



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

**SINTESIS DE DERIVADOS AMINOÁCIDOS DE NAFTOQUINONA Y
SU ACOPLAMIENTO A NANOTUBOS DE CARBONO
FUNCIONALIZADOS**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRIA EN
CIENCIAS QUÍMICAS**

PRESENTA

ZAPATA ISIDRO DIEGO

DIRECTOR

DRA. ELISA LEYVA RAMOS

CO-DIRECTOR

DRA. MILDRED QUINTANA RUIZ

COMITÉ TUTELAR EXTENDIDO

DRA. SILVIA ELENA LOREDO CARRILLO

SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P. NOVIEMBRE, 2022



CREDITOS INSTITUCIONALES

Esta tesis de Maestría en Ciencias Químicas fue elaborada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica bajo la dirección de la Dra. Elisa Leyva Ramos perteneciente a la Facultad de Ciencias Químicas. En el Laboratorio Nanoestructurados Funcionales a cargo de la Dra. Mildred Quintana Ruiz perteneciente al Centro de Investigación de Ciencias de la Salud y Biomedicina (CICSaB) ambos de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. En el Laboratorio de Polímeros del Departamento de Química de la Universidad de Guanajuato bajo la dirección del Dr. Antonio Martínez-Richa.

El programa de Maestría en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACyT, registro 519, en el nivel consolidado.

Durante el desarrollo del proyecto de investigación el autor recibió la beca académica del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) número de CVU 1006859.

Este trabajo se realizó con el financiamiento de CONACyT proyecto A1-S-8817.

También se obtuvo financiamiento gracias a CONACyT convenio 155678 y L'oréal-UNESCO-Academia Mexicana de Ciencias (convocatoria 2022).

Con base en el documento operativo de los Posgrados de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP, se declara que Diego Zapata Isidro, estudiante de la Maestría en Ciencias Químicas, Elisa Leyva Ramos, Mildred Quintana Ruiz y Silvia Elena Loredo Carrillo, directores de la tesis, son los autores del trabajo reportado y que asumen la responsabilidad de su contenido. La divulgación de cualquier

sección del documento queda supeditada a la aceptación de esta acción por parte de los directores de tesis. Esta divulgación se hará con fines académicos y en todos los casos se deberán dar los créditos correspondientes al CONACyT y a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Se firma el presente documento de común acuerdo en la ciudad de San Luis Potosí, S.L.P. el 4 de noviembre de 2022.

IQ. Diego Zapata Isidro _____

Dra. Elisa Leyva Ramos _____

Dra. Mildred Quintana Ruiz _____

Dra. Silvia Elena Loredo Carrillo _____



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



**SINTESIS DE DERIVADOS AMINOÁCIDOS DE NAFTOQUINONA Y
SU ACOPLAMIENTO A NANOTUBOS DE CARBONO**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

ZAPATA ISIDRO DIEGO

DIRECTORA

DRA. ELISA LEYVA RAMOS

CO-DIRECTORA

DRA. MILDRED QUINTANA RUIZ

SINODALES

DRA. ELISA LEYVA RAMOS

DRA. MILDRED QUINTANA RUIZ

DRA. SILVIA ELENA LOREDO CARRILLO

27 de octubre de 2022

Comité académico del Posgrado en Ciencias Químicas

Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP.

P r e s e n t e.

Por medio de la presente comunicamos que la tesis llevada a cabo por el alumno de maestría IQ. Diego Zapata Isidro, titulada **Síntesis de derivados aminoácidos de naftoquinona y su acoplamiento a nanotubos de carbono funcionalizados**, ha sido concluida y aprobada por el Comité Académico del Posgrado en Ciencias Químicas para dar inicio a los trámites correspondientes para su titulación. El examen de grado tendrá lugar el próximo 4 de noviembre del presente año, a las 10 horas en la Sala Audiovisual Edificio (K) de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP.

Atentamente

Dra. Elisa Leyva Ramos

Directora de Tesis

Dra. Mildred Quintana Ruiz

Co-Directora de Tesis

Dra. Silvia Elena Loredó Carillo

Comité Tutorial Extendido



Síntesis de derivados aminoácido de naftoquinona y su acoplamiento a nanotubos de carbono funcionalizados por Diego Zapata Isidro se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

AGRADECIMIENTOS

Gracias a los dioses del amor, de la naturaleza y del conocimiento. Sin sus principios no podría haber llegado a donde estoy ahora. Gracias a los que cimentaron y edificaron las bases del conocimiento de la naturaleza, ayudándonos a entender de donde venimos.

Gracias a toda mi familia por estar para mí. Gracias a mi madre y a mi padre Joaquina y Diego por darme la vida, por amarme y darme las herramientas para salir adelante en la vida. Gracias a mis hermanos y mi sobrino: Kathia, Ángel, Belen, Monserrat, Betsabé, Aranza y Axel, porque sin ellos la vida sería muy triste. Gracias a mis abuelas y abuelos Manuela, Carlota, Pedro y Diego por su cariño y enseñanzas. Gracias a mis tías, tíos, primos y primas por sus ánimos, alegría y detalles hacia mí.

Gracias a mis asesoras, la Dra. Elisa Leyva por darme la oportunidad de trabajar en su grupo de investigación, por los conocimientos y aptitudes enseñados. A la Dra. Mildred Quintana por abrirme la puerta al posgrado, por su amistad y sus consejos. A la Dra. Silvia por los consejos durante la etapa experimental del proyecto.

Gracias a Diana Luz, por su apoyo incondicional a lo largo de esta experiencia. Las noches más oscuras y heladas no son amenaza para los rayos del sol. Gracias por estar ahí en los momentos alegres y las dificultades de la existencia. Gracias por enseñarme los resultados de la disciplina, la resiliencia y el trabajo duro.

Gracias a mis viejos amigos Aminadat, Guadalupe, Jazmin, Miguel y Virgilio, sus ánimos sinceros son combustible para superarme. Gracias a mis nuevos amigos, Brenda, Christian, Johana, Karina, Oswaldo, Patricia, Saul y Victoria nunca olvidaré los momentos de alegría y diversión que pasamos juntos.

Gracias también a Odette Garcín y su familia por su confianza, amistad y por enseñarme el habito del deporte. Gracias a Kala y a Paolo Fernandez por hacerme parte de su familia, sus enseñanzas y apoyarme a lo largo de mi estancia en esta ciudad.

Finalmente, gracias sinceras a todas las personas que fueron amables conmigo a largo de mi maestría dentro y fuera de la universidad, no olvidaré las atenciones que tuvieron hacia mi.

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a todas las personas que sueñan y que buscan hacer del mundo un lugar mejor para vivir.

Está dedicada también a las personas desamparadas y que aun no encuentran motivos para sonreír en la vida. Deseo que conozcan lo maravilloso de la vida en la contemplación de las maravillas y los milagros de los procesos naturales que ocurren día a día, segundo a segundo en la naturaleza desde lo microscópico a lo macroscópico.

RESUMEN

Por sus propiedades físicoquímicas únicas los nanotubos de carbono (CNT) se han aplicado en diversas áreas de la ciencia. En la química medicinal se han empleado como sistemas de acarreo de fármacos (DDS), los cuales mejoran el perfil farmacocinético de compuestos terapéuticos.

Primero, se llevó a cabo la síntesis de derivados 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona y 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona por calentamiento convencional y utilizando fuentes alternas de energía como el ultrasonido y las microondas. Estos derivados fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas como espectroscopia de UV-Vis, IR y de RMN.

Posteriormente, se realizó la funcionalización de nanotubos de carbono de múltiples capas (MWCNT) mediante sales de aril diazonio para el acoplamiento de los derivados de naftoquinona. La funcionalización y el acoplamiento fueron seguidos mediante espectroscopía UV-Vis y análisis termogravimétrico (TGA). Aspectos como el grado de funcionalización y la carga de los derivados de naftoquinona a los nanotubos son discutidos.

Palabras clave: DDS, naftoquinonas, MWCNT, microondas, ultrasonido, aminoácidos, ácidos aminibenzoicos.

ABSTRACT

Carbon nanotubes (CNTs) have been widely applied in many areas of science, this due their unique physicochemical properties. In medicinal chemistry, among other applications, CNTs are employed as drug delivery systems (DDS) which improve the pharmacokinetic profile of therapeutic molecules.

Firstly the synthesis of derivatives 3-chloro-2-aminoacid-1,4-naphthoquinones and 3-chloro-2-carboxyphenylamino-1,4-naphthoquinone was carried out by thermal heating and alternative sources of energy like ultrasound or microwave radiation. These derivatives were characterized by spectroscopic methods like UV-Vis, IR or NMR.

Next, a functionalization of multi-walled carbon nanotubes (MWCNT) by aryl diazonium salts was performed for further coupling of naphthoquinone derivatives. Functionalization and coupling were monitored by UV-Vis spectroscopy and thermogravimetric analysis (TGA). Topics, like the degree of functionalization and the load of naphthoquinone derivatives was discussed.

Keywords: DDS, naphthoquinones, MWCNT, microwaves, ultrasound, aminoacids, aminobenzoic acids.

Índice

CREDITOS INSTITUCIONALES	i
AGRADECIMIENTOS	vi
DEDICATORIA	viii
RESUMEN	ix
ABSTRACT	x
Índice	xi
Índice de Figuras	xiv
Indice de esquemas	xvi
Indice de Tablas	xvii
1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
2.1. Naftoquinonas	3
2.1.1. Propiedades fisicoquímicas de las naftoquinonas	5
2.1.2. Naftoquinonas como agentes anticancerígenos y antitumorales	7
2.1.3. Derivados N-naftoquinonil aminoácidos y ácidos N-naftoquinonil aminobenzoicos	9
2.2. Nanotubos de carbono	12
2.2.1. Estructura y morfología	12
2.2.2. Propiedades físicas	14
2.2.3. Interacciones no covalentes y funcionalización química	15
2.2.4. Nanotubos de carbono en sistemas biológicos y sistemas de acarreo de fármacos (DDS)	18
3. Justificación	25
4. Hipótesis	25
5. Objetivos	26
5.1. Objetivo general	26
5.2. Objetivos específicos	26
6. Materiales y métodos	26
6.1. Reactivos y solventes	26
6.2. Métodos de síntesis	27
6.2.1. Síntesis asistida por ultrasonido	27
6.2.2. Síntesis asistida por microondas	28
6.3. Técnicas y métodos de caracterización de derivados de naftoquinona	30

6.3.1. Técnicas cromatográficas.....	30
6.3.2. Espectroscopia de ultravioleta-visible (UV-Vis).....	30
6.3.3. Espectroscopia de infrarrojo (IR).....	31
6.3.4. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN).....	31
6.4. Síntesis de derivados de naftoquinona.....	32
6.4.1. Síntesis de derivados 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona.....	32
6.4.1.1. Reacción por calentamiento convencional.....	32
6.4.1.2. Reacción asistida por ultrasonido.....	32
6.4.1.3. Reacción asistida por microondas.....	33
6.4.2. Síntesis de derivados 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona.....	33
6.4.2.1. Reacción por calentamiento convencional.....	34
6.4.2.2. Reacción asistida por ultrasonido.....	34
6.4.2.3. Reacción asistida por microondas.....	34
6.5. Funcionalización y acoplamiento de derivados 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona.....	35
6.6. Técnicas de caracterización de complejos 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona@f-MWCNT.....	36
6.6.1. Kit para test Kaiser.....	36
6.6.2. Análisis termogravimétrico (TGA).....	37
7. Resultados y discusión.....	37
7.1. Naftoquinonas.....	37
7.1.1. Síntesis de 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona y 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona.....	37
7.1.2. Caracterización de derivados de naftoquinona.....	47
7.2. Funcionalización de MWCNT.....	55
7.2.1. Caracterización de f-MWCNT.....	56
7.3. Acoplamiento de 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona@f-MWCNT.....	57
8. Conclusiones.....	61
9. Caracterización Espectroscópica.....	62
10. Referencias.....	72
11. Glosario.....	90
12. Anexo 1. Simulaciones de CNTs.....	92
13. Anexo 2. Espectros de UV-Vis.....	93

14. Anexo 3. Espectros de IR	98
15. Anexo 4. Espectros de RMN ¹H	103
16. Anexo 5. Espectros de RMN ¹³C	108
CURRICULUM VITAE	112

Índice de Figuras

Figura 2.1. a) Clasificación de las quinonas. b) isómeros de la naftoquinona	4
Figura 2.2. Ejemplos de fármacos con el núcleo quinona	5
Figura 2.3. a) Puentes de hidrógeno intramoleculares, b) intermoleculares y c) trifurcado	6
Figura 2.4. Estructuras de resonancia de la 1,4-naftoquinona	6
Figura 2.5. Estructuras de: a) shikonina, b) lapachol y c) β -lapachona	7
Figura 2.6. Esquema del ángulo de enrollamiento de un CNT quiral (10,7), además se muestran los patrones de los CNT zigzag y armchair.....	14
Figura 7.1. Gráfico de barras de rendimientos mediante distintas metodologías de los derivados 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona.....	40
Figura 7.2. Diagrama de distribución de especies del aminoácido glicina (2a)	42
Figura 7.3. Diagrama de distribución de especies del aminoácido histidina (2e) .	43
Figura 7.4. Diagrama de distribución de especies del aminoácido tirosina (2g)...	43
Figura 7.5. Interacciones intermoléculares del aminoácido tirosina (2g)	44
Figura 7.6. Interacciones intramoléculares del aminoácido histidina (2e)	45
Figura 7.7. Gráfico de barras de rendimientos mediante distintas metodologías de los derivados naftoquinona-ácido aminobenzoico.....	46
Figura 7.8. Diagrama de distribución de especies del ácido m-aminobenzoico (2i)	47
Figura 7.9. Espectros UV-Vis en metanol de algunos derivados 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona	48
Figura 7.10. Espectros UV-Vis en metanol de los derivados 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona.	50
Figura 7.11. Estructuras de resonancia de los derivados 3h-j.....	50
Figura 7.12. Espectros de IR de los compuestos 1 (color azul), 2f (color morado) y 3f (color rojo).	52
Figura 7.13. Espectros de IR de los compuestos 1 (color azul), 2i (color morado) y 3i (color rojo)	53
Figura 7.14. Estructura general de los derivados 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona.....	54

Figura 7.15. Espectro de RMN 1H del compuesto 3-cloro-2-(4-carboxi)fenilamino-1,-4-naftoquinona.	55
Figura 7.16. Termogramas de los p-MWCNT, ox-MWCNT y f-MWCNT	57
Figura 7.17. Espectros de UV-Vis de la prueba Kaiser para los f-MWCNT y 3h-j@f-MWCNT	59
Figura 7.18. Termogramas de los complejos f-MWCNT y 3h-j@f-MWCNT	60

Índice de esquemas

Esquema 2.1. Esquema general de la reducción por 1 o 2 electrones de las naftoquinonas.....	7
Esquema 6. 1 Síntesis de derivados con aminoácidos. Cadenas laterales de los aminoácidos: 2a) R=H (glicina); 2b) R=CH ₃ (alanina); 2c) R=CH ₂ CONH ₂ (asparagina); 2d) R=C ₂ H ₄ SCH ₃ (metionina); 2e) R=CH ₂ C ₃ N ₂ H ₃ (histidina); 2f) R=CH ₂ -C ₆ H ₅ (fenilalanina); 2g) R=CH ₂ -C ₆ H ₄ OH (tirosina).	32
Esquema 6.2. Síntesis de derivados con ácidos aminobenzoicos. 2h) <i>para</i> -COOH; 2i) <i>meta</i> -COOH; 2j) <i>orto</i> -COOH.	33
Esquema 7.1. Mecanismo general SN ₂ para la obtención de derivados 2-amino,3-cloro-1,4-naftoquinona.	38
Esquema 7.2. Mecanismo de reacción para la funcionalización de MWCNT mediante sales de aril diazonio.	55
Esquema 7.3. Reacción de acoplamiento entre el derivado de naftoquinona 3h y f-MWCNT.....	58

Indice de Tablas

Tabla 6. 1. Reactivos y solventes empleados	26
Tabla 7.1. Rendimientos de los derivados 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona y 3-cloro-2-carboxifenilamino1,4-naftoquinona.....	38
Tabla 7.2. Constantes de disociación ácida de los aminoácidos 2a-g.	42
Tabla 7.3. Valores en nanómetros de las principales absorciones de UV-Vis de los derivados 3a-j en metanol.	51
Tabla 7.4. Porcentajes de pérdida de masa a 150 y 800 °C y cantidad de grupos naftoquinona de los complejos 3h-j@f-MWCNT.....	60

1. Introducción

¿Cómo funciona el mundo?, una pregunta que todo ser humano se ha hecho alguna vez en la vida, ya sea desde el punto de vista natural, social o cultural. El querer saber el porqué de las cosas da paso al conocimiento, y a su vez, estos conocimientos pueden librarnos de algunas dificultades de la vida. Existen diversos tipos de conocimiento que pueden ser clasificados de muchas maneras, pero solo me enfocaré en el conocimiento científico. La RAE define la palabra ciencia como un *“conjunto de conocimientos obtenidos mediante la observación y el razonamiento, sistemáticamente estructurados y de los que se deducen principios y leyes generales con capacidad predictiva y comprobables experimentalmente”*. La rigurosidad del método y la posibilidad de poder reproducir experimentalmente un hecho científico es lo que ha convertido a la ciencia en el tipo de conocimiento que más ha aportado al desarrollo de las sociedades. Desde un punto de vista clásico el conocimiento que genera la ciencia es un fin en sí mismo y hay quienes ven placer en el saber o en compartir el saber. Pero es evidente que solo saber de dinámica, materiales o matemáticas no dieron paso a la creación de los aviones y otras máquinas voladoras.

Actualmente y debido a los problemas mundiales, los gobiernos y uniones de países a través de organismos científicos han decidido darle prioridad a la ciencia aplicada ante la ciencia básica. No solo eso, ahora la investigación está relacionada con el desarrollo tecnológico y la innovación. Algunos científicos están en desacuerdo con esta postura, aludiendo a la pérdida de la libertad de elegir el objeto de investigación, que es la esencia de la ciencia y orillándolos a generar ciencia de acuerdo a programas basados en problemáticas nacionales o regionales. Grandes personajes de la historia de la ciencia pensaban y piensan que el conocimiento científico es el principal motor del desarrollo y aunque algunos ocultaban sus hallazgos con esmero, otros trataban de hacer accesible la ciencia al público en general.

Tomando nuevamente las problemáticas actuales como referencia, la ciencia moderna nos direcciona a tratarlas con un enfoque multidisciplinario, muchas veces conjugando ciencias naturales y ciencias sociales. Haciendo conciencia de esto, no es de extrañarse que en las últimas décadas se hayan “creado” nuevas disciplinas científicas, como la biología molecular, o la nanotecnología; ciencias que se complementan por conocimientos de dos o más áreas diferentes pero que a su vez generan conocimiento totalmente nuevo. Es por eso en la época actual un científico con competencias de distintas disciplinas podría ser mejor valorado en una organización que uno con competencias genéricas pues se buscan formar grupos de investigación multidisciplinarios.

Así pues, este proyecto fue formado explorando las áreas de la química orgánica y la nanotecnología. La sinergia de estas disciplinas puede imaginarse como la doble hélice del DNA cada una potenciando a la otra para llegar *más allá* y obtener nuevos conocimientos que pueden ser aplicados para solucionar grandes problemas.

La química orgánica es la herramienta fundamental para el estudio de los productos naturales. Los metabolitos primarios son los compuestos químicos que permiten a los seres vivos llevar a cabo las funciones que permiten su supervivencia y desarrollo, es decir su metabolismo. Estos son las biomoléculas conocidas como carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Los metabolitos secundarios se derivan de los primeros y su función es más específica de acuerdo a la especie de ser vivo que los produzca, se puede considerar que son productos para la adaptación de un organismo a su ecosistema¹. Los metabolitos secundarios, comúnmente llamados productos naturales se pueden producir por tres intermediarios biosintéticos principales: el acetyl-CoA, el ácido shikimico y el ácido mevalónico². La importancia de los productos naturales es crucial en el mundo moderno, pues de ellos se obtienen diversos compuestos de uso común, por ejemplo, los perfumes, pesticidas, pigmentos, saborizantes, pero sobre todo su importancia se deriva en que muchos metabolitos secundarios son usados con fines terapéuticos, es decir, tienen propiedades biológicas que ayudan a contrarrestar diversas patologías en el ser humano, como lo es el cáncer.

La nanotecnología se define como la creación de materiales funcionales, dispositivos y sistemas a través del control de la materia en la escala nanométrica (1-100 nm), y la explotación de nuevos fenómenos y propiedades a esa escala. Ciertamente, la escala nanométrica ya existía antes de que el hombre la definiera e incluso algunas sociedades de la antigüedad ya aprovechaban los beneficios de la nanoescala presuntamente sin ser consciente de ello. El desarrollo de la microscopía de alta resolución fue de vital importancia para el establecimiento de esta ciencia, mostrándonos morfologías ocultas a la resolución del ojo humano o del microscopio óptico. Debido a las propiedades y características de los nanomateriales rápidamente fueron introducidos en diversas áreas del conocimiento, teniendo aplicación en electrónica, óptica, energías renovables, remoción de contaminante, sensores y medicina. En esta última área, los nanomateriales se emplean para diagnóstico, terapia, materiales protésicos e ingeniería de tejidos³.

2. Antecedentes

2.1. Naftoquinonas

Las quinonas son moléculas de origen natural. Su estructura química está relacionada con el benceno y sus correspondientes policiclos de dos y tres miembros, pero con la peculiaridad de poseer dos grupos carbonilo en uno de los anillos bencénicos. Se clasifican en benzoquinonas, naftoquinonas y antraquinonas de acuerdo al número de anillos. Estos grupos carbonilos se encuentran principalmente en las posiciones "1,4", aunque existen en la naturaleza quinonas con grupos carbonilo en la posición "1,2", como se muestra en la **Figura 2.1**. Este trabajo se centrará en estudiar derivados de la 1,4-naftoquinona. Estos compuestos están presentes en un gran número de seres vivos, como hongos⁴, bacterias⁵ y algunos animales como erizos de mar⁶ o escarabajos⁷; aunque las plantas superiores son los organismos que poseen una mayor diversidad de estas moléculas. Sus funciones como metabolitos varían entre cada reino; por ejemplo, algunos hongos filamentosos sintetizan derivados quinónicos que dan color a sus cuerpos y se piensa que les brindan protección contra la luz ultravioleta, la desecación y los insectos⁸. También, los arácnidos del orden de los opiliones

secretan ciertas naftoquinonas como mecanismo de defensa contra depredadores⁹. Como se mencionó antes, las plantas dan un uso más amplio a estos metabolitos, sintetizándolos por diversas rutas: las rutas del benzoato de *o*-succinil (OSB), la del ácido 4-hidroxibenzóico (4-HBA)/geranil difosfato(GPP) y la del homogentisato (HGA)/ ácido mevalónico son rutas derivadas del ciclo de ácido shikímico, donde este ácido brinda uno de los dos anillos del núcleo naftoquinónico, por otra parte, en la ruta del acetato-polimalonato ocurren condensaciones sucesivas hasta llegar a la formación de distintas naftoquinonas¹⁰. Thompson y otros científicos se encargaron de recopilar diversas naftoquinonas de origen natural en un volumen, donde también se habla de su biogénesis hasta la identificación de este grupo de compuestos mediante técnicas espectroscópicas¹¹.

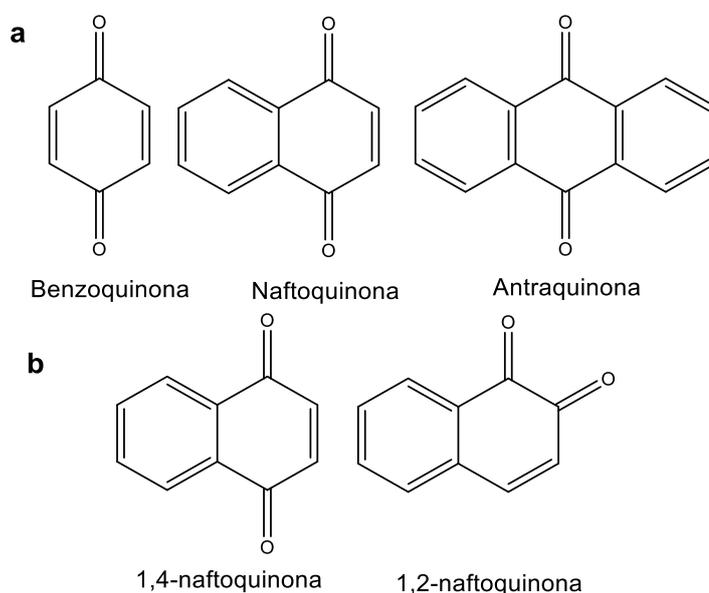


Figura 2.1. a) Clasificación de las quinonas. b) isómeros de la naftoquinona.

Las naftoquinonas han sido utilizadas por la humanidad como pigmentos para la piel (Lawsona) o el cabello (Juglona). Por sus propiedades antibacteriales¹² y antifúngicas^{12,13} se han empleado también como plaguicidas. Desde la antigüedad eran parte de la medicina tradicional China como tratamiento para diversas enfermedades, entre ellas el cáncer¹⁴. Debido a la diversidad de estos metabolitos, especialmente los extraídos de las plantas, es que se estos compuestos se han convertido en estructuras claves en la química medicinal. Actualmente existen diversos fármacos que contienen el fragmento naftoquinona en su núcleo, como el

antineoplásico mitoxantrona y el antitumoral/antibiótico estreptonigrina, ambos plasmados en la **Figura 2.2**.

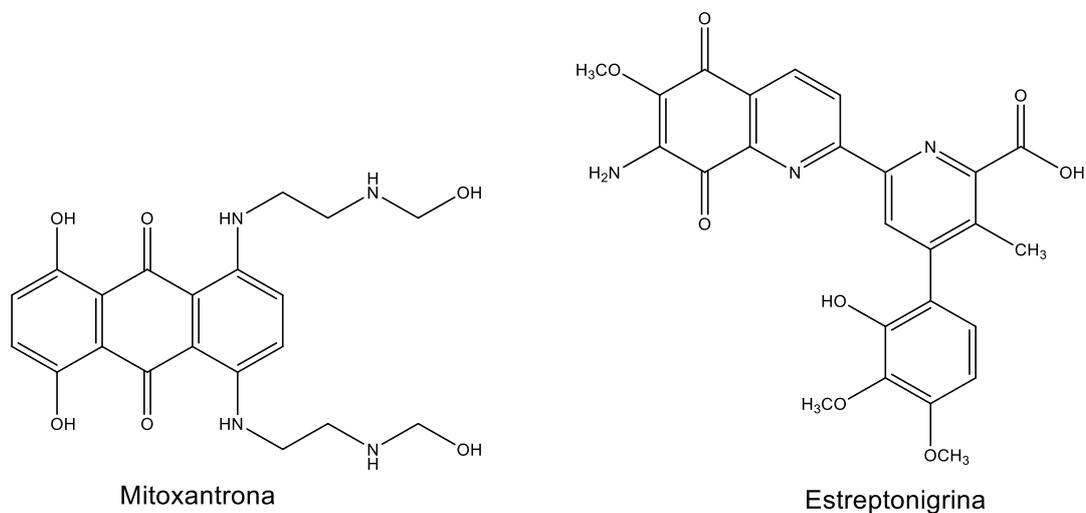


Figura 2.2. Ejemplos de fármacos con el núcleo quinona.

2.1.1. Propiedades fisicoquímicas de las naftoquinonas.

Las naftoquinonas son sólidos de diversos colores (amarillos, anaranjado, rojo o morado) con puntos de fusión superiores a los 100°C. Muchos derivados naturales o sintéticos pueden formar enlaces por puentes de hidrógeno de manera intermolecular o intramolecular; derivados sintéticos del tipo aminofenil pueden incluso formar puentes de hidrógenos trifurcados si el fragmento aminofenil posee sustituyentes electrodonadores¹⁵, como se refleja en la **Figura 2.3**. Estas interacciones son pieza clave para la actividad terapéutica de algunos derivados. Además, las naftoquinonas son insolubles en agua y ligeramente solubles en solventes poco polares apróticos, como el cloroformo o el dioxano. Debido a su estructura dicarbonílica α - β insaturada las naftoquinonas son moléculas electrofílicas y pueden llevar a cabo reacciones de adición nucleofílica del tipo 1,2 o condensaciones de Michael con nucleófilos como aminas y compuestos de azufre (**Figura 2.4**); propiedad, que en sistemas biológicos hace que esta estructura sea muy reactiva frente a biomoléculas, como las proteínas o ácidos nucleicos¹⁶. Además, si contienen grupos -OH también presentarán propiedades ácido-base, e incluso compuestos naturales como la juglona y lawsona han sido propuestos como indicadores ácido-base¹⁷.

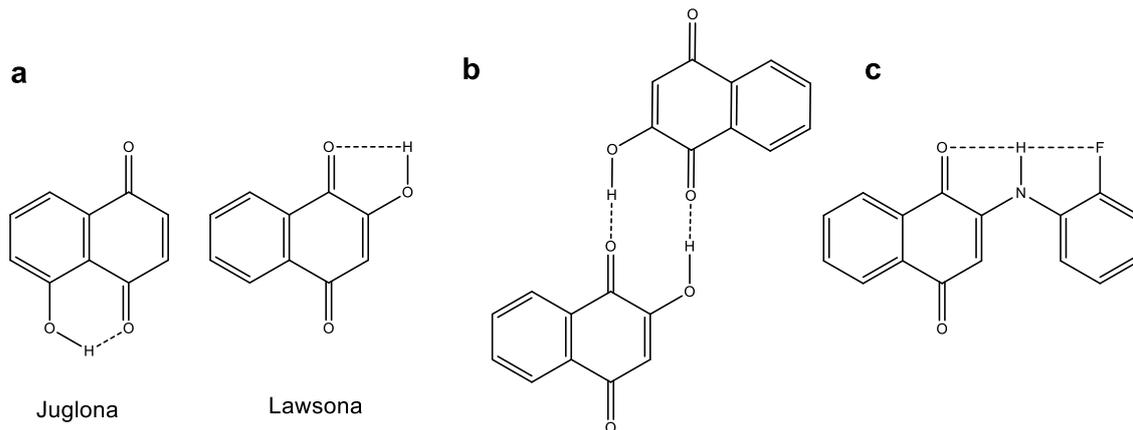


Figura 2.3. a) Puentes de hidrógeno intramoleculares, b) intermoleculares y c) trifurcado.

Los sistemas quinónicos se caracterizan por participar en procesos de óxido-reducción, aceptando uno o dos electrones para formar el radical anión o hidroquinona respectivamente como se muestra en el **Esquema 2.1**. Estos intermediarios generalmente son más reactivos que la especie inicial. Subsecuentemente, estos compuestos pueden ser reoxidados, dando lugar a especies reactiva de oxígeno ROS¹⁸. Este mecanismo ocasiona la actividad biológica de los compuestos quinónicos.

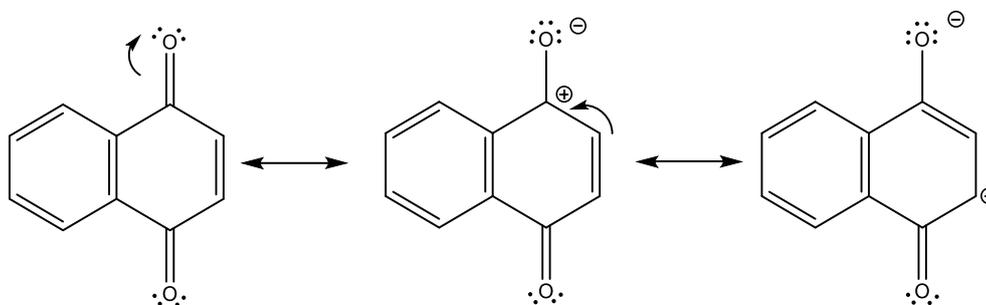
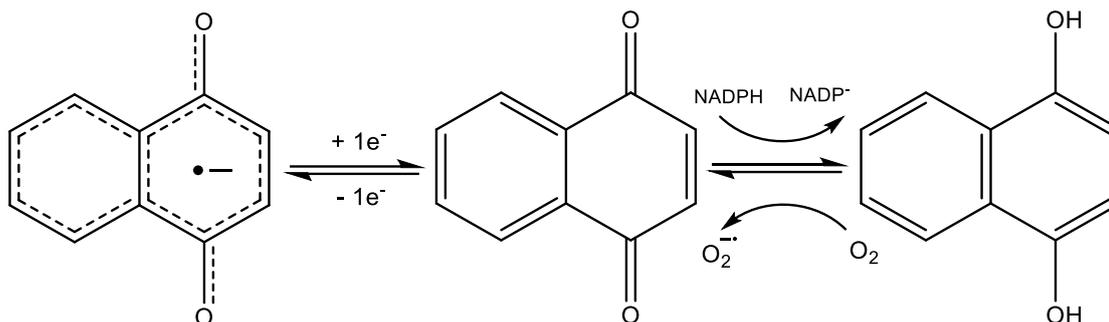


Figura 2.4. Estructuras de resonancia de la 1,4-naftoquinona.

El microambiente biológico en el que se encuentra la naftoquinona dará paso al tipo de reducción que sufrirá la molécula, por ejemplo, la reducción de 1 electrón, se da en ambientes aeróbicos, formando el anión radical semiquinona, este proceso es mediado principalmente por las enzimas citocromo P450 reductasas¹⁹. La reducción de 2 electrones, por el contrario, se manifiesta en ambientes anaerobios, de la cual resulta la especie hidroquinona, esta transformación la realiza principalmente, la enzima NADPH: quinona oxidoreductasa 1 (NAO1)²⁰.



Esquema 2.1. Esquema general de la reducción por 1 o 2 electrones de las naftoquinonas.

2.1.2. Naftoquinonas como agentes anticancerígenos y antitumorales

Las propiedades fisicoquímicas de las naftoquinonas hacen que sea una estructura ideal para la creación de derivados farmacológicos más potentes y específicos. Como se mencionó anteriormente, las naftoquinonas poseen actividad anticancerígena y antitumoral, entre otras. Las principales causas de esta actividad son el estrés oxidativo provocado por ROS, debido a los ciclos de oxidación y reducción en el medio fisiológico y la arilación de biomoléculas¹⁸. Los compuestos con al menos un grupo fenólico o hidroxilo son potentes inhibidores de la topoisomerasa I²¹. Distintas naftoquinonas de origen natural poseen estas propiedades anticancerígenas, ejemplos de ellas son la juglona, lawsona (**Figura 2.3**), shikonina, lapachol y β -lapachona que se pueden observar en la **Figura 2.5**.

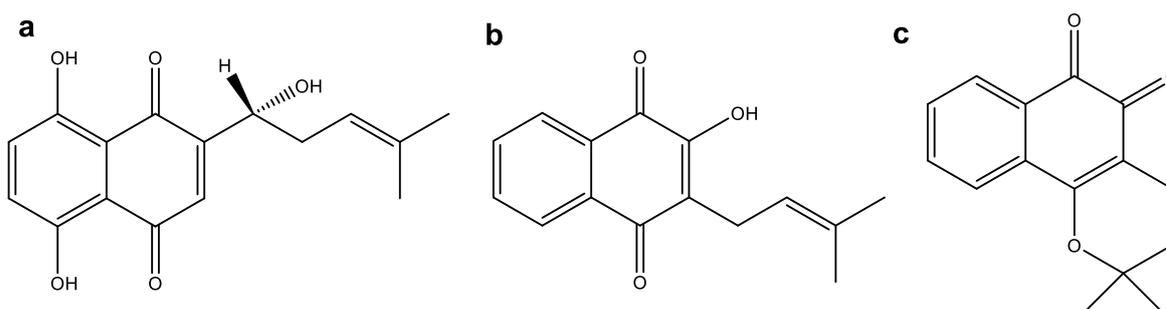


Figura 2.5. Estructuras de: a) shikonina, b) lapachol y c) β -lapachona.

Zhang *et al*²², estudiaron la actividad de la juglona en células cancerígenas de endometrio *Ishikawa*, dentro de sus hallazgos se encontró que el principal mecanismo de acción es la generación de ROS; la juglona puede interrumpir el ciclo celular en la fase S y aunque, las rutas apoptóticas son extrínsecas e intrínsecas, la ruta principal es la mitocondrial. Liang y colaboradores²³ extrajeron juglona y

otros derivados del pericarpio de la especie *Juglans Sigillata*, estos compuestos presentaron toxicidad moderada en las líneas celulares HT-29 y MCF-7. En un estudio empleando derivados sintéticos de juglona en levaduras y las líneas celulares SkBr3, MCF-7 y HEL, Anaissi-Alfonso *et al*²⁴ hallaron que los derivados de juglona con un grupo amino en la posición 2 o 3 interrumpen la función mitocondrial, por otro lado, el mecanismo de los derivados sin el grupo amino puede atribuirse a su potencial electrofílico. Zhang²⁵ y su equipo, sintetizaron derivados de juglona O-sustituidos con triazoles, obteniendo alta inhibición en las líneas celulares de cáncer de pulmón NCI-H322 y A549 con derivados que poseían sustituyentes electroattractores en el núcleo triazólico. Finalmente, Polonik²⁶ y colaboradores sintetizaron derivados glicosilados de juglona para determinar su actividad antitumoral *in vivo* en ratones CBA ante el carcinoma de ascitis de Ehrlich. La actividad antitumoral de estos derivados fue evaluada en términos de tiempo de vida promedio (ALT) y expresado como el incremento relativo de ALT con respecto a un control, resultando hasta en un aumento mayor al 200% en el tiempo de vida promedio frente a un grupo de control sin tratamiento.

De acuerdo con los datos de Anaissi-Alfonso²⁴, el mecanismo de acción de los distintos derivados de lawsona y β -lapachona es la generación de ROS directamente en la mitocondria, ocasionando la apoptosis. Es importante mencionar que los compuestos derivados de la β -lapachona tuvieron alta citotoxicidad (0.6-1.9 μ M IC₅₀) en las líneas celulares estudiadas. De hecho, la β -lapachona genera un atraso en las fases G₁ y/o S del ciclo celular antes de inducir a la necrosis en distintas líneas celulares²⁷. Da Silva y colaboradores²⁸ sintetizaron derivados de β -lapachona portando el fragmento fenil-triazol, estos compuestos poseen una alta actividad inhibitoria en líneas celulares HL-60, MDA-MB435, HCT-8 y SF295 (IC₅₀ 1.01-1.88; 1.20-1.99; 1.24-2.42 y 1.55-3.01 μ M respectivamente). El grupo de Krestchmer²⁹ obtuvo derivados de shikonina de la planta *Onosma Paniculata* que fueron puestos a pruebas en distintas líneas celulares de melanoma, glioblastoma, fibroblastos, leucemia linfoblástica y cáncer de colon; los investigadores también observaron un incremento en la actividad de la de las caspasas 3 y 7, marcadores de la apoptosis celular. Han *et al*³⁰ curiosamente lograron introducir un grupo succinimida en la posición 8 del núcleo de naftoquinona, algunos de estos

derivados tuvieron gran potencia inhibitoria en líneas celulares cancerígenas MCF-7, LNCaP, HepG2, A549, SKOV3; el mecanismo principal de acción es la generación de ROS. De los reportes anteriores, las evidencias coincidían en que la presencia de grupos –OH en la estructura de naftoquinona es importante para la actividad anticancerígena de estos compuestos, y que la presencia de Cl, N, O u S en el sistema quinónico mejora sus propiedades inhibitorias.

2.1.3. Derivados N-naftoquinonil aminoácidos y ácidos N-naftoquinonil aminobenzoicos

Las 2-aminofenil-1,4-naftoquinonas son un grupo de compuestos sintéticos de gran relevancia en las últimas dos décadas, ya sea como pigmentos³¹ o como compuestos con actividad biológica³². Estos derivados sintéticos han ampliado el horizonte de posibilidades en cuanto al tipo de estructuras; algunos fármacos antineoplásicos comerciales como la actinomicina y la estreptonigrina³³ poseen un fragmento 2-amino-1,4-naftoquinona, de donde se derivan el grupo de compuestos 2-aminofenil-1,4-naftoquinona. Son dos las vías por las cuales se sintetizan las 2-aminofenil-naftoquinonas, la primera es por medio de una adición de Michael, es decir, la adición de un nucleófilo a un sitio deficiente de electrones. Las 1,4-naftoquinonas poseen dos sitios reactivos y existe la posibilidad de producir subproductos de adición 1,2 (iminoquinonas) que reducen el rendimiento del producto esperado. Otra alternativa es la implementación de naftoquinonas halogenadas, generalmente con Cl o Br en las posiciones 2 y 3, para lograr una reacción S_N2, donde un átomo del halógeno es reemplazado por el nucleófilo que realiza el ataque, en este caso, una amina aromática.

Los inconvenientes principales de estas síntesis fueron los largos tiempos de reacción y la generación de productos secundarios, que llevaban a obtener bajos rendimientos del compuesto objetivo, por ejemplo, al utilizar anilinas con sustituyentes electroattractores³⁴. Una primera alternativa fue el uso de catalizadores como el Cu(OAc)₂ (acetato de cobre) disuelto en ácido acético.³⁵ Además, los catalizadores del tipo ácido de Lewis han demostrado ser bastante eficientes en la síntesis de la 2-aminofenil-1,4-naftoquinona y 2-aminofenil-3-cloro-1,4-naftoquinona empleando EtOH como solvente.³⁶ De acuerdo con Leyva *et al*³⁷

compuestos como CeCl_3 y FeCl_3 son los catalizadores que ofrecen mejores rendimientos, incluso con anilinas con sustituyentes electroattractores ($-\text{F}$ o NO_2). La fuente de energía de activación de una reacción química también influye en el rendimiento de esta. Recientemente se han usado microondas³⁸ y ultrasonido³⁹ para asistir la síntesis de derivados 2-aminofenil-1,4-naftoquinona y 2-aminofenil-3-cloro-1,4-naftoquinona. Si bien la síntesis por microondas puede reducir los tiempos de reacción de 4 horas a unos cuantos minutos, sus rendimientos no superan a las síntesis llevadas a cabo con calentamiento convencional⁴⁰. Por otra parte, la síntesis de derivados de Lawsona con bases de Mannich utilizando ultrasonido sirve como ejemplo en la reducción de tiempos de síntesis, de 15 horas utilizando una fuente de calor convencional a 15 minutos con ultrasonido, obteniendo rendimientos entre el 80-94%⁴¹. Leyva y colaboradores demostraron que se pueden obtener mejores rendimientos utilizando US como fuente de activación en lugar de calor. De hecho, pudieron sintetizar de manera sencilla derivados 2-fenilamino-1,4-naftoquinona y 2-fenilamino-3-cloro-1,4-naftoquinona sin utilizar catalizador. En este caso se propuso la formación de un complejo bimolecular EDA, en donde la anilina es el donador de electrones y la naftoquinona es un aceptor. Este intermediario es favorecido en la radiación de US⁴².

Anteriormente se explicó que las naftoquinonas son degradadas por la enzima citocromo P450 reductasas y otras flavoenzimas (en reducciones de 1 electrón, que promueven la formación del anión radical semiquinona y a su vez pueden dar paso a las ROS) y la NADPH: naftoquinona-oxidoreductasa 1 en reducciones de 2 electrones, para después inactivarse mediante glucuronidación o bien convertirse en un intermediario alquilante⁴³. Por ejemplo, la citotoxicidad de la β -lapachona a bajas concentraciones en líneas celulares que expresan NQO1 se debe en mayor proporción a los ciclos redox que desgastan el NADH y NADPH, dejando sin fuente de energía a las células⁴⁴. Además de estas enzimas, se ha reportado que los derivados de naftoquinona pueden actuar con proteínas específicas que señalizan las rutas de apoptosis. Se ha reportado que las piranonaftoquinonas son inhibidoras de la 2,3-indolamina dioxigenasa (IDO), una enzima que cataliza los primeros pasos de la síntesis de NAD en la ruta de la quinurenina⁴⁵. Sin embargo, las amino-naftoquinonas también han sido reportadas como moléculas afines a distintas

dianas terapéuticas relacionadas con el cáncer; recientemente se ha reportado⁴⁶ que la 2-piperidil-3-cloro-5,8-dihidroxi-1,4-naftoquinona es un inhibidor antagónico de la proteína GPR55 la cual es altamente expresada en el cáncer de mama triple negativo. La 2-(4-nitro)fenilamino-3-cloro-1,4-naftoquinona resultó ser un inhibidor de la 20S proteasa superior al fármaco aprobado por la FDA, PI-083⁴⁷. Las 20S proteasas son el núcleo catalítico del sistema ubiquitina-proteasoma, encargado de la degradación de proteínas y pieza clave en procesos como la oncogénesis, la inflamación o la autoinmunidad⁴⁸. Las 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona resultaron ser inhibidores de las proteínas MKK7 y Cdc25⁴⁹. La primera enzima está relacionada con la apoptosis y la segunda tiene un papel importante en la progresión de las etapas del ciclo celular.

Los derivados de naftoquinonas-aminoácido fueron reportados por Rahimpour *et al*⁵⁰ como una alternativa que combina las propiedades redox de las naftoquinonas, con la facilidad de los aminoácidos de formar péptidos, los cuales podrían ser usados para unirse a receptores específicos de células cancerígenas, se confirmó además que estos compuestos pueden formar el anión radical semiquinona⁵¹ y el radical hidroxilo (\bullet OH). Estos “N-quinonil-aminoácidos” pueden ser transformados a azalactonas de 6 miembros⁵² y aunque su actividad para formar ROS no fue evaluada es posible que esta se pierda debido a la transformación de los fragmentos carbonílicos de la estructura original. También es posible sintetizar derivados de naftoquinonas-aminoácido con un espaciador vinílico entre los componentes de la estructura⁵³ formando primeramente una enamina continuando con una reacción de transaminación usando cualquier aminoácido o éster de aminoácido. Katritzky y colaboradores sintetizaron derivados naftoquinona-dipéptido por medio de un benzotriazol acoplado con ayuda de N,N-diciclohexilcarbodiimida (DDC)⁵⁴. Por otra parte, el equipo de Troshkova⁵⁵ utilizó distintos ω -aminoácidos para unirlos a la hexafluoro-1,4-naftoquinona, posteriormente hicieron modificaciones en el grupo carboxílico por medio de un cloruro de acilo generado *in situ* que resultó en la obtención de ésteres y amidas e incluso una lactama. Otro aspecto sobresaliente de este reporte es que ciertos compuestos tuvieron una alta inhibición de las líneas tumorales RPMI 8226, MCF-7 y HEP (IC₅₀, 2.2- 6.8 μ L; 1.4-3.7 μ L y 2.0-7.8 μ L respectivamente).

Recientemente, Marastoni *et al*⁵⁶ diseñaron derivados de la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona con aminoácidos que resultaron ser inhibidores del proteasoma 20S, siguiendo una estructura patrón planteada por Lawrence⁴⁸. Finalmente, las 3-metil-4-metoxicarbonilisoquinolin-5,8-quinonas también reaccionan con metil ésteres de aminoácidos en medio básico rindiendo productos regioisómeros en las posiciones 6 y 7, derivados seleccionados de estos compuestos tuvieron alta actividad inhibitoria en líneas celulares AGS, SK-MES-1, J82, T24, DU-145 y MCF-7 obteniendo índices de selectividad mayores a fármacos anticancerígenos comerciales como el etopósido, tamoxifen y 5-fluorouracilo⁵⁷.

2.2. Nanotubos de carbono

2.2.1. Estructura y morfología

Cada elemento de la tabla periódica es único en su tipo, pero el carbono es sin duda uno de los elementos más interesantes que existen. El carbono se puede considerar el esqueleto de las moléculas orgánicas. Su capacidad de formar enlaces con otros elementos metálicos o no metálicos lo vuelve relevante para aplicaciones científico-tecnológicas. El carbono además posee diversos alótropos con características particulares, los más conocidos son el carbón amorfo, el grafito y el diamante. La dureza del diamante se atribuye a los enlaces sp^3 , configurados espacialmente en los vértices de un tetraedro, formando una red cristalina muy rígida, además, el diamante es un material aislante y brillante. El grafito por su parte, es un material conductor, relativamente suave y opaco, presenta una configuración sp^2 en la cual cada átomo de carbono está unido a otros 3 átomos más, dando paso a un “mosaico” hexagonal en un plano, con nubes de electrones (orbitales p) perpendiculares a dicho plano, haciendo que cada uno de estos *mosaicos* se sobrepongan hasta formar grandes estructuras debido a la energía de sus interacciones de apilamiento π - π . Pero además de los alótropos de carbono mencionados anteriormente existen también los fullerenos⁵⁸, los nanotubos de carbono (CNT)⁵⁹, el grafeno⁶⁰ y otros menos conocidos como los nanohorns⁶¹ o los puntos cuánticos de carbono (C-dots)⁶². Los nanoalótropos del carbono pueden clasificarse de acuerdo a su dimensionalidad, entonces, el fullereno y los C-dots

estaría en la clasificación 0D; los CNT y nanohorns están considerados como materiales 1D y el grafeno consecuentemente, es un material 2D. Teóricamente los CNT pueden considerarse como una o varias láminas de átomos de carbono unidos por enlaces sp^2 (grafeno) pero enrollados a manera de tubo. El interés de los científicos en dar una aplicación a los nanoalótropos del carbono como los CNT se debe a sus sobresalientes propiedades mecánicas y eléctricas.

Los CNT son nanoestructuras con dos dimensiones confinadas (1D), por lo cual tienen una relación de aspecto sin igual, que supera 10,000:1⁶³. Una manera de clasificar a los CNT es mediante el número de capas que los conforma, si es una sola capa o pared se conocen como nanotubos de carbono de una capa (SWCNT), después de dos o más capas son conocidos como nanotubos de carbono de múltiples capas (MWCNT), los SWCNT tienen un diámetro entre 0.4-2.0 nm, mientras que el diámetro de los MWCNT varía entre unos cuantos a decenas de nanómetros y el espacio entre cada capa es de 0.34 nm⁶⁴. Las propiedades fisicoquímicas de cada nanotubo pueden variar dependiendo de su número de capas, diámetro, longitud y quiralidad⁶³, es decir, la manera en la que están enrollados. El vector de enrollamiento es definido por $\mathbf{C} = n\mathbf{a}_1 + m\mathbf{a}_2$, donde \mathbf{a}_1 y \mathbf{a}_2 son los vectores básicos de la red hexagonal, y n y m números enteros. Hay tres posibles configuraciones del vector de enrollamiento: *armchair*, *zigzag* y *quiral*. Los CNT del tipo *armchair* se caracterizan tener valores de n y m iguales ($n=m$) con ángulos de enrollamiento igual a 0, los CNT *zigzag* tienen valores de $m = 0$ y n cualquier número entero⁶⁵, su ángulo de enrollamiento es de 30° y los nanotubos *quirales* son conocidos por tener valores $n \neq m$ con ángulos de enrollamiento $<30^\circ$ ⁶⁶. Estas tres configuraciones de la topología de los CNT se aprecian mejor en la **Figura 2.6** y el **Anexo 1**, donde se observan patrones característicos en las orillas de los CNT y en la helicidad de la red de grafeno. Dependiendo de su estructura, los CNT se comportan como metales o como semiconductores. Los CNT del tipo *armchair* presentan propiedades metálicas⁶⁷, mientras que los nanotubos *quirales*⁶⁸ y *zigzag*⁶⁹ pueden ser metálicos si $|n-m|$ es divisible entre 3, de lo contrario sus propiedades eléctricas serán las de un semiconductor. Las paredes de los MWCNT presentan una alternancia entre nanotubos metálicos y semiconductores⁷⁰.

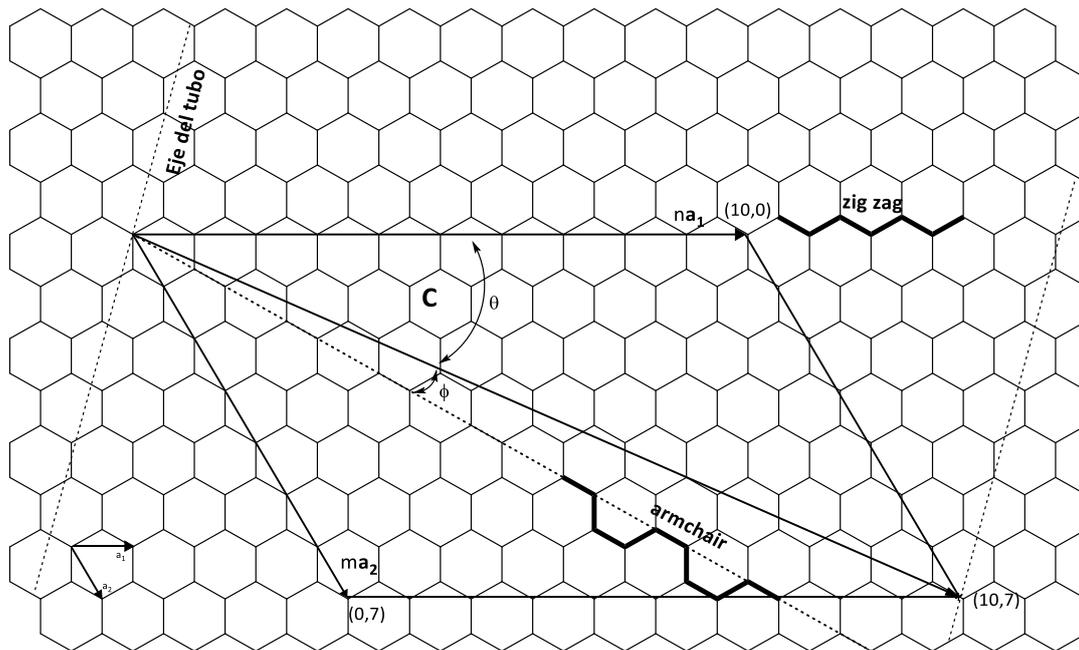


Figura 2.6. Esquema del ángulo de enrollamiento de un CNT quiral (10,7), además se muestran los patrones de los CNT zigzag y armchair.

2.2.2. Propiedades físicas

Diversos autores han citado a los CNT como un material único por las propiedades que se le atribuyen, cada tipo de nanotubos tendrá propiedades que los diferencien. En cuanto a propiedades mecánicas, los CNT pueden estirarse hasta 280% y reducir su diámetro hasta 15 veces su tamaño, de 12 a 0.8 nm⁷¹. Por esto es considerado como el material más fuerte en la dirección axial⁷², el módulo de Young de los CNT varía entre cada reporte, dependiendo de la metodología que seguida y del tipo de material analizado, se han obtenido valores de 1.8 TPa⁷³ o 1.3 TPa⁷⁴ para los MWCNT, además de que pueden doblarse en ángulos agudos sin ninguna fractura estructural⁷⁵; mientras que para los SWCNT se han reportado valores del módulo de Young de 1.22 a 1.26 TPa^{76,77} y de manera teórica se ha calculado que podría llegar hasta 1.8 TPa⁷⁸ y que poseen propiedades mecánicas no lineales como flexibilidad, pandeo y resistencia a la fractura^{79,80}, estas características hacen a los CNT aplicables para la fabricación de materiales compuestos, como matrices poliméricas con CNT para mejorar sus propiedades mecánicas⁸¹.

Respecto a sus propiedades eléctricas, estas están ligadas a la quiralidad y diámetro de la molécula y son gravemente modificadas por la presencia de

defectos, vacancias e impurezas⁸²⁻⁸⁴ los SWCNT tienen propiedades eléctricas mejor aprovechables que los MWCNT, esto se debe principalmente a que las interacciones entre las paredes de los MWCNT no son uniformes y distribuyen la corriente eléctrica en cada nanotubo de manera individual, en los SWCNT, la distribución de la corriente es uniforme⁸⁵. La resistividad de los MWCNT se ha calculado alrededor de $3 \times 10^{-5} \Omega \text{ cm}^{86,87}$, mientras que los SWCNT presentan resistividades entre 10^{-6} a $10^{-4} \Omega \text{ cm}^{76,88,89}$. La movilidad del electrón de los SWCNT está por arriba de $10^4 \text{ cm}/(\text{V s})$ y pueden mantener una densidad de corriente eléctrica cerca de $4 \times 10^9 \text{ A/cm}^2$, lo cual es 3 órdenes de magnitud más grande que las logradas con conductores como cobre o aluminio⁹⁰. Los CNT semiconductores poseen un *band gap* entre los 0.2 y 0.9 eV⁶⁹. Las propiedades eléctricas y electrónicas han dado paso uso de CNT como interruptores en transistores y otras tecnologías electrónicas⁹¹, también se han empleado como biosensores y para la generación de rayos X^{92,93}.

Entre otras propiedades, los CNT poseen una alta conductividad térmica: se han reportado conductividades de 3,000 W/m K para los MWCNT⁹⁴, por otro lado, se han reportado SWCNT con conductividades de 3,500 W/m K⁹⁵. Cabe mencionar que esta conductividad térmica decrece cuando los CNT se encuentran en paquetes o embebidos en una matriz, por ejemplo, se han medido conductividades térmicas para películas que contienen CNTs en un rango de 0.1 a más de 700 W/m K⁹⁶. Finalmente, Las absorciones ópticas de los CNT abarcan ondas electromagnéticas del lejano ultravioleta hasta lejano infrarrojo⁹⁷.

2.2.3. Interacciones no covalentes y funcionalización química

En condiciones normales los CNT son estables física y químicamente. Debido a sus interacciones supramoleculares (interacciones de apilamiento π - π) son difíciles de dispersar en muchos solventes, formando aglomerados y finalmente precipitando. Para afrontar este reto, se han propuesto dos enfoques para mejorar la dispersabilidad de los CNT, ambos consisten en decorar la superficie del nanotubo con una variedad de grupos funcionales, moléculas, biomoléculas o

nanopartículas, con la diferencia que estos ligandos pueden estar unidos a CNT por medio de interacciones supramoleculares o mediante un enlace covalente.

Diversos autores emplean un enfoque no covalente porque así la estructura de los CNT no se ve comprometida, y junto a esto, sus propiedades únicas. La gran área superficial de los CNT es una propiedad que ha sido explotada para la inmovilización de nanopartículas metálicas, óxidos metálicos o semiconductores⁹⁸ que pueden ser usados en sistemas catalíticos, supercapacitores y baterías. Los investigadores también han aprovechado la característica red aromática de los CNT para adsorber moléculas aromáticas pequeñas mediante interacciones de apilamiento π - π . Por ejemplo, un derivado del pireno (un compuesto aromático policíclico) que contiene un fragmento metilamino ha sido adsorbido a las paredes de los MWNT, de tal manera que los grupos amino alrededor de su superficie permitieron la nucleación de nanopartículas de oro⁹⁹ logrando que los CNT sean dispersables en soluciones acuosas. Otra manera de lograr la dispersabilidad de los CNT es por medio de los surfactantes y sus interacciones hidrofóbicas con los nanotubos, surfactantes como el dodecil sulfonato de sodio (SDS) o el Triton X-100 pueden formar dispersiones estables de SWCNT¹⁰⁰, sin embargo, los surfactantes con fragmentos aromáticos como el triton X-100 o el dodecil bencen sulfonato de sodio (SDBS) ofrecen un mejor desempeño por la sinergia entre las interacciones hidrofóbicas y las de apilamiento π - π ¹⁰¹. El uso de polímeros para asistir dispersiones de CNT es una práctica ampliamente aceptada debido a que estas moléculas son muy grandes y, por ende, tienen un mayor contacto con la superficie de los CNTs¹⁰². Una gran variedad de polímeros iónicos y no iónicos son capaces de estabilizar dispersiones de CNTs^{103,104}, aun así, la eficiencia de su dispersión no es significativamente superior a la de los surfactantes, pero también incrementa si el polímero tiene fragmentos aromáticos en su estructura, como en el polivinilpirrolidona (PVP)¹⁰⁵. Una aplicación curiosa empleando polímeros es la encapsulación de los CNT en micelas, Kang y Taton¹⁰⁶ utilizaron poliestireno-*b*-ácido poliacrílico (PS-*b*-PAA) para estabilizar SWCNT en solventes polares, después agregaron agua y una diamina alifática, que asistida con 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) se acopló a los grupos carboxílicos del primer polímero para formar la micela, este concepto es importante ya que es

posible modificar los extremos finales de los polímeros que se adhirieron a los nanotubos para añadir distintas moléculas o biomoléculas.

El enfoque covalente transforma la red hexagonal de los CNT, cambiando la hibridación de los enlaces sp_2 a sp_3 y consecuentemente modificando sus propiedades físicas. Un primer acercamiento a este enfoque es a través de tratamientos oxidativos ácidos. Generalmente se utiliza una mezcla de HNO_3/H_2SO_4 en reflujo¹⁰⁷. Además de eliminar las impurezas (carbono amorfo o catalizadores metálicos) este tipo de tratamientos generan defectos en la superficie de los CNTs y proveen sitios altamente oxidados con grupos epóxido, éter, carbonilo y carboxilos, además, acortan la longitud de los nanotubos de 100 a 300 nm^{108,109}. La adición de grupos polares por este tratamiento hace posible su dispersión en soluciones acuosas sin necesidad de polímeros o surfactantes¹¹⁰. Los grupos carboxilos pueden ser subsecuentemente modificados por reacciones de esterificación¹¹¹, amidación¹¹² o acilación¹¹³, para adicionar polímeros, fármacos, cromóforos o biomoléculas a los nanotubos. Otra manera de formar enlaces covalentes con los CNTs es la adición de radicales orgánicos o dienófilos a los enlaces C=C a su superficie¹¹⁴. Con respecto al uso de los radicales, las sales de arildiazonio son el intermediario más usado^{115,116}. Son preparadas a partir de una anilina y un nitrito, el cual en medio ácido genera el catión nitrosonio, posteriormente, este catión es liberado en forma de nitrógeno molecular y el catión fenilo es rápidamente estabilizado por los electrones π de la superficie de los CNTs. Ménard-Moyon y colaboradores¹¹⁷ lograron hacer una triple funcionalización *one pot* empleando sales de arildiazonio con distintos grupos protectores que podían ser activados bajo condiciones específicas. Otros intermediarios con mecanismos similares de adición son el peróxido de benzoílo¹¹⁸ y la tirosina¹¹⁹. La otra manera de modificar la superficie de los CNTs es a través de la cicloadición, los enlaces dobles del sistema gráfico pueden actuar como dipolarófilos en cicloadiciones con dipolos 1,3. El ejemplo más claro es el uso de iluros de azometino¹²⁰, este intermediario se forma a partir de la condensación de un derivado de la sarcosina (un aminoácido) y un aldehído, que conjugándose con los enlaces dobles de los nanotubos forma anillos de pirrolidina en su superficie. Otras reacciones de cicloadición que pueden funcionalizar las paredes de los CNTs son las reacciones

[2+1] y [2+2] con nitrenos¹²¹ y arinos¹²². El tipo de nanotubo, así como en enfoque de modificación dictará el grado de funcionalización de sus paredes, por ejemplo, Quintana y Prato¹²³ compararon el grado de funcionalización de SWCNT y MWCNT por medio de las reacciones con sales de arildiazonio y de cicloadición dipolar 1,3, de acuerdo a sus resultados, la carga de la molécula timina fue mayor en las reacciones con sales de arildiazonio, y a su vez, mayor en los MWCNT con respecto a los SWCNT, además, al ser dispersados en diclorometano (DCM), los MWCNT formaban superestructuras helicoidales debido a las interacciones por puentes de hidrógeno de la molécula timina unida a los MWCNT funcionalizados. Este enfoque de modificación covalente también sirve para decorar CNTs con cromóforos, fármacos, biomoléculas o polímeros^{124,125}. No hay duda que decorar la pared de los nanotubos con moléculas polares mejorará la dispersabilidad en solventes como etanol (EtOH) y N,N-dimetil formamida (DMF) pero también se puede conseguir la superhidrofobicidad conjugando los nanotubos con las moléculas necesarias, como el compuesto perfluorooctadecil trietoxisilano¹²⁶. Todo dependerá de la aplicación y el entorno en el que se desarrollarán los CNTs.

2.2.4. Nanotubos de carbono en sistemas biológicos y sistemas de acarreo de fármacos (DDS)

Desde su descubrimiento, los nanotubos de carbono estuvieron en la mira de los investigadores para explotar su potencial. Como se explicó anteriormente, el problema de la dispersabilidad de los CNTs puede ser eliminado por medio de la oxidación de los nanotubos, con la adición covalente y no covalente de polímeros, moléculas polares o biomoléculas como carbohidratos¹²⁷, proteínas¹²⁸ o ácidos nucleicos¹²⁹, que también permiten dispersar a los nanotubos en soluciones acuosas. Sin embargo, aún existe preocupación en la implementación de los CNTs en sistemas biológicos. Se han realizado muchos estudios evaluando la toxicidad y las patologías que pudieran desarrollarse con la exposición prolongada de los CNTs. Kobayashi *et al*¹³⁰ hicieron una revisión de varios artículos que evalúan la toxicidad pulmonar y reproductiva de SWCNT y MWCNT prístinos (p-SWCNT y p-MWCNT) o purificados a través de distintas vías de exposición y en diferentes cepas de ratones, los resultados indican que la exposición a CNTs induce

inflamación prolongada, fibrosis, cáncer de pulmón y daño a los genes. También presentan alta biopersistencia al ser inhalados. Además de esto, al ser inyectados de manera intravenosa e intraperitoneal pueden conducir a malformaciones fetales, pérdida del feto y retraso en el nacimiento de la primera camada. Es importante recalcar que en estos estudios solo se usaron CNTs prístinos y purificados, donde los CNTs purificados y de menor longitud tuvieron una menor citotoxicidad que los nanotubos más grandes y sin purificar. Mamidi¹³¹ opina que pudieran existir inconsistencias en los resultados de las evaluaciones de toxicidad de los CNTs debido variables como el tipo de síntesis de nanotubos, la dosis administrada o el tipo de colorante para medir la viabilidad celular.

Estudios *in vitro* usando células bronquiales epiteliales sugieren que las principales alteraciones durante la exposición a SWCNT prístinos son la sinergia de citoquinas, la producción de ácido nítrico y la citotoxicidad de las células alveolares¹³². El equipo de Lacerda¹³³ realizó un estudio *in vivo* para evaluar la excreción de MWCNT prístinos y funcionalizados mediante cicloadición dipolar 1,3. Los hallazgos mediante espectroscopia electrónica de transmisión (TEM) indicaron que los MWCNT funcionalizados tenían un diámetro entre 20-30 nm y una longitud de 0.5 a 2 μm , y solo pudieron ser filtrados en el riñón porque atravesaban individualmente el sistema de filtración glomerular de manera perpendicular a este y se excretaban en la orina. Esta eliminación solo se puede lograr si los CNTs están completamente individualizados, ya que los p-MWCNT se aglomeraban en dentro del riñón impidiendo el paso a través del sistema de filtración. Esto nos indica que la funcionalización de los CNTs es un paso importante para su aplicación *in vivo*.

Liu y colaboradores¹³⁴ evaluaron ratones BALB/c la circulación y la retención a largo plazo de SWCNT funcionalizados con poli etilenglicol-fosfolípido (PL-PEG) de cadena lineal y ramificada por medio de interacciones no covalentes, inyectaron dispersiones de SWCNT-PL-PEG con diferentes cantidades de polímero en ratones, de acuerdo a sus resultados los SWCNT con cadenas de polímeros con mayor peso molecular tienen un mayor tiempo de retención en la sangre, que puede aumentar de 1.5 a 5 horas cuando se aumenta la masa del polímero de 2 a 5 kDa, pero si el polímero es de cadena ramificada los nanotubos pueden permanecer en circulación hasta por 15 horas. También se analizó la biodisponibilidad de los

SWCNT-PL-PEG por medio de espectroscopia Raman, los órganos con una mayor concentración de nanotubos fueron el hígado y el bazo, por lo que se puede especular que el nanomaterial puede ser eliminado principalmente por la vía biliar; esta biodisponibilidad disminuía a medida que aumentaba el peso molecular del PEG, pero el mejor desempeño se logró con el PEG de cadena ramificada. De la misma manera, la depuración completa de los SWCNT-PL-PEG del sistema se observó en los nanotubos con cadena polimérica ramificada. El equipo de Liu¹³⁵ también experimentó *in vivo* con SWCNT-PL-PEG con la diferencia que al final de la cadena polimérica agregaron el tripéptido conocido como arginina, glicina y ácido aspártico (RGD), el cual posee afinidad por los receptores integrina $\alpha_v\beta_3$ expresados en algunas células tumorales¹³⁶. Al igual que en reporte anterior, la biodisponibilidad de los SWCNT-PL-PEG fue mayor en el hígado y bazo pero muy poca en el tumor, sin embargo, al funcionalizar el CNT con RGD aumentó la biodisponibilidad en el tejido tumoral y disminuyó en los demás órganos, tampoco se observó ningún efecto negativo a la salud de los ratones expuestos a los complejos SWCNT-PL-PEG-RGD después de varios meses.

Con la información anterior acerca de las cualidades de los CNTs y las maneras de incorporarlos a ambientes biológicos podemos establecer que estos materiales son perfectos para emplearlos como sistemas de acarreo de fármacos (DDS), los cuales se encargan mejorar el perfil farmacocinético de una molécula terapéutica y reducir sus efectos secundarios, llevándola al sitio específico donde se necesita por medio de ligandos específicos o por la naturaleza del vector. Los CNTs como DDS han sido empleados junto a fármacos antimicrobianos¹³⁷, antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos^{138,139} o antihipertensivos¹⁴⁰, no obstante, muchos reportes y revisiones se han enfocado en su uso como agentes contra el cáncer¹⁴¹⁻¹⁴⁵. Esto se debe a que las nanopartículas, entre ellas los nanotubos de carbono experimentan el efecto de permeabilidad y retención mejorada (EPR), esto significa que los CNTs tienden a acumularse en el tejido tumoral debido a la contracción de los vasos linfáticos y sanguíneos, debido al crecimiento del tumor. Esta arquitectura vascular irregular incrementa la resistencia al flujo sanguíneo e incrementa la permeabilidad¹⁴⁶ lo cuál es fundamental para transportar fármacos con actividad anticancerígena o antitumoral al sitio específico. Otro factor importante es la

morfología de los CNTs, la forma de aguja de estos materiales permite la penetración de la membrana celular y su acumulación en el interior de la célula, este mecanismo es independiente de la funcionalización del nanotubo¹⁴⁷, sin embargo, la endocitosis dependiente de energía es el mecanismo de internalización más apoyado por los investigadores y ocurre por distintas rutas. La acumulación intracelular de los CNTs es independiente de su longitud solo para nanotubos con longitudes menores a 1 μm ¹⁴⁸. Finalmente, la característica primordial de los CNTs es unidimensionalidad. Su excepcional radio de aspecto (<10,000) y gran área superficial les proporciona una gran capacidad de carga de una variedad ilimitada de moléculas, biomoléculas, nanopartículas mediante interacciones covalentes y no covalentes. La funcionalización y decoración de los nanotubos solo tiene como límite la imaginación y pericia del investigador.

Se han realizado diversos estudios *in vitro* e *in vivo* para evaluar la eficiencia de los CNTs en la entrega de fármacos, porcentaje de inhibición de células cancerígenas y reducción en la masa tumoral. Compuestos como el cisplatino¹⁴⁹, doxetacel (DTX)^{150,151}, daunorrubicina (Dau)¹⁵² o doxorubicina (DOX)¹⁵³⁻¹⁵⁸ y productos naturales como la cumarina¹⁵⁹ han sido anclados de manera covalente y no covalente a SWCNT y MWCNT. La doxorubicina ha sido el fármaco más utilizado en estas pruebas biológicas, ya que en sí mismo es un cromóforo y puede emitir luz en un rango de 650-710 nm, siendo útil en microscopía confocal y de fluorescencia. Ali-Bouceta y su equipo¹⁵³ fueron pioneros en la adsorción de DOX a MWCNT dispersos en Pluronic F127 (un surfactante no iónico) para evaluarlo en cultivos de la línea celular cancerígena MCF-7 empleando la metodología de la sal de tetrazolio (MTT), de los resultados se obtuvo que los SWCNT-DOX redujeron el porcentaje de viabilidad celular hasta un 60% en comparación con DOX disuelto en agua y en el surfactante, que fue alrededor de un 80%. Heinster *et al*¹⁵⁴, Li¹⁵⁵ *et al*, Liu¹⁵⁶ *et al* y Chen¹⁵⁸ *et al*, además de DOX, añadieron un ligando de reconocimiento del microambiente cancerígeno a SWCNT y MWCNT oxidados (ox-SWCNT y ox-MWCNT) recubiertos o no con polímero. Heinster y colaboradores emplearon albumina de suero bovino (BSA) como enlazador multifuncional entre fluoresceína, un anticuerpo monoclonal y los nanotubos de carbono. Este DDS fue evaluado en células cancerígenas WiDr, el anticuerpo reconoce el antígeno

carcinoembrionario, un marcador tumoral para corroborar la metástasis en cáncer de colon. Los resultados obtenidos por microscopia confocal sugieren que DOX se internalizó en la membrana nuclear dejando a los SWCNT el citoplasma, sin embargo, no se tienen datos si la inhibición celular disminuyó. Li y su grupo se enfrentaron al problema de la farmacoresistencia empleando un antígeno glicoproteína-P fluorescente a ox-SWCNT-DOX. Las pruebas *in vitro* se realizaron con las células leucémicas K562R, las cuales expresan a glicoproteína-P, una vez que se incubaron los nanotubos en las células K562R usaron una radiación de infrarrojo cercano para estimular la liberación de DOX en el microambiente celular. La cantidad de DOX cargada en el SWCNT fue de 40 µg/ml de SWCNT. De acuerdo con el ensayo XTS, la viabilidad celular al implementar los complejos SWCNT-AGP-DOX fue alrededor del 40% a las 24 h, y disminuyó a 30% a las 72 h, por su parte, DOX libre tuvo un porcentaje de viabilidad de 60 al 70% que se mantuvo durante las 72 h de exposición. Liu *et al* emplearon PL-PEG al cual decoraron con el péptido RGD para recubrir ox-SWCNT y evaluarlos en glioblastomas U87MG, aun así, de acuerdo con el ensayo MTS, DOX libre tuvo un IC₅₀ similar al sistema SWCNT-DOX-RGD: 2 µM y 3µM respectivamente. Cheng junto a su equipo cambiaron al enfoque covalente al unir DOX con SWCNT-PEG-NH₂ usando un enlazador hidrazona, alegando que es un enlace más sensible al microambiente ácido de los lisosomas y, por lo tanto, mejorará la eficiencia de liberación del fármaco; las pruebas *in vitro* se realizaron en un cultivo de carcinoma hepatocelular HepG2. De acuerdo con los resultados obtenidos, la capacidad de carga de los SWCNT-HBA-DOX fue del 220% en comparación con el 160% de los derivados SCWNT-DOX, esto lo atribuyen a que además del DOX agregado covalentemente, también se adsorbieron estas moléculas por interacciones de apilamiento π-π, además en imágenes obtenidas con microscopía confocal muestran una mayor intensidad de la fluorescencia en las células incubadas con SWCNT-HBA-DOX, lo que nos indica que en efecto hay una mayor liberación del fármaco en comparación con los SWCNT-DOX, finalmente la IC₅₀ para los SWCNT-HBA-DOX y SWCNT-DOX fue de 4.8 µM y 7.4 µM respectivamente. Chen y su equipo fueron más allá al fabricar CNTs magnéticos e introducir nanopartículas de Fe₃O₄ dentro de la estructura, además fueron recubiertos con poliestirensulfonato

de sodio; con fines de monitoreo por imagen, los nanotubos también fueron decorados con puntos cuánticos recubiertos con SiO₂ (HQD), que a su vez estaban decorados con el polímero polialilamina (PAH), estos fueron adsorbidos por interacciones electrostáticas a la pared de los CNTs, también decoraron estos complejos con transferrina (Trf) como ligando de reconocimiento para las pruebas *in vitro* con células HeLa, que sobreexpresan receptores de Trf. Las propiedades magnéticas resultaron útiles para su aplicación y la fluorescencia de los HQD no fue mermada por los componentes de composito. El porcentaje de carga de DOX en este DDS fue alrededor del 110%. De acuerdo con las imágenes del microscopio de fluorescencia, la internalización de los CNTs debió a la presencia de Trf, ya que no hubo fluorescencia en otra muestra con una línea celular que no expresaba el receptor Trf, además la presencia de un campo magnético externo mejoraba la intensidad de la fluorescencia. De acuerdo con el ensayo MTT, reportaron un porcentaje de viabilidad celular a las 24 horas de administración de 50 y 60% para los DOX-Fe₃O₄@CNT-HDQ-Trf expuestos y no a un campo magnético respectivamente, sin embargo, la viabilidad se redujo alrededor de un 30% para ambos casos después de 72 horas.

El equipo de Kam logró anclar RNA pequeño de interferencia (siRNA) a SWCNT-PL-PEG, mediante enlaces disulfuro. Este es un tipo de ARN que interfiere con la expresión de un gen específico, en su reporte, Kam utilizó un siRNA que interfiere con la expresión de la proteína lamina A/C, la cual está presente en la membrana nuclear. Los resultados de las pruebas *in vitro* en células HeLa demostraron que el derivado SWCNT-PL-PEG-siRNA se internaliza correctamente en la célula y, además se observó una menor intensidad en la fluorescencia de la membrana comparada con un control. Taghdist *et al* tomaron este concepto para adsorber de manera no covalente el aptámero sgc8c (DNA de cadena sencilla) y el fármaco daunorrubicina (Dau). Este aptámero es afín a la proteína tirosin cinasa-7 (PTK), un biomarcador de células leucémicas. Las líneas celulares evaluadas fueron Molt-4 y U266, la primera expresa PTK7, pero la segunda no. Los resultados del ensayo MTT indican que tanto Dau como el sistema SWCNT-Dau-Aptámero tuvieron un porcentaje de viabilidad alrededor del 40% en células de leucemia linfoblástica aguda Molt-4, a diferencia con las células de mieloma U266, donde Dau tuvo 40%

de viabilidad, pero el DDS 80%, indicando la selectividad del aptámero empleado. También se han realizado experimentos *in vivo* para evaluar la eficacia de los CNTs como acarreadores de fármacos. Birdhe y colaboradores enlazaron covalentemente cisplatino y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) a ox-SWCNT. Los investigadores crecieron tumores de la línea celular NH12 en ratones desnudos atómicos y después inyectaron SWCNT-Cis y SWCNT-Cis-EGF, los complejos que contenían EGF pudieron contener significativamente el crecimiento del tumor, mientras que los SWCNT-Cis no inhibieron en absoluto el crecimiento, además, los SWCNT-Cis-EGF tuvieron una mayor biodisponibilidad en el tumor que los SWCNT-Cis, aunque también se internalizaron pequeñas cantidades de nanotubos en el bazo, pulmones, hígado, riñones y corazón.

Finalmente, el fármaco docetaxel también ha sido unido a SWCNT y MWNT de manera covalente y no covalente. Raza junto a su equipo unieron DTX a ox-MWCNT, que además de tener gran actividad *in vitro* contra líneas celulares MCF-7 y MDA-MB (IC₅₀: 5 µg/mL contra 28 µg/mL de DTX solo y 6 µg/mL contra 15 µg/mL de DTX solo respectivamente), su evaluación farmacocinética *in vivo* indicó que existe una mayor concentración de MWCNT-DTX en el plasma sanguíneo que el fármaco solo, todos estos experimentos se llevaron a cabo coadministrando una cierta cantidad de piperina (extraída de pimienta negra), pues existen reportes de que incrementa la biodisponibilidad y permeabilidad de algunos fármacos por la inhibición de enzimas responsables del metabolismo de éstos, como los citocromos P450¹⁶⁰. Wang y colaboradores unieron DTX de manera no covalente a SWCNT recubiertos con PVP y PEG con terminaciones del tipo maleimida donde anclaron el péptido RGD, los estudios *in vivo* en ratones BALB/c señalaron que la biodisponibilidad de los SWCNT-NGR-DTX fue mayor para el tumor y el hígado, comparando con DTX solo que se distribuyó en mayores proporciones en el bazo, pulmones y riñones que en el tumor. Por otra parte, la tasa de inhibición del sistema SWCNT-NGR-DTX aumenta significativamente bajo una radiación laser de 808 nm. Estudios en el volumen de tumores fueron llevados a cabo, y aunque el sistema SWCNT-NGR-DTX pudo controlar el crecimiento tumoral, la terapia con radiación infrarroja tuvo mejores resultados llegando a disminuir el volumen del tumor con respecto al tamaño inicial.

3. Justificación

El uso de sistemas acarreadores nanoestructurados de fármacos para mejorar las propiedades farmacocinéticas de moléculas terapéuticas es un área de investigación que ha tomado fuerza en la química medicinal. La capacidad de estos acarreadores de entregar el fármaco donde se necesita trae beneficios como la reducción de la concentración del fármaco, alta selectividad, disminución de efectos secundarios y evitar la resistencia a los fármacos. Por esto, es importante sintetizar y evaluar distintos tipos de sistemas de transporte empleando los conocimientos de la nanotecnología. El uso de CNT's funcionalizados como sistemas de acarreo de fármacos presenta algunas ventajas sobre otros sistemas al tratar enfermedades como el cáncer. Su morfología permite la acumulación de este material en tejido tumoral, además de penetrar la membrana celular por múltiples mecanismos. Otra característica importante es la versatilidad para añadir ligandos específicos para el direccionamiento del acarreador o para su monitoreo por imagen.

Por otro lado, la síntesis de compuestos con actividad biológica es de suma importancia para la comunidad científica. Las naftoquinonas son una de las familias de moléculas más estudiadas en cuanto a extracciones, síntesis y propiedades terapéuticas. El uso de metodologías alternativas al calentamiento convencional también es un tema que ha tenido realce en los últimos años, pues muchas veces se obtienen mejores rendimientos y menores tiempos de reacción utilizando estas nuevas metodologías.

4. Hipótesis

El uso de fuentes de energía alterna, como la radiación de microondas y las ondas ultrasónicas mejorarán el rendimiento y disminuirán el tiempo de las reacciones de la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona con distintos aminoácidos y ácidos aminobenzoicos.

La funcionalización de MWCNT mediante la arilación de sales de diazonio permitirá la unión de los derivados de naftoquinona mediante un enlace peptídico mejorando su dispersibilidad en soluciones acuosas y haciendola capaz de actuar como un sistema de acarreo de fármacos.

El grado de unión de los derivados 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona a los nanotubos de carbono funcionalizados dependerá de la posición del grupo carboxílico en la molécula.

5. Objetivos

5.1. Objetivo general

Sintetizar diversos complejos 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona@f-MWCNT

5.2. Objetivos específicos

- Sintetizar y caracterizar derivados del tipo 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona y 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona
- Funcionalizar y caracterizar nanotubos de carbono de múltiples capas MWCNT

6. Materiales y métodos

A continuación, se enlistan los reactivos y solventes utilizados en el trabajo experimental. Los fundamentos de los métodos de síntesis, así como de las técnicas de caracterización. También se describen los protocolos para la obtención de cada serie de compuestos y la funcionalización/acoplamiento de los MWCNT.

6.1. Reactivos y solventes

Tabla 6. 1. Reactivos y solventes empleados

Reactivo	Marca	Pureza
2,3-dicloro-1,4-naftoquinona	Sigma-Aldrich	≥98%
Glicina	Sigma-Aldrich	≥98%
Alanina	Sigma-Aldrich	≥98%
Metionina	Sigma-Aldrich	≥98%
Asparagina	Sigma-Aldrich	≥98%
Histidina	Sigma-Aldrich	≥99%

Fenilalanina	Merck	≥98%
Tirosina	Merck	≥98%
Ácido 4-aminobenzoico	Sigma-Aldrich	≥99%
Ácido 3-aminobenzoico	Sigma-Aldrich	≥98%
Ácido 2-aminobenzoico	Sigma-Aldrich	≥98%
Etanol	Jalmek	≥99.5%
Metanol	Jalmek	≥99.5%
Diclorometano	Jalmek	≥99.5%
Acetona	Jalmek	≥99.5%
Agua Destilada	-	-
Hidróxido de Potasio	Fermont	≥97.7
Ácido Clorhídrico	J.T. Baker	36.5-38%
Ácido acético	Fermont	≥99.7
MWCNT	Nanoamor	>98.0%
4-[(N-Boc)aminometil]anilina	Sigma-Aldrich	≥97.0%
Nitrito de Isoamilo	Thermo-Scientific	≥97.0%
Dimetil Formamida	Sigma-Aldrich	≥99.8%
N-hidroxisuccinimida	Sigma-Aldrich	≥98%
1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida	Sigma-Aldrich	≥98%
Dioxano	Fermont	≥99.0%
Test Kaiser	Sigma-Aldrich	-

6.2. Métodos de síntesis

6.2.1. Síntesis asistida por ultrasonido

El uso de ultrasonido (US) como método alternativo para suministrar energía a las reacciones químicas ha aumentado en los últimos años. Esto se debe a las ventajas que posee, como la reducción de tiempos de reacción, el uso de agua como solvente o la capacidad de llevar a cabo reacciones en fase heterogénea. Generalmente los equipos de ultrasonido se encuentran en dos presentaciones: baños ultrasónicos y sondas o puntas. En los baños ultrasónicos las ondas de

sonido viajan en el seno de un fluido (generalmente agua) en el que está inmerso el material que contiene los reactivos. Por su parte, la sonda ultrasónica incide las ondas directamente al solvente donde se encuentran los reactivos. El rango de frecuencia de las ondas de ultrasonido está entre 20 kHz y 5 MHz. El incremento de la reactividad de las reacciones químicas asistidas por ultrasonido se debe a la formación y colapso de microburbujas en un medio líquido, fenómeno conocido como cavitación¹⁶¹.

La propagación de las ondas de ultrasonido en una matriz líquida se lleva a cabo en ciclos de compresión y expansión de burbujas, que al llegar a un tamaño inestable colapsan resultando en la disipación de energía al medio, favoreciendo las reacciones. Debido a la turbulencia creada por la circulación del líquido durante al proceso de cavitación la tasa de transferencia de masa incrementa¹⁶².

El aceleramiento de las reacciones también se debe a la formación de puntos calientes en el seno del líquido. Estos puntos calientes, muy localizados, pueden alcanzar temperaturas hasta de 5000 °C y presiones de 500 atmosferas con velocidades de enfriamiento extremadamente rápidas¹⁶³. El ultrasonido es benéfico para acelerar reacciones químicas, mejorar rendimientos, disminuir los tiempos de reacción, así como incrementar la selectividad de las reacciones.

Muchas veces las reacciones se llevan a cabo en fase heterogénea líquido-líquido, debido a que un reactivo es soluble en solventes polares y el otro en solventes no polares, la síntesis asistida por ultrasonido permite mejorar los resultados de este tipo de reacciones. La cavitación generada propicia la formación de emulsiones y simultáneamente el contacto entre los distintos reactivos, dando lugar a la formación del producto deseado¹⁶².

En este trabajo de investigación se utilizó una sonda marca Ultrasonic Processors VCX 750 a 20 KHz, y una potencia de 750 W. Con una temperatura máxima en el medio de 60 °C.

6.2.2. Síntesis asistida por microondas

Las microondas son parte de la radiación electromagnética en el rango de frecuencia de 0.3 a 300 GHz, correspondiente a longitudes de onda de 1 cm a 1 m. En el espectro electromagnético se encuentran entre la radiación infrarroja y las

ondas de radio. Todos los equipos de microondas, ya sean domésticos o para reacciones químicas operan a una frecuencia de 2.45 GHz, esta energía es muy baja para romper los enlaces de las moléculas orgánicas¹⁶⁴.

La química de las reacciones asistidas por microondas se basa en el calentamiento eficiente de materiales por medio de efectos de calentamiento dieléctrico de microondas^{165,166}. Este calentamiento depende de la habilidad de una sustancia en específico para absorber energía de microondas y convertirla en calor.

El componente eléctrico del campo electromagnético de las microondas causa el calentamiento por dos mecanismos principales: polarización dipolar y conducción iónica. Para que una sustancia sea capaz de generar calor cuando es irradiada con microondas debe tener un momento dipolar. Cuando los dipolos de una muestra son expuestos a frecuencias de microondas, éstos se alinean con el campo eléctrico aplicado. Como el campo eléctrico oscila, el campo del dipolo busca realinearse con él, y en el proceso, se pierde energía en forma de calor a través de fricción molecular y pérdida dieléctrica. La cantidad de calor generado por este proceso está directamente relacionada con la habilidad de la sustancia para alinearse con la frecuencia del campo aplicado. El segundo principal mecanismo de calentamiento es la conducción iónica. Durante la conducción iónica, partículas con carga disueltas en una muestra oscilan bajo la influencia del campo de microondas y colisionan con moléculas adyacentes o átomos. Estas colisiones causan agitación o movimiento, creando calor. El principio de conductividad es un efecto más fuerte que el mecanismo de la rotación dipolar con respecto a la capacidad de generar calor^{165,166}.

Comparándolo con el método el calentamiento por microondas, el calentamiento conductivo con una fuente de calor externa es un método lento y poco eficiente para la transferencia de energía al sistema, ya que depende de corrientes de convección y de la conductividad térmica de distintos materiales, lo que resulta que el contenedor de la reacción esté más caliente que la mezcla de reacción. En contraste, la irradiación por microondas produce un calentamiento interno eficiente por los mecanismos mencionados anteriormente¹⁶⁷.

El equipo empleado en este trabajo de investigación fue un reactor de microondas CEM Discover monomodal. Las condiciones de reacción fueron 50 W de potencia para alcanzar temperaturas de 65 °C.

6.3. Técnicas y métodos de caracterización de derivados de naftoquinona

6.3.1. Técnicas cromatográficas

La cromatografía es una técnica que permite separar componentes de una mezcla debido a la influencia de dos efectos contrarios; por una parte, la retención de una fase estacionaria y, por otro lado, el desplazamiento ejercido por una fase móvil¹⁶⁸. La mezcla se deposita sobre la fase estacionaria y la fase móvil atraviesa el sistema desplazando los componentes de la mezcla a distinta velocidad, dependiendo de la magnitud de sus interacciones con ambas fases. La cromatografía tiene distintas aplicaciones, entre ellas, se puede monitorear el progreso de una reacción química por medio de cromatografía en capa fina (CCF) o se pueden separar y purificar los componentes de una mezcla empleando la cromatografía en columna. La CCF se realizó en cromatofolios de aluminio con una capa de sílice 60gypsum F₂₅₄, que fueron reveladas en una lámpara con longitudes de onda de 245-365 nm. Para las purificaciones por cromatografía en columna se empleó gel de sílice 60 (0.063-0.200 mm) marca Merck.

6.3.2. Espectroscopia de ultravioleta-visible (UV-Vis)

La espectroscopia ultravioleta-visible (UV-Vis) se basa en la interacción de la materia con la radiación electromagnética con longitudes de onda entre 200-800 nm. Cuando las moléculas absorben energía a estas longitudes de onda, sus electrones pasan de un estado de mínima energía (estado basal) a uno de mayor energía (estado excitado). Estas transiciones electrónicas en el UV-Vis son útiles cuando se tienen sistemas aromáticos y conjugados ya que proporciona una idea de la estructura de la molécula que está siendo analizada.

Las transiciones que resultan de la absorción de radiación electromagnética en esta región del espectro (UV-Vis) son transiciones entre niveles electrónicos de energía.

Cuando una molécula absorbe energía, un electrón es promovido de un orbital ocupado a uno no ocupado de mayor potencial de energía¹⁶⁹. Todos los espectros UV-vis se obtuvieron con un espectrofotómetro UV-Vis marca Carry 60, con celdas de cuarzo de paso óptico de 5 mm.

6.3.3. Espectroscopia de infrarrojo (IR)

La espectroscopia de infrarrojo es una de las técnicas más empleadas en la identificación de compuestos en la química orgánica. En esta técnica se utilizan los fotones infrarrojos del espectro electromagnético de longitud de onda que va de 2.5 a 25 μm y corresponde a la porción vibracional del espectro de la región infrarroja. La energía correspondiente a estas longitudes de onda es capaz de excitar los estados vibracionales de los enlaces de las moléculas. Estas transiciones vibracionales corresponden a distintas energías, y las moléculas absorben radiación infrarroja solo a ciertas longitudes de onda (o números de onda) que dependen de la masa de los átomos unidos y de la rigidez del enlace^{169,170}. Gracias a esta particularidad es posible conocer los grupos funcionales y ciertas características de una molécula analizada. Los espectros IR de los compuestos sintetizados fueron obtenidos en un espectrofotómetro de transformada de Fourier marca Thermo Scientific, modelo Nicolet iS10 con el aditivo ATR y operado con el programa computacional OMNIC.

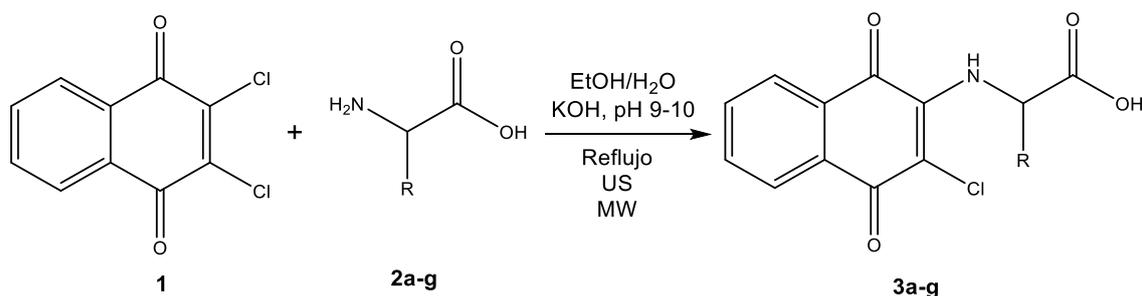
6.3.4. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)

Respecto a las técnicas de caracterización espectroscópica en química orgánica, la resonancia magnética nuclear es la herramienta más poderosa con la que se cuenta para elucidar estructuras orgánicas. La RMN se emplea para estudiar una gran variedad de núcleos, incluyendo el ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F y ^{31}P . sirve para determinar el número de átomos magnéticamente distintos en una estructura y la naturaleza del ambiente en el que se encuentran. Esta técnica se basa en el cambio del spin magnético de un núcleo de masa o número atómico impar al estar expuesto a un campo magnético externo, los núcleos se diferencian entre ellos por el grado de desprotección que ejercen sobre ellos sus electrones y los átomos aledaños. Estos

factores proporcionan información como el número de señales diferentes; que indican el número de núcleos de la molécula, la cantidad de desprotección de cada núcleo, la intensidad de las señales y los patrones de desdoblamiento que puedan presentarse^{169,170}.

6.4. Síntesis de derivados de naftoquinona

6.4.1. Síntesis de derivados 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona



Esquema 6. 1 Síntesis de derivados con aminoácidos. Cadenas laterales de los aminoácidos: 2a) R=H (glicina); 2b) R=CH₃ (alanina); 2c) R=CH₂CONH₂ (asparagina); 2d) R=C₂H₄SCH₃ (metionina); 2e) R=CH₂C₃N₂H₃ (histidina); 2f) R=CH₂-C₆H₅ (fenilalanina); 2g) R=CH₂-C₆H₄OH (tirosina).

6.4.1.1. Reacción por calentamiento convencional

En un matraz de bola de 100 ml se añadieron de 1.5 a 2.0 mmoles de aminoácido se colocaron en 30 ml de una mezcla etanol/agua 4:1 y se basificó con una solución de KOH 3N hasta llegar a un pH entre 9 y 10. La disolución fue calentada por 20 minutos a reflujo y a continuación se añadió 1 mmol de 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona y se dejó reaccionar por 6 horas. Al finalizar este tiempo, se añadió HCl 1N hasta que se formara un precipitado, el cual fue filtrado con filtros Whatman No. 6. El producto fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluyente diclorometano y aumentando gradualmente la polaridad con metanol.

6.4.1.2. Reacción asistida por ultrasonido

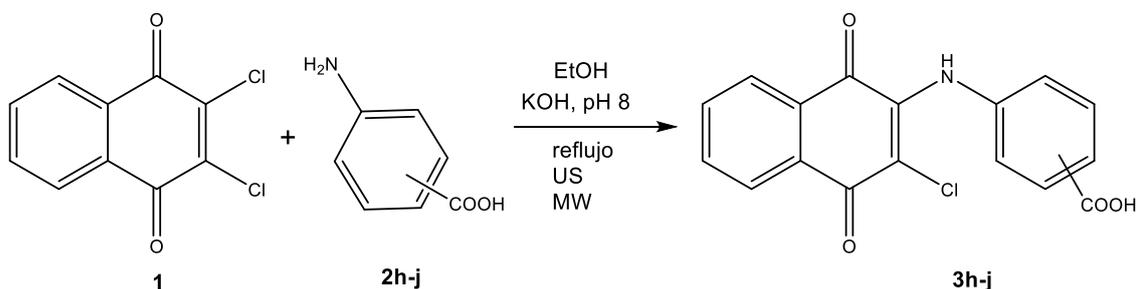
Para la síntesis por ultrasonido se colocaron de 1.5 a 2.0 mmoles de aminoácido en 50 ml de una mezcla etanol-agua 4:1 en un vaso de precipitado y se basificó con una solución de KOH 3N hasta llegar a un pH entre 9 y 10. La disolución fue

irradiada con una sonda ultrasónica por 5 minutos y a continuación se añadió 1 mmol de 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona y se dejó reaccionar por 4 horas con intervalos de 30 segundos ON/OFF. Al finalizar este tiempo, se añadió HCl 1N hasta que se formara un precipitado el cual fue filtrado con filtros Whatman No. 6. El producto fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluyente diclorometano y aumentando gradualmente la polaridad con metanol.

6.4.1.3. Reacción asistida por microondas

Para la síntesis asistida por microondas se partió de la metodología propuesta por Rivera-Avalos³⁸ con algunas modificaciones. De 1.5 a 2.0 mmoles de aminoácido se colocaron en 30 ml de una mezcla etanol-agua 4:1 en un matraz de bola y se basificó con una solución de KOH 3N hasta llegar a un pH entre 9 y 10. La disolución fue irradiada con microondas por 10 minutos a 50 W y 65 °C, a continuación, se añadió 1 mmol de 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona y se dejó reaccionar por 1 hora a la misma temperatura y potencia. Al finalizar este tiempo, se añadió HCl 1N hasta que se formara un precipitado el cual fue filtrado con filtros Whatman No. 6. El producto fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluyente diclorometano y aumentando gradualmente la polaridad con metanol.

6.4.2. Síntesis de derivados 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona



Esquema 6.2. Síntesis de derivados con ácidos aminobenzoicos. 2h) *para*-COOH; 2i) *meta*-COOH; 2j) *orto*-COOH.

6.4.2.1. Reacción por calentamiento convencional

Para la síntesis de derivados con ácido amino benzoico se colocó en un matraz bola 1.5 mmol de ácido aminobenzoico, se añadieron 30 ml de etanol y se agregó una solución de KOH 3N hasta llevar la mezcla a un pH de 8; la solución se llevó a reflujo por 20 minutos. Posterior a ese tiempo se agregó 1 mmol de 2,3-dicloro naftoquinona y se dejó reaccionar durante seis horas. El progreso de la reacción fue monitoreado por cromatografía de capa fina (CCF). Posteriormente, a la mezcla de reacción se le agregó HCl 1N hasta que se formó un precipitado, el cuál fue filtrado. Los productos fueron purificados mediante recristalización; para los derivados **3h-i** se usó ácido acético y para el derivado **3j** cloroformo.

6.4.2.2. Reacción asistida por ultrasonido

Para la síntesis de derivados con ácido amino benzoico se colocó en un vaso de precipitado de 250 ml de 1.2 a 1.5 mmol de ácido aminobenzoico, se agregaron 50 ml de etanol y se agregó una solución de KOH 3N hasta llevar la mezcla a un pH de 8; la solución se calentó en una sonda ultrasónica por 5 minutos. Posterior a ese tiempo se agregó 1 mmol de 2,3-dicloro naftoquinona y se dejó reaccionar durante 4 horas con intervalos de 30 segundos ON/OFF. El progreso de la reacción fue monitoreado por cromatografía de capa fina (CCF). Posteriormente, a la mezcla de reacción se le agregó HCl 1N hasta que se formó un precipitado el cuál fue filtrado. Los productos fueron purificados mediante recristalización; para los derivados **3h-i** se usó ácido acético y para el derivado **3j** cloroformo.

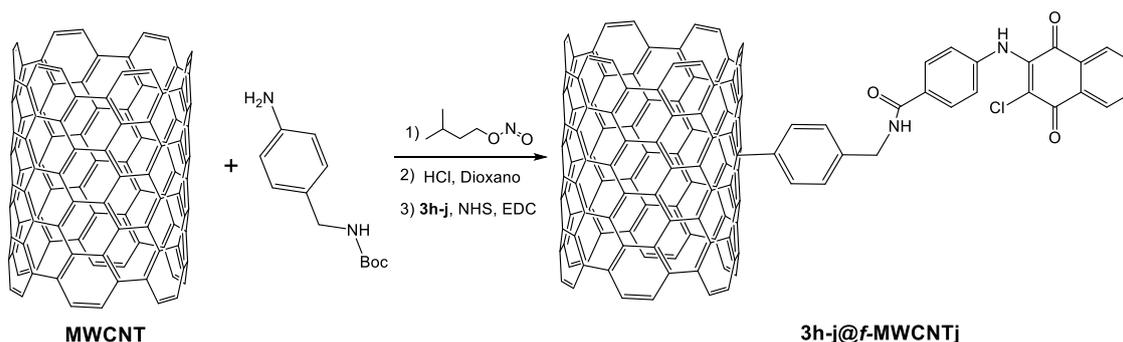
6.4.2.3. Reacción asistida por microondas

Para el caso de la síntesis asistida por microondas se colocó en un matraz bola de 100 ml de 1.5 mmol de ácido aminobenzoico, se agregaron 30 ml de etanol y se agregó una solución de KOH 3N hasta llevar la mezcla a un pH de 8; la solución se irradió con microondas por 10 minutos a una potencia de 50 W y 65 °C de temperatura. Posterior a ese tiempo se agregó 1 mmol de 2,3-dicloro naftoquinona y se dejó reaccionar una hora con la misma temperatura y potencia. El progreso de la reacción fue monitoreado por cromatografía de capa fina (CCF). Posteriormente,

a la mezcla de reacción se le agregó HCl 1N hasta que se formó un precipitado el cuál fue filtrado. Los productos fueron purificados mediante recrystalización; para los derivados **3h-i** se usó ácido acético y para el derivado **3j** cloroformo.

6.5. Funcionalización y acoplamiento de derivados 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona

La funcionalización se llevó a cabo mediante una arilación por sales de diazonio de acuerdo a la metodología de Quintana¹²³. En un matraz bola se colocaron 25 mg de MWCNT y se dispersaron en 75 ml de agua destilada mediante un baño ultrasónico por 20 minutos. Posteriormente, se añadieron 1.5 equivalentes de 4-[(N-Boc)aminometil]anilina y de nitrito de isoamilo. La mezcla se calentó a 80 °C por 24 horas. Finalmente, los *f*-MWCNT fueron filtrados al vacío, lavados con DMF y MeOH, y secados al vacío durante 24 horas.



Esquema 6.3. Reacción general para obtener los nanotubos funcionalizados y enlazados con derivados 2-cloro-3-(carboxifenilamino)-1,4-naftoquinona 3h-j.

Para eliminar el grupo protector BOC los *f*-MWCNT se dispersaron en una solución de HCl 3M en dioxano a 25 °C por 24 horas, estos fueron filtrados y lavados con agua destilada y metanol para posteriormente ser secados al vacío por 24 horas. Se cuantificó la cantidad de grupos amino primarios mediante el test Kaiser tomando una alícuota de 0.1 mg de *f*-MWCNT desprotegidos. Esto sirvió para calcular la cantidad de derivados **3h-j** empleados para el acoplamiento.

Para la unión de los derivados 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona se colocaron en un matraz con atmosfera de nitrógeno 5 ml de DMF, 1.5 equivalentes

de **3h-j**, 1 equivalente de NHS y 1 equivalente de EDC durante 1 hora. Esta mezcla se agregó a un matraz con nanotubos dispersos en DMF y se añadió 20 µL de TEA como base. La reacción fue llevada a 65 °C por 48 horas. Finalmente, los nanotubos fueron filtrados al vacío y lavados con DMF y metanol.

6.6. Técnicas de caracterización de complejos 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona@f-MWCNT

6.6.1. Kit para test Kaiser

La prueba de Kaiser es un método de análisis cuantitativo para conocer la cantidad de grupos amino libres en un analito. En un inicio se empleaba para la síntesis de péptidos, pero hoy en día también es utilizado en la funcionalización de materiales. El kit está compuesto de tres soluciones; fenol al 80% en etanol (solución 1), KCN en H₂O/piridina (solución 2) y nihidrina al 6% en etanol (solución 3). El principio del método está basado en la reacción de la nihidrina con los grupos amino primarios libres, pues la mezcla cambia a un color azul intenso, debido a la formación del producto conocido como *azul de Ruhemanns*¹⁷¹. De acuerdo al método se añaden a un vial que contenga 0.2 mg de la muestra de nanotubos, 75 µl de la solución 1, 100 µl de la solución 2 y 75µl, posteriormente se sonicán los viales para dispersar la muestra y se calientan a 120 °C durante 5 minutos. Luego se dejan enfriar a temperatura ambiente para después añadir 4750 µl de una mezcla de EtOH/H₂O al 60%. La mezcla se centrifuga a 1500 rpm durante 15 minutos. Finalmente se obtiene la absorbancia del sobrenadante en un espectrómetro de UV-Vis a 570 nm. Este protocolo se hizo por triplicado para cada muestra a analizar Para calcular la cantidad de grupos amino en cada muestra se utiliza la siguiente Ecuación:

$$\text{Carga de grupos } NH_2 \text{ libres } (\mu\text{mol/g}) = \frac{[Abs_{muestra} - Abs_{blanco}] \times dilución (ml) \times 10^6}{Coficiente de extinción \times peso_{muestra} (mg)} \quad (6.1)$$

El volumen de las diluciones fue de 5 ml y el coeficiente de extinción de la mezcla EtOH/H₂O al 60% es de 15,000 mL·mol⁻¹ cm⁻¹ El blanco fue preparado de la misma manera, pero sin los MWCNTs. El resultado se expresa en µmoles de grupos amino por gramo de material.

6.6.2. Análisis termogravimétrico (TGA)

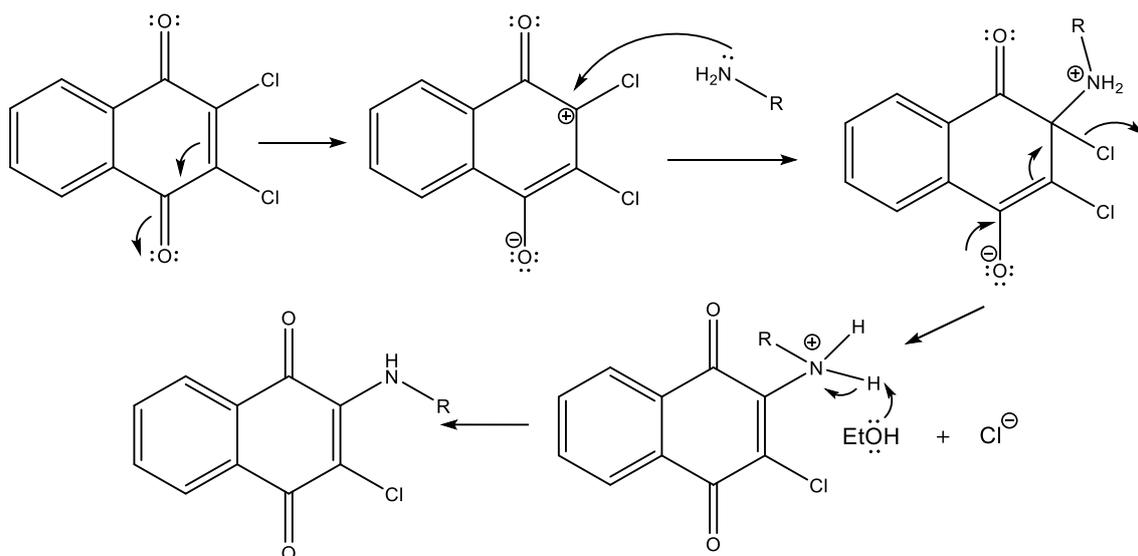
El principio del análisis termogravimétrico es el estudio del cambio de masa de una muestra bajo condiciones programadas. EL TGA es empleado principalmente para entender ciertos eventos térmicos, como absorción, adsorción, desorción, vaporización, sublimación, descomposición, oxidación y reducción. Los factores que influyen en el cambio de masa incluyen: peso y volumen de la muestra a analizar, forma física de la muestra, forma y naturaleza del contenedor de la muestra, naturaleza de la atmosfera durante el análisis y la tasa de calentamiento o enfriamiento¹⁷².

7. Resultados y discusión

7.1. Naftoquinonas

7.1.1. Síntesis de 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona y 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona

La obtención de ácidos 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona y 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona se llevó a cabo por la sustitución nucleofílica entre un átomo de cloro de la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona (2,3-DCNQ) y un grupo amino (-NH₂) de un ácido aminobenzoico o un aminoácido, el mecanismo S_N2 propuesto se puede visualizar en el **Esquema 7.1**. Este tipo de reacciones no pueden llevarse a cabo con un catalizador del tipo ácido de Lewis, ya que compuestos, como el tricloruro de cerio pueden formar complejos fácilmente con ácidos aminobenzoicos y aminoácidos^{174,175}. Como parte fundamental de la química moderna se sintetizaron estos derivados de naftoquinona con fuentes de energía alternativas al calentamiento convencional, para comparar distintos parámetros como tiempos de reacción y rendimientos.

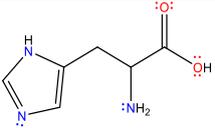
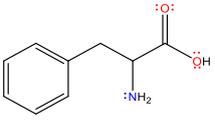
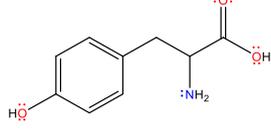
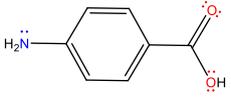
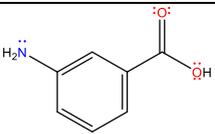
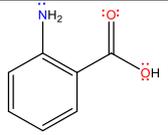


Esquema 7.1. Mecanismo general S_N2 para la obtención de derivados 2-amino,3-cloro-1,4-naftoquinona.

La **Tabla 7.1** compara los rendimientos de las tres metodologías usadas para la síntesis de estos derivados.

Tabla 7.1. Rendimientos de los derivados 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona y 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona.

Código	Sustituyente	Método de activación			Punto de fusión (°C)
		Calentamiento convencional	Ultrasonido	Microondas	
3a		38.8	59.7	59.4	168-170
3b		24.2	47.9	52.4	227-229
3c		31.7	50.2	48.2	207
3d		34.6	27.0	25.2	185-188

3e		7.3	5.7	3.5	140-143
3f		28.1	79.2	56.7	175-177
3g		14.8	11.2	57.9	132-134
3h		78.0	79.4	76.8	361-363
3i		79.4	80.7	78.1	313-316
3j		67.5	71.3	69.5	231-233

Tanto los aminoácidos como ácidos aminobenzoicos pueden comportarse como zwitteriones en solución acuosa¹⁷⁶, lo que imposibilita el ataque nucleofílico del par de electrones del nitrógeno hacia el átomo de cloro de la 2,3-DCNQ, de ahí la necesidad de añadir una base a la mezcla de reacción. Se han usado distintas bases para la preparación de estos compuestos como KOH, TEA, NaHCO₃, AcONa o CaCO₃^{49,52,57,177}. Sin embargo, después de un análisis de esta reacción utilizando diversas bases, Rivera-Avalos *et al.*³⁸ reportaron que los mejores rendimientos al preparar derivados aminoácido de naftoquinona utilizando KOHA y TEA.

Como se puede observar de la **Tabla 7.1** los rendimientos de los derivados 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona por medio del calentamiento convencional son moderados, con valores entre 24% - 38%, a excepción de los compuestos **3e y 3g**, que tuvieron rendimientos de 7.3% y 14.8% respectivamente y serán discutidos después; al emplear ondas ultrasónicas y de microondas para llevar a cabo la reacción los rendimientos de los derivados **3a-d y 3f** aumentan entre 27% - 79% y 25% -59% respectivamente. La **Figura 7.1** retoma los rendimientos de una manera

visual. Se puede apreciar que el compuesto **3f**, sintetizado mediante ultrasonido fue el que se obtuvo con mejor rendimiento. En promedio, las síntesis asistidas por US y MW tuvieron un desempeño similar, moderadamente mejor que la síntesis mediante calentamiento convencional. Los compuestos con menores rendimientos (**3e** y **3g**) se caracterizan por tener sustituyentes imidazol y fenol, estas características en su estructura pueden ser el principal motivo de sus rendimientos pobres.

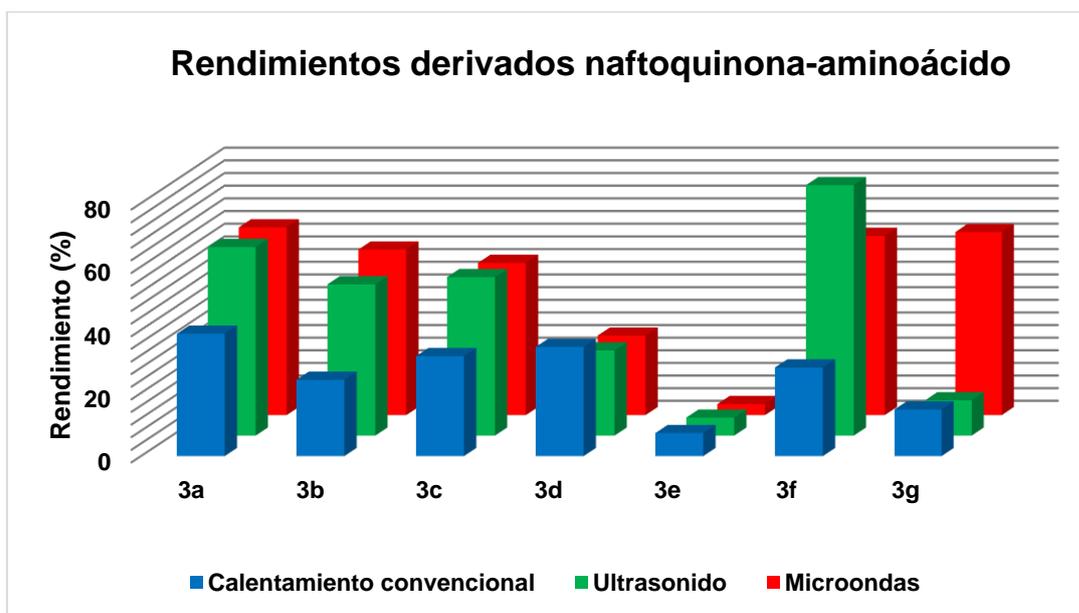
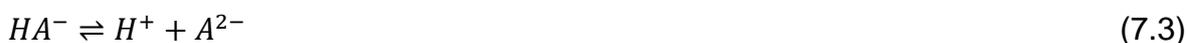


Figura 7.1. Gráfico de barras de rendimientos mediante distintas metodologías de los derivados 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona.

Retomando la naturaleza zwitterionica de los aminoácidos, estos pueden coexistir en equilibrio con otras especies polares derivadas de la misma molécula en soluciones acuosas, este equilibrio depende del pH de la solución. La ley de acción de masas establece que existe una relación fija entre la concentración de los reactivos y productos y su coeficiente estequiométrico. Esta relación es conocida como constante de equilibrio, en términos de equilibrio ácido-base, esta constante es conocida como constante de disociación. Si consideramos un aminoácido como un ácido diprótico podemos expresar las constantes de disociación de la siguiente manera:



$$K_{a1} = \frac{[H^+][HA^-]}{[H_2A]} \quad (7.2)$$



$$K_{a2} = \frac{[H^+][A^{2-}]}{[HA^-]} \quad (7.4)$$

La fracción de la concentración de cada especie en solución es representada por las siguientes ecuaciones:

$$\alpha_{H_2A} = \frac{[H_2A]}{[H_2A] + [HA^-] + [A^{2-}]} = \frac{[H^+]^2}{[H^+]^2 + [H^+]K_{a1} + K_{a1}K_{a2}} \quad (7.5)$$

$$\alpha_{HA^-} = \frac{[HA^-]}{[H_2A] + [HA^-] + [A^{2-}]} = \frac{[H^+]K_{a1}}{[H^+]^2 + [H^+]K_{a1} + K_{a1}K_{a2}} \quad (7.6)$$

$$\alpha_{A^{2-}} = \frac{[A^{2-}]}{[H_2A] + [HA^-] + [A^{2-}]} = \frac{K_{a1}K_{a2}}{[H^+]^2 + [H^+]K_{a1} + K_{a1}K_{a2}} \quad (7.7)$$

Finalmente, la concentración analítica total puede expresarse como la suma de las concentraciones de las especies en solución.

$$C = [H_2A] + [HA^-] + [A^{2-}] \quad (7.8)$$

Como la concentración analítica total es un parámetro conocido, podemos calcular las fracciones de concentración de cada especie al relacionarlas en función a sus constantes de disociación ácida y a la concentración de protones de la solución. Con estos valores podemos generar diagramas de distribución de especies químicas, los cuales indican cuál especie predomina en la solución mientras varía su pH.

La **Figura 7.2** muestra el diagrama de distribución de especies del aminoácido glicina (**2a**). La curva azul corresponde al aminoácido completamente protonado, la curva verde al zwitterion y la curva roja a la especie con el grupo amino desprotonado. Como se puede observar, el ion dipolar es la especie predominante en casi todo el diagrama a excepción de la región básica de la escala de pH. Este patrón de distribución ocurre de manera casi idéntica en los aminoácidos **2b-d** y **2f**.

Esto se debe a que poseen una constante de disociación ácida similar. La **Tabla 7.2** resume los pK_a de los aminoácidos empleados en este trabajo.

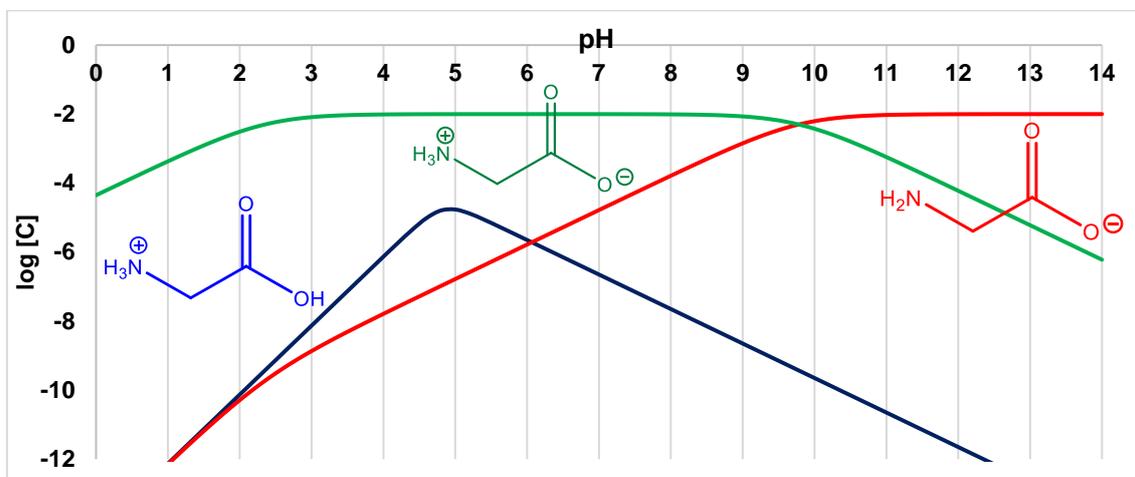


Figura 7.2. Diagrama de distribución de especies del aminoácido glicina (**2a**).

Tabla 7.2. Constantes de disociación ácida de los aminoácidos **2a-g**.

Aminoácido	clave	P.M. (g/mol)	pK_{a1}	pK_{a2}	pK_{a3}	Ref.
Glicina	2a	75.07	2.37	9.6		[178]
Alanina	2b	89.09	2.34	9.69		[178]
Metionina	2c	149.21	2.28	9.21		[178]
Asparagina	2d	132.12	2.02	8.8		[178]
Histidina	2e	155.15	1.82	6.00	9.17	[179]
Fenilalanina	2f	165.19	1.83	9.13		[178]
Tirosina	2g	181.19	2.2	9.13	10.07	[179]

De la **Tabla 7.2** el valor de pK_{a1} corresponde a la desprotonación del grupo carboxílico y el pK_{a2} a la desprotonación del grupo amonio. En la misma tabla se destacan los aminoácidos **2e** y **2g**, pues poseen un pK_{a3} , atribuido a la desprotonación de la amina secundaria del grupo imidazol de la histidina y a la desprotonación del grupo fenólico de la tirosina respectivamente. Es posible que la existencia de esta tercera desprotonación influya en los bajos rendimientos de sus derivados correspondientes. Las **Figuras 7.3** y **7.4** nos muestran el diagrama de distribución de especies de los aminoácidos **2e** y **2g**.

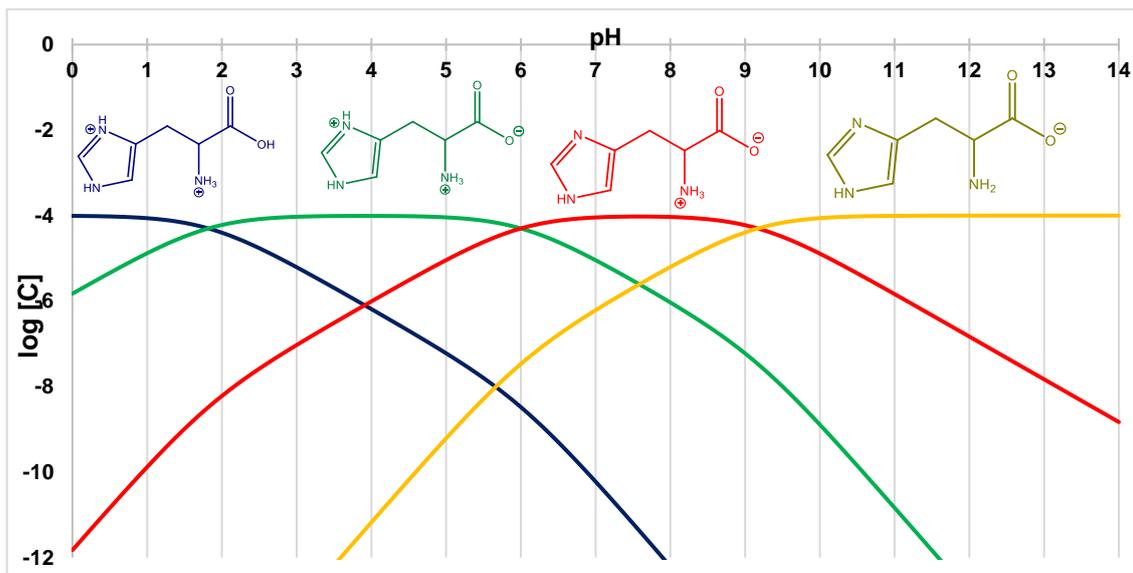


Figura 7.3. Diagrama de distribución de especies del aminoácido histidina (2e).

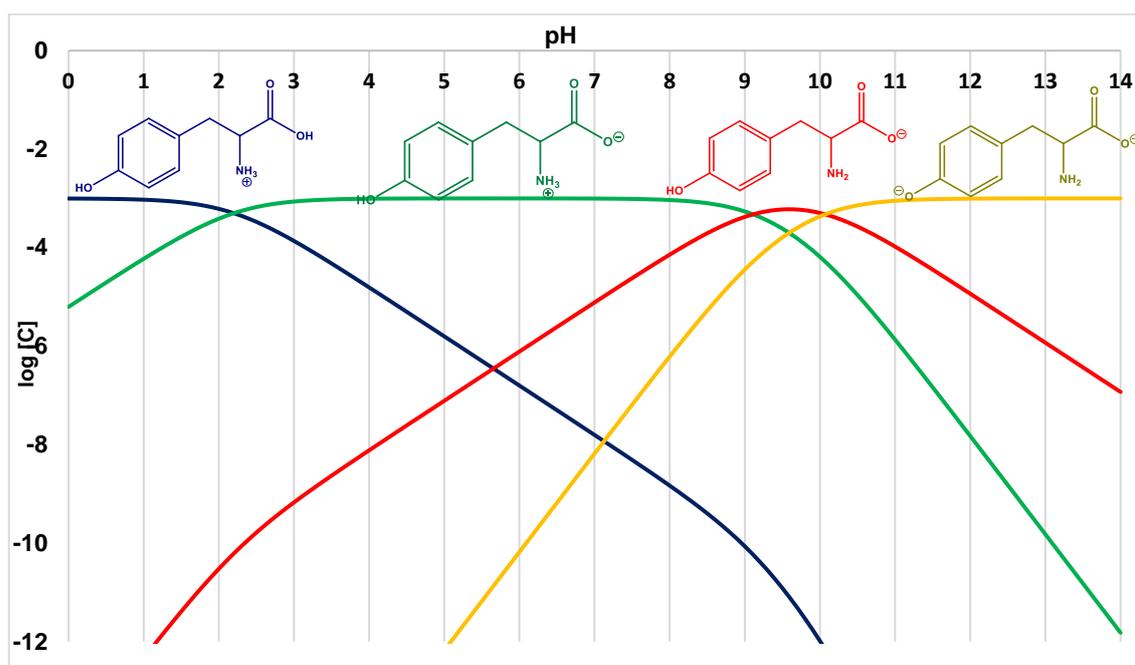


Figura 7.4. Diagrama de distribución de especies del aminoácido tirosina (2g).

Las **Figuras 7.3** y **7.4** muestran diagramas diferentes al de la **Figura 7.2** debido a la introducción de una nueva especie química señalada con la curva amarilla. Con respecto al aminoácido histidina (**2e**), podemos observar que la especie con el grupo amino desprotonado (curva amarilla) se hace presente a partir de un pH de 10, como las reacciones fueron llevadas a pH entre 9 y 10 existe una clara

competencia entre esta especie y la que tiene el grupo imidazol desprotonado. Para el aminoácido tirosina (**2g**) el rango de pH de la especie relevante para la síntesis es tan solo entre 9 y 10, aun así, las especies zwitterionicas y con el grupo fenólico desprotonado también se encuentran en concentraciones considerables, sin embargo, los bajos rendimientos de la síntesis de **3g** por medio de calentamiento convencional y ultrasonido se pueden deber a un mal ajuste del pH, ya que en la síntesis asistida por microondas se obtuvo un rendimiento moderado.

Otra posible explicación a los bajos rendimientos de los derivados **3e** y **3g** son las interacciones intra e intermoleculares entre las estructuras de los aminoácidos que los conforman. Los aminoácidos histidina y tirosina, ambos poseen sistemas aromáticos en su cadena lateral, lo que propicia interacciones de apilamiento π - π . Además, es conocido que los ácidos carboxílicos pueden formar dímeros estables en solución. La **Figura 7.5** ejemplifica algunas de estas posibles interacciones para el aminoácido tirosina. Con respecto a la histidina, existe la posibilidad de formar una estructura bicíclica por medio de interacciones intramoleculares, como se puede observar en la **Figura 7.6**. Estas interacciones podrían ser tan fuertes que se necesitaría una mayor energía para que las moléculas puedan moverse libremente e interactuar con la 2,3-DCNQ.

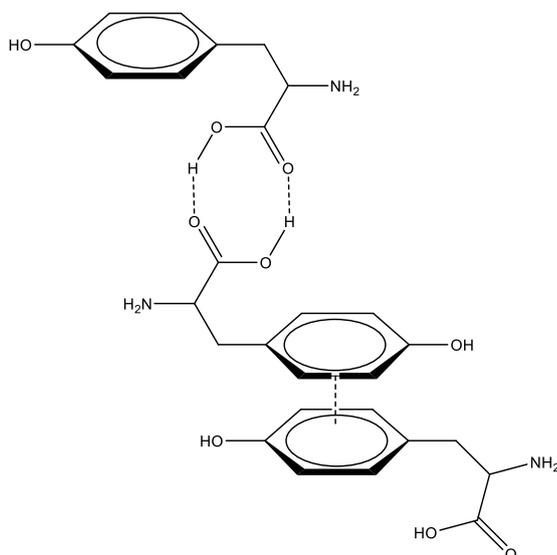


Figura 7.5. Interacciones intermoleculares del aminoácido tirosina (2g).

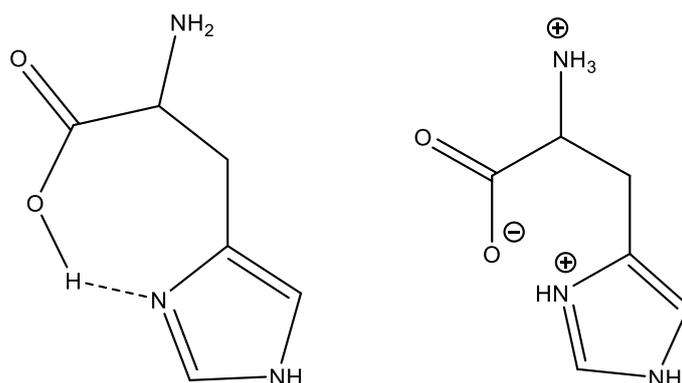


Figura 7.6. Interacciones intramoleculares del aminoácido histidina (2e)

Figurka y colaboradores¹⁸⁰ realizaron la síntesis de derivados naftoquinona-aminoácidos, formando en primer lugar una sal de aminoácido y potasio y después la agregaron a una disolución caliente de 2,3-DCNQ en etanol. Al analizar la pureza de estos derivados mediante TGA notaron que existía una impureza en la muestra, la cual atribuyeron al subproducto 2-etoxi-3-cloro-1,4-naftoquinona, debido a esto, modificaron la metodología empleando una mezcla DMSO/H₂O como solvente, obteniendo rendimientos entre 51%-55%, además en los estudios termogravimétricos observaron solo un producto. Si bien es posible la formación del subproducto mediante solvólisis (mecanismo S_N1), sobre todo por las condiciones básicas, el método de purificación que usaron (recristalización en etanol) no parecía ser el adecuado, tomando en cuenta que ellos indican que la solubilidad de este subproducto es similar a la de los compuestos objetivos.

Si bien, no se ha elucidado un mecanismo concreto para la síntesis de estos compuestos, Delarmelina *et al*¹⁸¹ realizaron estudios teóricos sobre la sustitución nucleofílica de la 2,3-DCNQ con nucleófilos difuncionales con nitrógeno, oxígeno y azufre, entre sus distintos hallazgos, observaron que el mecanismo de sustitución puede llevarse a cabo en una sola etapa sin la necesidad de un intermediario tetraédrico.

Para los derivados 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona, los rendimientos se obtuvieron entre 60% y 80%. La **Figura 7.7** representa por medio de barras los rendimientos de estos derivados por las distintas fuentes de activación. No existe una diferencia significativa con respecto al rendimiento de cada derivado entre las

tres metodologías usadas, sin embargo, el producto obtenido en menor cantidad fue el que contiene el fragmento ácido *orto*-aminobenzoico (**2j**), probablemente por impedimento estérico entre la amina nucleófila y el sustituyente carboxílico. Esta hipótesis concuerda con los trabajos de Cárdenas³⁴, quien analizó los rendimientos de diversos compuestos tipo 2-fenilamina-3-cloro-1,4-naftoquinona con sustituyentes electrodonadores, electroattractores y halogenados, de sus resultados concluyó que los mejores rendimientos se obtenían con anilinas con sustituyentes electrodonadores y disminuían con anilinas con sustituyentes electroattractores (como los grupos carboxílicos) y con sustituyentes en la posición *orto* con respecto al grupo amino de la anilina. Como comparación, los rendimientos que él obtuvo con anilinas con sustituyentes electrodonadores fue entre 86% y 99%.

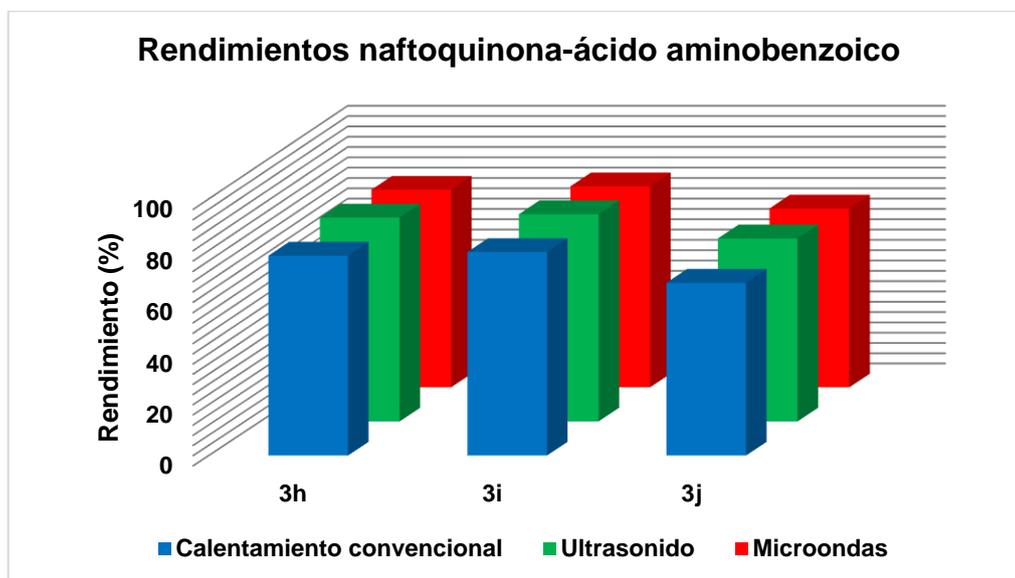


Figura 7.7. Gráfico de barras de rendimientos mediante distintas metodologías de los derivados naftoquinona-ácido aminobenzoico.

Con respecto a las especies químicas del ácido aminobenzoico en solución, podemos observar en la **Figura 7.8**, correspondiente al ácido *m*-aminobenzoico (**3i**) que la especie dipolar predomina a pH ácidos, mientras que la forma con el grupo amino desprotonado está presente en mayor concentración a pH mayor a 5, esta tendencia es la misma para los derivados *para* (**3h**) y *orto* (**3j**). Por lo tanto, la variabilidad de especies en solución no parece ser un factor que afecte los rendimientos de los productos. Esto puede ser atribuido a la naturaleza

electroattractora de grupo carboxílico y al impedimento estérico de los grupos en posición *orto*.

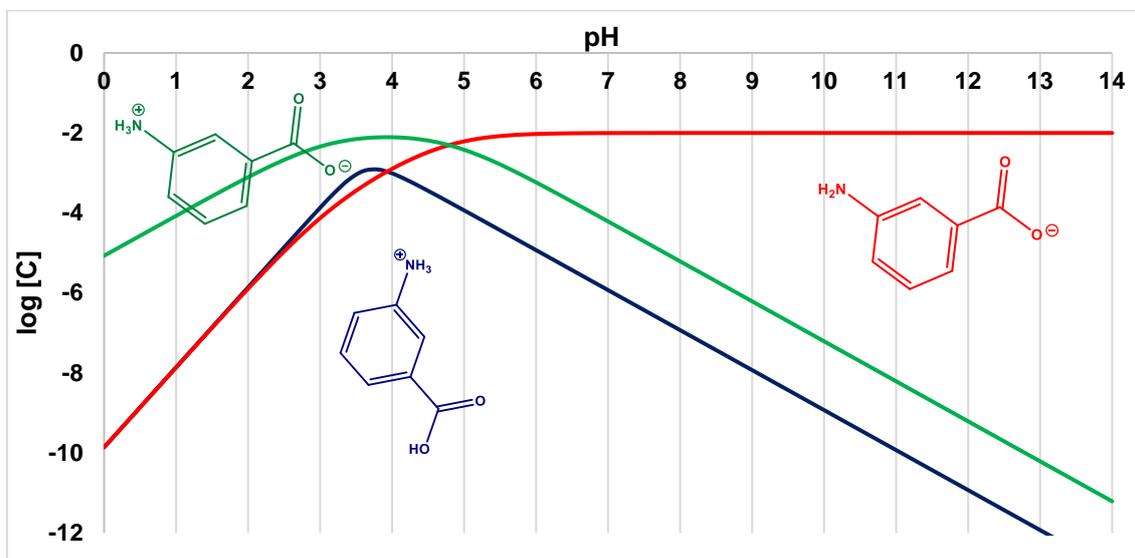


Figura 7.8. Diagrama de distribución de especies del ácido m-aminobenzoico (2i).

7.1.2. Caracterización de derivados de naftoquinona

Todos los derivados sintetizados en este trabajo fueron caracterizados por espectroscopia IR, UV-Vis y punto de fusión. Los derivados **3e** y **3g-j** fueron caracterizados también mediante espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C . Los datos espectroscópicos de los demás derivados fueron tomados de la literatura. Los espectros de los derivados 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona (**3a-g**) son en general muy similares, como se puede apreciar en la **Figura 7.9**, estos derivados presentan absorciones a longitudes de onda muy cercanas o iguales: transiciones benzenoides $\pi \rightarrow \pi^*$ entre 235 y 245 nm, transiciones quinónicas $\pi \rightarrow \pi^*$ de 275 nm, transiciones $n \rightarrow \pi^*$ del grupo amino de 340 nm y las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ de transferencia de carga intramolecular (CT) de 470 a 480 nm. Las únicas diferencias notables son las absorciones de alta energía que pueden atribuirse a las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ y $\pi \rightarrow \pi^*$ correspondientes a los sustituyentes aromáticos de los aminoácidos o a los pares libres de electrones de los derivados con cadena lateral como asparagina (**3d**), histidina (**3e**) o tirosina (**3g**).

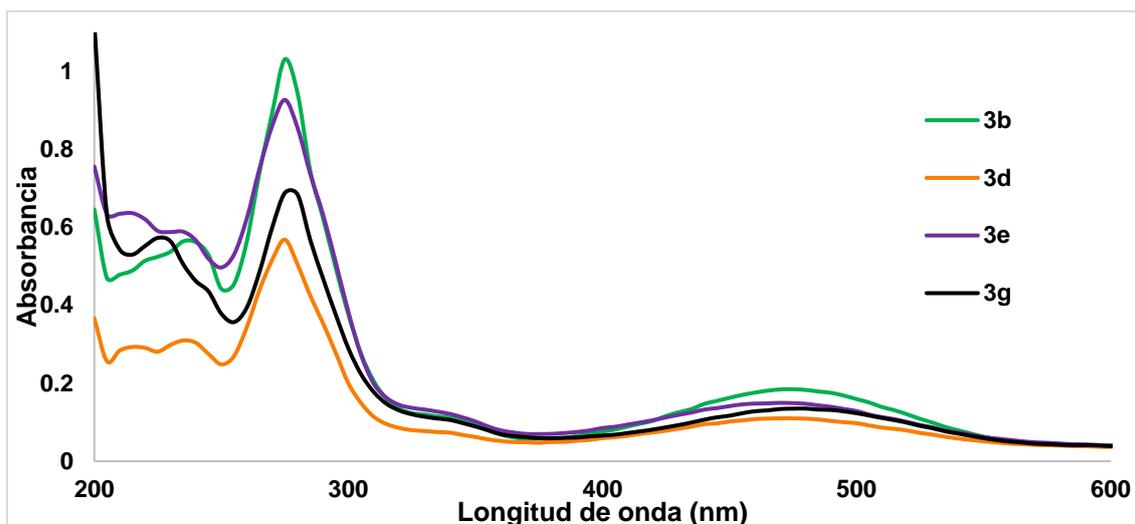


Figura 7.9. Espectros UV-Vis en metanol de algunos derivados 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona.

Con respecto a los derivados 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona (**3h-j**), al ser del grupo de las cloro fenilamino naftoquinona (CPAN), el anillo aromático del fragmento ácido aminobenzoico interactúa con toda la estructura generando absorciones a distintas longitudes de onda entre cada una de las tres estructuras. Tomando como punto de partida los datos de las absorciones de la 2-cloro-3-fenilamino-1,4-naftoquinona de Cárdenas³⁴ (banda λ_1 : 230 nm; banda λ_2 : 276 nm; banda λ_3 : 322 nm; banda λ_4 : 480 nm), podemos compararlas con las de los derivados **3h-j** que se presentan en la **Figura 7.10**.

La primera banda, correspondiente a las transiciones aromáticas $\pi \rightarrow \pi^*$ donde observamos un corrimiento batocrómico de 5 nm de los derivados con el grupo carboxílico en la posición *orto* y *para* (**3h** y **3j**) con respecto a la molécula base, este valor es atribuido a la naturaleza electroattractora de los grupos carbonilos de su estructura, por el contrario, el derivado **3i**, con el grupo carboxílico en la posición *meta* tiene un corrimiento hipsocrómico de 10 nm, este comportamiento puede ser explicado mediante las estructuras de resonancia (**Figura 7.11**), donde el par de electrones del grupo amino no puede llegar al grupo carbonilo del ácido carboxílico y permanece dentro del anillo aromático, a diferencia de sus isómeros **3h** y **3j**, donde el oxígeno carbonílico logra abstraer el par de electrones circundante, sin embargo, es posible que el derivado **3j** no pueda llegar a establecer sus estructuras de resonancia debido al impedimento estérico de su naturaleza *orto*.

La segunda banda, que pertenece a las transiciones carbonílicas $\pi \rightarrow \pi^*$ presenta un corrimiento batocrómico de 4 a 10 nanómetros. A pesar de ser un elemento electroattractor, el fragmento carboxílico posee enlaces π con electrones excitables que pudieran ser la causa de la batocromía, además, se puede observar que la intensidad de la absorción disminuye a medida que el grupo carboxílico se acerca al grupo amino (*para* > *meta* > *orto*).

La tercera banda, identificada como las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ de los elementos con pares de electrones libres dentro de la molécula también tiene un corrimiento batocrómico de 13 a 18 nm en los derivados **3h-i**, este incremento en la longitud de onda puede atribuirse al aumento de pares de electrones libres con respecto a la 2-cloro-3-aminofenil-1,4-naftoquinona, sin embargo, el compuesto **3j** carece de esta banda o bien, su intensidad es muy débil para ser identificada.

Finalmente, la cuarta banda, que corresponde a las transiciones de transferencia de carga entre el ácido aminobenzoico y la naftoquinona permanece a la misma intensidad en el derivado con el grupo carboxílico en *para* (**3h**), pero disminuye 5 nm cuando dicho grupo se encuentra en la posición *meta* (**3i**), lo que podría esperarse al ser un sustituyente electroattractor, no obstante, el derivado **3j**, que tiene el grupo $-\text{COOH}$ en la posición *orto* presenta un corrimiento batocrómico de 25 nm, que puede ser ocasionado por la proximidad del sustituyente al fragmento naftoquinona.

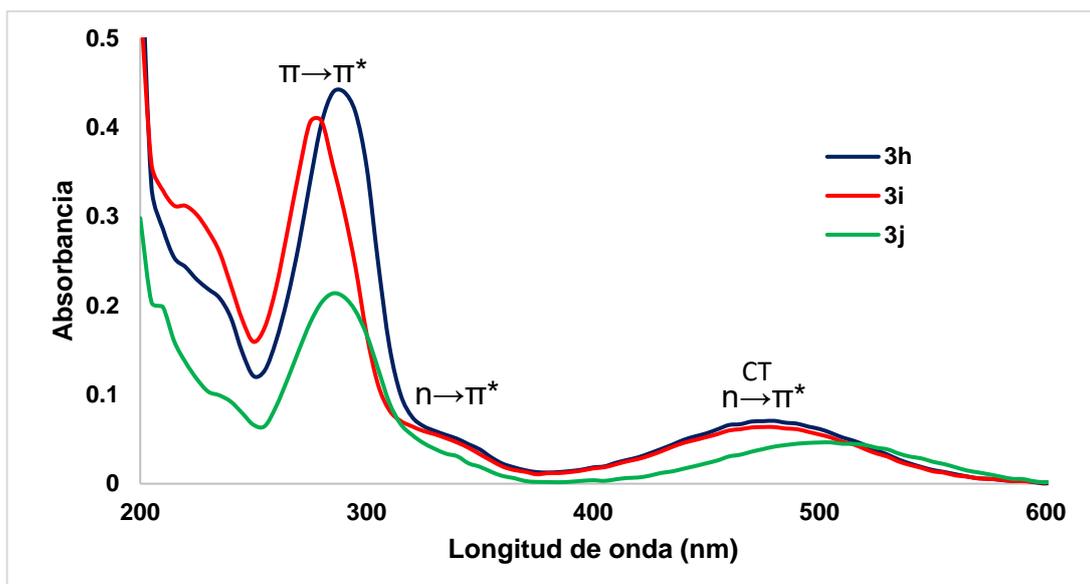


Figura 7.10. Espectros UV-Vis en metanol de los derivados 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona.

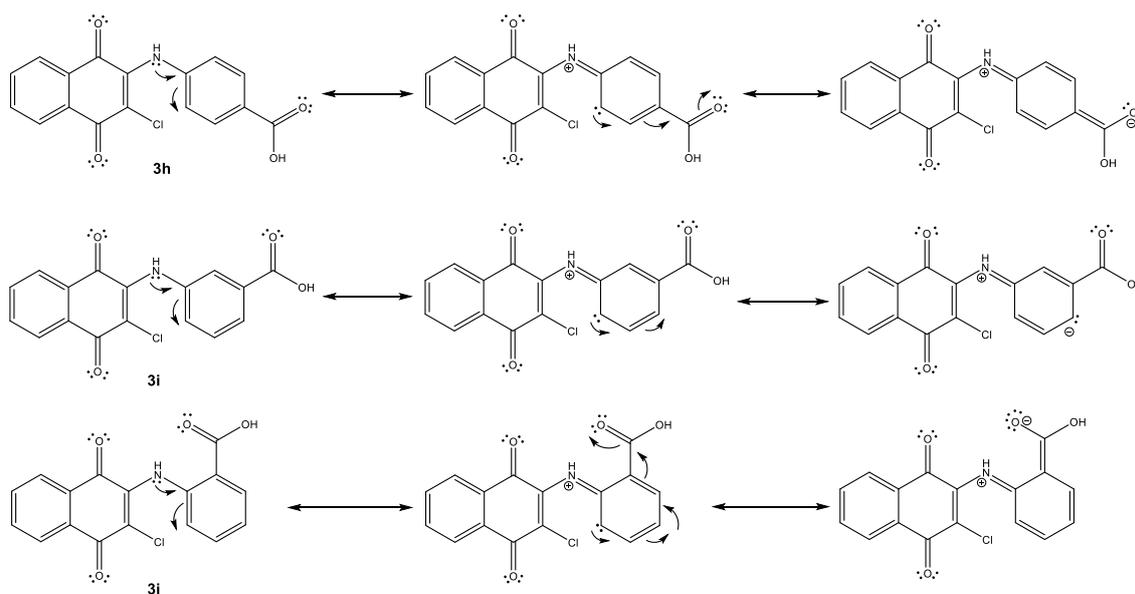


Figura 7.11. Estructuras de resonancia de los derivados 3h-j.

La **Tabla 7.3** resume las absorciones principales de toda la serie sintetizada, la principal diferencia entre los valores de los derivados naftoquinona-aminoácidos (**3a-g**) y los de los derivados naftoquinona-ácido aminobenzoico (**3h-j**) radica en que estos últimos poseen un sustituyente aromático directamente unido al núcleo naftoquinónico, mientras que los primeros podrían entrar en la categoría de aminas

alifáticas, y aunque los derivados **3e-g** poseen fragmentos aromáticos, estos permanecen aislados sin manera alguna de interactuar con el sistema quinónico.

Tabla 7.3. Valores en nanómetros de las principales absorciones de UV-Vis de los derivados 3a-j en metanol.

Compuesto	Banda λ_1	Banda λ_2	Banda λ_3	Banda λ_4
	$\pi \rightarrow \pi^*$	$\pi \rightarrow \pi^*$	$n \rightarrow \pi^*$	$n \rightarrow \pi^*$ (CT)
3a	240	275	340	470
3b	235	275	340	475
3c	240	275	340	470
3d	235	275	340	470
3e	235	275	340	470
3f	235	275	340	475
3g	245	275	340	480
3h	235	290	340	480
3i	220	280	335	475
3j	235	285	-	505

Los derivados sintetizados también fueron caracterizados mediante espectroscopia IR, esta herramienta es útil para la identificar grupos funcionales en moléculas orgánicas, lo cual nos puede dar una idea si logramos obtener el producto esperado. Las absorciones esperadas son los estiramientos de los enlaces N-H, C-N, C=C y C=O. Ya se mencionó que los aminoácidos generalmente se comportan como como zwitteriones, por lo tanto, en un espectro de IR no observaremos las bandas de absorción características de sus grupos amino o ácido carboxílico de estos compuestos, más bien, se observará una banda muy amplia entre 3300-2600 cm^{-1} , que corresponde al estiramiento del grupo amino protonado, acompañando a esta absorción, también aparecerá una banda alrededor de 2100 cm^{-1} , además de las bandas de estiramiento asimétrico y simétrico del grupo carboxilato cerca de 1600 cm^{-1} y 1400 cm^{-1} respectivamente. Lo anterior se refleja en la **Figura 7.12**, donde el espectro del aminoácido fenilalanina (**2f**) se hace notar por su amplia banda de absorción entre 3121 y 2962 cm^{-1} correspondiente al traslape de las señales del grupo amino protonado y los hidrógenos alifáticos y aromáticos de la misma estructura. Del espectro de la 2,3-DCNQ (**1**) se aprecia un pico intenso alrededor de 1680 cm^{-1} correspondiente al estiramiento de los grupos carbonilos de

la naftoquinona y dos picos en 1586 y 1557 cm^{-1} que indican la presencia del sistema aromático. Finalmente, el producto **3f** puede ser identificado con una banda de absorción característica de una amina secundaria alrededor de 3300 cm^{-1} , mientras que las bandas quinoides y benzoides se recorren a 1675 cm^{-1} , 1598 y 1559 cm^{-1} respectivamente. Los otros compuestos de esta familia **3a-g** poseen bandas similares.

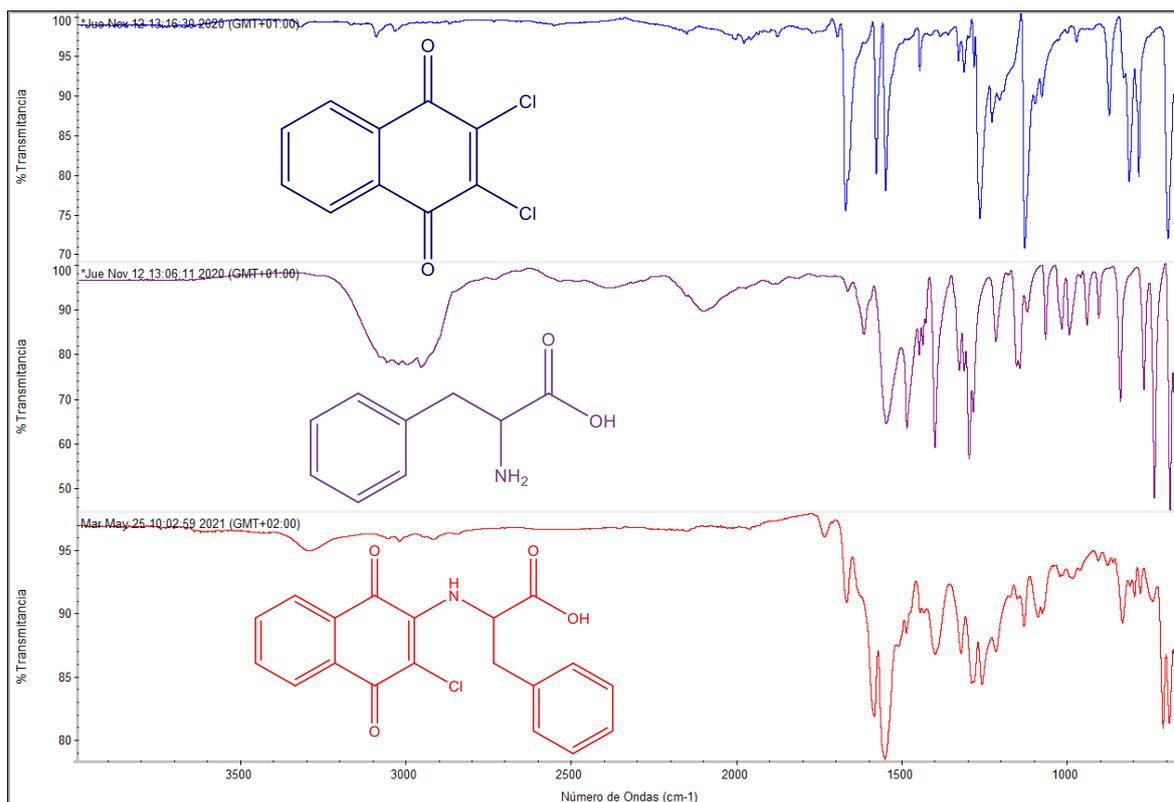


Figura 7.12. Espectros de IR de los compuestos 1 (color azul), 2f (color morado) y 3f (color rojo).

Los espectros de IR de los derivados **3h-j** también se caracterizan por poseer absorciones quinoides entre 1677 y 1666 cm^{-1} , benzoides entre 1595-1587 cm^{-1} y 1574-1564 cm^{-1} y bandas de estiramiento N-H secundario entre 3295 y 3375 cm^{-1} , curiosamente el espectro de IR del derivado **3j**, con el grupo carboxílico en posición *orto* carece de este rasgo, este fenómeno puede atribuirse a la formación de un puente de hidrógeno entre el oxígeno del carbonilo y el hidrógeno de la amina (ver la estructura del compuesto **3j** en la **Figura 7.9**). Las diferencias entre los espectros de los reactivos y el producto **3i** pueden compararse en la **Figura 7.13**.

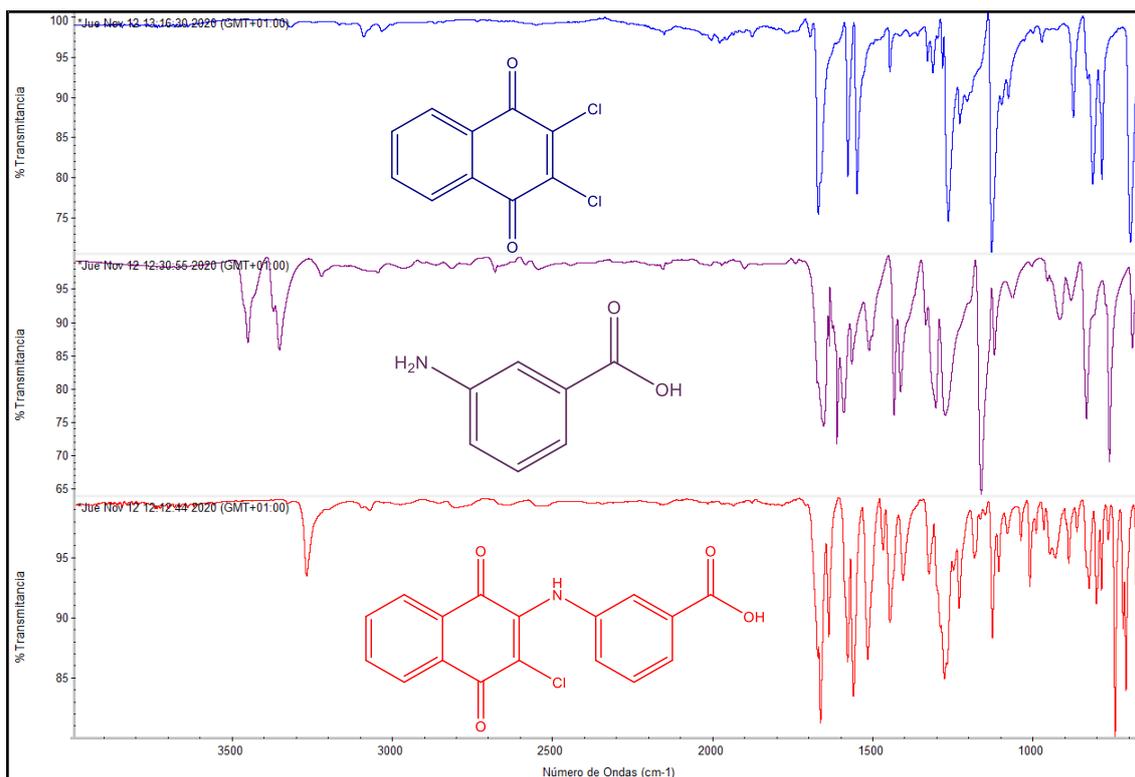


Figura 7.13. Espectros de IR de los compuestos 1 (color azul), 2i (color morado) y 3i (color rojo).

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear es una de las herramientas más poderosas para la caracterización e identificación de compuestos orgánicos. La técnica se basa en la identificación de núcleos atómicos sometidos a un campo magnético, donde cada núcleo se ve afectado por su entorno químico. Los núcleos más comunes en compuestos orgánicos son el ^1H y el ^{13}C . Los espectros de RMN ^1H de los derivados de naftoquinona tienen un patrón característico correspondiente a sus protones aromáticos. Estos protones están señalados con las letras A-D en la **Figura 7.14** y tienen un desplazamiento químico entre 8.23-7.72 ppm, siendo los protones A y D los más desprotegidos por el efecto electronegativo de los grupos carbonilos quinónicos, generalmente estos protones presentan un desdoblamiento tipo doble de dobles (dd), los protones B y C por su parte, pueden observarse con un patrón de desdoblamiento del tipo triples de dobles (td). El protón de la amina se observa a un desplazamiento entre 7.53 y 6.55 ppm, este protón es susceptible a la cadena lateral del aminoácido, mostrándose a campo bajo cuando el

sustituyente contiene un grupo aromático. El protón del grupo carboxílico tiene un desplazamiento alrededor de 13 ppm, sin embargo, no siempre es observable.

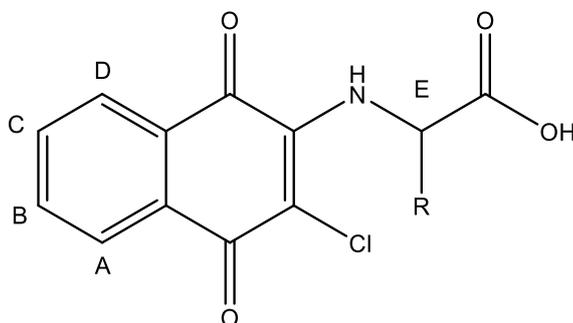


Figura 7.14. Estructura general de los derivados 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona.

Los espectros de RMN ^1H de los derivados 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona también presentan un pico alrededor de 13 ppm que corresponde al protón ácido de la molécula, la posición de este sustituyente parece influir en el grado de desprotección del núcleo, ya que a medida que el fragmento carboxílico se acerca al grupo amino la señal del protón ácido se recorre a campo bajo. Por otra parte, la señal del protón del grupo amino es desplazada a campo bajo (entre 9.4-10.0 ppm) a comparación con los derivados **3a-g**, posiblemente por el efecto del sustituyente unido al anillo aromático, esta hipótesis concuerda con los resultados de la tesis de Cárdenas³⁴, donde añadió grupos nitro en la posición 2 y 4 al fragmento fenilamino de una 3-cloro-2-fenilamino-1,4-naftoquinona, resultando en un desplazamiento químico de 10 ppm en el protón de la amina.

Los picos de los protones aromáticos del fragmento naftoquinónico son ligeramente desplazados a campo bajo, con valores entre 7.88-8.07 ppm para los protones A y D y valores entre 7.83-7.85 para los protones B y C. La **Figura 7.15** muestra el espectro del derivado **3h**, donde se puede apreciar a campo bajo el protón ácido, seguido del protón de la amina, además del característico par de dobletes de un anillo aromático sustituido en para y entre ambos picos, un multiplete correspondiente a los protones del sistema quinónico.

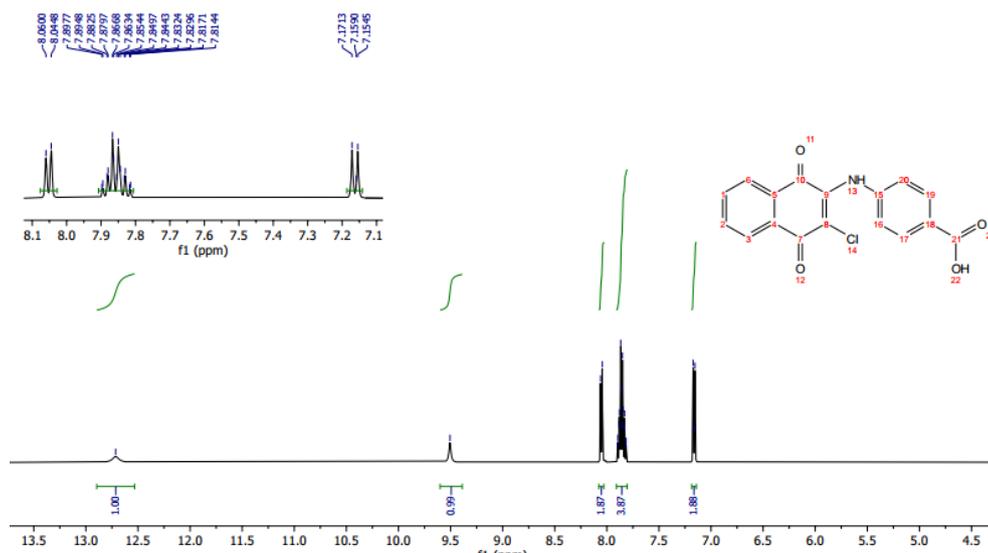
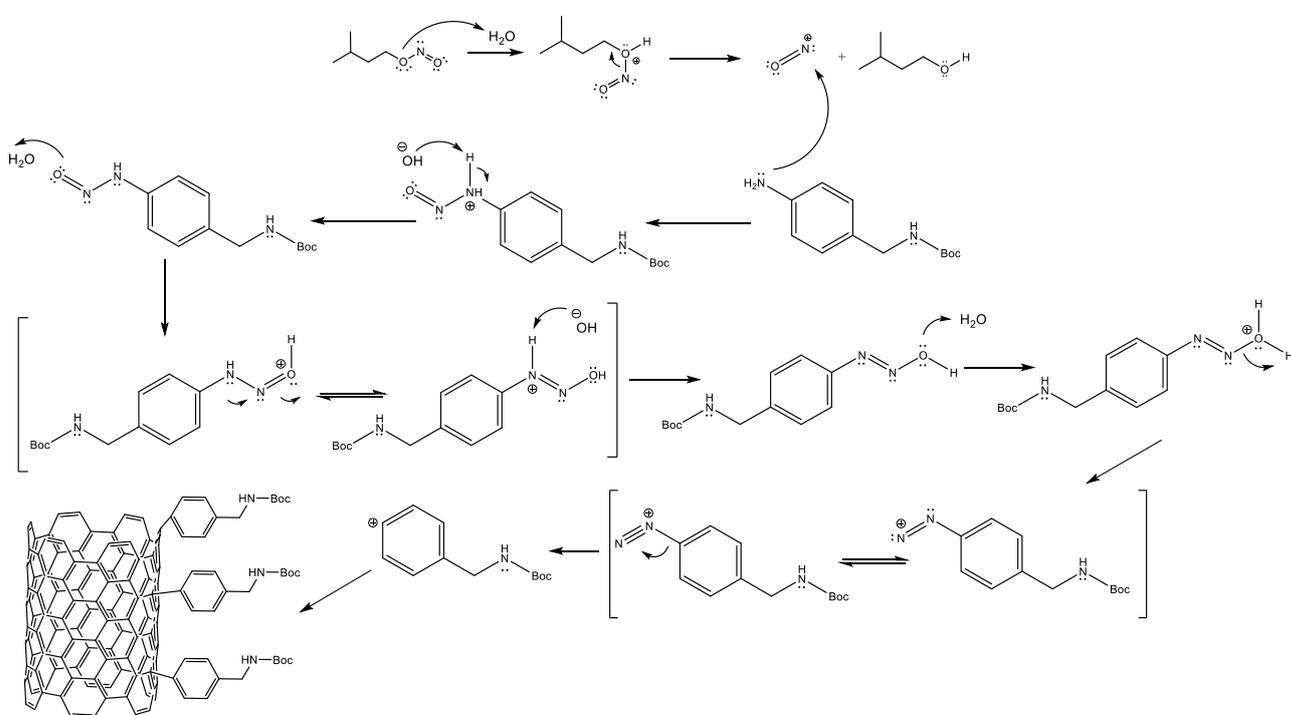


Figura 7.15. Espectro de RMN 1H del compuesto 3-cloro-2-(4-carboxi)fenilamino-1,4-naftoquinona.

7.2. Funcionalización de MWCNT

Como se mencionó anteriormente, la funcionalización se llevó a cabo mediante la adición de sales de aril diazonio. En el **Esquema 7.2** se propone el mecanismo de funcionalización de los MWCNT.



Esquema 7.2. Mecanismo de reacción para la funcionalización de MWCNT mediante sales de aril diazonio.

El mecanismo comienza con la formación de ion nitrosonio ($O=N^+$) a partir del nitrito de isoamilo; a continuación, el par de electrones de la anilina ataca al ion nitrosonio resultando en una nitrosamina, la cual se convierte en el ion benzediazonio. Finalmente, una molécula de nitrógeno se disocia del compuesto transformándolo en un catión arilo¹⁸² que es estabilizado por la nube de electrones π que rodean la superficie de los MWCNT, formando un enlace covalente. A continuación, se eliminó el grupo protector BOC, mediante tratamiento ácido y posteriormente se enjuagó el material con agua destilada y metanol. El lavado de los nanotubos es un paso importante, pues los residuos de los reactivos para la funcionalización pueden interferir en las lecturas de los espectros de UV-Vis posteriores.

7.2.1. Caracterización de f-MWCNT

Para establecer las cantidades a usar de los derivados 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona (**3h-j**) para su acoplamiento a los f-MWCNT es necesario conocer la cantidad de grupos amino en la superficie del nanotubo modificado. Para esto se realizó el test Kaiser, donde los f-MWCNT rindieron una absorbancia de 0.4551 y el blanco una absorbancia de 0.0342 u.a., empleando la **Ecuación 1** obtenemos el valor de los grupos $-NH_2$ libres, el cuál es 685.5 $\mu\text{mol/g}$. Este resultado es comparable con los resultados de Ménard-Moyon¹¹⁷ de 680 $\mu\text{mol/g}$ para SWCNT y de Quintana¹²³ con valores de 756 $\mu\text{mol/g}$ para *short thin*-MWCNT, ambas reacciones llevadas a cabo en agua.

Los termogramas de los p-MWCNT, ox-MWCNT y f-MWCNT son presentados en la **Figura 7.16**, donde se observa la curva correspondiente a los MWCNT funcionalizados presenta una mayor disminución en su porcentaje de masa. La diferencia del porcentaje de la masa entre el inicio y el final del experimento es de 18.1% y 22.7% para los ox-MWCNT y f-MWCNT, respectivamente. Por lo tanto, se puede calcular que el porcentaje de la masa de atribuido a la funcionalización de los nanotubos es de 4.6%.

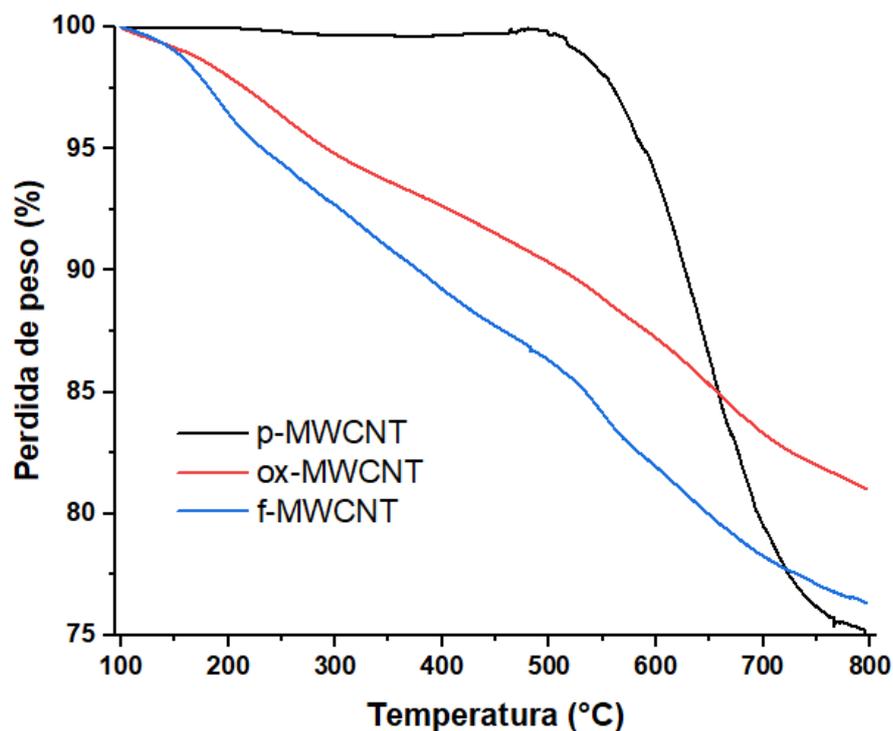
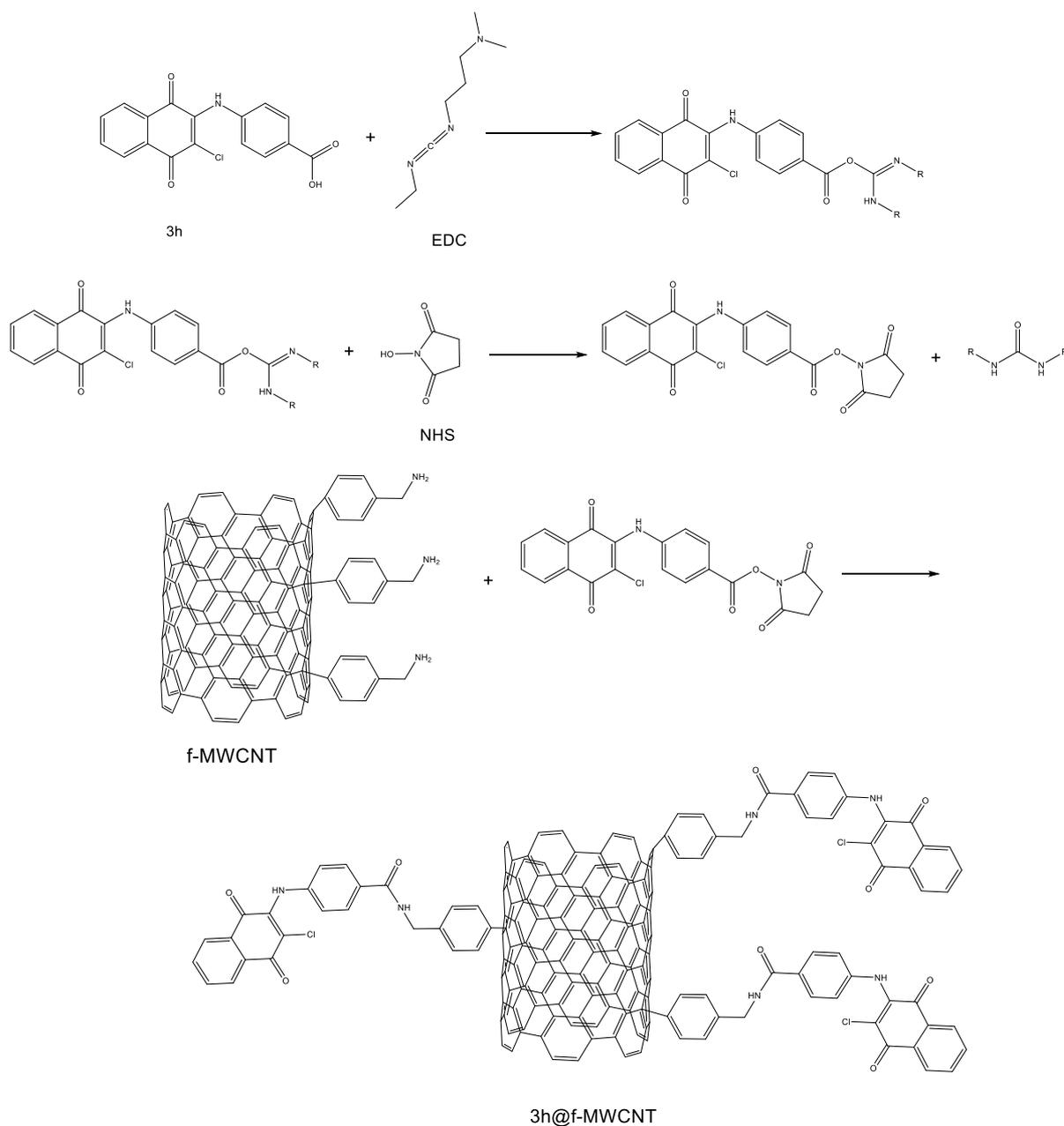


Figura 7.16. Termogramas de los p-MWCNT, ox-MWCNT y f-MWCNT.

7.3. Acoplamiento de 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona@f-MWCNT

El acoplamiento de los derivados naftoquinona-carboxifenilamino **3h-j** fue llevado a cabo por una reacción peptídica asistida por NHS y EDC, realizada bajo una atmosfera de nitrógeno. El mecanismo general del acoplamiento se muestra en el **Esquema 7.3**. El primer paso de este mecanismo es la formación de un intermediario O-acilisourea entre el grupo carboxílico de la naftoquinona y el EDC, este intermediario es inestable, por lo que el uso de NHS es indicado para formar un amino-éster semiestable. Finalmente, los grupos amino de los f-MWCNT atacan al grupo carbonilo de este intermediario para formar el enlace peptídico entre las naftoquinonas y los nanotubos de carbono.



Esquema 7.3. Reacción de acoplamiento entre el derivado de naftoquinona 3h y f-MWCNT

De acuerdo con los datos obtenidos por el test Kaiser después del acoplamiento, los valores de los grupos -NH_2 libres fueron de 45.6, 53.0 y 74.7 $\mu\text{mol/g}$ para los derivados **3h@f-MWCNT**, **3i@f-MWCNT** y **3j@f-MWCNT** respectivamente, comparados con los *f*-MWCNT de partida. Una gran diferencia entre la absorción de UV-Vis a 570 nm de los *f*-MWCNT y los productos finales **3h-j@f-MWCNT** puede observarse en el espectro de UV-Vis de la **Figura 7.17**. Además, se insertó una

fotografía con los viales donde se realizó el test Kaiser, en la cual se aprecia la coloración azul intensa de la muestra con los grupos amino libres a la izquierda y consecuentemente los complejos después del acoplamiento de las naftoquinonas. Con estos resultados podemos obtener la cantidad de grupos naftoquinona anclados a los f-MWCNT por la diferencia de los resultados del test Kaiser antes y después del acoplamiento de las naftoquinonas. Estos valores se encuentran plasmados en la **Tabla 7.4**.

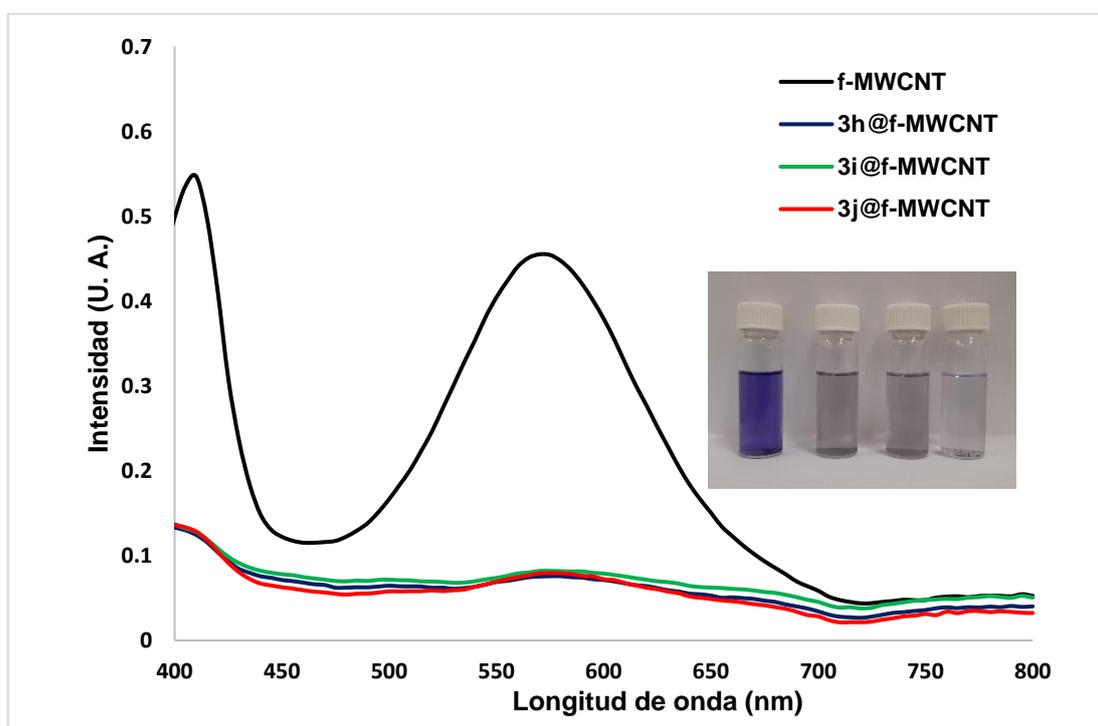


Figura 7.17. Espectros de UV-Vis de la prueba Kaiser para los f-MWCNT y 3h-j@f-MWCNT.

Por su parte, los termogramas correspondientes a los complejos **3h-j@f-MWCNT** (**Figura 7.18**) nos dan un mejor panorama del grado de acoplamiento de cada derivado de naftoquinona a los f-MWCNT. De acuerdo con Iannazzo¹⁵⁹, las moléculas de agua adsorbidas en la superficie de los nanotubos se evaporan alrededor de 150 °C. Tomando en cuenta esto, la diferencia del porcentaje de masa al término de los análisis termogravimétricos es de 62.9%, 46.2% y 39.5% para **3h-j@f-MWCNT** respectivamente. La divergencia entre los porcentajes de pérdida de peso se puede atribuir al grado de acoplamiento de los compuestos **3h-j**. Ya que

los derivados de naftoquinona están unidos a los nanotubos por medio del grupo carboxílico, la posición de este juega un papel clave: mientras que el derivado **3h** tiene el grupo -COOH en posición *para* al grupo amino enlazado al fragmento quinónico, el derivado **3j** tiene este grupo funcional en la posición *orto*, lo que propicia cierto impedimento estérico a la hora del acoplamiento. Con estos datos podemos obtener también el porcentaje aproximado del peso correspondiente a los derivados naftoquinónicos anclados a los nanotubos, esto se puede calcular por la diferencia entre los complejos **3h-j@f-MWCNT** y los *f-MWCNT*, restando también el porcentaje correspondiente a los grupos arilo de la funcionalización. La **Tabla 7.4** también incluye estos datos.

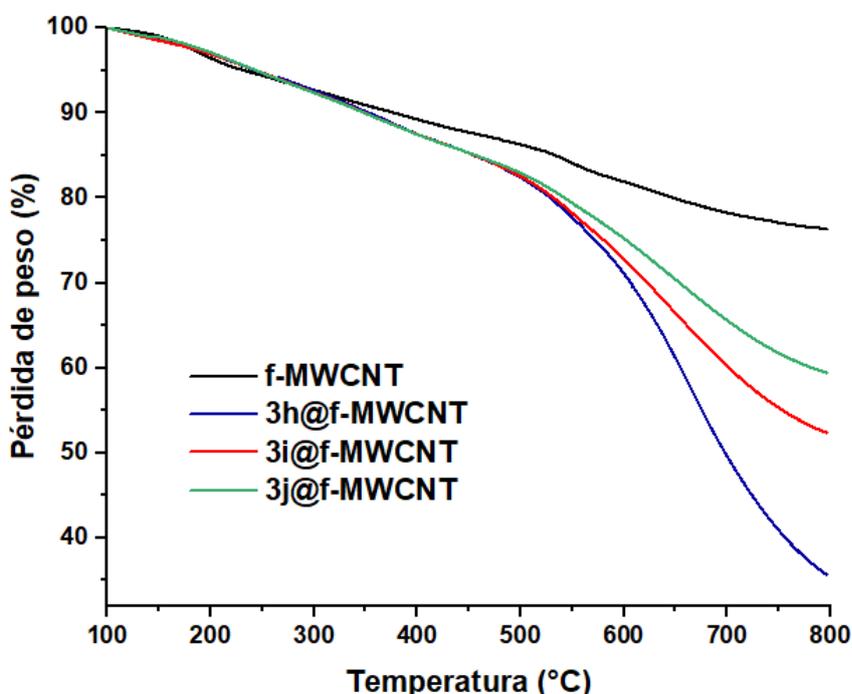


Figura 7.18. Termogramas de los complejos *f-MWCNT* y **3h-j@f-MWCNT**

Tabla 7.4. Porcentajes de pérdida de masa a 150 y 800 °C y cantidad de grupos naftoquinona de los complejos **3h-j@f-MWCNT**.

Muestra	$\Delta\%m$ (150 °C)	$\Delta\%m$ (800 °C)	Grupos NQ (%m)	Grupos NQ ($\mu\text{m/g}$)
<i>f-MWCNT</i>	1.0	23.7	-	-
3h@f-MWCNT	1.5	64.4	35.6	639.8
3i@f-MWCNT	1.5	47.7	18.9	632.2
3j@f-MWCNT	1.1	40.6	12.2	610.8

8. Conclusiones

La síntesis de derivados 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona se y 3-cloro-2-carboxifenilamino naftoquinona fueron llevadas a cabo de manera satisfactoria por tres metodologías distintas, incluyendo fuentes de energía alternas como el ultrasonido y las microondas. Los rendimientos de la primera familia (**3a-g**) de compuestos fueron de moderados a buenos a excepción del derivado **3e** con el aminoácido histidina. El bajo rendimiento de este derivado puede ser atribuido a un mal ajuste del pH de la solución.

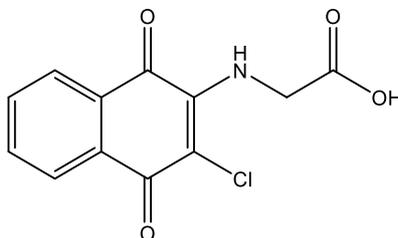
Los rendimientos de la familia **3h-j** tuvieron una distribución más uniforme, sin embargo, el derivado **3i** con el sustituyente carboxílico en la posición meta fue el que tuvo los mejores rendimientos. También se comprobó que los métodos alternativos de síntesis son superiores al calentamiento convencional, mejorando ligeramente los rendimientos al mismo tiempo que reducen los tiempos de reacción.

Los MWCNT fueron debidamente funcionalizados mediante la reacción con sales de aril diazonio de acuerdo con la información obtenida del test Kaiser y de los análisis termogravimétricos con una cantidad de grupos amino libres de 685.5 $\mu\text{mol/g}$, donde el porcentaje de masa correspondiente a la funcionalización representa el 4.6% de la masa de los f-MWCNT.

La unión de los derivados **3h-j** también se llevó a cabo de manera satisfactoria como lo indican los resultados del test Kaiser y los TGAs. Se puede observar una tendencia en la cantidad de moléculas de naftoquinona conjugadas a los f-MWCNT, disminuyendo a medida que el grupo carboxílico del compuesto se acerca al grupo amino. El principal motivo de esta tendencia puede ser atribuido al impedimento estérico que el fragmento naftoquinona a la hora del acoplamiento.

9. Caracterización Espectroscópica

9.1. Caracterización del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-acético



Sólido color naranja con punto de fusión de 168-170 °C.

Transiciones en el espectro de absorción UV-Vis en metanol.

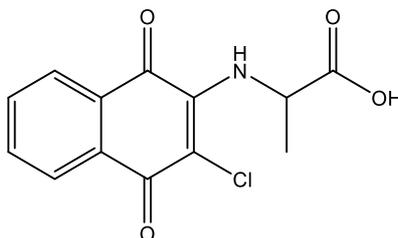
Tipo de transición	Longitud de onda λ (nm)
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=O y C=C aromático	240 y 275
$n \rightarrow \pi^*$ N-H	340
$n \rightarrow \pi^*$ C=O (CT)	470

Vibraciones en el espectro de IR.

Tipo de vibración	Número de onda (cm^{-1})
Estiramiento N-H secundaria	3284.81
Estiramiento C=O	1676.45
Estiramiento C=C aromático	1591.49 y 1439.39
Flexión en plano N-H secundaria	1556.79
Estiramiento C-N amina secundaria	1330.8
Flexión C-CO-C	1291.15
Estiramiento C-O	1268.49
Flexión en el plano =C-H aromático	1226.23
Estiramiento C-Cl	1127.5

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.95 (s, 1H), 7.98 (dd, $J = 7.4/1.4$ Hz, 2H), 7.84 (td, $J = 7.5/1.4$ Hz, 1H), 7.75 (td, $J = 7.5/1.4$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, NH), 4.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H) ppm.

9.2. Caracterización del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)propanóico



Sólido color rojo-naranja con punto de fusión de 227-229 °C

Transiciones en el espectro de absorción UV-Vis en metanol.

Tipo de transición	Longitud de onda λ (nm)
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=O y C=C aromático	235 y 275
$n \rightarrow \pi^*$ N-H	340
$n \rightarrow \pi^*$ C=O (CT)	475

Vibraciones en el espectro de IR

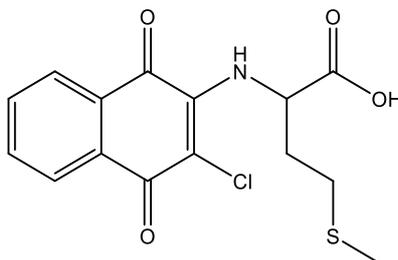
Tipo de vibración	Número de onda (cm^{-1})
Estiramiento N-H secundaria	3279.45
Estiramiento C-H sp^3	2855.0
Estiramiento C=O	1675.92
Estiramiento C=C aromático	1595.14 y 1449.24
Flexión en plano N-H secundaria	1559.32
Estiramiento C-N amina secundaria	1326.17
Flexión C-CO-C	1290.57
Estiramiento C-O	1269.04
Flexión en el plano =C-H aromático	1226.55
Estiramiento C-Cl	1120.36

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_6) δ : 7.96 (dd, $J = 7.5/3.8$ Hz, 2H), 7.72 (td, $J = 7.5/1.3$ Hz, 1H), 7.63 (td, $J = 7.6/1.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.96 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.54 (d $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm.

EMAR (m/Z): Valor esperado: 280.0332

Valor encontrado $[\text{M} + \text{H}]^+$: 280.0387

9.3. Caracterización del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-4-(tiometil)butanóico



Sólido color rojo con punto de fusión de 185-188 °C.

Transiciones en el espectro de absorción UV-Vis en metanol.

Tipo de transición	Longitud de onda λ (nm)
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=O y C=C aromático	240 y 275
$n \rightarrow \pi^*$ N-H	340
$n \rightarrow \pi^*$ C=O (CT)	470

Vibraciones en el espectro de IR

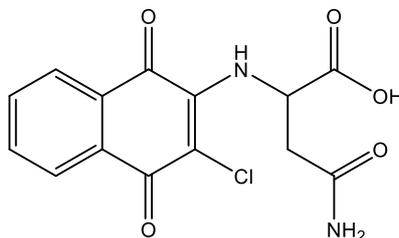
Tipo de vibración	Número de onda (cm^{-1})
Estiramiento N-H secundaria	3282.02
Estiramiento C-H sp^3	2915.51
Estiramiento C=O	1675.58
Estiramiento C=C aromático	1593.25
Flexión en plano N-H secundaria	1558.86
Estiramiento C-N amina secundaria	1330.56
Flexión C-CO-C	1287.62
Estiramiento C-O	1275.15
Flexión en el plano =C-H aromático	1222.12
Estiramiento C-Cl	1132.61

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.23 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 5.06 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.87-2.70 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.51-1.46 (m, 1H) ppm.

EMAR (m/Z): Valor esperado: 340.0366

Valor encontrado $[\text{M} + \text{H}]^+$: 340.0401

9.4. Caracterización del ácido 4-amino-2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-4-oxobutanóico



Sólido color rojo con punto de fusión de 207 °C.

Transiciones en el espectro de absorción UV-Vis en metanol.

Tipo de transición	Longitud de onda λ (nm)
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=O y C=C aromático	235 y 275
$n \rightarrow \pi^*$ N-H	340
$n \rightarrow \pi^*$ C=O (CT)	470

Vibraciones en el espectro IR

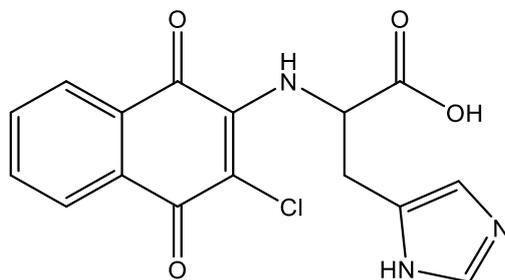
Tipo de vibración	Número de onda (cm^{-1})
Estiramientos N-H secundaria	3442.70
Estiramiento N-H amida primaria	3280.90 y 3195.51
Estiramiento C-H sp^3	2935.54
Estiramiento C=O	1675.58
Estiramiento C=C aromático	1593.25
Flexión en plano N-H secundaria	1558.86
Estiramiento C-N amina secundaria	1330.56
Flexión C-CO-C	1287.62
Estiramiento C-O	1275.15
Flexión en el plano =C-H aromático	1222.12
Estiramiento C-Cl	1132.61

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.94 (dd, $J = 7.9/4.5$ Hz, 2H), 7.81 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.00-4.81 (m, 1H), 2.70-2.54 (m, 2H) ppm.

EMAR (m/Z): Valor esperado: 345.0254

Valor encontrado $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 345.0287

9.5. Caracterización del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-3-(1H-imidazo-5-il)propanóico



Sólido color rojo con punto de fusión de 140-143 °C.

Transiciones en el espectro de absorción UV-Vis en metanol.

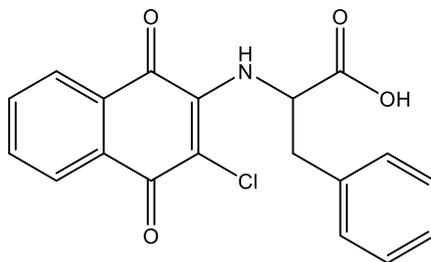
Tipo de transición	Longitud de onda λ (nm)
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=O y C=C aromático	235 y 275
$n \rightarrow \pi^*$ N-H	340
$n \rightarrow \pi^*$ C=O (CT)	470

Vibraciones en el espectro de IR

Tipo de vibración	Número de onda (cm^{-1})
Estiramiento N-H secundaria y O-H carboxílico	3441.14-3211.76
Estiramiento C-H sp^3	2923.52
Estiramiento C=O	1670.00
Estiramiento C=C aromático	1587.73
Flexión en plano N-H secundaria	1539.86
Estiramiento C-N amina secundaria	1329.41
Flexión C-CO-C	1299.65
Estiramiento C-O	1271.93
Flexión en el plano =C-H aromático	1228.55
Estiramiento C-Cl	1129.41

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.93 (d, $J = 7.62$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.56$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 7.52$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.48$, 1H) ppm.

9.6. Caracterización del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-3-fenilpropanóico



Sólido color rojo-naranja con punto de fusión de 175-177 °C.

Transiciones en el espectro de absorción UV-Vis en metanol.

Tipo de transición	Longitud de onda λ (nm)
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=O y C=C aromático	235 y 275
$n \rightarrow \pi^*$ N-H	340
$n \rightarrow \pi^*$ C=O (CT)	475

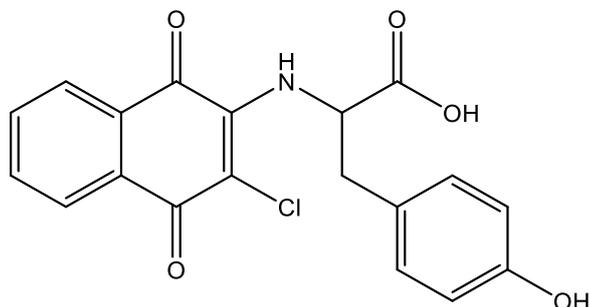
Vibraciones en el espectro de IR

Tipo de vibración	Número de onda (cm^{-1})
Estiramiento N-H secundaria	3300.02
Estiramiento C-H Ar y sp^3	3076.47 y 2923.52
Estiramiento C=O	1675.58
Estiramiento C=C aromático	1582.35
Flexión en plano N-H secundaria	1559.51
Estiramiento C-N amina secundaria	1323.52
Flexión C-CO-C	1294.11
Estiramiento C-O	1266.84
Flexión en el plano =C-H aromático	1223.84
Estiramiento C-Cl	1120.71

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.94 (dd, $J = 9.0/2.09$ Hz, 2H), 7.81 (td, $J = 7.5/1.5$ Hz, 1H), 7.73 (td, $J = 7.5/1.5$ Hz, 1H), 7.29-7.15 (m, 5H), 6.68 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 5.32 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 5.7/2.8$ Hz, 1H) ppm.

EMA (m/z): Valor encontrado $[\text{M} + \text{H}]^+$: 355.0

9.7. Caracterización del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-3-(4-hidroxifenil)propanóico



Sólido color rojo oscuro con punto de fusión de 132-134 °C.

Transiciones en el espectro de absorción UV-Vis en metanol.

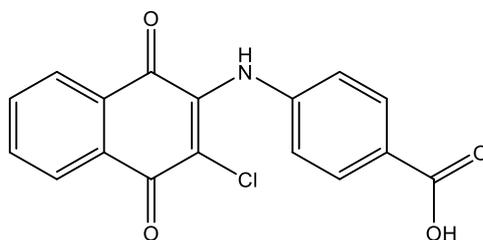
Tipo de transición	Longitud de onda λ (nm)
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=O y C=C aromático	225 y 275
$n \rightarrow \pi^*$ N-H	340
$n \rightarrow \pi^*$ C=O (CT)	480

Vibraciones en el espectro de IR

Tipo de vibración	Número de onda (cm^{-1})
Estiramiento N-H secundaria	3281.80
Estiramiento C-H sp^3	2911.76
Estiramiento C=O	1675.74
Estiramiento C=C aromático	1590.70
Flexión en plano N-H secundaria	1557.02
Estiramiento C-N amina secundaria	1323.52
Flexión C-CO-C	1287.16
Estiramiento C-O	1266.56
Flexión en el plano =C-H aromático	1266.56
Estiramiento C-Cl	1099.91

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.35 (s, 1H), 7.97 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.79-7.67 (m, 2H), 7.01 (dd, $J = 8.3/5.1$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.7/2.6$ Hz, 1H), 6.50 d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.17-3.07 (m, 2H) ppm.

9.8. Caracterización del ácido 4-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-benzoico



Sólido color naranja brillante con punto de fusión de 361-363 °C.

Transiciones en el espectro de absorción UV-Vis en metanol.

Tipo de transición	Longitud de onda λ (nm)
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=O y C=C aromático	235 y 290
$n \rightarrow \pi^*$ N-H	340
$n \rightarrow \pi^*$ C=O (CT)	480

Vibraciones en el espectro de IR

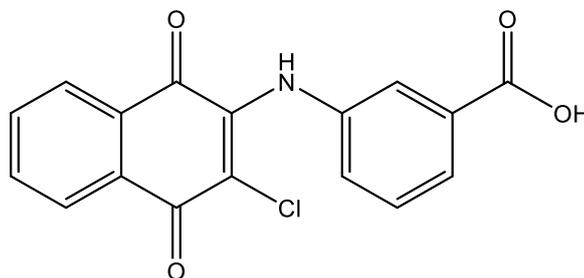
Tipo de vibración	Número de onda (cm^{-1})
Estiramiento N-H secundaria	3281.80
Estiramiento C-H aromático	3082.75
Estiramiento C=O	1666.88
Estiramiento C=C aromático	1593.67
Flexión en plano N-H secundaria	1574.43
Estiramiento C-N amina secundaria	1331.48
Flexión C-CO-C	1285.76
Estiramiento C-O	1257.38
Estiramiento C-Cl	1109.59

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.71 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.91-7.81 (m, 4H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H) ppm.

EM (m/Z): Valor esperado: 327.73

Valor encontrado $[\text{M} + \text{H}]^+$: 328.0

9.9. Caracterización del ácido 3-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-benzoico



Sólido color rojo con punto de fusión de 313-316 °C.

Transiciones en el espectro de absorción UV-Vis en metanol.

Tipo de transición	Longitud de onda λ (nm)
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=O y C=C aromático	220 y 280
$n \rightarrow \pi^*$ N-H	335
$n \rightarrow \pi^*$ C=O (CT)	475

Vibraciones en el espectro de IR

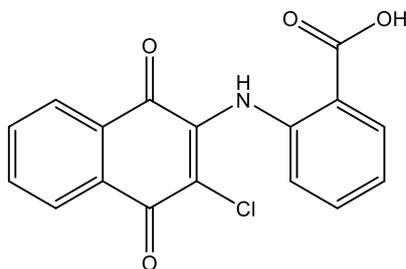
Tipo de vibración	Número de onda (cm^{-1})
Estiramiento N-H secundaria	3275.99
Estiramiento C-H aromático	3076.47
Estiramiento C=O	1672.18
Estiramiento C=C aromático	1587.20
Flexión en plano N-H secundaria	1568.57
Estiramiento C-N amina secundaria	1333.27
Flexión C-CO-C	1285.52
Estiramiento C-O	1254.90
Estiramiento C-Cl	1115.00

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.02 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H) ppm.

EM (m/Z): Valor esperado: 327.73

Valor encontrado $[\text{M} + \text{H}]^+$: 329.0

9.10. Caracterización del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-benzoico



Sólido color naranja con punto de fusión de 231-233 °C.

Transiciones en el espectro de absorción UV-Vis en metanol.

Tipo de transición	Longitud de onda λ (nm)
$\pi \rightarrow \pi^*$ C=O y C=C aromático	235 y 285
$n \rightarrow \pi^*$ N-H	-
$n \rightarrow \pi^*$ C=O (CT)	505

Vibraciones en el espectro de IR

Tipo de vibración	Número de onda (cm^{-1})
Estiramientos N-H secundaria y C-H aromático	3235.29-3024.80
Estiramiento C=O	1677.01
Estiramiento C=C aromático	1595.20
Flexión en plano N-H secundaria	1564.22
Estiramiento C-N amina secundaria	1323.22
Flexión C-CO-C	1286.54
Estiramiento C-O	1256.63
Estiramiento C-Cl	1129.78

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 13.52 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.07 (t, $J = 6.56$ Hz, 2H), 7.95-7.82 (m, 4H), 7.55 (td, $J = 7.8/1.64$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.58$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.19$ Hz, 1H) ppm.

10. Referencias

1. Gutierrez A., Estévez A. (2009). Relevancia de los productos naturales en el descubrimiento de nuevos fármacos en el s. xxi. *Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fís. Nat.*, 103(2), 409-419. <https://rac.es/ficheros/doc/00899.pdf>
2. Ringuelet, J., Viña S. (2013). Introducción a los productos naturales vegetales. En *Productos naturales vegetales*. Editorial de la Universidad Nacional de La Plata. <https://doi.org/10.35537/10915/27885>
3. Murty B. S., Shankar P., Raj B., Rath B., Murday J. (2013) The Big World of Nanomaterials. In: Textbook of Nanoscience and Nanotechnology. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-28030-6_1
4. Natori, S., Inouye, Y., Inouye, Y., & Nishikawa, H. (1967). The Structures of Mompain and Deoxyhelicobasidin and the Biosynthesis of Helicobasidin, Quinonoid Metabolites of *Helicobasidium mompa*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 15(4), 380–390. <https://doi.org/10.1248/CPB.15.380>
5. Arcamone, F., Cassinelli, G., Fantini, G., Grein, A., Orezzi, P., Pol, C., & Spalla, C. (1969). Adriamycin, 14-hydroxydaimomycin, a new antitumor antibiotic from *S. Peucetius* var. *caesius*. *Biotechnology and Bioengineering*, 11(6), 1101–1110. <https://doi.org/10.1002/bit.260110607>
6. Hou, Y., Vasileva, E. A., Carne, A., McConnell, M., El-Din A. Bekhit, A., & Mishchenko, N. P. (2018). Naphthoquinones of the spinochrome class: occurrence, isolation, biosynthesis and biomedical applications. *RSC Advances*, 8(57), 32637–32650. <https://doi.org/10.1039/C8RA04777D>
7. Pankewitz, F., & Hilker, M. (2008). Polyketides in insects: ecological role of these widespread chemicals and evolutionary aspects of their biogenesis. *Biological Reviews*, 83(2), 209–226. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2008.00040.x>
8. Studt, L., Wiemann, P., Kleigrew, K., Humpf, H. U., & Tudzynski, B. (2012). Biosynthesis of fusarubins accounts for pigmentation of fusarium *Fujikuroi* perithecia. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(12), 4468–4480. <https://doi.org/10.1128/AEM.00823-12>
9. Raspotnig, G., Fauler, G., Leis, M., & Leis, H. J. (2005). Chemical Profiles of Scent Gland Secretions in the Cyphophthalmid Opilionid Harvestmen, *Siro duricorius* and *S. exilis*. *Journal of Chemical Ecology* 2005 31:6, 31(6), 1353–1368. <https://doi.org/10.1007/s10886-005-5291-4>
10. Widhalm, J. R., & Rhodes, D. (2016). Biosynthesis and molecular actions of specialized 1,4-naphthoquinone natural products produced by horticultural plants. *Horticulture Research*, 3:1, 3(1), 1–17. <https://doi.org/10.1038/hortres.2016.46>
11. Thomson, R. H. (1971). Naphthaquinones. *Naturally Occurring Quinones*, 198–366. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-689650-3.50008-6>

12. Sánchez-Calvo, J. M., Barbero, G. R., Guerrero-Vásquez, G., Durán, A. G., Macías, M., Rodríguez-Iglesias, M. A., Molinillo, J. M. G., & Macías, F. A. (2016). Synthesis, antibacterial and antifungal activities of naphthoquinone derivatives: a structure–activity relationship study. *Medicinal Chemistry Research*, 25(6), 1274–1285. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1550-x>
13. Leyva, E., López, L. I., de la Cruz, R. F. G., & Espinosa-González, C. G. (2017). Synthesis and studies of the antifungal activity of 2-anilino-/2,3-dianilino-/2-phenoxy- and 2,3-diphenoxy-1,4-naphthoquinones. *Research on Chemical Intermediates*, 43(3), 1813–1827. <https://doi.org/10.1007/s11164-016-2732-3>
14. Akiyoshi, T., Matzno, S., Sakai, M., Okamura, N., & Matsuyama, K. (2009). The potential of vitamin K3 as an anticancer agent against breast cancer that acts via the mitochondria-related apoptotic pathway. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 65(1), 143–150. <https://doi.org/10.1007/s00280-009-1016-7>
15. Vega-Rodríguez, S., Jiménez-Cataño, R., Leyva, E., & Loredó-Carrillo, S. E. (2013). Intramolecular hydrogen bonds in fluorinated, methoxylated, or unsubstituted 2-(anilino)-1,4-naphthoquinones. A theoretical study. *Journal of Fluorine Chemistry*, 145, 58–62. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2012.10.001>
16. O'Brien, P. J. (1991). Molecular mechanisms of quinone cytotoxicity. *Chemico-Biological Interactions*, 80(1), 1–41. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(91\)90029-7](https://doi.org/10.1016/0009-2797(91)90029-7)
17. Joshi, K. C., Singh, P., & Singh, G. (1977). Juglone and Lawsone as Acid-Base Indicators. *Zeitschrift Fur Naturforschung - Section B Journal of Chemical Sciences*, 32(8), 890–892. <https://doi.org/10.1515/znb-1977-0812>
18. Johnson, J., Gandhidasan, Inbaraj R., & Murugesan, R. (1999). Cytotoxicity and superoxide anion generation by some naturally occurring quinones. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(9–10), 1072–1078. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00318-9](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00318-9)
19. López, L. I., Flores, S. D., Belmares, S. Y., & Galindo, A. S. (2014). Naphthoquinones: biological properties and synthesis of lawsone and derivatives-a structured review. *Vitae*, 21(3), 248-58. [Naphthoquinones: biological properties and synthesis of lawsone and derivatives - a structured review | Vitae \(udea.edu.co\)](https://doi.org/10.1016/j.vitae.2014.06.001)
20. Kavaliauskas, P., Opazo, F. S., Acevedo, W., Petraitienė, R., Grybaitė, B., Anusevičius, K., Mickevičius, V., Belyakov, S., & Petraitis, V. (2022). Synthesis, Biological Activity, and Molecular Modelling Studies of Naphthoquinone Derivatives as Promising Anticancer Candidates Targeting COX-2. *Pharmaceuticals*, 15(5), 541. <https://doi.org/10.3390/ph15050541>
21. Plyta, Z. F., Li, T., Papageorgiou, V. P., Mellidis, A. S., Assimopoulou, A. N., Pitsinos, E. N., & Couladouros, E. A. (1998). Inhibition of topoisomerase

- l by naphthoquinone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 8(23), 3385–3390. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(98\)00600-3](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(98)00600-3)
22. Zhang, Y. Y., Zhang, F., Zhang, Y. S., Thakur, K., Zhang, J. G., Liu, Y., Kan, H., & Wei, Z. J. (2019). Mechanism of juglone-induced cell cycle arrest and apoptosis in Ishikawa human endometrial cancer cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(26), 7378–7389. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b02759>
23. Liang, J. -J., Zhou, J., Song, J., & Ruan, H.-L. (2019). Anthraquinone and Naphthoquinone Derivatives from the Pericarps of *Juglans sigillata*. *Chemistry of Natural Compounds*, 55(3), 435–439. <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02708-5>
24. Anaissi-Afonso, L., Oramas-Royo, S., Ayra-Plasencia, J., Martín-Rodríguez, P., García-Luis, J., Lorenzo-Castrillejo, I., Fernández-Pérez, L., Estévez-Braun, A., & Machín, F. (2018). Lawsone, Juglone, and β -Lapachone Derivatives with Enhanced Mitochondrial-Based Toxicity. *ACS Chemical Biology*, 13(8), 1950–1957. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.8b00306>
25. Zhang, X.-B., Zou, C.-L., Duan, Y.-X., Wu, F., & Li, G. (2015). Activity guided isolation and modification of juglone from *Juglans regia* as potent cytotoxic agent against lung cancer cell lines. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1), 396. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0920-0>
26. Polonik, S. G., Prokof'eva, N. G., Agafonova, I. G. & Uvarova, N. I. (2003). Antitumor and Immunostimulating Activity of 5-Hydroxy-1,4-naphthoquinone (Juglone) O- and S-Acetylglycosides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 37(8), 397–398. <https://doi.org/10.1023/A:1027305110622>
27. Li, C. J., Li, Y.-Z., Pinto, A. V., & Pardee, A. B. (1999). Potent inhibition of tumor survival in vivo by β -lapachone plus taxol: Combining drugs imposes different artificial checkpoints. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(23), 13369–13374. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.23.13369>
28. da Silva, E. N., Cavalcanti, B. C., Guimarães, T. T., Pinto, M. do C. F. R., Cabral, I. O., Pessoa, C., Costa-Lotufo, L. v., de Moraes, M. O., de Andrade, C. K. Z., dos Santos, M. R., de Simone, C. A., Goulart, M. O. F., & Pinto, A. V. (2011). Synthesis and evaluation of quinonoid compounds against tumor cell lines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(1), 399–410. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.11.006>
29. Kretschmer, N., Rinner, B., Deutsch, A. J. A., Lohberger, B., Knausz, H., Kunert, O., Blunder, M., Boechzelt, H., Schaidler, H., & Bauer, R. (2012). Naphthoquinones from *Onosma paniculata* Induce Cell-Cycle Arrest and Apoptosis in Melanoma Cells. *Journal of Natural Products*, 75(5), 865–869. <https://doi.org/10.1021/np2006499>

30. Han, S. H., Kim, S., De, U., Mishra, N. K., Park, J., Sharma, S., Kwak, J. H., Han, S., Kim, H. S., & Kim, I. S. (2016). Synthesis of Succinimide-Containing Chromones, Naphthoquinones, and Xanthenes under Rh(III) Catalysis: Evaluation of Anticancer Activity. *The Journal of Organic Chemistry*, 81(24), 12416–12425. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02577>
31. Matsuoka, M., Kubo, Y., & Kitao, T. (1987). The redox behaviour of some aminonaphthoquinonoid dyes. *Journal of the Society of Dyers and Colourists*, 103(4), 167–169. <https://doi.org/10.1111/J.1478-4408.1987.TB01109.X>
32. Clark, N. G. (1985). The fungicidal activity of substituted 1,4-naphthoquinones. Part III: Amino, anilino and acylamino derivatives. *Pesticide Science*, 16(1), 23–32. <https://doi.org/10.1002/PS.2780160105>
33. Rao, K. v., Biemann, K., & Woodward, R. B. (1963). The Structure of Streptonigrin. *Journal of the American Chemical Society*, 85(16), 2532–2533. https://doi.org/10.1021/JA00899A051/ASSET/JA00899A051.FP.PNG_V03
34. Chaparro, A. (2018) *Síntesis, caracterización y reacciones de diferentes derivados de naftoquinonas, azidas aromáticas y benzofuroxanos*. Universidad Autónoma de San Luis Potosí
35. Bukhtoyarova, A. D., Rybalova, T. v., & Ektova, L. v. (2010). Amination of 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone in the presence of copper acetate. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 46(6), 855–859. <https://doi.org/10.1134/S1070428010060126>
36. Benites, J., Valderrama, J. A., Bettega, K., Curi, R., Buc, P., & Verrax, J. (2010). European Journal of Medicinal Chemistry Biological evaluation of donor-acceptor aminonaphthoquinones as antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 6052–6057. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.10.006>
37. Leyva, E., Baines, K. M., Espinosa-González, C. G., Magaldi-Lara, D. A., Loredó-Carrillo, S. E., de Luna-Méndez, T. A., & López, L. I. (2015). 2-(Fluoro-) and 2-(methoxyanilino)-1,4-naphthoquinones. Synthesis and mechanism and effect of fluorine substitution on redox reactivity and NMR. *Journal of Fluorine Chemistry*, 180, 152–160. <https://doi.org/10.1016/J.JFLUCHEM.2015.08.016>
38. Rivera-Ávalos, E., de Loera, D., Araujo-Huitrado, J. G., Escalante-García, I. L., Muñoz-Sánchez, M. A., Hernández, H., López, J. A., & López, L. (2019). Synthesis of amino acid-naphthoquinones and in vitro studies on cervical and breast cell lines. *Molecules*, 24(23), 1–14. <https://doi.org/10.3390/molecules24234285>
39. Cárdenas-Chaparro, A., Leyva, E., Loredó-Carrillo S. E., & Carranza, V. (2017). Síntesis de derivados de 2-anilino-3-cloro-1,4-naftoquinona promovida por microondas y ultrasonido. *Afinidad*, 74(580), 302–306. [View](#)

- [of Síntesis de derivados de 2-anilino-3-cloro- 1,4-naftoquinona promovida por microondas y ultrasonido | Afinidad. Journal of Chemical Engineering Theoretical and Applied Chemistry \(raco.cat\)](#)
40. Leyva, E., López, L. I., Loredó-Carrillo, S. E., Rodríguez-Kessler, M., & Montes-Rojas, A. (2011). Synthesis, spectral and electrochemical characterization of novel 2-(fluoroanilino)-1,4-naphthoquinones. *Journal of Fluorine Chemistry*, 132(2), 94–101. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2010.12.001>
 41. López-López, L. I., Nery-Flores, S., Sáenz-Galindo, A., & de Loera, D. (2017). Facile synthesis of aminonaphthoquinone Mannich bases by noncatalytic multicomponent reaction. *Synthetic Communications*, 47(23), 2247–2253. <https://doi.org/10.1080/00397911.2017.1371760>
 42. Leyva, E., Cárdenas-Chaparro, A., Loredó-Carrillo, S. E., López, L. I., Méndez-Sánchez, F., & Martínez-Richa, A. (2018). Ultrasound-assisted reaction of 1,4-naphthoquinone with anilines through an EDA complex. *Molecular Diversity*, 22(2), 281–290. <https://doi.org/10.1007/s11030-018-9820-9>
 43. de Abreu, F. C., de Ferraz, P. A. L., & Goulart, M. O. F. (2002). Some Applications of Electrochemistry in Biomedical Chemistry. Emphasis on the Correlation of Electrochemical and Bioactive Properties. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 13(1), 19–35. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532002000100004>
 44. Pink, J. J., Planchon, S. M., Tagliarino, C., Varnes, M. E., Siegel, D., & Boothman, D. A. (2000). NAD(P)H: Quinone Oxidoreductase Activity Is the Principal Determinant of β -Lapachone Cytotoxicity. *Journal of Biological Chemistry*, 275(8), 5416–5424. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.8.5416>
 45. Kumar, S., Malachowski, W. P., DuHadaway, J. B., LaLonde, J. M., Carroll, P. J., Jaller, D., Metz, R., Prendergast, G. C., & Muller, A. J. (2008). Indoleamine 2,3-Dioxygenase Is the Anticancer Target for a Novel Series of Potent Naphthoquinone-Based Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(6), 1706–1718. <https://doi.org/10.1021/jm7014155>
 46. Badolato, M., Carullo, G., Caroleo, M. C., Cione, E., Aiello, F., & Manetti, F. (2019). Discovery of 1,4-Naphthoquinones as a New Class of Antiproliferative Agents Targeting GPR55. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 10(4), 402–406. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.8b00333>
 47. Xu, K., Xiao, Z., Tang, Y. B., Huang, L., Chen, C.-H., Ohkoshi, E., & Lee, K.-H. (2012). Design and synthesis of naphthoquinone derivatives as antiproliferative agents and 20S proteasome inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(8), 2772–2774. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.02.086>
 48. Lawrence, H. R., Kazi, A., Luo, Y., Kendig, R., Ge, Y., Jain, S., Daniel, K., Santiago, D., Guida, W. C., & Sebt, S. M. (2010). Bioorganic & Medicinal

- Chemistry Synthesis and biological evaluation of naphthoquinone analogs as a novel class of proteasome inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(15), 5576–5592. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.06.038>
49. Schepetkin, I. A., Karpenko, A. S., Khlebnikov, A. I., Shibinska, M. O., Levandovskiy, I. A., Kirpotina, L. N., Danilenko, N. v, & Quinn, M. T. (2019). European Journal of Medicinal Chemistry Synthesis, anticancer activity, and molecular modeling of 1,4-naphthoquinones that inhibit MKK7 and Cdc25. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 183, 111719. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111719>
 50. Rahimipour, S., Weiner, L., Fridkin, M., Shrestha-Dawadi, P. B., & Bittner, S. (1996). Novel naphthoquinonyl derivatives: Potential structural components for the synthesis of cytotoxic peptides. *Letters in Peptide Science*, 3(5), 263–274. <https://doi.org/10.1007/BF00127660>
 51. Bittner, S., Gorohovsky, S., Paz-Tal (Levi), O., & Becker, J. Y. (2002). Synthesis, electrochemical and spectral properties of some ω-N-quinonyl amino acids. *Amino Acids*, 22(1), 71–93. <https://doi.org/10.1007/s726-002-8202-3>
 52. Gorohovsky, S., & Bittner, S. (2001). Novel N-quinonyl amino acids and their transformation to 3-substituted p-isoxazinones. *Amino Acids*, 20(2), 135–144. <https://doi.org/10.1007/s007260170054>
 53. Alnabari, M., & Bittner, S. (2001). New quinone-amino acid conjugates linked via a vinylic spacer. *Amino Acids*, 20(4), 381–387. <https://doi.org/10.1007/s007260170034>
 54. Katritzky, A., Huang, L., & Sakhuja, R. (2010). Efficient Syntheses of Naphthoquinone-Dipeptides. *Synthesis*, 2010(12), 2011–2016. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1220012>
 55. Troshkova, N. M., Goryunov, L. I., Shteingarts, V. D., Zakharova, O. D., Ovchinnikova, L. P., & Nevinsky, G. A. (2014). Synthesis and cytotoxicity evaluation of polyfluorinated 1,4-naphthoquinones containing amino acid substituents. *Journal of Fluorine Chemistry*, 164, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2014.04.014>
 56. Marastoni, M., Trapella, C., Scotti, A., Fantinati, A., Ferretti, V., Marzola, E., Eleonora, G., Gavioli, R., & Preti, D. (2017). Naphthoquinone amino acid derivatives, synthesis and biological activity as proteasome inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32(1), 865–877. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1334649>
 57. Valderrama, J., Delgado, V., Sepúlveda, S., Benites, J., Theoduloz, C., Buc Calderon, P., & Muccioli, G. (2016). Synthesis and Cytotoxic Activity on Human Cancer Cells of Novel Isoquinolinequinone–Amino Acid Derivatives. *Molecules*, 21(9), 1199. <https://doi.org/10.3390/molecules21091199>

58. Kroto, H. W., Heath, J. R., O'Brien, S. C., Curl, R. F., & Smalley, R. E. (1985). C60: Buckminsterfullerene. *Nature* 1985 318:6042, 318(6042), 162–163. <https://doi.org/10.1038/318162a0>
59. Iijima, S. (1991). Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature* 1991 354:6348, 354(6348), 56–58. <https://doi.org/10.1038/354056a0>
60. Novoselov, K. S., Geim, A. K., Morozov, S. v., Jiang, D., Zhang, Y., Dubonos, S. v., Grigorieva, I. v., & Firsov, A. A. (2004). Electric field in atomically thin carbon films. *Science*, 306(5696), 666–669. <https://doi.org/10.1126/science.1102896>
61. Iijima, S., Yudasaka, M., Yamada, R., Bandow, S., Suenaga, K., Kokai, F., & Takahashi, K. (1999). Nano-aggregates of single-walled graphitic carbon nano-horns. *Chemical Physics Letters*, 309(3–4), 165–170. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(99\)00642-9](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(99)00642-9)
62. Jiang, J., He, Y., Li, S., & Cui, H. (2012). Amino acids as the source for producing carbon nanodots: microwave assisted one-step synthesis, intrinsic photoluminescence property and intense chemiluminescence enhancement. *Chemical Communications*, 48(77), 9634–9636. <https://doi.org/10.1039/C2CC34612E>
63. Georgakilas, V., Perman, J. A., Tucek, J., & Zboril, R. (2015). Broad Family of Carbon Nanoallotropes: Classification, Chemistry, and Applications of Fullerenes, Carbon Dots, Nanotubes, Graphene, Nanodiamonds, and Combined Superstructures. In *Chemical Reviews* (Vol. 115, Issue 11, pp. 4744–4822). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/cr500304f>
64. Reznik, D., Olk, C. H., Neumann, D. A., & Copley, J. R. D. (1995). X-ray powder diffraction from carbon nanotubes and nanoparticles. *Physical Review B*, 52(1), 116–124. <https://doi.org/10.1103/PHYSREVB.52.116>
65. H. Li and K. Banerjee, "High-Frequency Analysis of Carbon Nanotube Interconnects and Implications for On-Chip Inductor Design," in *IEEE Transactions on Electron Devices*, vol. 56, no. 10, pp. 2202-2214, Oct. 2009, <http://doi.org/10.1109/TED.2009.2028395>
66. Murty, B. S., Shankar, P., Raj, B., Rath, B. B., & Murday, J. (2013). *Textbook of Nanoscience and Nanotechnology*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-28030-6>
67. Itkis, M. E., Perea, D. E., Niyogi, S., Love, J., Tang, J., Yu, A., Kang, C., Jung, R., & Haddon, R. C. (2004). Optimization of the Ni-Y catalyst composition in bulk electric arc synthesis of single-walled carbon nanotubes by use of near-infrared spectroscopy. *Journal of Physical Chemistry B*, 108(34), 12770–12775. <https://doi.org/10.1021/JP0487307>
68. Belin, T., & Epron, F. (2005). Characterization methods of carbon nanotubes: A review. *Materials Science and Engineering B: Solid-State Materials for Advanced Technology*, 119(2), 105–118. <https://doi.org/10.1016/J.MSEB.2005.02.046>

69. Kaushik, B. K., & Majumder, M. K. (2015). *Carbon Nanotube Based VLSI Interconnects*. Springer India. <https://doi.org/10.1007/978-81-322-2047-3>
70. Collins, P. G., Arnold, M. S., & Avouris, P. (2001). Engineering Carbon Nanotubes and Nanotube Circuits Using Electrical Breakdown. *Science*, 292(5517), 706–709. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1058782>
71. Huang, J. Y., Chen, S., Wang, Z. Q., Kempa, K., Wang, Y. M., Jo, S. H., Chen, G., Dresselhaus, M. S., & Ren, Z. F. (2006). Superplastic carbon nanotubes. *Nature* 2006 439:7074, 439(7074), 281–281. <https://doi.org/10.1038/439281a>
72. Zhang, R., Zhang, Y., & Wei, F. (2017). Controlled Synthesis of Ultralong Carbon Nanotubes with Perfect Structures and Extraordinary Properties. *Accounts of Chemical Research*, 50(2), 179–189. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00430>
73. Treacy, M. M. J., Ebbesen, T. W., & Gibson, J. M. (1996). Exceptionally high Young's modulus observed for individual carbon nanotubes. *Nature* 1996 381:6584, 381(6584), 678–680. <https://doi.org/10.1038/381678a0>
74. Wong, E. W., Sheehan, P. E., & Lieber, C. M. (1997). Nanobeam Mechanics: Elasticity, Strength, and Toughness of Nanorods and Nanotubes. *Science*, 277(5334), 1971–1975. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.277.5334.1971>
75. Falvo, M. R., Clary, G. J., Taylor, R. M., Chi, V., Brooks, F. P., Washburn, S., & Superfine, R. (1997). Bending and buckling of carbon nanotubes under large strain. *Nature* 1997 389:6651, 389(6651), 582–584. <https://doi.org/10.1038/39282>
76. Dresselhaus, M. S., Dresselhaus, G., & Avouris, P. (Eds.). (2001). *Carbon Nanotubes* (Vol. 80). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/3-540-39947-X>
77. Krishnan, A., Dujardin, E., Ebbesen, T. W., Yianilos, P. N., & Treacy, M. M. J. (1998). Young's modulus of single-walled nanotubes. *Physical Review B*, 58(20), 14013. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.58.14013>
78. Li, W., Kuang, D., Gu, P., - , al, Guo, L., Zeng, G., Yan, X., Zhu, Y., Starikovskaia, S. M., Yu Babaeva, N., Hsieh, J.-Y., Lu, J.-M., Huang, M.-Y., & Hwang, C.-C. (2006). Theoretical variations in the Young's modulus of single-walled carbon nanotubes with tube radius and temperature: a molecular dynamics study. *Nanotechnology*, 17(15), 3920. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/17/15/051>
79. Yakobson, B. I., & Smalley, R. E. (1997). Fullerene Nanotubes: C_{1,000,000} and Beyond: Some unusual new molecules—long, hollow fibers with tantalizing electronic and mechanical properties—have joined diamonds and graphite in the carbon family. *American Scientist*, 85(4), 324–337. <http://www.jstor.org/stable/27856810>

80. Dumitrica, T., Hua, M., & Yakobson, B. I. (2006). Symmetry-, time, and temperature-dependent strength of carbon nanotubes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(16), 6105–6109. <https://doi.org/10.1073/pnas.0600945103>
81. Spitalsky, Z., Tasis, D., Papagelis, K., & Galiotis, C. (2010). Carbon nanotube–polymer composites: Chemistry, processing, mechanical and electrical properties. *Progress in Polymer Science*, 35(3), 357–401. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2009.09.003>
82. Song, S. N., Wang, X. K., Chang, R. P. H., & Ketterson, J. B. (1994). Electronic properties of graphite nanotubules from galvanomagnetic effects. *Physical Review Letters*, 72(5), 697. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.72.697>
83. Dai, H., Wong, E. W., & Lieber, C. M. (1996). Probing Electrical Transport in Nanomaterials: Conductivity of Individual Carbon Nanotubes. *Science*, 272(5261), 523–526. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.272.5261.523>
84. Chandra, B., Bhattacharjee, J., Purewal, M., Son, Y. W., Wu, Y., Huang, M., Yan, H., Heinz, T. F., Kim, P., Neaton, J. B., & Hone, J. (2009). Molecular-scale quantum dots from carbon nanotube heterojunctions. *Nano Letters*, 9(4), 1544–1548. <https://doi.org/10.1021/nl803639h>
85. Shah TK, Pietras BW, Adcock DJ, Malecki HC, Alberding MR (2013) *Composites comprising carbon nanotubes on fiber. US Patent, US8585934 B2*, United States Patent.
86. Bachtold, A., Henny, M., Terrier, C., Strunk, C., Schönenberger, C., Salvetat, J. P., Bonard, J. M., & Forró, L. (1998). Contacting carbon nanotubes selectively with low-ohmic contacts for four-probe electric measurements. *Applied Physics Letters*, 73(2), 274. <https://doi.org/10.1063/1.121778>
87. Berger, C., Yi, Y., Wang, Z. L., & de Heer, W. A. (2002). Multiwalled carbon nanotubes are ballistic conductors at room temperature. *Appl. Phys. A*, 74, 363–365. <https://doi.org/10.1007/s003390201279>
88. Ebbesen, T. W., Lezec, H. J., Hiura, H., Bennett, J. W., Ghaemi, H. F., & Thio, T. (1996). Electrical conductivity of individual carbon nanotubes. *Nature* 1996 382:6586, 382(6586), 54–56. <https://doi.org/10.1038/382054a0>
89. Gao, B., Chen, Y. F., Fuhrer, M. S., Glattli, D. C., & Bachtold, A. (2005). Four-point resistance of individual single-wall carbon nanotubes. *Physical Review Letters*, 95(19), 196802. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.95.196802>
90. Hong, S., & Myung, S. (2007). Nanotube electronics: a flexible approach to mobility. *Nature Nanotechnology*, 2(4), 207–208. <https://doi.org/10.1038/nnano.2007.89>

91. Bandaru, P. R., Daraio, C., Jin, S., & Rao, A. M. (2005). Novel electrical switching behaviour and logic in carbon nanotube Y-junctions. *Nature Materials* 2005 4:9, 4(9), 663–666. <https://doi.org/10.1038/nmat1450>
92. Modi, A., Koratkar, N., Lass, E., Wei, B., & Ajayan, P. M. (2003). Miniaturized gas ionization sensors using carbon nanotubes. *Nature* 2003 424:6945, 424(6945), 171–174. <https://doi.org/10.1038/nature01777>
93. Yue, G. Z., Qiu, Q., Gao, B., Cheng, Y., Zhang, J., Shimoda, H., Chang, S., Lu, J. P., & Zhou, O. (2002). Generation of continuous and pulsed diagnostic imaging x-ray radiation using a carbon-nanotube-based field-emission cathode. *Applied Physics Letters*, 81(2), 355. <https://doi.org/10.1063/1.1492305>
94. Kim, P., Shi, L., Majumdar, A., & McEuen, P. L. (2001). Thermal Transport Measurements of Individual Multiwalled Nanotubes. *Physical Review Letters*, 87(21), 215502. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.87.215502>
95. Pop, E., Mann, D., Wang, Q., Goodson, K., & Dai, H. (2006). Thermal conductance of an individual single-wall carbon nanotube above room temperature. *Nano Letters*, 6(1), 96–100. <https://doi.org/10.1021/nl052145f>
96. Kumanek, B., & Janas, D. (2019). Thermal conductivity of carbon nanotube networks: a review. *Journal of Materials Science*, 54(10), 7397–7427. <https://doi.org/10.1007/s10853-019-03368-0>
97. Mizuno, K., Ishii, J., Kishida, H., Hayamizu, Y., Yasuda, S., Futaba, D. N., Yumura, M., & Hata, K. (2009). A black body absorber from vertically aligned single-walled carbon nanotubes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(15), 6044–6047. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900155106>
98. Georgakilas, V., Gournis, D., Tzitzios, V., Pasquato, L., Guldi, D. M., & Prato, M. (2007). Decorating carbon nanotubes with metal or semiconductor nanoparticles. *Journal of Materials Chemistry*, 17(26), 2679–2694. <https://doi.org/10.1039/B700857K>
99. Ou, Y. Y., & Huang, M. H. (2006). High-density assembly of gold nanoparticles on multiwalled carbon nanotubes using 1-pyrenemethylamine as interlinker. *Journal of Physical Chemistry B*, 110(5), 2031–2036. <https://doi.org/10.1021/jp055920o>
100. Rastogi, R., Kaushal, R., Tripathi, S. K., Sharma, A. L., Kaur, I., & Bharadwaj, L. M. (2008). Comparative study of carbon nanotube dispersion using surfactants. *Journal of Colloid and Interface Science*, 328(2), 421–428. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2008.09.015>
101. Islam, M. F., Rojas, E., Bergey, D. M., Johnson, A. T., & Yodh, A. G. (2003). High weight fraction surfactant solubilization of single-wall carbon nanotubes in water. *Nano Letters*, 3(2), 269–273. <https://doi.org/10.1021/nl025924>
102. Duro, R., Souto, C., Gómez-Amoza, J. L., Martínez-Pacheco, R., & Concheiro, A. (1999). Interfacial Adsorption of Polymers and Surfactants:

- Implications for the Properties of Disperse Systems of Pharmaceutical Interest. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 25(7), 817–829. <https://doi.org/10.1081/DDC-100102244>
103. Moore, V. C., Strano, M. S., Haroz, E. H., Hauge, R. H., Smalley, R. E., Schmidt, J., & Talmon, Y. (2003). Individually Suspended Single-Walled Carbon Nanotubes in Various Surfactants. *Nano Letters*, 3(10), 1379–1382. <https://doi.org/10.1021/nl034524j>
104. Woo, H. C., In, W. C., Sang, E. S., & Choe, S. (2006). The dispersion stability of multi-walled carbon nanotubes in the presence of poly(styrene/ α -methyl styrene/acrylic acid) random terpolymer. *Macromolecular Research* 2006 14:5, 14(5), 545–551. <https://doi.org/10.1007/BF03218722>
105. O'Connell, M. J., Boul, P., Ericson, L. M., Huffman, C., Wang, Y., Haroz, E., Kuper, C., Tour, J., Ausman, K. D., & Smalley, R. E. (2001). Reversible water-solubilization of single-walled carbon nanotubes by polymer wrapping. *Chemical Physics Letters*, 342(3–4), 265–271. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(01\)00490-0](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(01)00490-0)
106. Kang, Y., & Taton, T. A. (2003). Micelle-encapsulated carbon nanotubes: A route to nanotube composites. *Journal of the American Chemical Society*, 125(19), 5650–5651. <https://doi.org/10.1021/ja034082d>
107. Liu, J., Rinzler, A. G., Dai, H., Hafner, J. H., Bradley, R. K., Boul, P. J., Lu, A., Iverson, T., Shelimov, K., Huffman, C. B., Rodriguez-Macias, F., Shon, Y.-S., Lee, T. R., Colbert, D. T., & Smalley, R. E. (1998). Fullerene Pipes. *Science*, 280(5367), 1253–1256. <https://doi.org/10.1126/science.280.5367.1253>
108. Mawhinney, D. B., Naumenko, V., Kuznetsova, A., Yates, J. T., Liu, J., & Smalley, R. E. (2000). Surface defect site density on single walled carbon nanotubes by titration. *Chemical Physics Letters*, 324(1–3), 213–216. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(00\)00526-1](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(00)00526-1)
109. Hu, H., Bhowmik, P., Zhao, B., Hamon, M. A., Itkis, M. E., & Haddon, R. C. (2001). Determination of the acidic sites of purified single-walled carbon nanotubes by acid–base titration. *Chemical Physics Letters*, 345(1–2), 25–28. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(01\)00851-X](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(01)00851-X)
110. Shi, Z., Lian, Y., Zhou, X., Gu, Z., Zhang, Y., Iijima, S., Gong, Q., Li, H., & Zhang, S. L. (2000). Single-wall carbon nanotube colloids in polar solvents. *Chemical Communications*, 6, 461–462. <https://doi.org/10.1039/A909240D>
111. Qin, Y., Shi, J., Wu, W., Li, X., Guo, Z. X., & Zhu, D. (2003). Concise Route to Functionalized Carbon Nanotubes. *Journal of Physical Chemistry B*, 107(47), 12899–12901. <https://doi.org/10.1021/JP036512S>
112. Baker, S. E., Lasseter, T. L., Smith, L. M., & Hamers, R. J. (2003). Covalently-linked Adducts of Single-walled Nanotubes with Biomolecules: Synthesis, Hybridization, and Biologically-Directed Surface Assembly. *MRS*

Online Proceedings Library 2003 761:1, 761(1), 1–7.

<https://doi.org/10.1557/PROC-761-F4.6>

113. Chen, J., Hamon, M. A., Hu, H., Chen, Y., Rao, A. M., Eklund, P. C., & Haddon, R. C. (1998). Solution Properties of Single-Walled Carbon Nanotubes. *Science*, 282(5386), 95–98.
<https://doi.org/10.1126/science.282.5386.95>
114. Bahr, J. L., & Tour, J. M. (2002). Covalent chemistry of single-wall carbon nanotubes. *Journal of Materials Chemistry*, 12(7), 1952–1958.
<https://doi.org/10.1039/b201013p>
115. Bahr, J. L., & Tour, J. M. (2001). Highly Functionalized Carbon Nanotubes Using in Situ Generated Diazonium Compounds. *Chemistry of Materials*, 13(11), 3823–3824. <https://doi.org/10.1021/cm0109903>
116. Dyke, C. A., & Tour, J. M. (2003). Unbundled and Highly Functionalized Carbon Nanotubes from Aqueous Reactions. *Nano Letters*, 3(9), 1215–1218.
<https://doi.org/10.1021/nl034537x>
117. Ménard-Moyon, C., Fabbro, C., Prato, M., & Bianco, A. (2011). One-Pot Triple Functionalization of Carbon Nanotubes. *Chemistry – A European Journal*, 17(11), 3222–3227. <https://doi.org/10.1002/chem.201003050>
118. Ying, Y., Saini, R. K., Liang, F., Sadana, A. K., & Billups, W. E. (2003). Functionalization of Carbon Nanotubes by Free Radicals. *Organic Letters*, 5(9), 1471–1473. <https://doi.org/10.1021/ol0342453>
119. Tsoufis, T., Ampoumogli, A., Gournis, D., Georgakilas, V., Jankovic, L., Christoforidis, K. C., Deligiannakis, Y., Mavrandonakis, A., Froudakis, G. E., Maccallini, E., Rudolf, P., Mateo-Alonso, A., & Prato, M. (2014). Direct observation of spin-injection in tyrosinate-functionalized single-wall carbon nanotubes. *Carbon*, 67, 424–433.
<https://doi.org/10.1016/j.carbon.2013.10.014>
120. Georgakilas, V., Tagmatarchis, N., Pantarotto, D., Bianco, A., Briand, J.-P., & Prato, M. (2002). Amino acid functionalisation of water soluble carbon nanotubes. *Chemical Communications*, 24, 3050–3051.
<https://doi.org/10.1039/b209843a>
121. Liu, L.-H., Lerner, M. M., & Yan, M. (2010). Derivatization of Pristine Graphene with Well-Defined Chemical Functionalities. *Nano Letters*, 10(9), 3754–3756. <https://doi.org/10.1021/nl1024744>
122. Zhong, X., Jin, J., Li, S., Niu, Z., Hu, W., Li, R., & Ma, J. (2010). Aryne cycloaddition: highly efficient chemical modification of graphene. *Chemical Communications*, 46(39), 7340–7342. <https://doi.org/10.1039/C0CC02389B>
123. Quintana, M., & Prato, M. (2009). Supramolecular aggregation of functionalized carbon nanotubes. *Chemical Communications*, 40, 6005–6007. <https://doi.org/10.1039/b915126e>
124. Georgakilas, V., Kordatos, K., Prato, M., Guldi, D. M., Holzinger, M., & Hirsch, A. (2002). Organic Functionalization of Carbon Nanotubes. *Journal of*

- the American Chemical Society*, 124(5), 760–761.
<https://doi.org/10.1021/ja016954m>
125. Ray, M., Mhaske, S. D., Haram, S. K., & Mazumdar, S. (2021). Covalent conjugation of single-walled carbon nanotube with CYP101 mutant for direct electrocatalysis. *Analytical Biochemistry*, 626(March), 114204.
<https://doi.org/10.1016/j.ab.2021.114204>
126. Georgakilas, V., Bourlinos, A. B., Zboril, R., & Trapalis, C. (2008). Synthesis, characterization and aspects of superhydrophobic functionalized carbon nanotubes. *Chemistry of Materials*, 20(9), 2884–2886.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1021/cm7034079>
127. Kim, O.-K., Je, J., Baldwin, J. W., Kooi, S., Pehrsson, P. E., & Buckley, L. J. (2003). Solubilization of Single-Wall Carbon Nanotubes by Supramolecular Encapsulation of Helical Amylose. *Journal of the American Chemical Society*, 125(15), 4426–4427. <https://doi.org/10.1021/ja029233b>
128. Azamian, B. R., Davis, J. J., Coleman, K. S., Bagshaw, C. B., & Green, M. L. H. (2002). Bioelectrochemical Single-Walled Carbon Nanotubes. *Journal of the American Chemical Society*, 124(43), 12664–12665.
<https://doi.org/10.1021/ja0272989>
129. Zheng, M., Jagota, A., Semke, E. D., Diner, B. A., Mclean, R. S., Lustig, S. R., Richardson, R. E., & Tassi, N. G. (2003). DNA-assisted dispersion and separation of carbon nanotubes. *Nature Materials*, 2(5), 338–342.
<https://doi.org/10.1038/nmat877>
130. Kobayashi, N., Izumi, H., & Morimoto, Y. (2017). Review of toxicity studies of carbon nanotubes. *Journal of Occupational Health*, 59(5), 394.
<https://doi.org/10.1539/JOH.17-0089-RA>
131. Mamidi, N. (2019). Cytotoxicity Evaluation of Carbon Nanotubes for Biomedical and Tissue Engineering Applications. In H. E. Saleh & S. M. M. El-Sheikh (Eds.), *Perspective of Carbon Nanotubes*. IntechOpen.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.85899>
132. Sharma, R., Kwon, S., Baktur, R., & Sharma, A. (2009). Nanotoxicity Assessment toward the Applications of Carbon Nanotubes as a Small Biomolecule Carrier in Drug Delivery Systems. *Nature Precedings*, 2, 150–153. <https://doi.org/10.1038/npre.2009.3948.1>
133. Lacerda, L., Herrero, M. A., Venner, K., Bianco, A., Prato, M., & Kostarelos, K. (2008). Carbon-nanotube shape and individualization critical for renal excretion. *Small*, 4(8), 1130–1132. <https://doi.org/10.1002/smll.200800323>
134. Liu, Z., Davis, C., Cai, W., He, L., Chen, X., & Dai, H. (2008). Circulation and long-term fate of functionalized, biocompatible single-walled carbon nanotubes in mice probed by Raman spectroscopy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(5), 1410–1415. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707654105>

135. Liu, Z., Cai, W., He, L., Nakayama, N., Chen, K., Sun, X., Chen, X., & Dai, H. (2007). In vivo biodistribution and highly efficient tumour targeting of carbon nanotubes in mice. *Nature Nanotechnology*, 2(1), 47–52. <https://doi.org/10.1038/nnano.2006.170>
136. Mizejewski, G. J. (1999). Role of Integrins in Cancer: Survey of Expression Patterns. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 222(2), 124–138. <https://doi.org/10.1046/J.1525-1373.1999.D01-122.X>
137. Wu, W., Wieckowski, S., Pastorin, G., Benincasa, M., Klumpp, C., Briand, J.-P., Gennaro, R., Prato, M., & Bianco, A. (2005). Targeted Delivery of Amphotericin B to Cells by Using Functionalized Carbon Nanotubes. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(39), 6358–6362. <https://doi.org/10.1002/anie.200501613>
138. Luo, X., Matranga, C., Tan, S., Alba, N., & Cui, X. T. (2011). Carbon nanotube nanoreservoir for controlled release of anti-inflammatory dexamethasone. *Biomaterials*, 32(26), 6316–6323. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.05.020>
139. Spizzirri, U. G., Hampel, S., Cirillo, G., Nicoletta, F. P., Hassan, A., Vittorio, O., Picci, N., & Iemma, F. (2013). Spherical gelatin/CNTs hybrid microgels as electro-responsive drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 448(1), 115–122. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.03.013>
140. Garala, K., Patel, J., Patel, A., & Dharamsi, A. (2011). Enhanced encapsulation of metoprolol tartrate with carbon nanotubes as adsorbent. *Applied Nanoscience*, 1(4), 219–230. <https://doi.org/10.1007/s13204-011-0030-3>
141. Bianco, A., & Prato, M. (2003). Can Carbon Nanotubes be Considered Useful Tools for Biological Applications? *Advanced Materials*, 15(20), 1765–1768. <https://doi.org/10.1002/adma.200301646>
142. Bianco, A., Kostarelos, K., & Prato, M. (2005). Applications of carbon nanotubes in drug delivery. *Current Opinion in Chemical Biology*, 9(6), 674–679. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2005.10.005>
143. Fabbro, C., Ali-Boucetta, H., Ros, T. da, Kostarelos, K., Bianco, A., & Prato, M. (2012). Targeting carbon nanotubes against cancer. *Chemical Communications*, 48(33), 3911. <https://doi.org/10.1039/c2cc17995d>
144. Wong, B. S., Yoong, S. L., Jagusiak, A., Panczyk, T., Ho, H. K., Ang, W. H., & Pastorin, G. (2013). Carbon nanotubes for delivery of small molecule drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(15), 1964–2015. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.08.005>
145. Ravi Kiran, A. V. V. V., Kusuma Kumari, G., & Krishnamurthy, P. T. (2020). Carbon nanotubes in drug delivery: Focus on anticancer therapies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 59, 101892. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101892>

146. Wong, A. D., Ye, M., Ulmschneider, M. B., & Searson, P. C. (2015). Quantitative Analysis of the Enhanced Permeation and Retention (EPR) Effect. *PLOS ONE*, *10*(5), e0123461. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123461>
147. Kostarelos, K., Lacerda, L., Pastorin, G., Wu, W., Wieckowski, S., Luangsivilay, J., Godefroy, S., Pantarotto, D., Briand, J. P., Muller, S., Prato, M., & Bianco, A. (2007). Cellular uptake of functionalized carbon nanotubes is independent of functional group and cell type. *Nature Nanotechnology* *2*(2), 108–113. <https://doi.org/10.1038/nnano.2006.209>
148. Cui, X., Wan, B., Yang, Y., Ren, X., & Guo, L.-H. (2017). Length effects on the dynamic process of cellular uptake and exocytosis of single-walled carbon nanotubes in murine macrophage cells. *Scientific Reports*, *7*(1), 1518. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01746-9>
149. Bhirde, A. A., Patel, V., Gavard, J., Zhang, G., Sousa, A. A., Masedunskas, A., Leapman, R. D., Weigert, R., Gutkind, J. S., & Rusling, J. F. (2009). Targeted Killing of Cancer Cells in Vivo and in Vitro with EGF-Directed Carbon Nanotube-Based Drug Delivery. *ACS Nano*, *3*(2), 307–316. <https://doi.org/10.1021/nn800551s>
150. Wang, L., Zhang, M., Zhang, N., Shi, J., Zhang, H., Li, M., Lu, C., & Zhang, Z. (2011). Synergistic enhancement of cancer therapy using a combination of docetaxel and photothermal ablation induced by single-walled carbon nanotubes. *International Journal of Nanomedicine*, *6*, 2641–2652. <https://doi.org/10.2147/ijn.s24167>
151. Raza, K., Kumar, D., Kiran, C., Kumar, M., Guru, S. K., Kumar, P., Arora, S., Sharma, G., Bhushan, S., & Katore, O. P. (2016). Conjugation of docetaxel with multiwalled carbon nanotubes and codelivery with piperine: Implications on pharmacokinetic profile and anticancer activity. *Molecular Pharmaceutics*, *13*(7), 2423–2432. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00183>
152. Taghdisi, S. M., Lavaee, P., Ramezani, M., & Abnous, K. (2011). Reversible Targeting and controlled release delivery of daunorubicin to cancer cells by aptamer-wrapped carbon nanotubes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *77*(2), 200–206. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.12.005>
153. Ali-Boucetta, H., Al-Jamal, K. T., McCarthy, D., Prato, M., Bianco, A., & Kostarelos, K. (2002). Multiwalled carbon nanotube-doxorubicin supramolecular complexes for cancer therapeutics. *Chemical Communications*, *8*(4), 459–461. <https://doi.org/10.1039/b712350g>
154. Heister, E., Neves, V., Tîlmaciu, C., Lipert, K., Beltrán, V. S., Coley, H. M., Silva, S. R. P., & McFadden, J. (2009). Triple functionalisation of single-walled carbon nanotubes with doxorubicin, a monoclonal antibody, and a

- fluorescent marker for targeted cancer therapy. *Carbon*, 47(9), 2152–2160. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2009.03.057>
155. Li, R., Wu, R., Zhao, L., Wu, M., Yang, L., & Zou, H. (2010). P-Glycoprotein Antibody Functionalized Carbon Nanotube Overcomes the Multidrug Resistance of Human Leukemia Cells. *ACS Nano*, 4(3), 1399–1408. <https://doi.org/10.1021/nn9011225>
156. Liu, Z., Sun, X., Nakayama-Ratchford, N., & Dai, H. (2010). Supramolecular Chemistry on Water-Soluble Carbon Nanotubes for Drug Loading and Delivery. *ACS Nano*, 4(12), 7726–7726. <https://doi.org/10.1021/nn103081g>
157. Cheng, J., Gu, Jin, Cheng, S. H., & Wong. (2011). Development and evaluation of pH-responsive single-walled carbon nanotube-doxorubicin complexes in cancer cells. *International Journal of Nanomedicine*, 6, 2889. <https://doi.org/10.2147/IJN.S25162>
158. Chen, M.-L., He, Y.-J., Chen, X.-W., & Wang, J.-H. (2012). Quantum dots conjugated with Fe₃O₄-filled carbon nanotubes for cancer-targeted imaging and magnetically guided drug delivery. *Langmuir: The ACS Journal of Surfaces and Colloids*, 28(47), 16469–16476. <https://doi.org/10.1021/la303957y>
159. Iannazzo, D., Piperno, A., Ferlazzo, A., Pistone, A., Milone, C., Lanza, M., Cimino, F., Speciale, A., Trombetta, D., Saija, A., & Galvagno, S. (2012). Functionalization of multi-walled carbon nanotubes with coumarin derivatives and their biological evaluation. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 10(5), 1025–1031. <https://doi.org/10.1039/c1ob06598j>
160. Makhov, P., Golovine, K., Canter, D., Kutikov, A., Simhan, J., Corlew, M. M., Uzzo, R. G., & Kolenko, V. M. (2012). Co-administration of piperine and docetaxel results in improved anti-tumor efficacy via inhibition of CYP3A4 activity. *The Prostate*, 72(6), 661–667. <https://doi.org/10.1002/pros.21469>
161. Singh, V., Kaur, K. P., Khurana, A., & Kad, G. L. (1998). Ultrasound: A boon in the synthesis of organic compounds. *Resonance*, 3(9), 56–60. <https://doi.org/10.1007/BF02836081>
162. Gharat, N. N., & Rathod, V. K. (2020). Ultrasound-assisted organic synthesis. In *Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science* (pp. 1–41). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819540-6.00001-2>
163. Puri, S., Kaur, B., Parmar, A., & Kumar, H. (2013). Applications of Ultrasound in Organic Synthesis - A Green Approach. *Current Organic Chemistry*, 17(16), 1790–1828. <https://doi.org/10.2174/13852728113179990018>
164. Nüchter, M., Ondruschka, B., Bonrath, W., & Gum, A. (2004). Microwave assisted synthesis – a critical technology overview. *Green Chem.*, 6(3), 128–141. <https://doi.org/10.1039/B310502D>

165. Mingos, D. M. P., & Baghurst, D. R. (1991). Tilden Lecture. Applications of microwave dielectric heating effects to synthetic problems in chemistry. *Chemical Society Reviews*, 20(1), 1. <https://doi.org/10.1039/cs9912000001>
166. Gabriel, C., Gabriel, S., H. Grant, E., H. Grant, E., S. J. Halstead, B., & Michael P. Mingos, D. (1998). Dielectric parameters relevant to microwave dielectric heating. *Chemical Society Reviews*, 27(3), 213. <https://doi.org/10.1039/a827213z>
167. Kappe, C. O., & Dallinger, D. (2009). Controlled microwave heating in modern organic synthesis: highlights from the 2004–2008 literature. *Molecular Diversity*, 13(2), 71–193. <https://doi.org/10.1007/s11030-009-9138-8>
168. Csáky, A. G Martines. M. A. (2012). *Técnicas experimentales en síntesis orgánica*. (2da edición). Editorial Síntesis.
169. Pavia, D.L. Lampman, G. M. Krizz, G. S. Vyvyan, J.A. (2008) *Introduction to Spectroscopy*. (4ta edición) Cengage Learning.
170. Wade, L. (2011) *Química Orgánica*, (7ma edición, Volumen 1). Pearson.
171. Kaiser, E., Colescott, R. L., Bossinger, C. D., & Cook, P. I. (1970). Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides. *Analytical Biochemistry*, 34(2), 595–598. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(70\)90146-6](https://doi.org/10.1016/0003-2697(70)90146-6)
172. Loganathan, S., Valapa, R. B., Mishra, R. K., Pugazhenti, G., & Thomas, S. (2017). Thermogravimetric Analysis for Characterization of Nanomaterials. In *Thermal and Rheological Measurement Techniques for Nanomaterials Characterization* (Vol. 3, pp. 67–108). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46139-9.00004-9>
173. Smith, D. J. (2015). Characterization of Nanomaterials Using Transmission Electron Microscopy. En A. I. Kirkland, S. J. Haigh(Eds.), *Nanocharacterisation* (2da edición, pp. 1–29). Royal Society of Chemistry <https://doi.org/10.1039/9781782621867-00001>
174. Sekhon, B. S., & Chopra, S. L. (1973). A thermodynamic study of the complexation reaction for some amino acids with cerium(III) and yttrium(III). *Thermochimica Acta*, 7(2), 151–157. [https://doi.org/10.1016/0040-6031\(73\)87017-0](https://doi.org/10.1016/0040-6031(73)87017-0)
175. Hussain, S., Khan, I. U., Elsegood, M. R. J., Jabeen, N., Tahir, M. N., Ahmad, S., & Mutahir, S. (2018). Synthesis and structural characterization of dinuclear cerium(III) and erbium(III) complexes of nicotinic acid or 2-aminobenzoic acid. *Polyhedron*, 151, 452–457. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.05.057>
176. Gaines, E., & di Tommaso, D. (2018). Solvation and Aggregation of Meta-Aminobenzoic Acid in Water: Density Functional Theory and Molecular Dynamics Study. *Pharmaceutics*, 10(1), 12. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10010012>

177. Tandon, V. K., & Maurya, H. K. (2009). 'On water': unprecedented nucleophilic substitution and addition reactions with 1,4-quinones in aqueous suspension. *Tetrahedron Letters*, 50(43), 5896–5902. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.07.149>
178. De Levie, R. (2004). *How to use Excel® in analytical chemistry and in general scientific data analysis*. Cambridge University Press.
179. Nelson, D. L., Cox, M. M. (2009). *Lehninger Principios de Bioquímica*. (5ta. ed.). Omega.
180. Figurka, O., Kochubei, V., Khomyak, S., Platonov, M., Martynyuk, I., Stadnichuk, O., Gubriy, Z., Kurka, M., & Novikov, V. (2015). Synthesis and characteristics of amino acid derivatives of 1,4-naphthoquinone. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(4), 1289–1294. [Synthesis and characteristics of amino acid derivatives of 1,4-naphthoquinone \(jocpr.com\)](https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.05.095)
181. Delarmelina, M., Greco, S. J., & Carneiro, J. W. de M. (2017). Single step mechanism for nucleophilic substitution of 2,3-dichloro naphthoquinone using nitrogen, oxygen and sulfur nucleophiles: A DFT approach. *Tetrahedron*, 73(30), 4363–4370. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.05.095>
182. Galli, C. (1988). Radical reactions of arenediazonium ions: An easy entry into the chemistry of the aryl radical. *Chemical Reviews*, 88(5), 765–792. <https://doi.org/10.1021/cr00087a004>

11. Glosario

2,3-DCNQ: 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona

Acetil-CoA: acetil coenzima A

ATR: reflexión total atenuada

BOC: *tert*-butiloxicarbonilo

BSA: albumina de sero bovino

CaCO₃: carbonato de calcio

CCF: cromatografía en capa fina

C-dots: puntos cuánticos de carbono

CNT: nanotubos de carbono

COOH: grupo carboxílico

CT: transferencia de carga

Dau: daunorrubicina

DDC: N,N-diciclohexilcarbodiimida

DDS: sistema de acarreo de fármacos

DMF: N,N-dimetil formamida

DMSO: dimetil sulfóxido

DNA: ácido desoxirribonucleico

DOX: doxorrubicina

DTX: doxetacel

EDA: complejo electro donador aceptor

EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

EPR: efecto de permeabilidad y retención mejorada

EtOH: etanol

FDA: food and drugs administration

f-MWCNT: nanotubos de carbono de multiples capas funcionalizados

HCl ácido clorhídrico

HQD: puntos cuánticos recubiertos

IR: infrarrojo

kHz, MHz, GHz: kilohertz, megahertz, gigahertz

KOH: hidróxido de potasio

MeOH: metanol

MTT, MTS: sal de tetrazolio
MW: microondas
MWCNT: nanotubos de carbono de múltiples capas
NAD(P)H: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NAD: nicotinamida adenina dinucleótido
NaHCO₃: bicarbonato de sodio
NH₂: grupo amino
NHS: N-hidroxisuccinimida
OH: grupo hidroxilo
Ox-MWCNT: nanotubos de múltiples capas oxidados
PL-PEG: polietilenglicol-fosfolípido
p-SWCNT y p-MWCNT: nanotubos de carbono de una capa y de múltiples capas prístinos
RGD: arginina, glicina y ácido aspártico
RMN: resonancia magnética nuclear
RNA: ácido ribonucleico
ROS: especies reactivas de oxígeno
siRNA: RNA pequeño de interferencia
S_N2: sustitución nucleofílica de segundo orden
SWCNT: nanotubos de carbono de una capa
TEA: trietilamina
TGA: análisis termogravimétrico
TPa: terapascal
Trf: transferina
US: ultrasonido
UV-Vis: ultravioleta-visible
λ: longitud de onda

12. Anexo 1. Simulaciones de CNTs

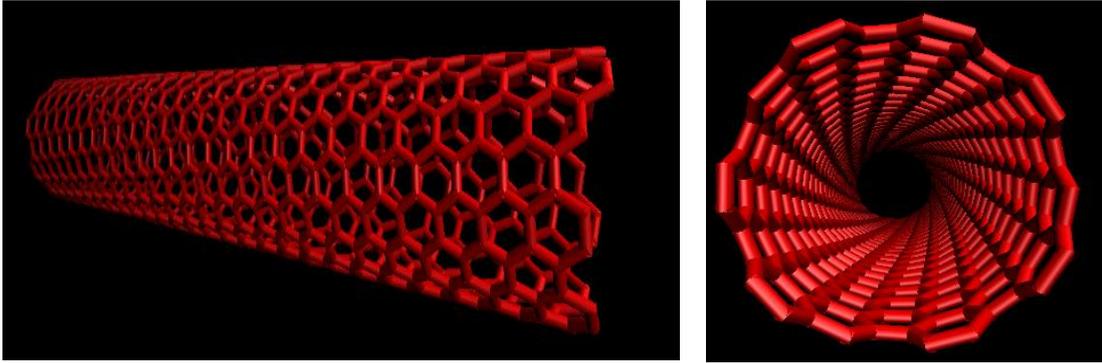


Figura A.1. Vista longitudinal y axial de un nanotubo quiral (7,10).

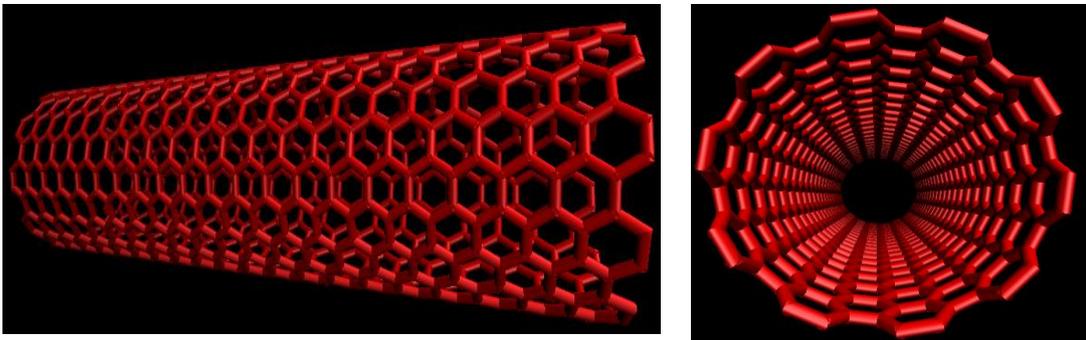


Figura A.2. Vista longitudinal y axial de un nanotubo armchair (7,10).

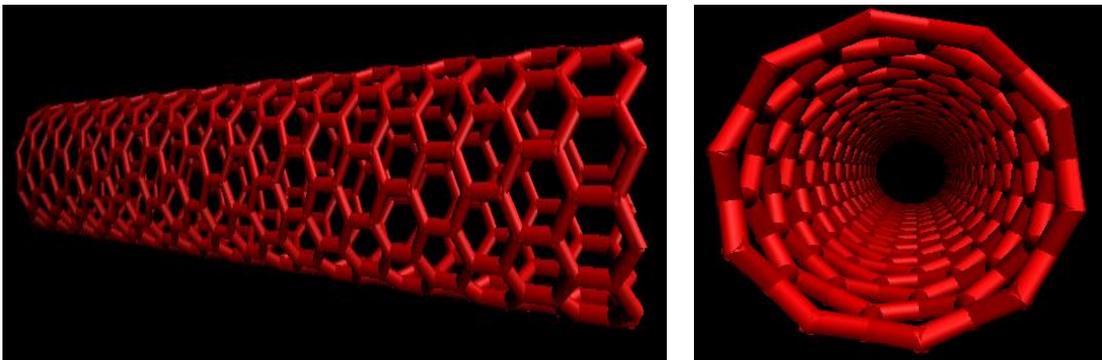


Figura A.3. Vista longitudinal y axial de un nanotubo zigzag (7,10).

13. Anexo 2. Espectros de UV-Vis

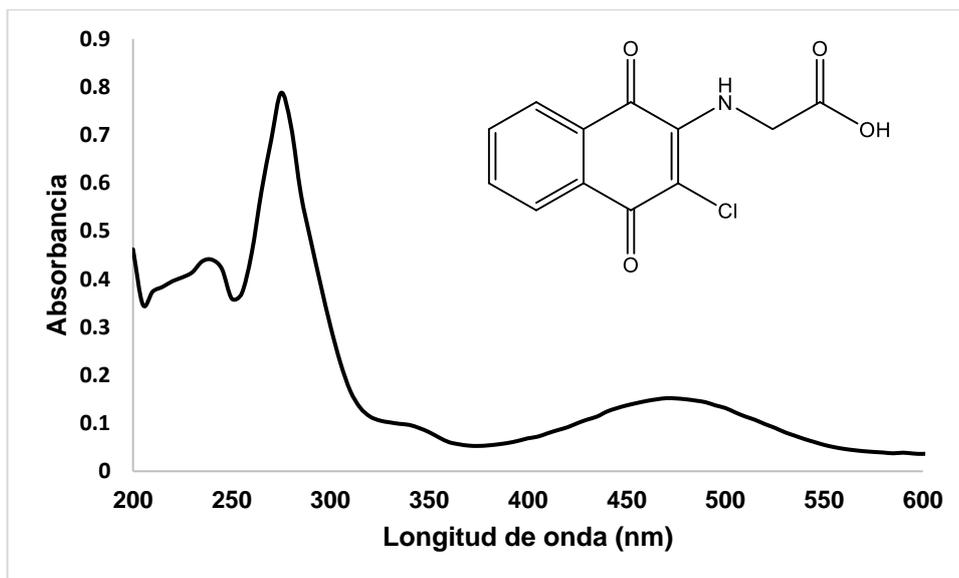


Figura A.4. Espectro UV-Vis del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-acético (3a).

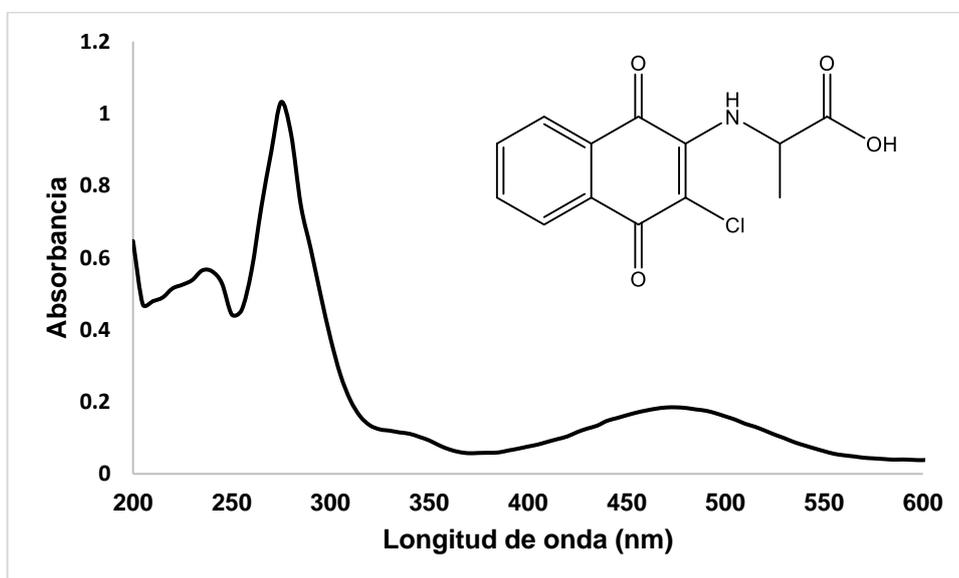


Figura A.5. Espectro UV-Vis del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-propanoico (3b).

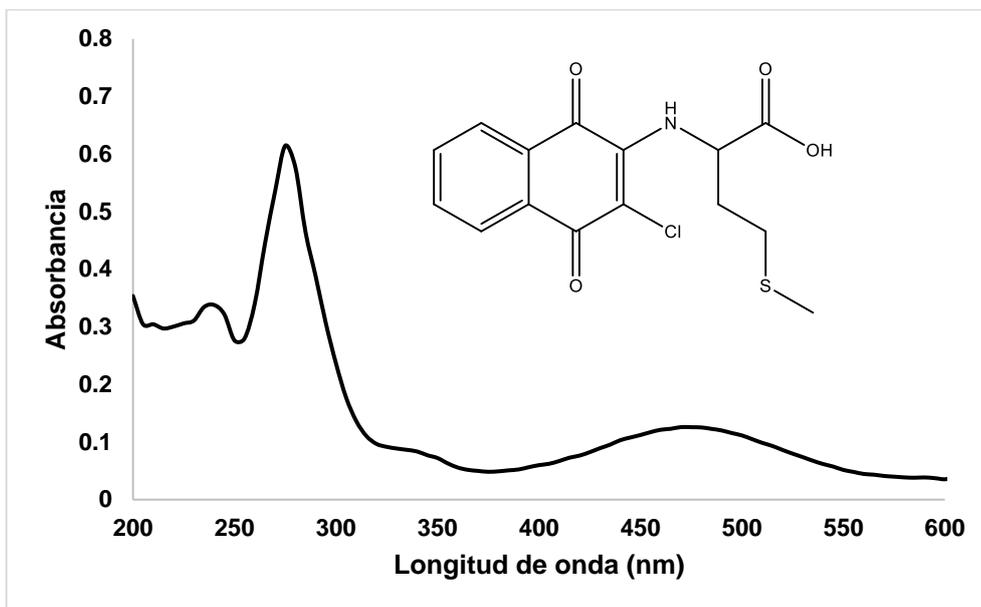


Figura A.6. Espectro UV-Vis del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-4-(tiometil)butanóico (**3c**).

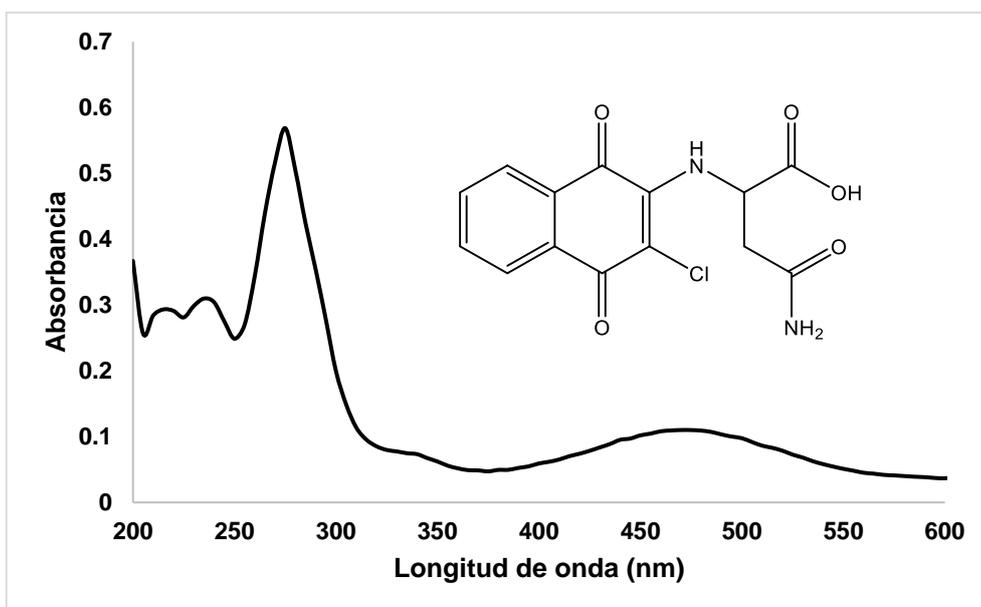


Figura A.7. Espectro UV-Vis del ácido 4-amino-2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-4-oxobutanóico (**3d**).

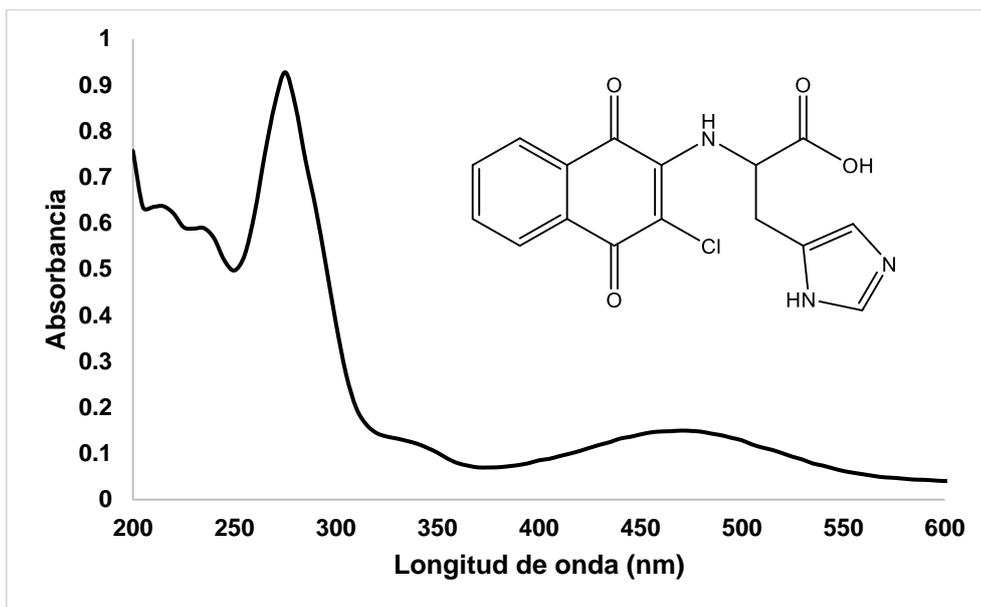


Figura A.8. Espectro UV-Vis del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-3-(1H-imidazo-5-il)propanoico (**3e**).

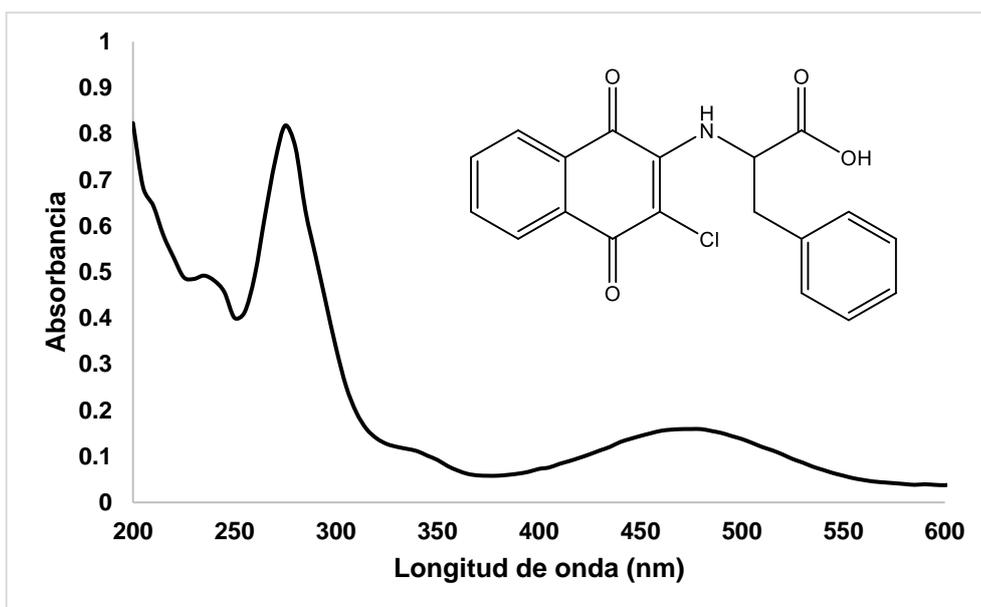


Figura A.9. Espectro UV-Vis del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-3-fenilpropanoico (**3f**).

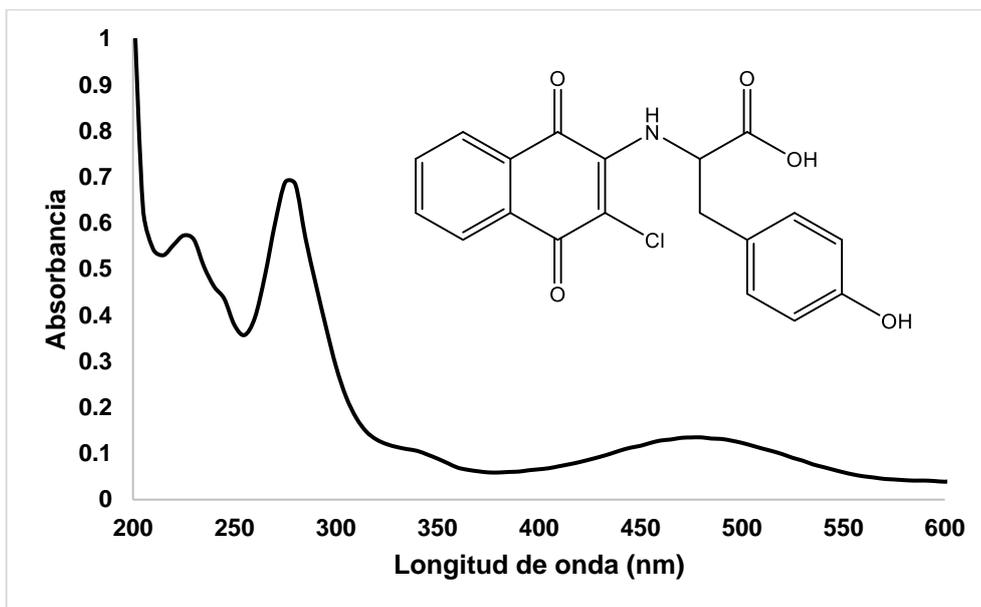


Figura A.10. Espectro UV-Vis del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-3-(4-hidroxifenil)propanóico (**3g**).

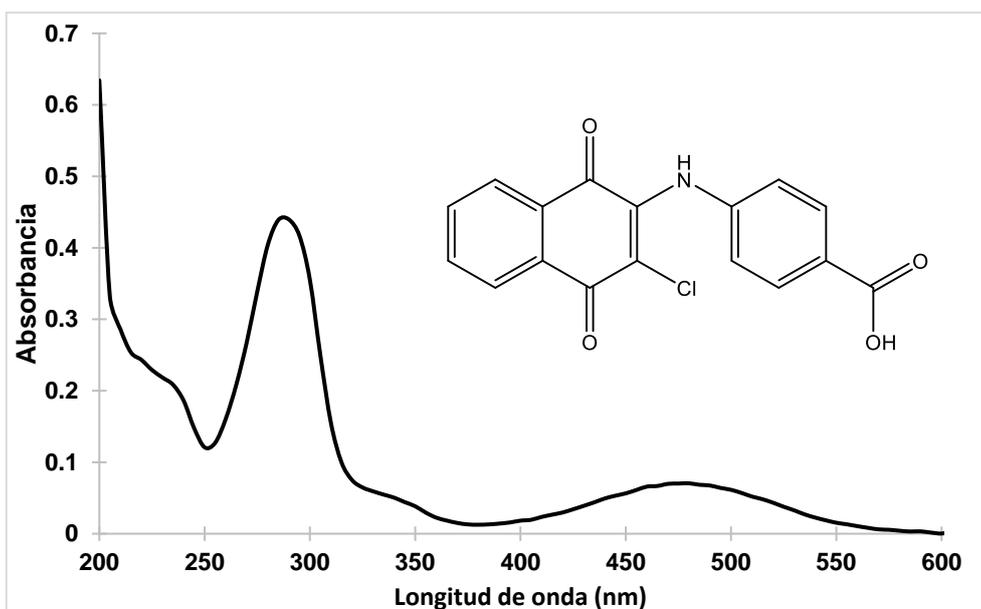


Figura A.11. Espectro UV-Vis del ácido 4-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-benzóico (**3h**).

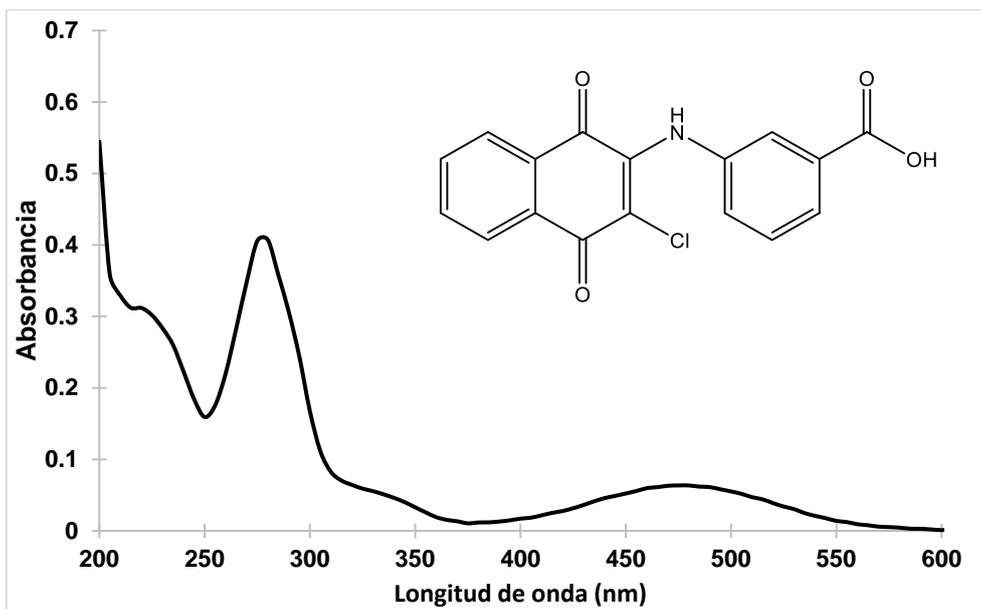


Figura A.12. Espectro UV-Vis del ácido 3-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-benzóico (3i).

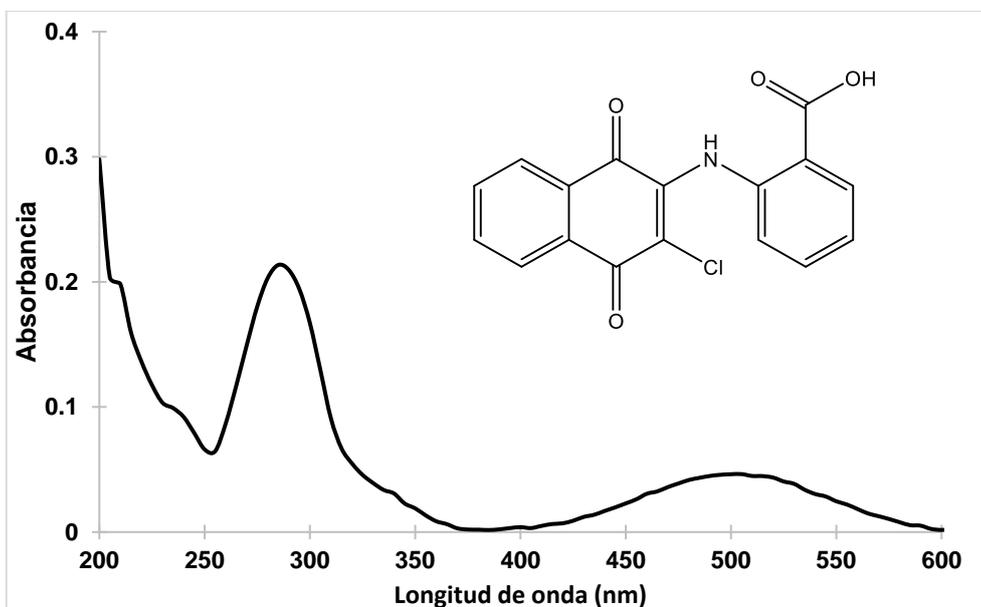


Figura A.13. Espectro UV-Vis del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-benzóico (3j).

14. Anexo 3. Espectros de IR

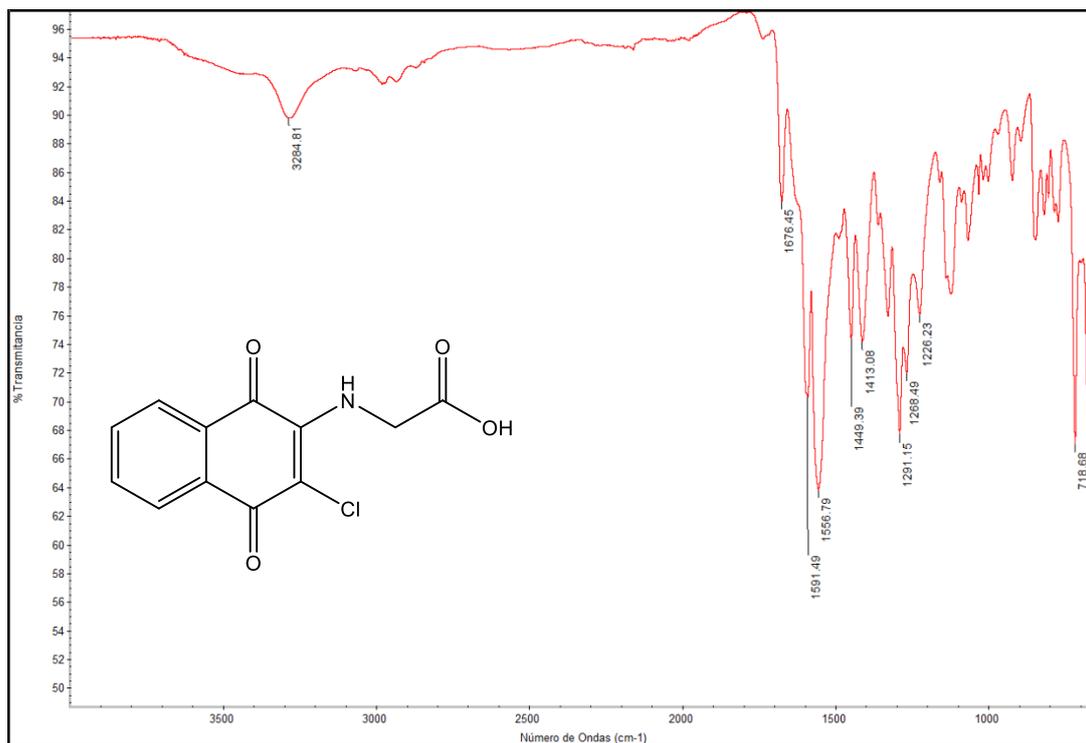


Figura A.14. Espectro IR del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-acético (3a).

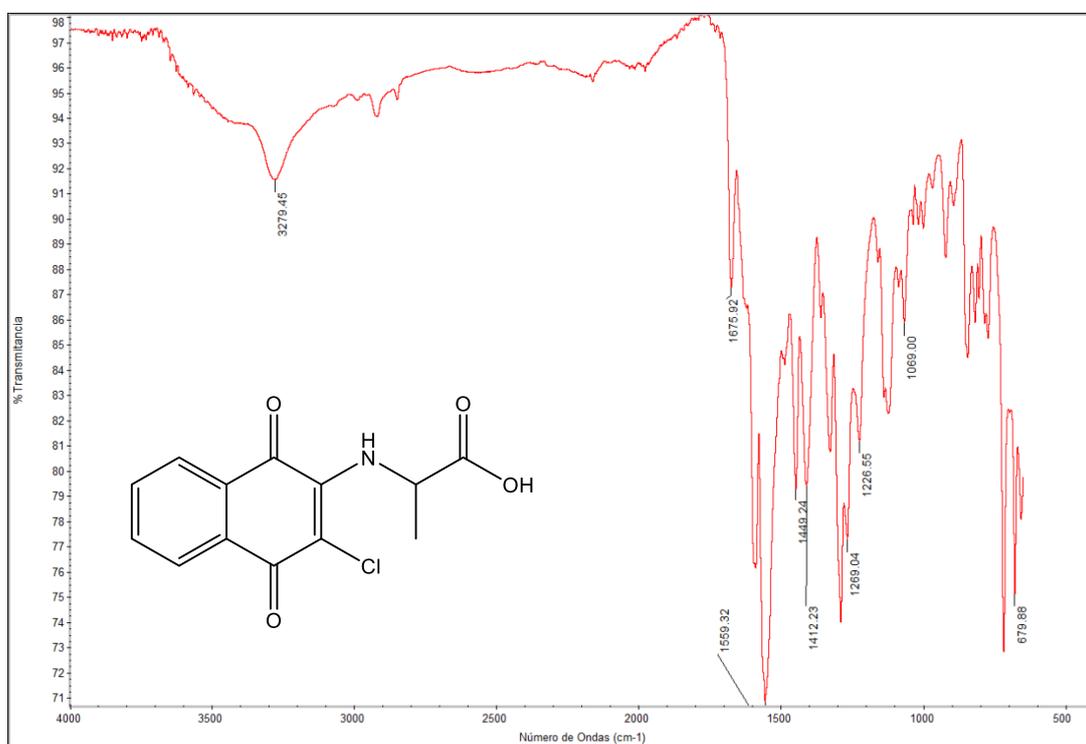


Figura A.15. Espectro IR del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-propanoico (3b).

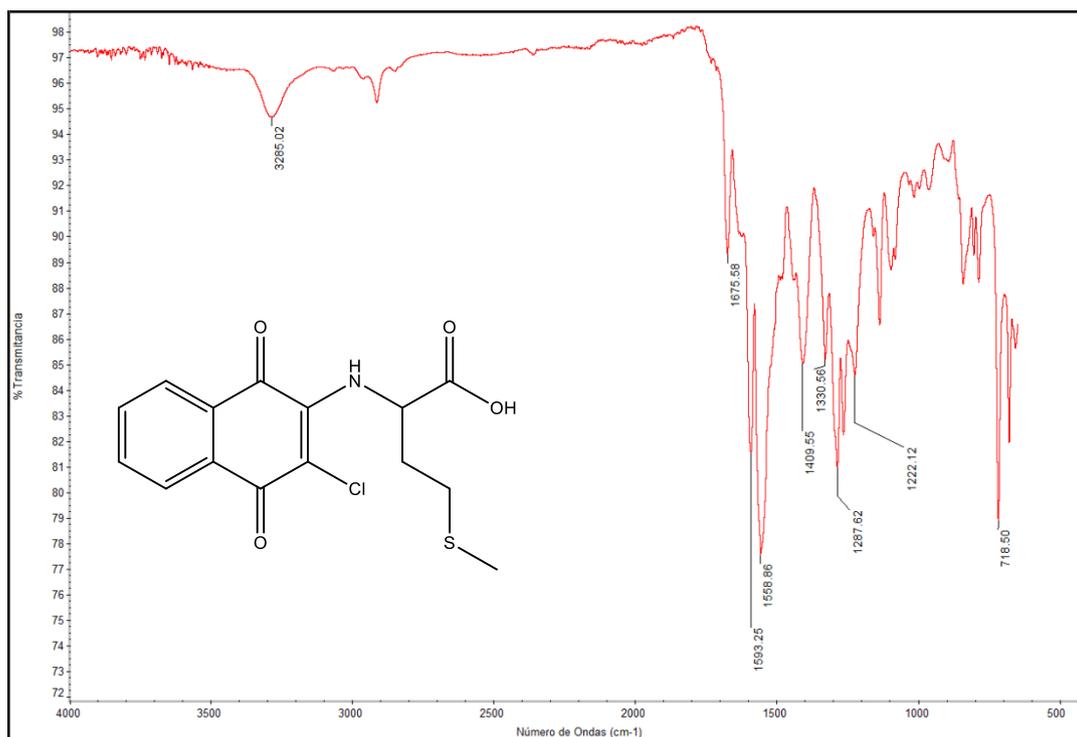


Figura A.16. Espectro IR del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-4-(tiometil)butanóico (3c).

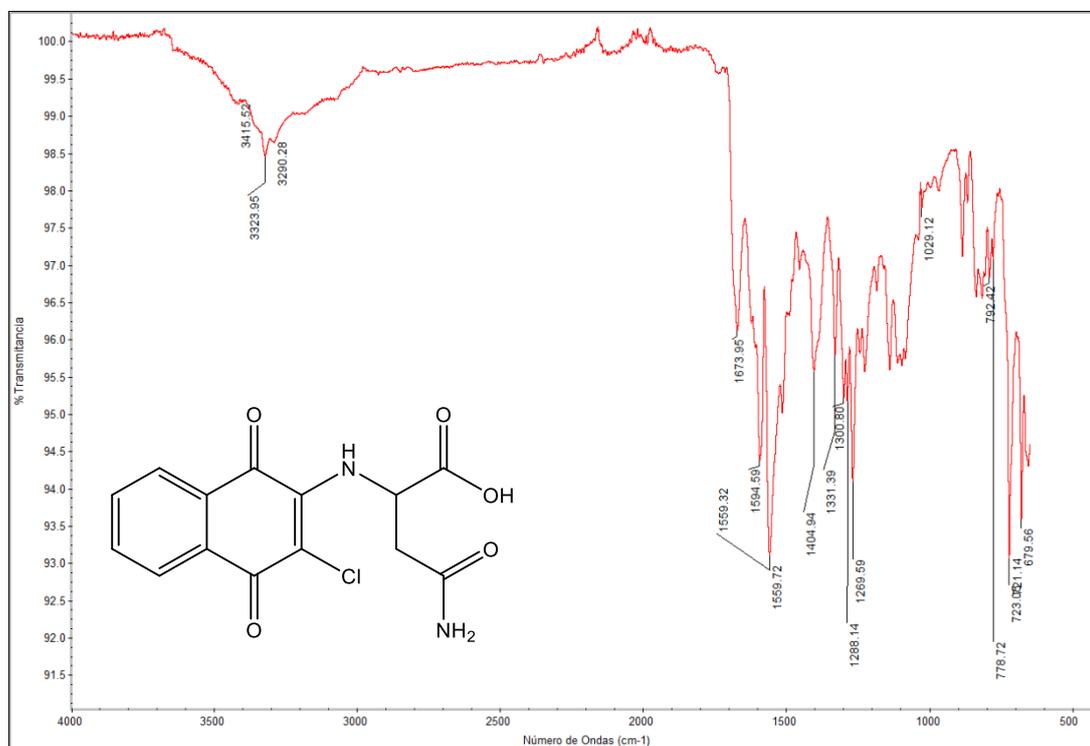


Figura A.17. Espectro IR del ácido 4-amino-2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-4-oxobutanóico (3d).

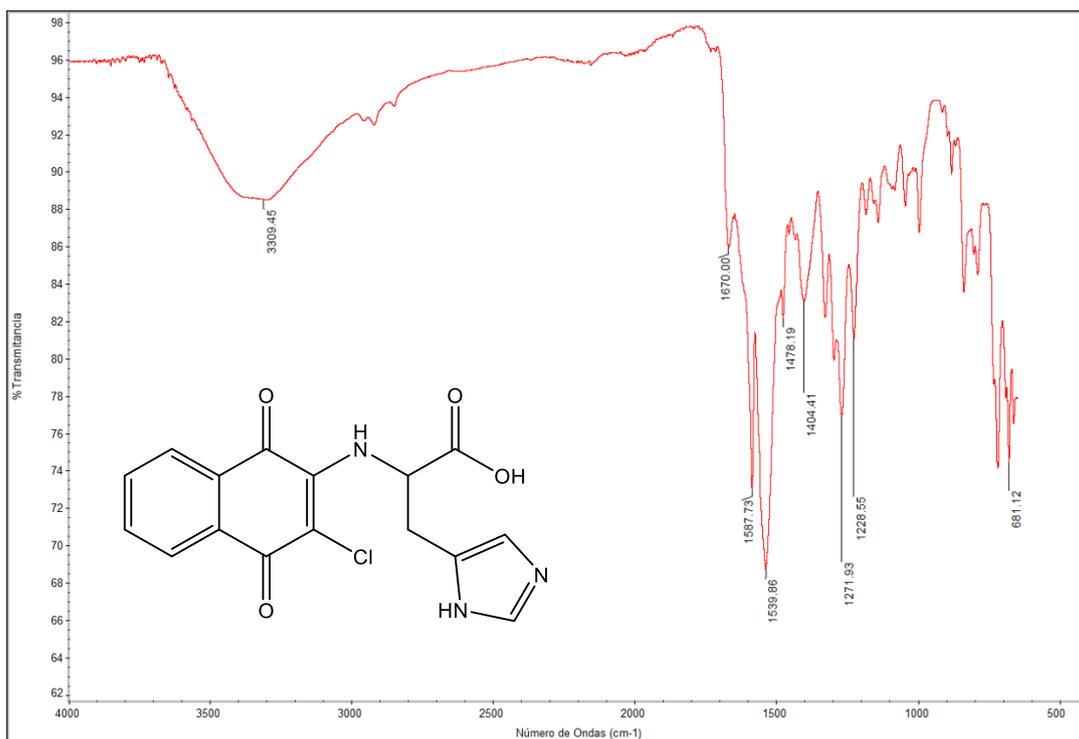


Figura A.18. Espectro IR del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-3-(1H-imidazo-5-il)propanoico (**3e**).

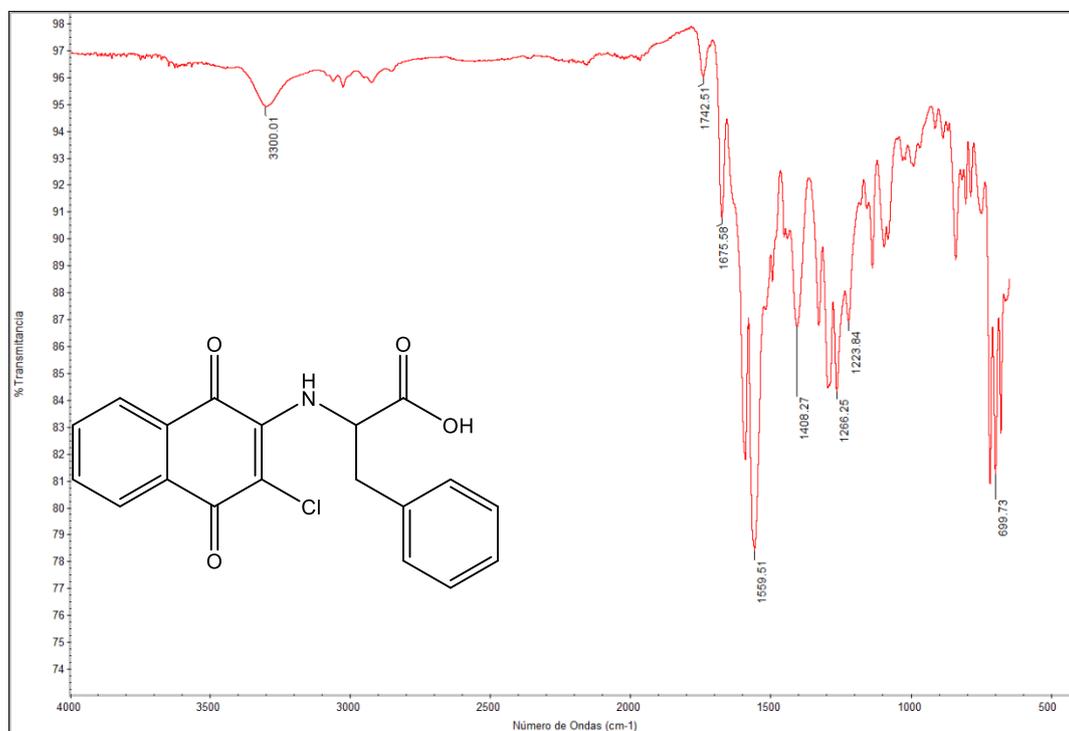


Figura A.19. Espectro IR del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-3-fenilpropanoico (**3f**).

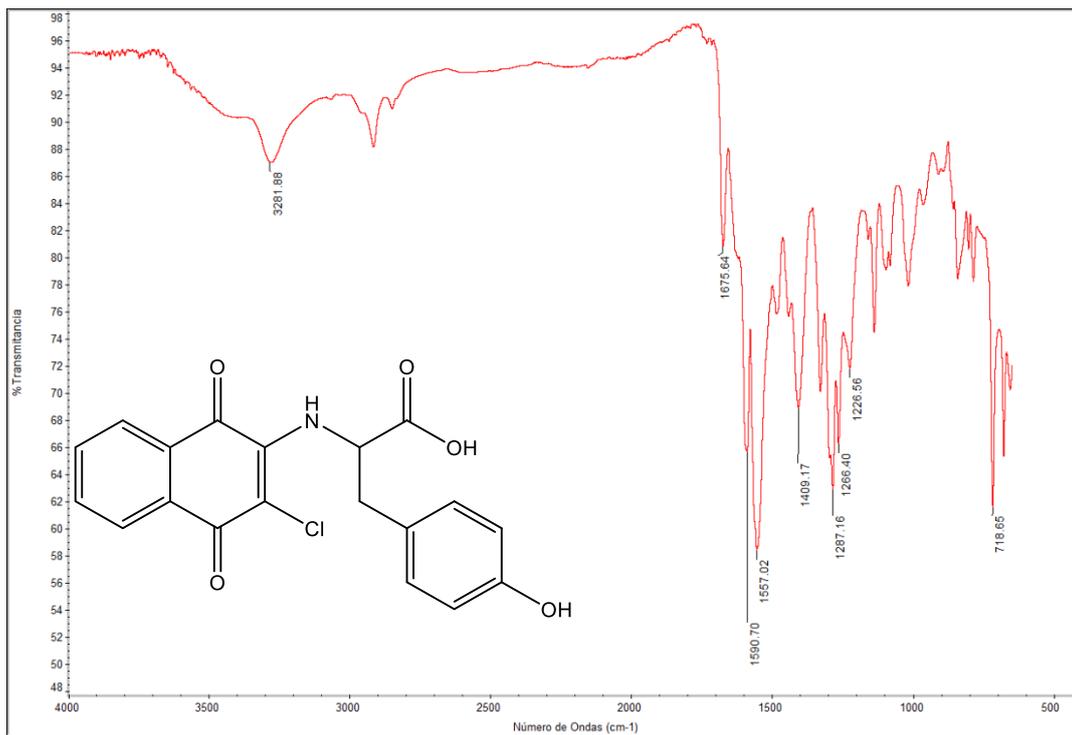


Figura A.20. Espectro IR del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-3-(4-hidroxifenil)propanóico (**3g**).

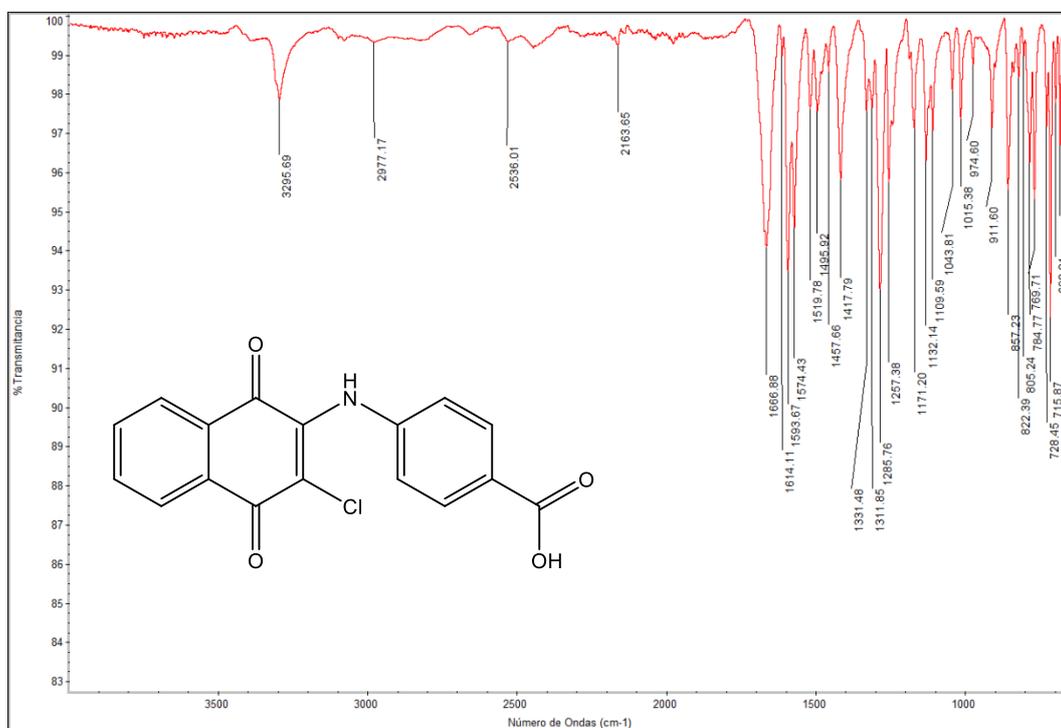


Figura A.21. Espectro UV-Vis del ácido 4-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-benzóico (**3h**).

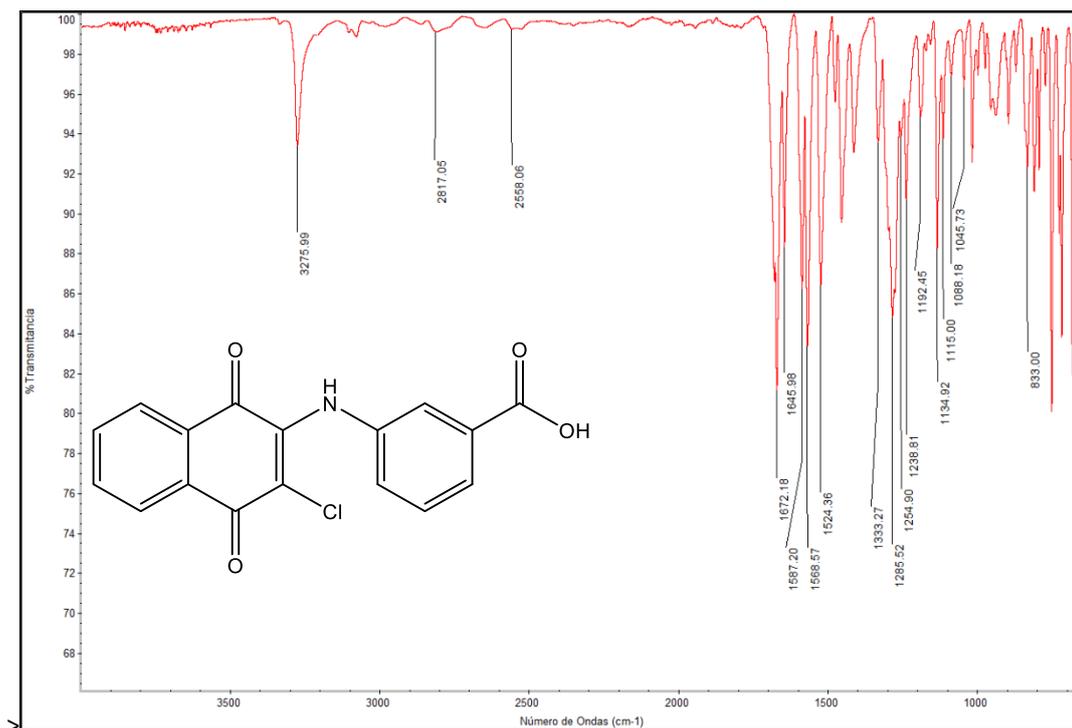


Figura A.22. Espectro UV-Vis del ácido 3-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-benzóico (3i).

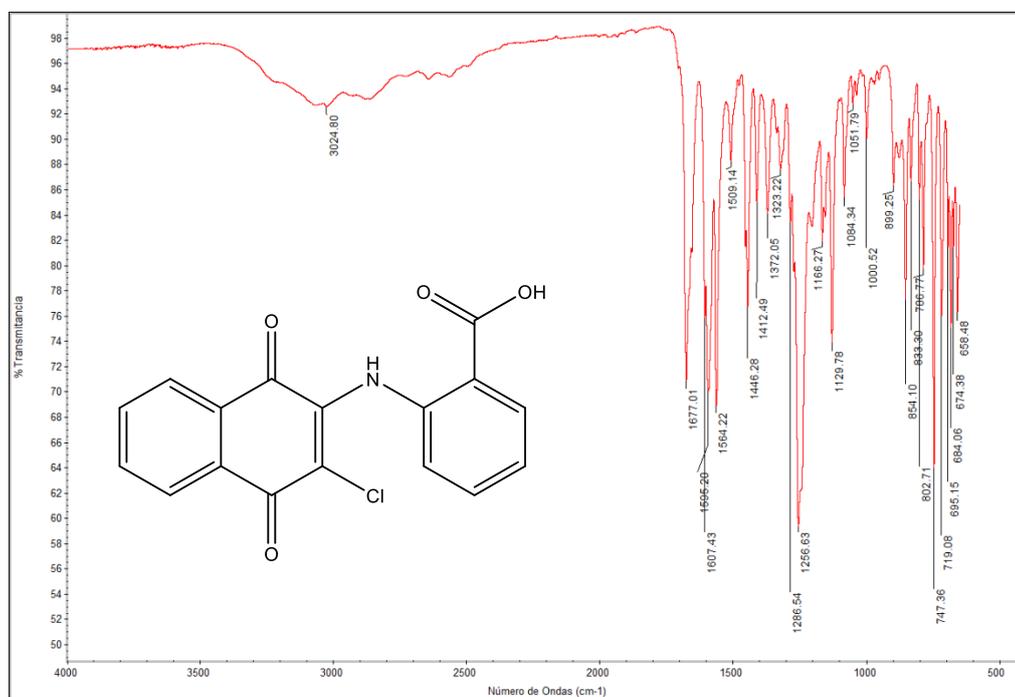


Figura A.23. Espectro UV-Vis del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-benzóico (3j).

15. Anexo 4. Espectros de RMN ^1H

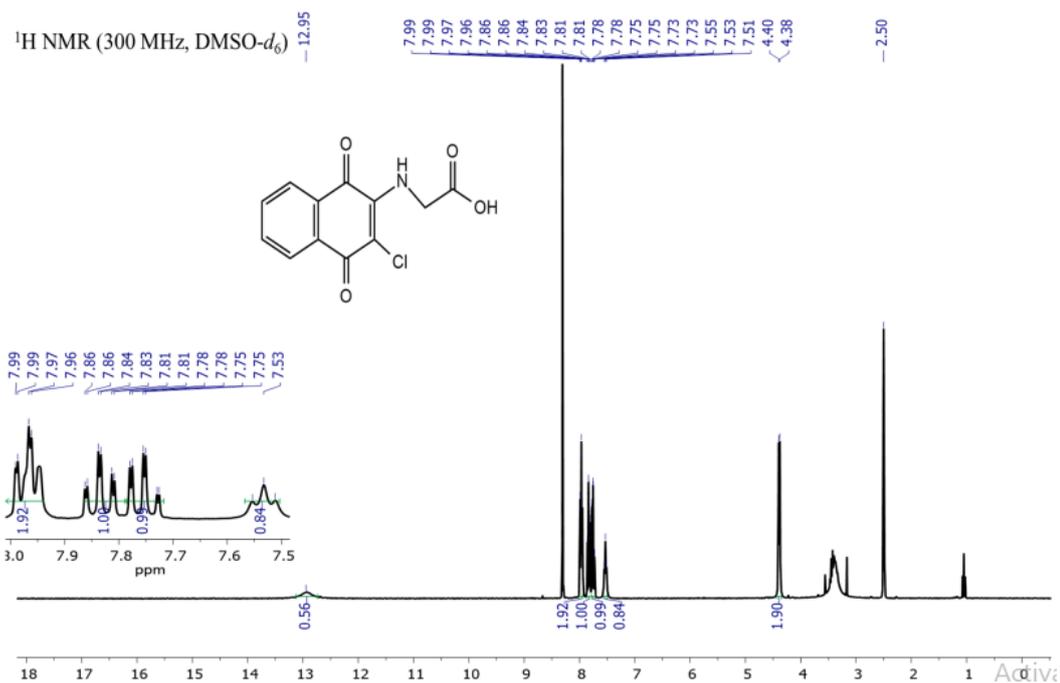


Figura A.24. Espectro NMR ^1H del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-acético (3a).

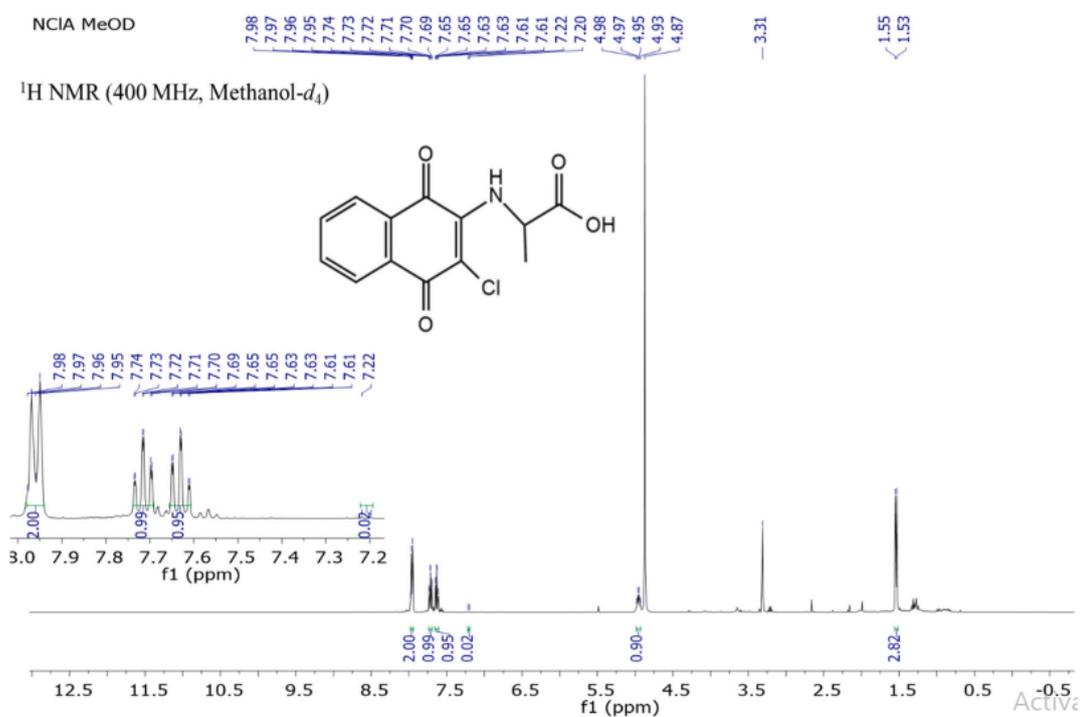


Figura A.25. Espectro NMR ^1H del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-propanoico (3b).

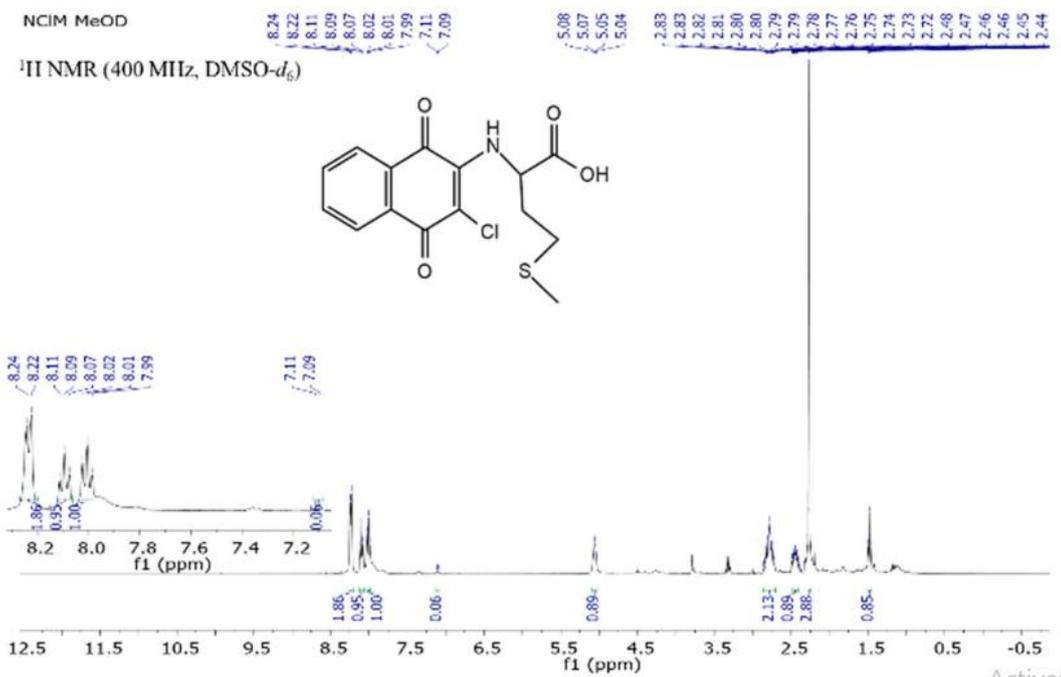


Figura A.26. Espectro NMR ¹H del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-4-(tiometil)butanoico (3c).

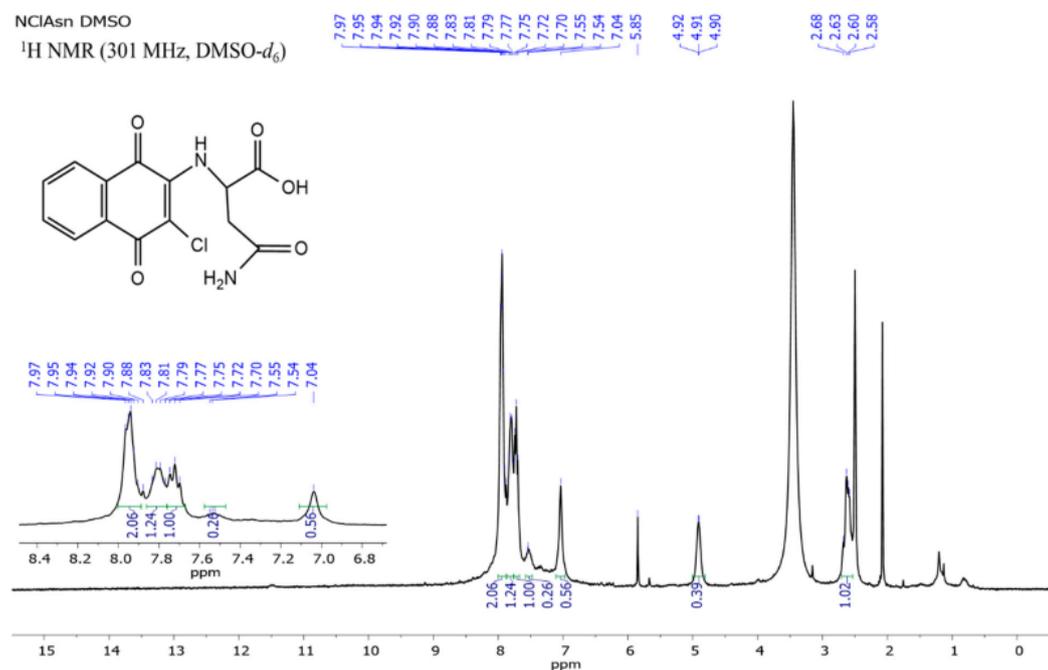


Figura A.27. Espectro NMR ¹H del ácido 4-amino-2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-4-oxobutanoico (3d).

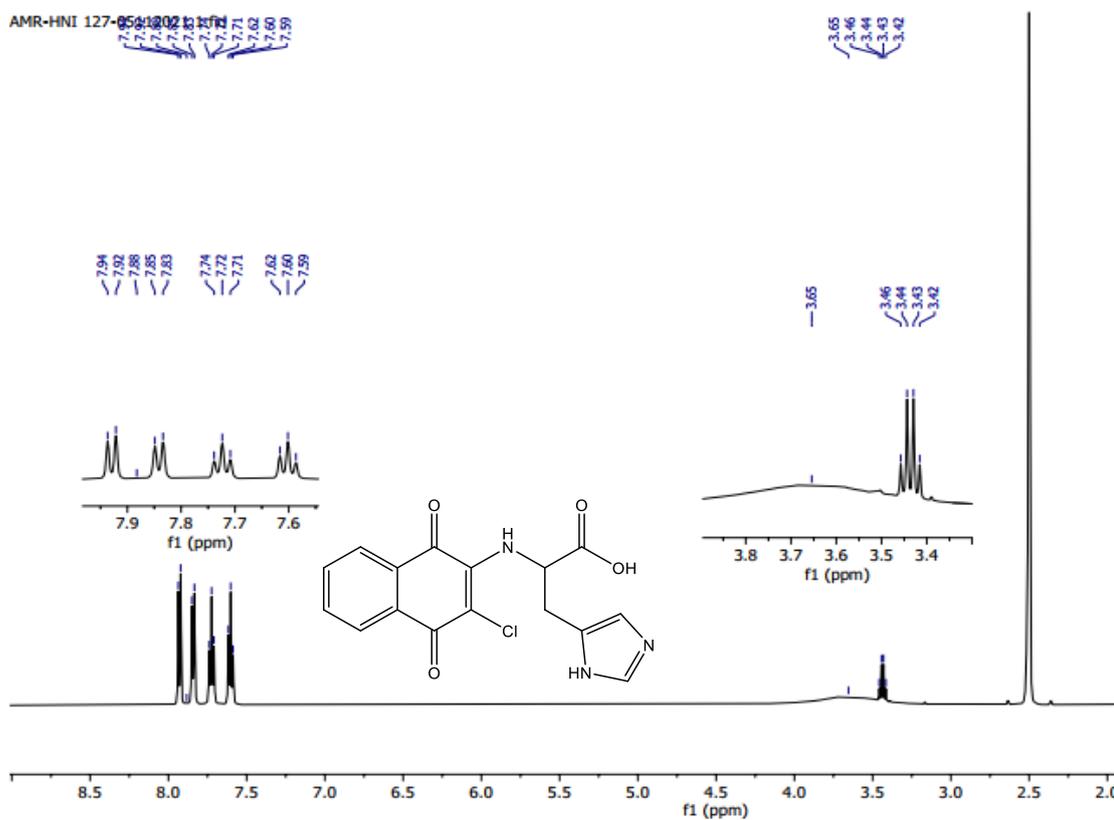


Figura A.28. Espectro NMR ^1H del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-3-(1H-imidazo-5-il)propanoico (**3e**).

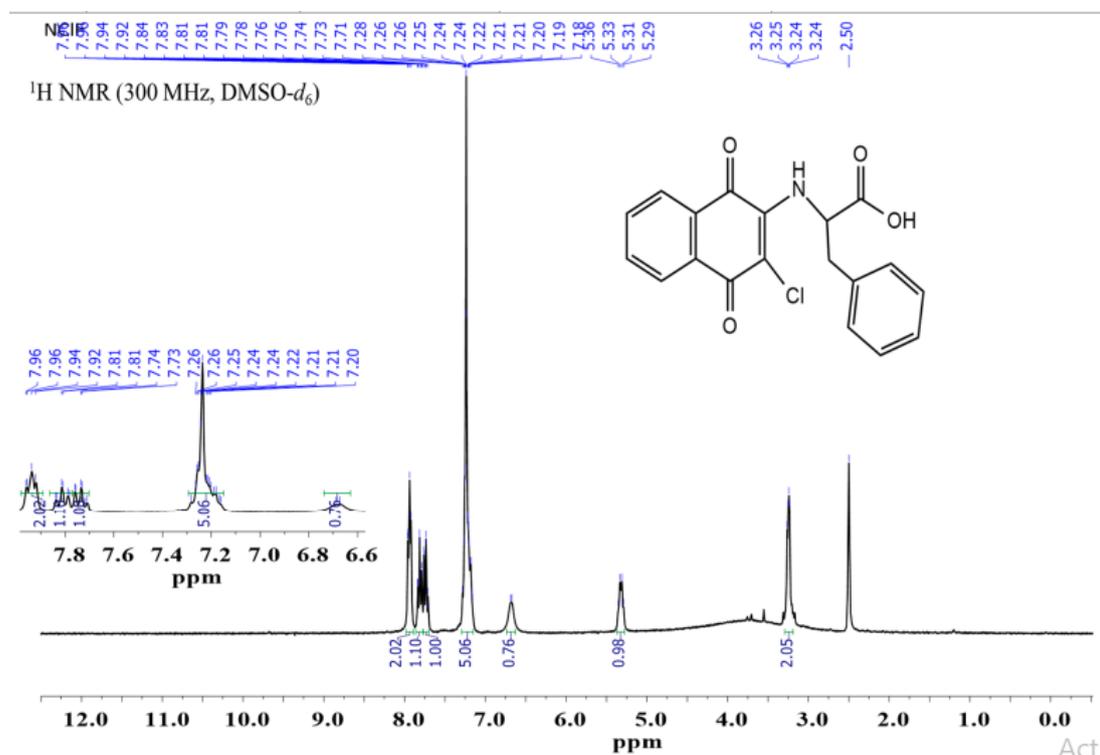


Figura A.29. Espectro NMR ^1H del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-3-fenilpropanoico (**3f**).

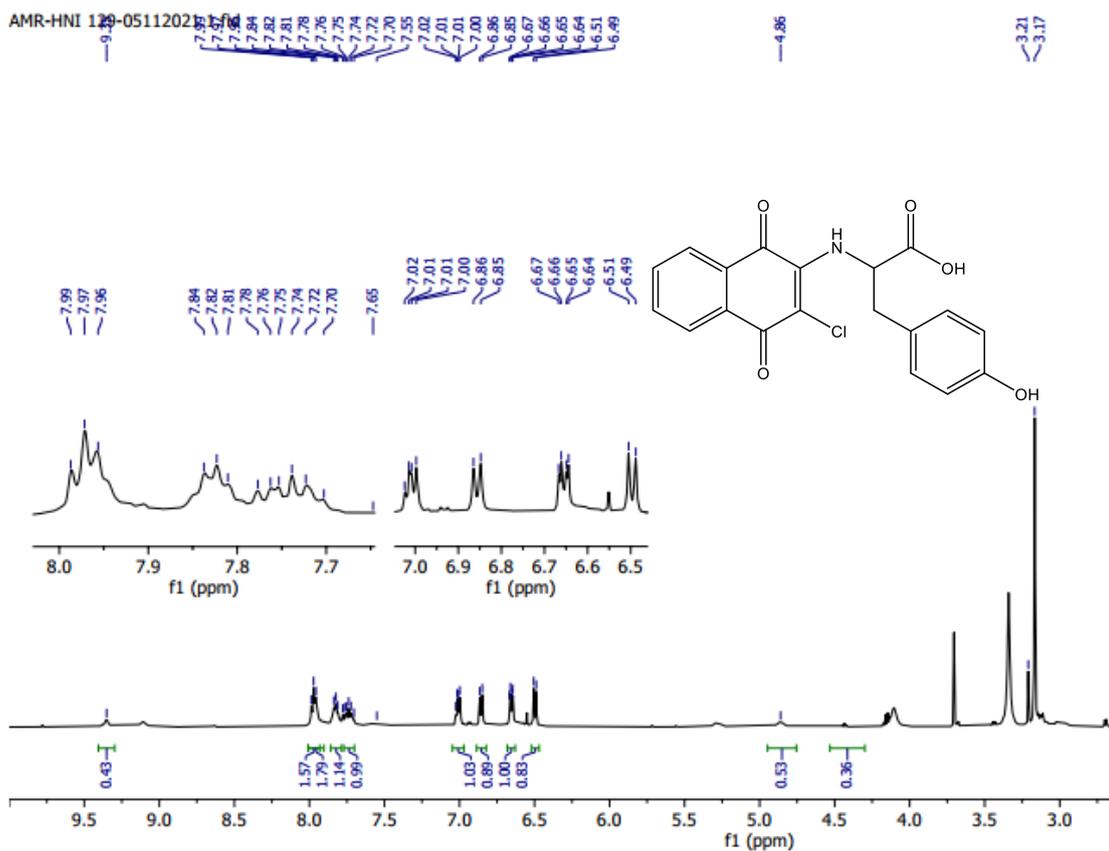


Figura A.30. Espectro NMR ^1H del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-3-(4-hidroxifenil)propanóico (**3g**).

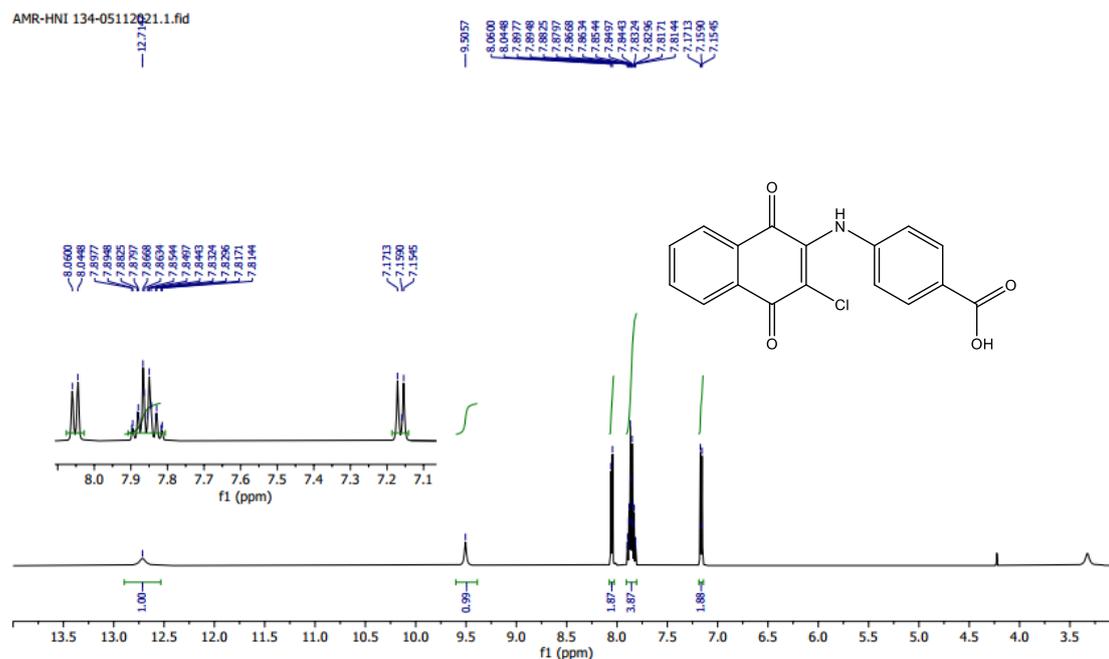


Figura A.31. Espectro NMR ^1H del ácido 4-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-benzóico (**3h**).

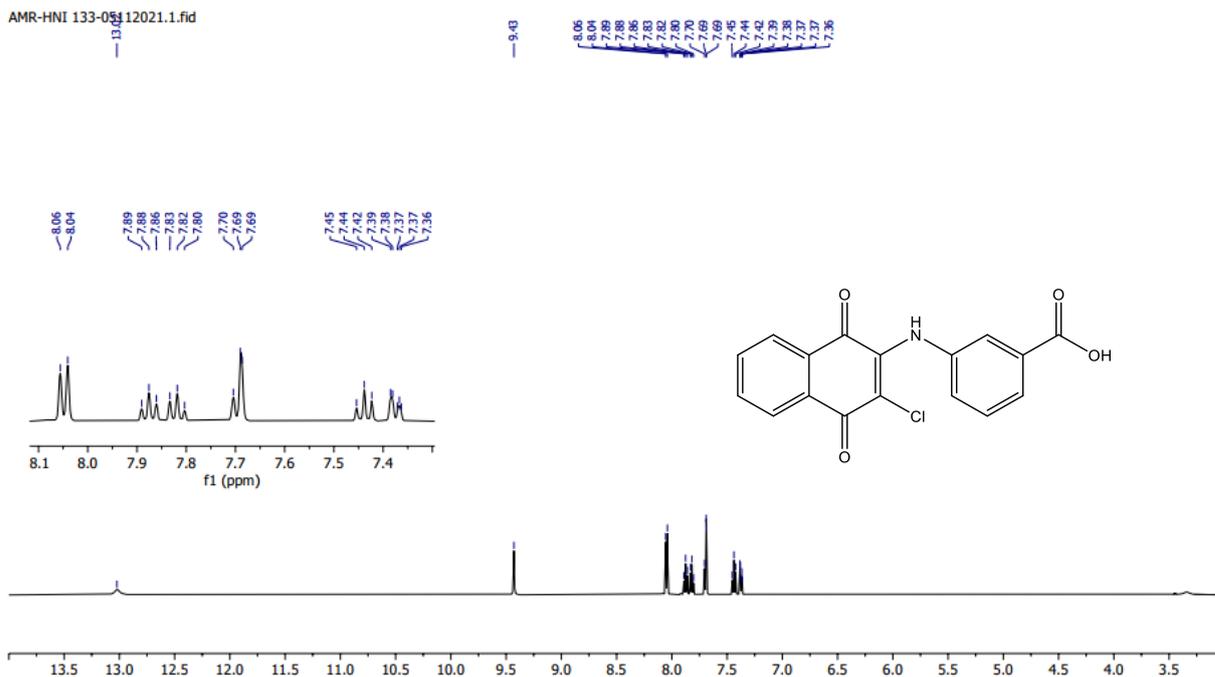


Figura A.32. Espectro NMR ^1H del ácido 3-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-benzónico (3i).

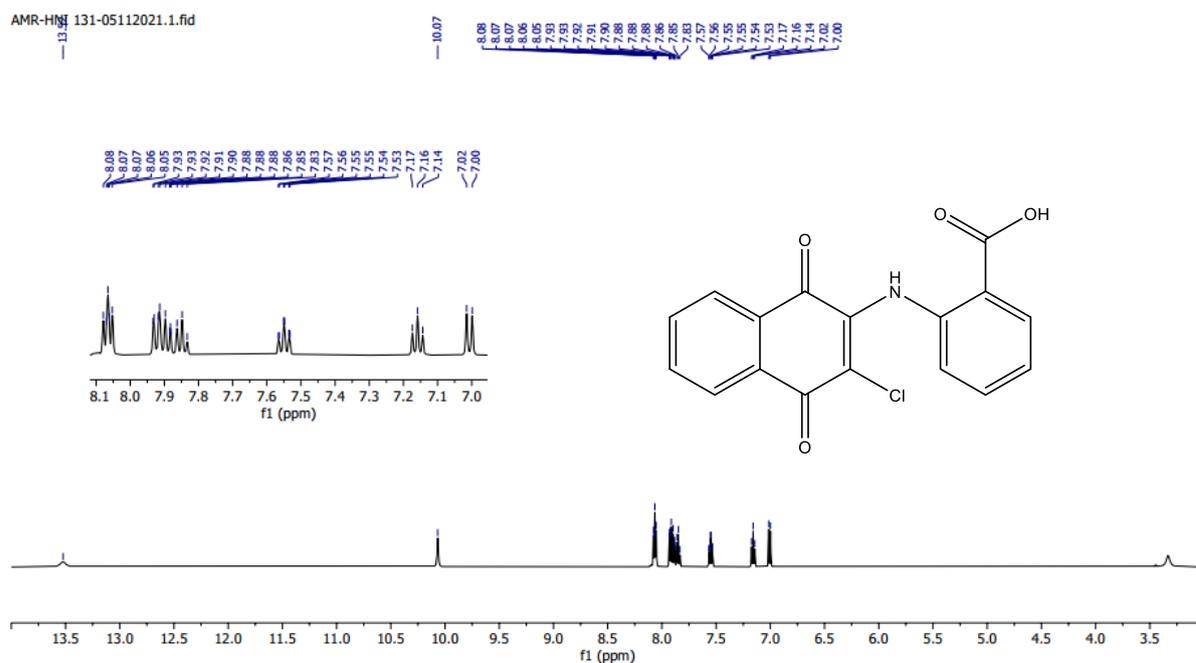


Figura A.33. Espectro NMR ^1H del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-benzónico (3j).

16. Anexo 5. Espectros de RMN ^{13}C

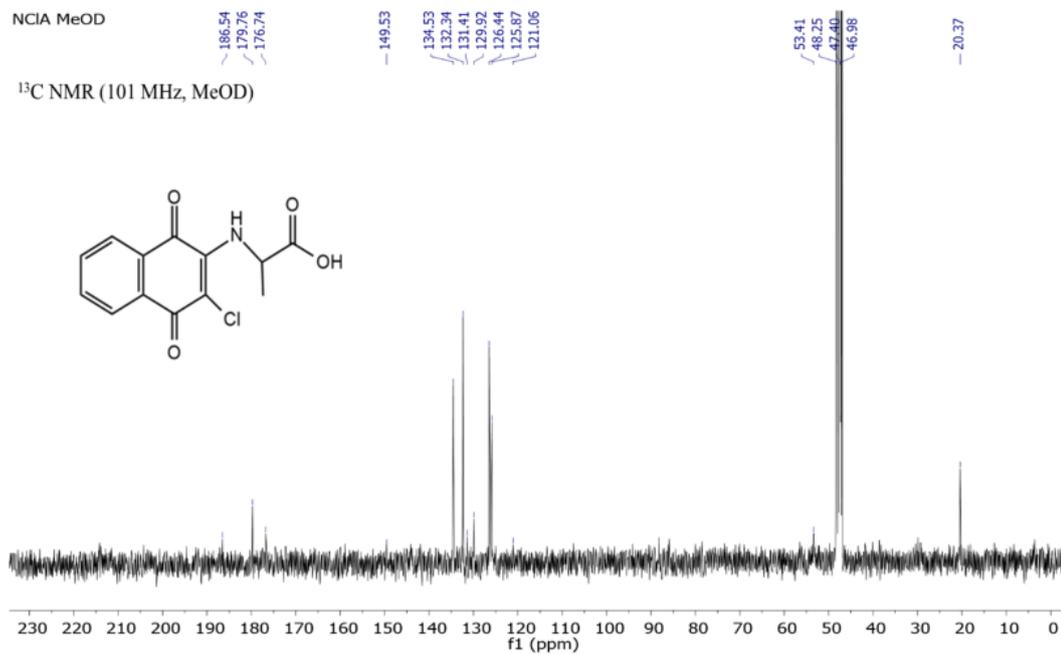


Figura A.34. Espectro NMR ^{13}C del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-propanóico (**3b**).

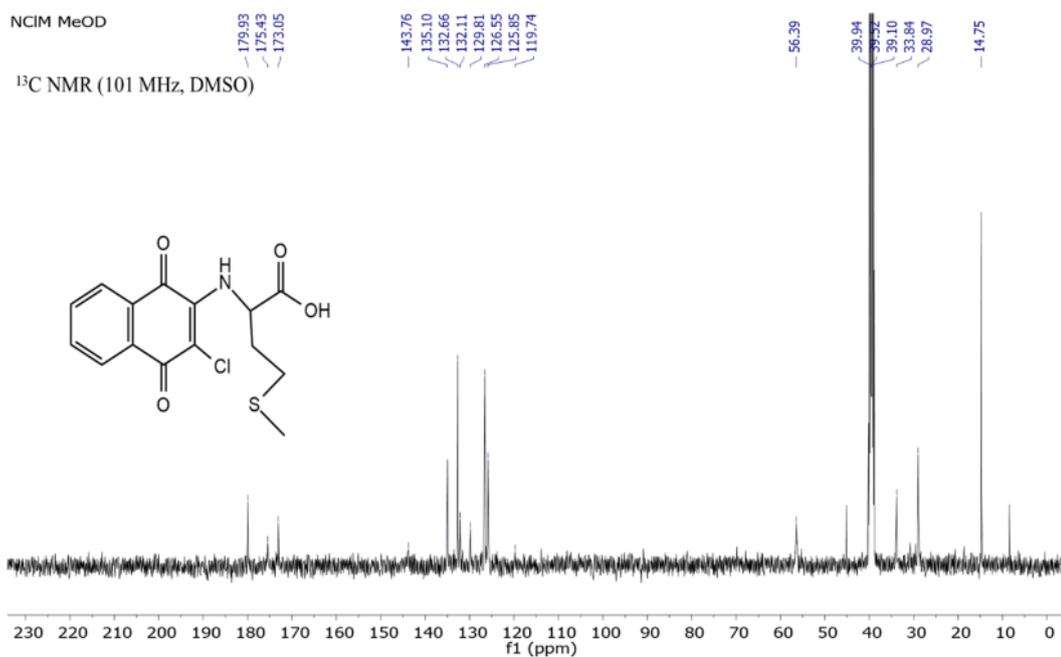


Figura A.35. Espectro NMR ^{13}C del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-4-(tiometil)butanoico (**3c**).

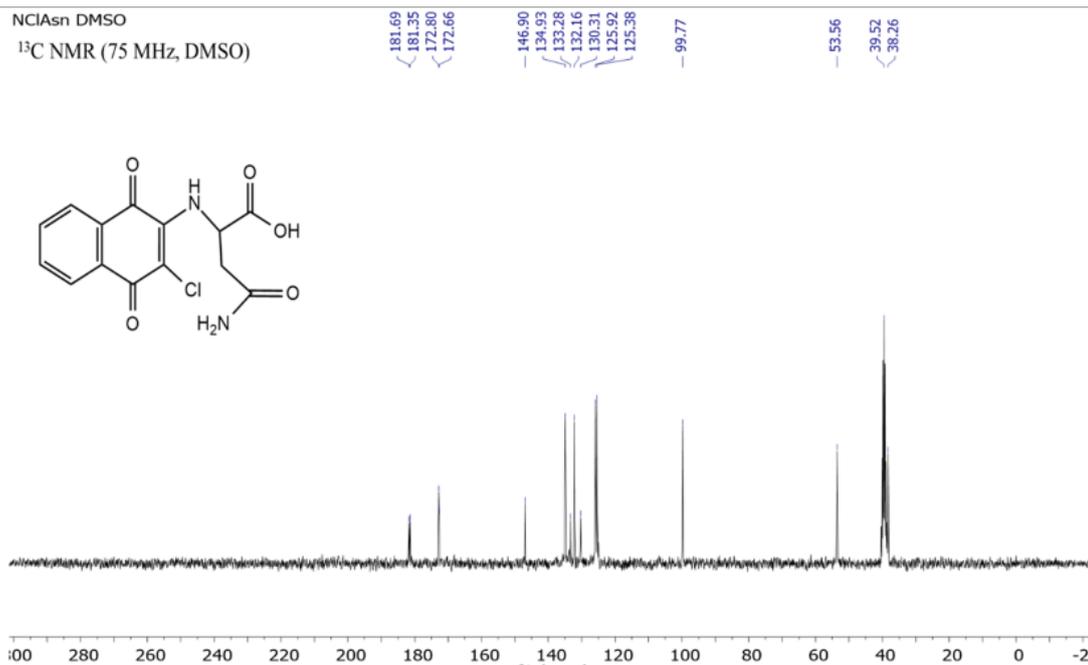


Figura A.36. Espectro NMR ¹³C del ácido 4-amino-2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-4-oxobutanóico (**3d**).

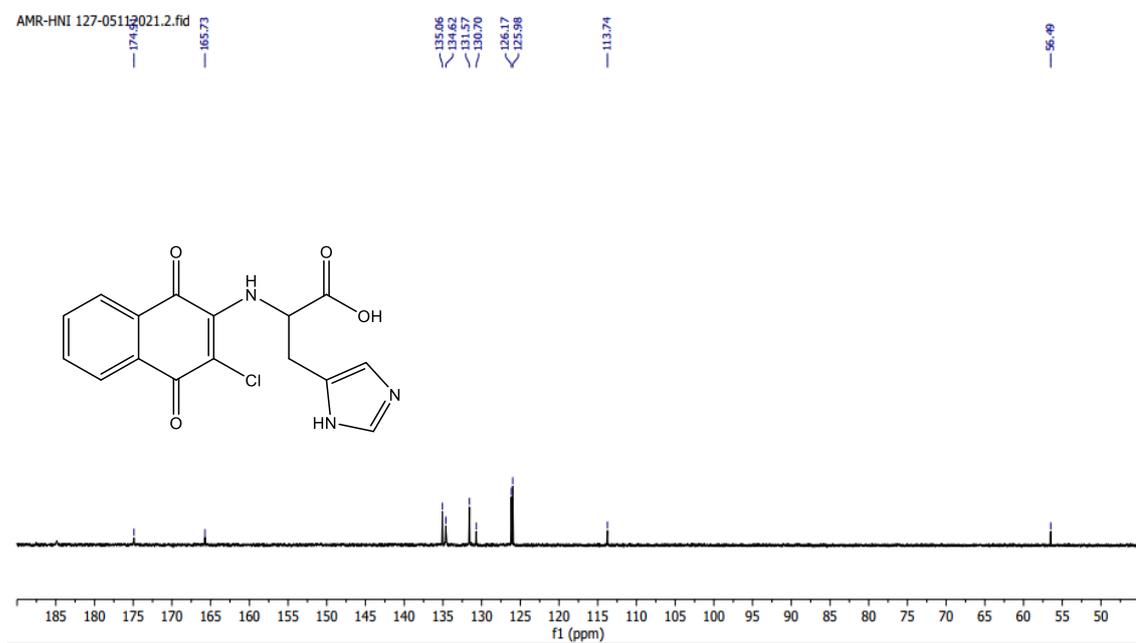


Figura A.37. Espectro NMR ¹³C del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-3-(1H-imidazo-5-il)propanóico (**3e**).

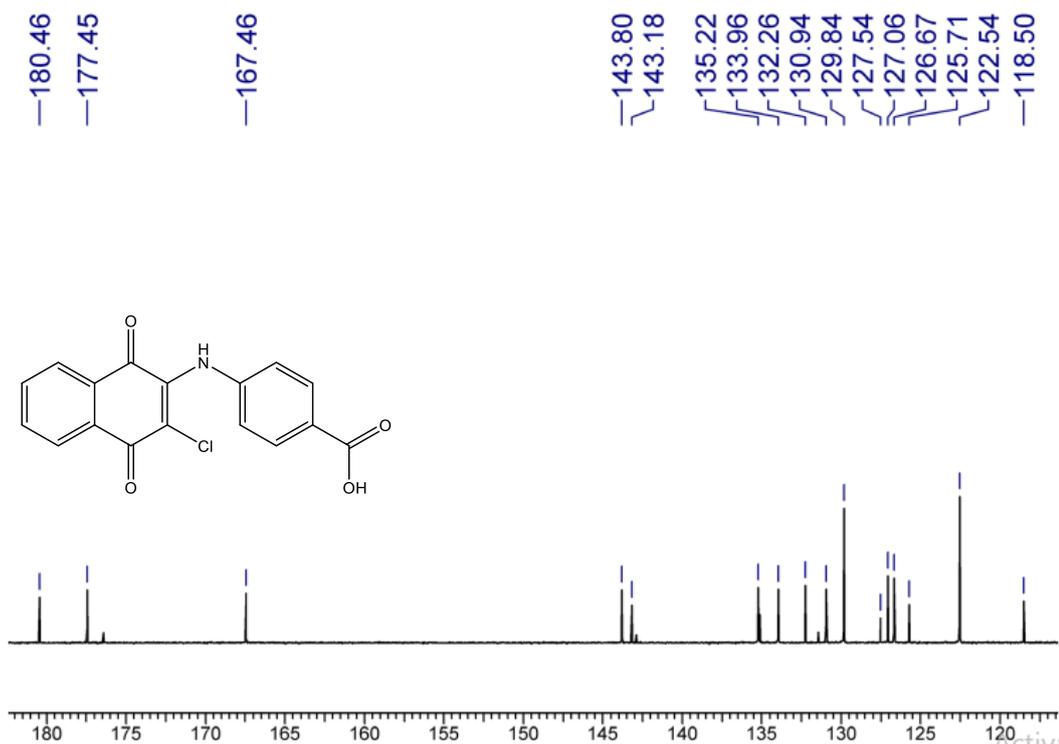


Figura A.38. Espectro NMR ¹³C del ácido 4-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-benzóico (3h).

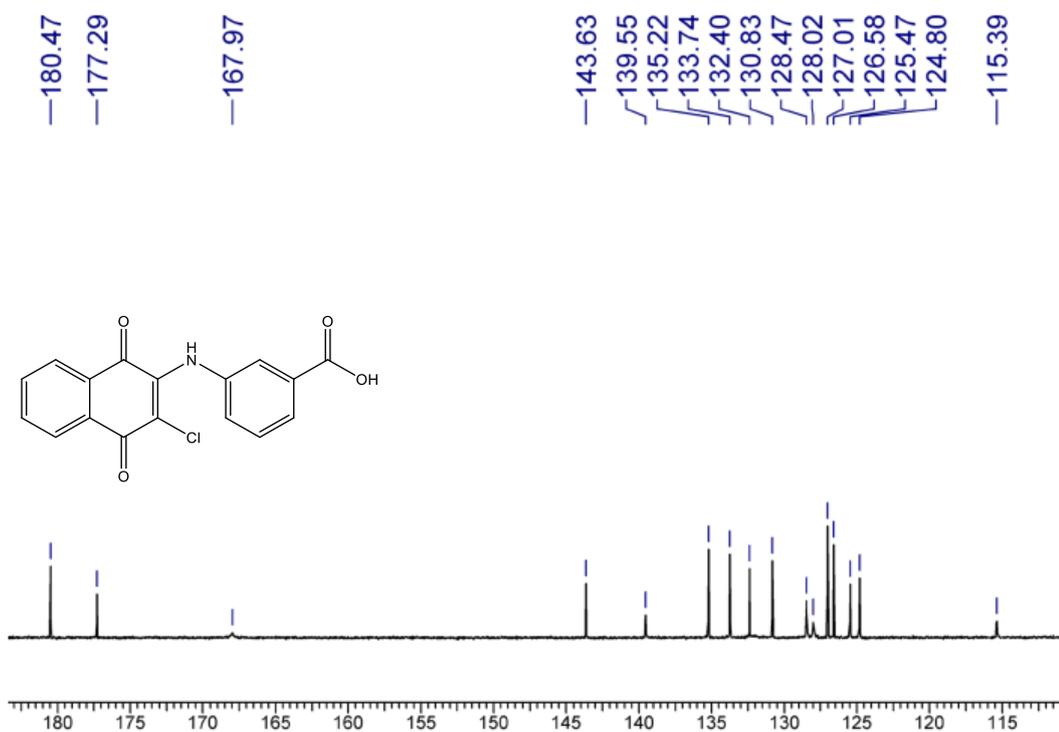


Figura A.39. Espectro NMR ¹³C del ácido 3-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-benzóico (3i).

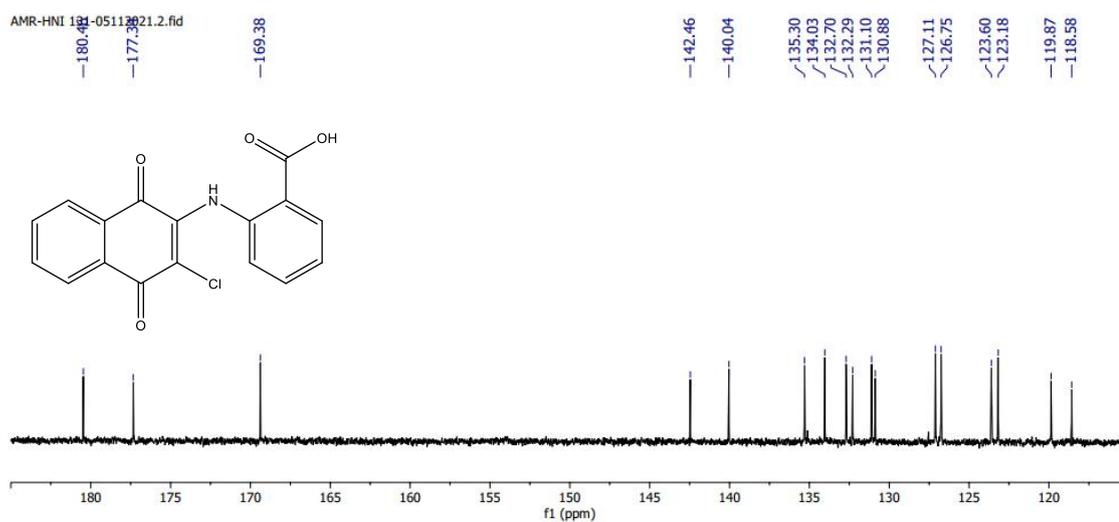


Figura A.40. Espectro NMR ^{13}C del ácido 2-((3-cloro-1,4-naftoquinon-2-il)amino)-benzónico (3i).

CURRICULUM VITAE

Estudios

Ingeniero Químico
Tecnológico Nacional de México
Campus Villahermosa, México, 2017.

Congresos

V Seminario Regional de Materiales Avanzados (modalidad virtual)
del 6 al 8 de octubre de 2021.

“Anclaje covalente de ácidos aminobenzoicos N-naftoquinonil a nanotubos de carbono de múltiples capas”.

XIV International Conference on Surfaces, Materials and Vacuum
(modalidad virtual) del 17 al 21 de octubre de 2021.

“Covalent union of N-naphthoquinonyl aminobenzoic acids to functionalized multi-walled carbon nanotubes”.

Cuarto Taller Latinoamericano de Materiales de Carbono (modalidad virtual) del 16 al 18 de noviembre de 2021.

“Síntesis de derivados de naftoquinona-aminoácido y su acoplamiento a nanotubos de carbono funcionalizados”.

Experiencia Laboral

Auxiliar de Laboratorio en Proveedora de Servicios y Materiales EOS S.A. de C.V. Funciones: Caracterizaciones fisicoquímicas a muestras de petróleo crudo y aguas congénitas. Agosto 2017 a febrero 2018.

Ingeniero de Campo en Proveedora de Servicios y Materiales EOS S.A. de C.V. Funciones: Inyección de desemulsificante en pozos y cabezales de batería en los campos del Activo Integral de Producción Bloque Sur 04. Febrero 2018 a junio 2019.