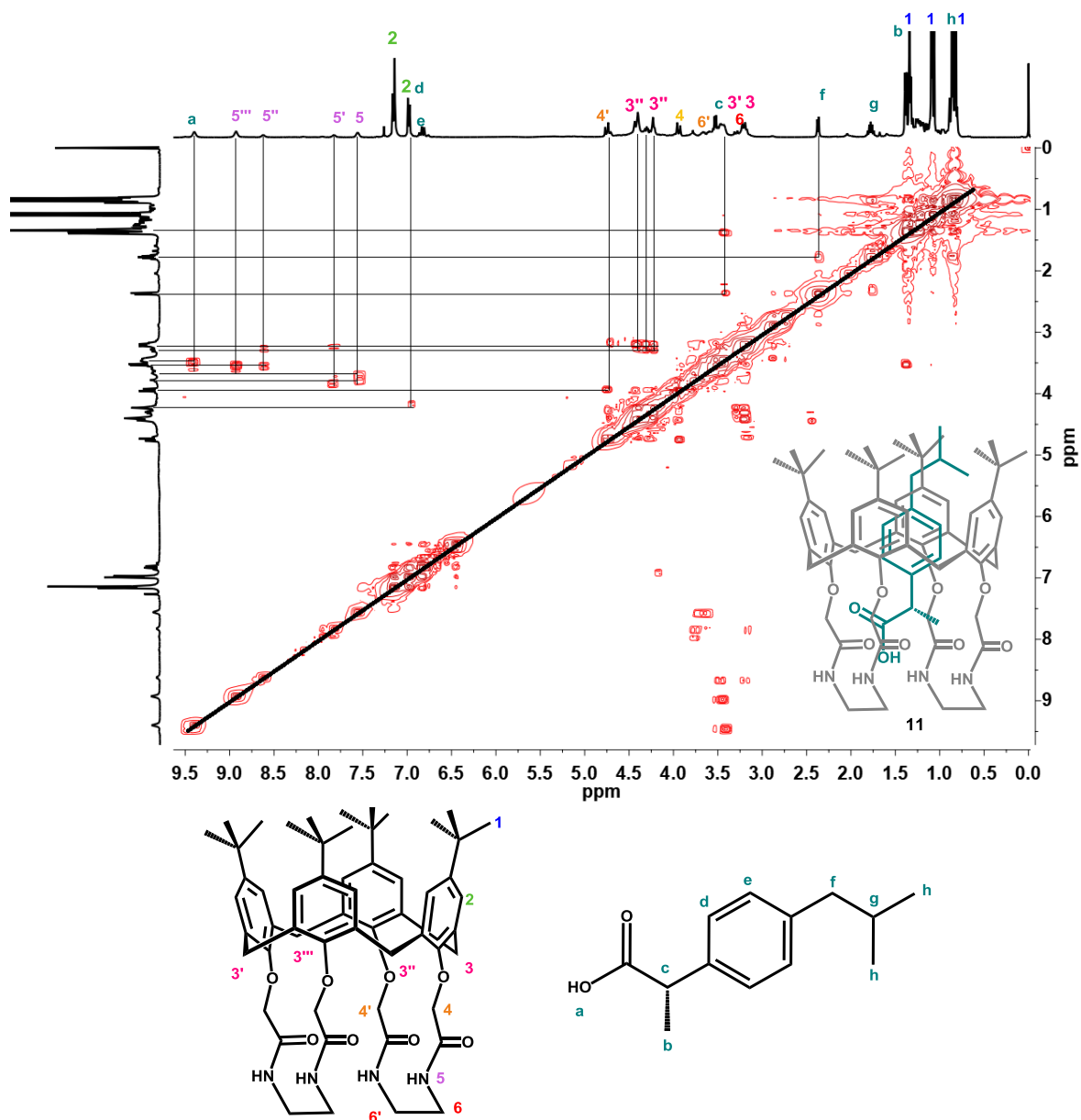
**Esquema 7.** Síntesis de complejo *p*-*tert*-butilcalix[4](aza)areno corona con ibuprofeno **11**.

El complejo de *p-tert*-butilcalix[4](aza)areno corona con ibuprofeno **11** fue caracterizado por RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 20). En el espectro se puede observar a  $\delta_{\text{C}}$  19.2 una señal correspondiente al carbono  $\text{CH}_3$  unido al carbono quiral del ibuprofeno; a  $\delta_{\text{C}}$  22.4 hay una señal correspondiente a los carbonos  $\text{CH}_3$  del isopropilo, a  $\delta_{\text{C}}$  29.7 se encuentra una señal asignada al carbono  $\text{CH}$  del isopropilo, a  $\delta_{\text{C}}$  30.2 se observa una señal correspondiente a los metilenos de unión de los anillos aromáticos del calixareno. A  $\delta_{\text{C}}$  31.4 se observa una señal intensa correspondiente a los carbonos de los metilos de los *tert*-butilos; a  $\delta_{\text{C}}$  33.9 se encuentra la señal asignada al carbono cuaternario de los *tert*-butilos; a  $\delta_{\text{C}}$  37.7 se observa una señal correspondiente al grupo  $\text{CH}_2$  unido a las aminas secundarias; a  $\delta_{\text{C}}$  45.0 una señal correspondiente al carbono  $\text{CH}$  unido al carbono quiral; a  $\delta_{\text{C}}$  47.1 se observa una señal asignada al carbono quiral, a  $\delta_{\text{C}}$  74.7 señal asignada a carbono unido al oxígeno. En la región de aromáticos, a  $\delta_{\text{C}}$  125.7 se observa una señal asignada a los carbonos del anillo aromático del ibuprofeno; a  $\delta_{\text{C}}$  127.3 se encuentra una señal correspondiente a los carbonos *orto* con respecto al *tert*-butilo del anillo aromático del calixareno, a  $\delta_{\text{C}}$  129.10 se observa una señal correspondiente a los carbonos del anillo aromático del ibuprofeno. Posteriormente a  $\delta_{\text{C}}$  132.6 se encuentra una señal asignada al carbono aromático ipso del calixareno unidos a *tert*-butilos, a  $\delta_{\text{C}}$  139.7 y 140.5 se observan dos señales asignadas a los carbonos *ipso* del anillo aromático del ibuprofeno; a  $\delta_{\text{C}}$  145.7 se observa una señal asignada a los carbonos *ipso* del calixareno unidos a los metilenos, a  $\delta_{\text{C}}$  152.5 se encuentra una señal correspondiente a los carbonos *ipso* del calixareno unidos a oxígeno. Finalmente, a  $\delta_{\text{C}}$  170.5 y 181.1 se observan dos señales asignadas a los carbonilos del calixareno e ibuprofeno respectivamente.



**Figura 20.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **11**.

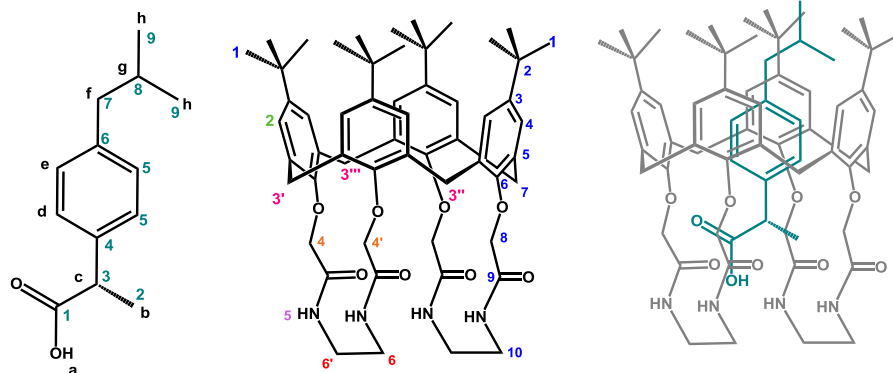
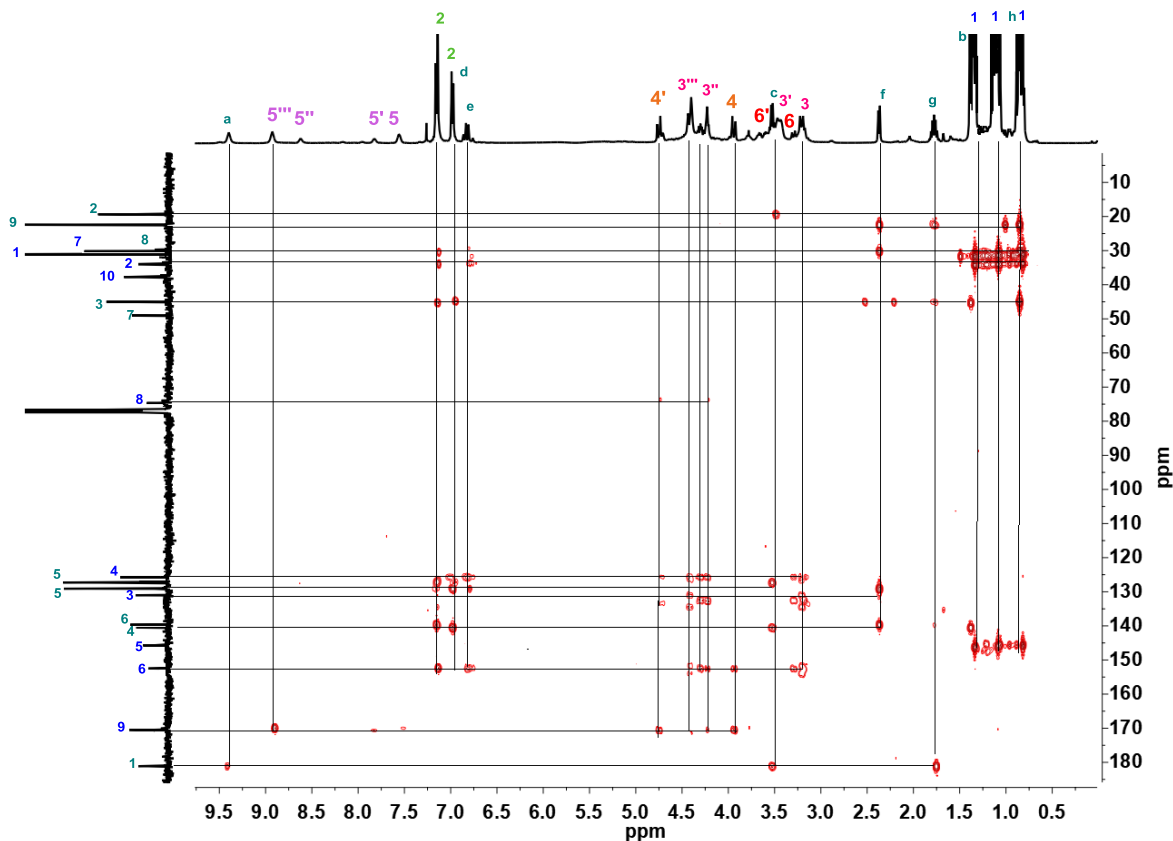
Posteriormente, se realizó el experimento bidimensional  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY (Figura 21) del compuesto **11**, donde se observa la correlación a dos y tres enlaces de distancia protón-protón. El hidrógeno correspondiente al ácido del ibuprofeno se encuentra correlacionado con los protones del grupo  $\text{CH}_2$  unidos a la amina secundaria del calixareno. De igual manera, se observa correlación entre el protón del carbono quiral del ibuprofeno con los protones de las aminas primarias. En la región de aromáticos se observa correlación del protón orto al carbono quiral en el anillo de ibuprofeno con los protones de los metilenos de unión. De igual manera, se observa correlación entre los protones del grupo  $\text{CH}_2$  unido al isopropilo con los protones de los metilenos de unión de los anillos aromáticos del calixareno.



**Figura 21.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY en  $\text{CDCl}_3$  del complejo supramolecular 11.

A su vez se, realizó el experimento bidimensional HMBC (Figura 22), donde se puede observar las conectividades entre hidrógenos y carbonos. En el espectro se puede observar la correlación entre los protones de los *tert*-butilos del calixareno con los carbonos  $\text{CH}_3$  y  $\text{CH}$  del grupo isopropilo del ibuprofeno. También se observa correlación entre el carbono ipso unido al oxígeno del calixareno con los protones del anillo aromático del ibuprofeno. De igual manera, los carbonos *orto* y

*meta* del anillo aromático del ibuprofeno se correlacionan con los protones de los metilenos de unión, así como los protones del grupo CH<sub>2</sub> unido al isopropilo con el carbono ipso unido a *tert*-butilo del calixareno.



**Figura 22.** Espectro de RMN HMBC en CDCl<sub>3</sub> del complejo supramolecular **11**.

Una vez caracterizado el compuesto **11**, se realizó la comparación entre los espectros de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 23) del compuesto **5**, ibuprofeno **10** y el complejo supramolecular **11**, observando lo siguiente: los grupos *tert*-butilos de ser un

singulete en el calixareno, se transforman en tres señales anchas en el complejo, de igual manera, las señales de los protones de los grupos  $\text{CH}_3$  del ibuprofeno se desplazaron a campo bajo e inclusive traslapándose en alguna señales correspondientes al compuesto **5**, haciendo más intensas las señales. Los protones aromáticos del compuesto **10**, de ser dos dobletes ahora en complejo se observa como un doblete. Los protones de los anillos aromáticos del calixareno de ser un doblete ahora aparecen como dos dobletes a campos altos y uno a campo bajo. y finalmente los protones de las amidas se modificaron en cuatro señales. Debido a las nuevas señales y desplazamientos observados en el espectro del compuesto **10**, se concluye que el fármaco melfalán está interactuando con los protones de los grupos *tert*-butilos,  $\text{CH}_2$  unión anillos aromáticos, así como con los protones de los anillos aromáticos del compuesto **5** y probablemente las amidas formando puentes de hidrógeno.

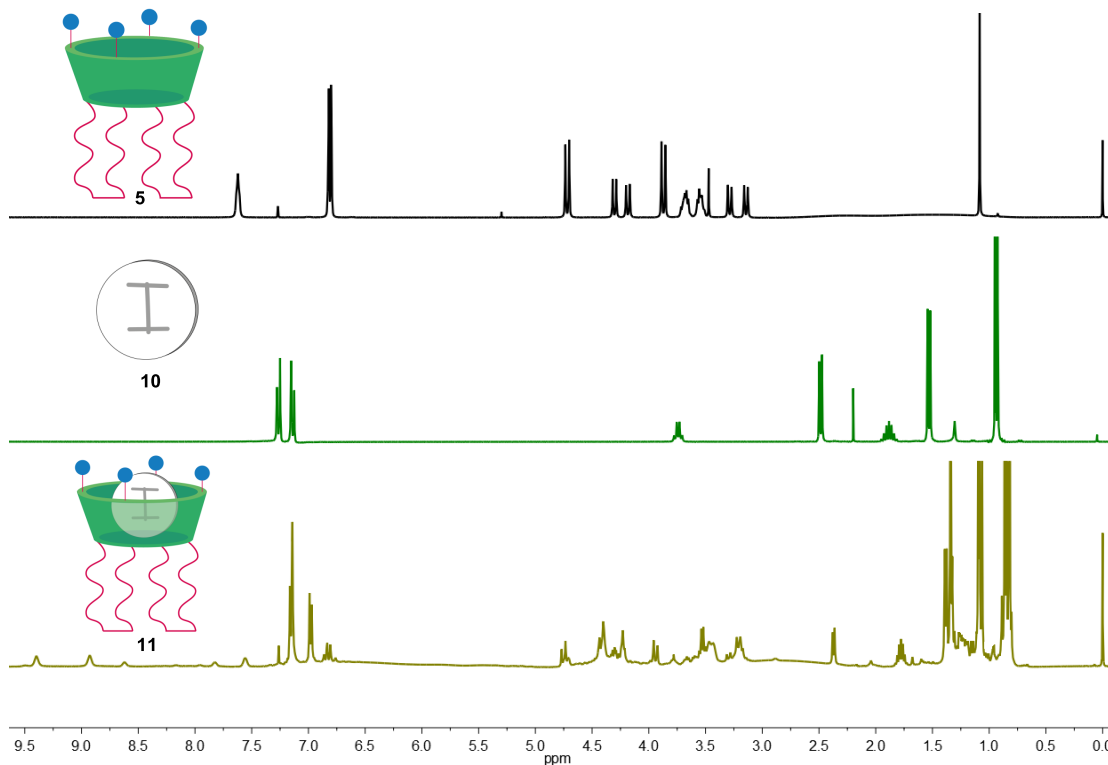


Figura 23. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de los compuestos **5**, **10** y **11**.

Con base en los resultados de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  en una y en dos dimensiones se puede concluir que el ibuprofeno se introdujo en el compuesto **5** con el grupo ácido hacia los metilenos de unión de las amidas, presentando una interacción tipo puentes de hidrógeno y muy probablemente interacciones  $\pi$ - $\pi$  por parte de los anillos aromáticos del calixareno y del ibuprofeno; además, interacciones tipo puentes de hidrógeno entre los *tert*-butilos y los metilos del ibuprofeno.

## 8. Conclusiones

Se realizó la síntesis del *p-tert*-butil-calix[4](aza)corona confirmando su estructura por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y experimentos de RMN en dos dimensiones  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY y HMBC.

Se confirmó por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , FTIR, UV-vis y espectrometría de masas la pureza del clorambucilo, melfalán e ibuprofeno.

Se obtuvieron por primera vez los complejos supramoleculares entre el *p-tert*-butil-calix[4](aza)corona y tres diferentes fármacos clorambucilo, melfalán e ibuprofeno.

La formación de los complejos supramoleculares se confirmó por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y experimentos de RMN en dos dimensiones  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY y HMBC.

Con base en los experimentos de RMN, se observó que los fármacos se encuentran con los grupos alquilo orientados en la parte superior del macrociclo y que la función ácida se encuentra orientada hacia la parte inferior del calixareno esto fue observado por los desplazamientos de las señales de los grupos amidas.

Para el caso del ibuprofeno, la interacción supramolecular con el *p-tert*-butil-calix[4](aza)corona es mayor, esto puede deberse a la presencia del grupo metilo en la posición *alfa* al carbonilo.



## 9. Referencias

1. Lehn, J.-M. Toward complex matter: Supramolecular chemistry and self-organization. *PNAS*, **2002**, 16, 99 (8), 4763–4768
2. Vögtle, F. Dendrimers II: Architecture, Nanostructure and Supramolecular Chemistry. 2000 V. 210. Springer Science & Business Media.
3. Gutsche, C., Dhawan, B., Muthukrishnan R. Calixarenes. 4. The synthesis, characterization, and properties of the calixarenes from *p*-tert-butylphenol. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103(13), 3782-3792.
4. Alam, I., Gutsche, C. Calixarenes. 24. Complexation by water-soluble calixarenes. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55(14), 4487-4489.
5. Jose, P., Menon, S. Lower-Rim Substituted Calixarenes and Their Applications. *Bioinor. Chem. and Appl.*, **2007**, 1-16.
6. Gutsche, C., Rogers, J., Stewart, D., See, K. Calixarenes: paradoxes and paradigms in molecular baskets. *Pure and Appl. Chem.*, **1990** 62(3), 485-491.
7. Böhmer, V. Calixarenes, Macrocycles with (Almost) Unlimited Possibilities. *Angew. Chem. Intern. Ed. in Eng.*, **1995**, 34(7), 713-745.
8. Böhmer, V., Dörrenbächer, R., Frings, M., Heydenreich, M., de Paoli, D., Vogt, W., Ferguson, G., Thondorf, I. Annelated Calixarenes Composed of Calix[4]arenes with Hydroxy Groups in the Endo and Exo Position. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61(2), 549-559.
9. Gutsche, C., Dhawan, B., Levine, J., Hyun No, K., Bauer, L. Calixarenes 9. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 39(3), 409-426.
10. Wanda, S., Malgorzata, D. Functionalization reactions of calixarenes. *Arkivoc*, **2011** (1), 496-513.

11. Gutsche, C., Levine, J. Calixarenes. 6. Synthesis of a functionalizable calix[4]arene in a conformationally rigid cone conformation. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104(9), 2652-2653.
12. Gibbs, C., Gutsche, C. Calixarenes. 31. Synthesis and conformation of p-tert-butyltetramercaptocalix[4]arene. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115(12), 5338-5339.
13. Mourer, M., Psychogios, N., Laumond, G., Aubertin, A., Regnouf-de-Vains, J. Synthesis and anti-HIV evaluation of water-soluble calixarene-based bithiazolyl podands. *Bioorg. & Med. Chem.*, **2010**, 18(1), 36-45.
14. Shi, Q., Luo, W., Li, B., Xie, Y., Zhang, T. Versatile Architectures of Silver(I) Organometallic Polymers with Tetra-allyl Functionalized Calix[4]arene Fine-tuned by Distinct Anions. *Crystal Growth & Design*, **2015**, 16(1), 493-498.
15. Guo, D., Liu, Y. Supramolecular Chemistry of p-Sulfonatocalix[n]arenes and Its Biological Applications. *Acc. Chem. Res.*, **2014**, 47(7), 1925-1934
16. Pandey, S., Azam, A., Pandey, S., Chawla, H. Novel dansyl-appended calix[4]arene frameworks: fluorescence properties and mercury sensing. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7(2), 269-279.
17. Memon, S., Memon, S., Memon, N. An efficient p-tetranitrocalix[4]arene based adsorbent for the removal of carbofuran from aqueous media. *J. Iranian Chem. Soc.*, **2014**, 11(6), 1599-1608.
18. Ramírez, F., Charbonnière, L., Muller, G., Scopelliti, R., Bünzli, J. A p-tert-butylcalix[4]arene functionalised at its lower rim with ether-amide pendant arms acts as an inorganic–organic receptor: structural and photophysical properties of its lanthanide complexes. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2001** 21, 3205-3214.
19. Hamdi, A., Abidi, R., Asfari, Z., Vicens, J. *J. of Inc. Phen. Macrocyclic Chem.*, **2003**, 45(1/2), 97-105.
20. Hamdi, A., Lee, Y., Kim, Y., Kusumahastuti, D., Ohto, K., Abidi, R., Vicens, J. (2009). A spirobiscalix[4]azacrown: synthesis and complexing properties. *Tetrahedron Lett.*, 50(5), 540-543.

21. Abidi, R., Oueslati, I., Amri, H., Thuéry, P., Nierlich, M., Asfari, Z. and Vicens, J. Synthesis, structure and complexing properties of new calix[4](aza)crowns. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42(9), 1685-1689.
22. Sharma, K., Agrawal, Y. Analytical Potentialities of Calix-Crown Ethers. *Revi. in Anal. Chem.*, **2004**, 23(2).
23. Li, Z., Teng, M., Ma, J., Huang, J., Wang, L., Pan, Y. Unprecedented synthesis of chiral calix[4](aza)crowns and its potent encapsulating methanol. *Sc. in China Ser. B: Chem.*, **2009**, 52(4), 497-504.
24. Yang, F., Liu, Z., Huang, Z., Guo, H., Hong, B. Syntheses of Novel Chiral Calix[4]crown: Lariat Calix[4]-1,3-aza-crowns with Chiral Amino Acid Groups as Branched Chains. *Synt. Comm.*, **2011**, 41(23), 3485-3490.
25. Uysal A., G., Memon, S., Gürkaş, D., Aslan, S., Yilmaz, M. The synthesis and metal cation extraction studies of novel polymer-bound calix(aza)crowns. *Reac. Func. Pol.*, **2008**, 68(1), 125-132.
26. Tuntulani, T., Poompradub, S., Thavornytikarn, P., Jaiboon, N., Ruangpornvisuti, V., Chaichit, N., Asfari, Z., Vicens, J. Aza crown ether calix[4]arenes containing cation and anion binding sites: effects of metal ions towards anion binding ability. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42(32), 5541-5544.
27. Kunsági-Máté, S., Nagy, G., Kollár, L. Investigation of the interaction of calixarene (host) and neutral benzotrifluoride (guest). *Sensors and Actuators B: Chem.*, **2001**, 76(1-3), 545-550.
28. Vieira F., L., Ferreira M., I. Surface Photochemistry: Organic Molecules within Nanocavities of Calixarenes. *Curr. Drug Disc. Tech.*, **2007**, 4(4), 229-245.
29. Arena, G., Contino, A., Gulino, F., Magrì, A., Sciotto, D., Ungaro, R. Complexation of small neutral organic molecules by water soluble calix[4]arenes. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41(48), 9327-9330.

30. Atwood, J., Barbour, L., Hardie, M., Raston, C. Metal sulfonatocalix[4,5]arene complexes: bi-layers, capsules, spheres, tubular arrays and beyond. *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, 222(1), 3-32.
31. Palacios, M., McLellan, R., Beavers, C., Teat, S., Weihe, H., Piligkos, S., Dalgarno, S., Brechin, E. Facile Interchange of 3d and 4f Ions in Single-Molecule Magnets: Stepwise Assembly of [Mn<sub>4</sub>], [Mn<sub>3</sub>Ln] and [Mn<sub>2</sub>Ln<sub>2</sub>] Cages within Calix[4]arene Scaffolds. *Chem. - A Eur. J.*, **2015**, 21(31), 11212-11218.
32. Safiullin, G., Nikiforov, V., Davydov, N., Mustafina, A., Soloveva, S., Lobkov, V., Salikhov, K., Konovalov, A. Detailed mechanism of the ligand-to-metal energy transfer of silica-coated Tb(III) complex with p-sulfonatothiacalix[4]arene. *J. Lumin.*, **2015**, 157,158-162.
33. Guillon, J., Leger, J., Dapremont, C., Apollonia Denis, L., Sonnet, P., Massip, S., Jarry, C. First Synthesis of 1,3-Alternate 25,27-Dialkyloxy-5,17-diarylcalix [4]arenes-crown-6 as New Cesium Selective Extractants by Suzuki Cross-coupling Reaction. *Supramolecular Chem.*, **2004**,16(5), 319-329.
34. Thuéry, P., Asfari, Z., Vicens, J., Lamare, V., Dozol, J. Synthesis and crystal structure of sodium and caesium ion complexes of unsubstituted calix[4]arene. *Polyhedron*, **2002**, 21(24), 2497-2503.
35. Cuc, D., Bouguet-Bonnet, S., Morel-Desrosiers, N., Morel, J., Mutzenhardt, P., Canet, D. Behavior of Cesium and Thallium Cations inside a Calixarene Cavity As Probed by Nuclear Spin Relaxation. Evidence of Cation- $\pi$  Interactions in Water. *J. Phys. Chem. B*, **2009**, 113(31),10800-10807.
36. Harmon, B., Ensor, D., Delmau, L., Moyer, B. Extraction of Cesium by a Calix[4]arene-Crown-6 Ether Bearing a Pendant Amine Group. *Solvent Extraction and Ion Exchange*, **2007**, 25(3), 373-388.
37. Zolotov, S., Vladimirova, E., Dunaeva, A., Shipulo, E., Petrukhin, O., Vatsuro, I., Kovalev, V. Determination of the ammonium ion by voltammetry at the liquid-

- liquid interface using calixarenes as neutral carriers. *Russ. J. Electrochem.*, **2014**, 50(10), 940-946.
38. Leverd, P., Rinaldo, D., Nierlich, M. Reactions of tBu-Calix[6]arene with Lanthanide Triflates: Synthesis and Crystal Structure Determination of Novel Bimetallic Calixarene Complexes of La, Sm and Yb. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2001**, 8, 2021-2025.
39. Śliwa, W. Calixarene Complexes with Transition Metal Ions. *J. Incl. Phen. Macro. Chem.*, **2005**, 52(1-2), 13-37.
40. Peter, N., Joseph, K., Caroline Jane, E., William, H., Harris, J. Calixarenes and calixarene-based sensors. WO0196292 (A1). **2001**.
41. Koshets, I., Kazantseva, Z., Shirshov, Y., Cherenok, S., Kalchenko, V. Calixarene films as sensitive coatings for QCM-based gas sensors. *Sensors and Actuators B: Chemical*, **2005**, 106(1), 177-181.
42. Zhang, H., Faye, D., Zhang, H., Lefevre, J., Delaire, J., Leray, I. Selective detection of heavy metal ions by calixarene-based fluorescent molecular sensors. *Adv. Environ., Chem., and Biol. Sens. Tech. IX*. **2012**.
43. Kurzątkowska, K., Sayin, S., Yilmaz, M., Radecka, H., Radecki, J. Calix[4]arene derivatives as dopamine hosts in electrochemical sensors. *Sensors and Actuators B: Chemical*, **2015**, 218, 111-121.
44. Srivastava, P., Srivastava, R. Catalytic investigations of calix[4]arene scaffold based phase transfer catalyst. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48(26), 4489-4493.
45. Sayin, S., Yilmaz, M. Synthesis and investigation of catalytic affinities of water-soluble amphiphilic calix[n]arene surfactants in the coupling reaction of some heteroaromatic compounds. *Tetrahedron*, **2016**, 72(41), 6528-6535.
46. Guo, Y., Solovyov, A., Grosso-Giordano, N., Hwang, S., Katz, A. Stabilizing Single Sites on Solid Supports: Robust Grafted Ti(IV)-Calixarene Olefin Epoxidation Catalysts via Surface Polymerization and Cross-Linking. *ACS Catalysis*, **2016**, 6(11), 7760-7768.

47. Homden, D., Redshaw, C. The Use of Calixarenes in Metal-Based Catalysis. *Chem. Rev.*, **2008**, 108(12), 5086-5130.
48. Bozkurt, S., Durmaz, M., Yilmaz, M., Sirit, A. Calixarene-based chiral phase-transfer catalysts derived from cinchona alkaloids for enantioselective synthesis of  $\alpha$ -amino acids. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19(5), 618-623.
49. Huang, L., Jin, C., Su, W. Synthesis of a calixarene-based chiral phase-transfer catalyst derived from cinchonine and its application in asymmetric alkylation. *J. Chem. Res.*, **2012**, 36(9), 532-535.
50. Zhu, W., Gou, P., Shen, Z. Applications of Calixarenes in Polymer Synthesis. *Macromolecular Symposia*, **2008**, 261(1), 74-84.
51. Webb, H., Hardie, M., Raston, C. Scandium(III) Coordination Polymers Containing Capsules Based on Two p-Sulfonatocalix[4]arenes. *Chem.-A Eur. J.*, **2001**, 7(16), 3616-3618.
52. Guo, D., Liu, Y. Calixarene-based supramolecular polymerization in solution. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41(18), 5907-5945.
53. Konovalov, A., Antipin, I. Supramolecular systems based on calixarenes. *Mendeleev Commun.*, **2008**, 18(5), 229-237.
54. Casnati, A., Cavallo, G., Metrangolo, P., Resnati, G., Ugozzoli, F., Ungaro, R. The Role of Building-Block Metrics in the Halogen-Bonding-Driven Self-Assembly of Calixarenes, Inorganic Salts and Diiodoperfluoroalkanes. *Chem. - A Eur. J.*, **2009**, 15(32), 7903-7912.
55. Athar, M., Lone, M., Jha, P. Theoretical assessment of calix[n]arene as drug carriers for second generation tyrosine kinase inhibitors. *J. Mol. Liq.*, **2017**, 247, 448-455.
56. Galindo-Murillo, R., Olmedo-Romero, A., Cruz-Flores, E., Petrar, P., Kunsagi-Mate, S., Barroso-Flores, J. Calix[n]arene-based drug carriers: A DFT study of their electronic interactions with a chemotherapeutic agent used against leukemia. *Comp. Theo. Chem.*, **2014**, 1035, 84-91.

57. Weeden, C., Hartlieb, K., Lim, L. Preparation and physicochemical characterization of a novel paclitaxel-loaded amphiphilic aminocalixarene nanoparticle platform for anticancer chemotherapy. *J. Pharm. and Pharmacol.*, **2012**, 64(10), 1403-1411.
58. Ariga, K., T. Kunitake, *Supramolecular Chemistry: Fundamentals and Applications*. Advanced Textbook, Springer. **2006**, 208.
59. Steed, J., Turner, D., Wallace, K. *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry*. Chichester, England: John Wiley. **2007**, 1-4, 48-50
60. Schneider, H. J., Yatsimirsky, A. K. *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*. John Wiley and Sons. England. **2000**, 35-46, 69-117, 137-156.
61. Whitten, K., Davis, R., Peck, M. *Química general*. México: Cengage Learning. **2008**, 252-257.
62. Garriz Ruiz, A., Gasque Silva, L., Martínez Vázquez, A. *Química universitaria*. México: Pearson Educación. **2005**, 510.
63. Bergethon, P. *The Physical Basis of Biochemistry*. New York, NY: Springer New York. **2010**, 245-246.
64. Huheey J, E., Keiter E. A., Keiter R. L., *Inorganic Chemistry Principles of Structure and Reactivity*, 4th ed. **1993**, 315
65. Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. *Angew. Chem. Int., Ed.*, **2002**, 41(1), 48-76.
66. Hunter, C., Sanders, J. The nature of  $\pi$ - $\pi$  interactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990** 112(14), 5525-5534.
67. Reichwein, A., Verboom, W., Harkema, S., Spek, A., Reinhoudt, D. Calix salophen crown ethers as receptors for neutral molecules. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1.*, **1994**, 2, (6), p.1167.

68. Murphy, P., Dalgarno, S., Paterson, M. Transition Metal Complexes of Calix[4]arene: Theoretical Investigations into Small Guest Binding within the Host Cavity. *J. Phys. Chem. A*, **2016**, 120(5), 824-839.
69. Sadamatsu, H., Morisada, S., Kawakita, H., Ohto, K. Allosteric Coextraction of Sodium and Metal Ions with Calix[4]Arene Derivatives 3. Effect of Propyl Groups on Size-Discrimination for the Second Coextracted Ion. *Solvent Extraction and Ion Exchange*, **2015**, 33(3), 264-277.
70. Shirakawa, S., Kimura, T., Murata, S., Shimizu, S. Synthesis and Resolution of a Multifunctional Inherently Chiral Calix[4]arene with an ABCD Substitution Pattern at the Wide Rim: The Effect of a Multifunctional Structure in the Organocatalyst on Enantioselectivity in Asymmetric Reactions. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74(3), 1288-1296.
71. Yan, F., Wang, M., Cao, D., Guo, S., Chen, L. Preparation of thermosensitive, calix[4]arene incorporated P(NIPAM-co-HBCalix) hydrogel as a reusable adsorbent of nickel(II) ions. *J. of Polymer. Sci. Part A: Polymer Chem.*, **2013**, 51(11), 2401-2408.
72. Danil de Namor, A., Al Nuaim, M., Villanueva Salas, J., Bryant, S., Howlin, B. A calix[4]arene derivative and its selective interaction with drugs (clofibric acid, diclofenac and aspirin). *Eur. J. Pharma. Sci.*, **2017**, 100, 1-8.
73. Bayraktar, U., Bashir, Q., Qazilbash, M., Champlin, R., Ciurea, S. Fifty Years of Melphalan Use in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood and Marrow Trans.*, **2013**, 19(3), 344-356.
74. Torsten N. Melphalan (L-Phenylalanine Nitrogen Mustard) Treatment in Myelomatosis: Report of 46 cases. *Acta Radiologica: Therapy, Physics, Biology*, **1966**, 4(1), 33-40.
75. Singh R., Kumar S., Prasad D., Bhardwaj T. Therapeutic journey of nitrogen mustard as alkylating anticancer agents: Historic to future perspectives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 151, 401-433.



76. Adams, S., Bresloff, P. y Mason, C. Pharmacological differences between the optical isomers of ibuprofen: evidence for metabolic inversion of the (-)-isomer. *J. Pharm. Pharmacol.*, **1976**, 28(3), 256-257.

77. Yong W., Xiao-ping S., Chun-ying D., Yong-jiang L., y Zheng X. Double-1,2-amide-bridged Calix[4]arenes by Aminolysis of Calix[4]arene Esters. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 5749-5752