



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



Posgrado en Ciencias Químicas

Síntesis y caracterización de nuevos triazoles y azidas aromáticas. Estudios de actividad biológica de fluorofenil triazoles. Degradación fotocatalítica de ketoprofeno.

Tesis que para obtener el grado de:

Doctorado en Ciencias Químicas

Presenta:

Aguilar Costilla Francisca Johana

Director de Tesis: **Dra. Elisa Leyva Ramos**

Codirector de Tesis: **Dr. Edgar Moctezuma Velázquez**

SAN LUIS POTOSÍ, S. L. P.

FECHA: DICIEMBRE 2025



UASLP-Sistema de Bibliotecas

Repositorio Institucional Tesis digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en este Trabajo Terminal está protegido por la Ley Federal de Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos.

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



Síntesis y caracterización de nuevos triazoles y azidas aromáticas. Estudios de actividad biológica de fluoro-fenil triazoles. Degradación fotocatalítica de ketoprofeno © 2025 por Aguilar Costilla Francisca Johana se distribuye bajo una licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International.

Este proyecto se realizó en el Laboratorio de Química Orgánica y el Laboratorio de Fotocatálisis adscritos a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, en el periodo comprendido entre Agosto del 2021 y Julio del 2025, bajo la dirección de la Dra. Elisa Leyva Ramos y fue apoyado por L'Oréal, UNESCO y Academia Mexicana de Ciencias (Beca G2022). Este trabajo también fue financiado por una Beca del Consejo Potosino de Ciencia y Tecnología (FME/2023/SE-08/28).

El programa de Doctorado en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Sistema Nacional de Posgrados de Calidad (SNP) del CONAHCYT, registro 00520. Número de la beca otorgada por CONAHCYT: 1007105 Número de CVU.

Los datos del trabajo titulado “Síntesis y caracterización de nuevos triazoles y azidas aromáticas. Estudio de actividad biológica de fluoro-fenil triazoles. Degradación fotocatalítica de ketoprofeno”, se encuentran bajo el resguardo de la Facultad de Ciencias Químicas y pertenecen a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Solicitud de Registro de Tesis Doctorado

San Luis Potosí SLP a mes/
día /año

**Comité Académico
En atención a: Coordinador/a del Posgrado**

Por este conducto solicito a Usted se lleve a cabo el registro de título de tesis de Doctorado, el cual quedo definido de la siguiente manera: Síntesis y caracterización de nuevos triazoles y azidas aromáticas. Estudios de actividad biológica de fluoro-fenil triazoles. Degradación fotocatalítica de ketoprofeno.

que desarrollará el/la estudiante: Francisca Johana Aguilar Costilla
bajo la dirección y/o Co-dirección de: Dra. Elisa Leyva Ramos y Dr. Edgar Moctezuma Velázquez.

Asimismo, le comunico que el proyecto en el cual trabajará el alumno involucrará el manejo de animales de experimentación, estudios con seres humanos o muestras derivadas de los mismos, el manejo y/o generación de organismos genéticamente modificados y requiere de aval de Comité de Ética e investigación de la FCQ.

(Complete la opción que aplique en su caso):

() Sí debido a que: _____

() No

() No Aplica

Sin otro particular, quedo de Usted.

A T E N T A M E N T E

Francisca Johana Aguilar Costilla

Nombre y firma del estudiante

Elisa Leyva Ramos

Nombre y firma del/la Director/a de
Trabajo terminal



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Posgrado en Ciencias Químicas

Síntesis y caracterización de nuevos triazoles y azidas aromáticas. Estudio de actividad biológica de fluoro-fenil triazoles. Degradación fotocatalítica de ketoprofeno.

Tesis que para obtener el grado de:

Doctorado en Ciencias Químicas

Presenta:

Aguilar Costilla Francisca Johana

SINODALES:

Presidente: Dr. Edgar Moctezuma Velázquez

Secretario: Dra. Elisa Leyva Ramos

Vocal: Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera

Vocal: Dr. Antonio Martínez Richa

Vocal: Dra. Silvia Elena Loredo Carrillo

SAN LUIS POTOSÍ, S. L. P.

FECHA: DICIEMBRE 2025

INTEGRANTES DEL COMITÉ TUTORIAL ACADÉMICO

Dra. Elisa Leyva Ramos: Director de tesis. Adscrita al Posgrado en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dr. Edgar Moctezuma Velázquez: Codirector de tesis. Adscrito al Posgrado en Ciencias en Ingeniería Química de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

.Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera: Sinodal de tesis. Adscrita al Posgrado de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dr. Antonio Martínez Richa: Sinodal de tesis. Adscrito al Posgrado en Química de la Universidad de Guanajuato, Guanajuato, Guanajuato.

Dra. Silvia Elena Loredo Carrillo: Sinodal de tesis. Adscrita a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P

Carta Cesión de Derechos

San Luis Potosí SLP a
Diciembre/ 05/2025

En la ciudad de San Luis Potosí el día 05 del mes de Diciembre del año 2025.
El que suscribe Francisca Johana Aguilar Costilla Alumno(a) del programa de posgrado en Ciencias Químicas adscrito a la Facultad de Ciencias Químicas manifiesta que es autor(a) intelectual del presente trabajo terminal, realizado bajo la dirección de: Dra. Elisa Leyva Ramos y cede los derechos del trabajo titulado Síntesis y caracterización de nuevos triazoles y azidas aromáticas. Estudios de actividad biológica de fluoro-fenil triazoles. Degradación fotocatalítica de ketoprofeno a la **Universidad Autónoma de San Luis Potosí**, para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir de forma total o parcial texto, gráficas, imágenes o cualquier contenido del trabajo si el permiso expreso del o los autores. Éste, puede ser obtenido directamente con el autor o autores escribiendo a la siguiente dirección johana.aguilar@uaslp.mx y elisa@uaslp.mx. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Francisca Johana Aguilar Costilla

Nombre y firma del alumno

Carta de Análisis de Similitud

San Luis Potosí, S.L.P. a 03 de diciembre del 2025

**L.B. Reyna Nayeli Ortíz Quintero
Biblioteca de Posgrado FCQ**

Asunto: Reporte de porcentaje de similitud de tesis de grado

Por este medio me permito informarle el porcentaje de similitud obtenido mediante Ithenticate para la tesis titulada: Síntesis y caracterización de nuevos triazoles y azidas aromáticas. Estudios de actividad biológica de fluoro-fenil triazoles. Degradación photocatalítica de ketoprofeno presentada por la autora M.C. Aguilar Costilla Francisca Johana. La tesis es requisito para obtener el grado de Doctorado en el Posgrado en Ciencias Químicas. El análisis reveló un porcentaje de similitud de 23% excluyendo referencias y metodología.

Agradezco sinceramente su valioso tiempo y dedicación para llevar a cabo una exhaustiva revisión de la tesis. Quedo a su disposición para cualquier consulta o inquietud que pueda surgir en el proceso.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Fidel Martínez Gutiérrez
Coordinador Académico del Posgrado
en Ciencias Químicas

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación está dedicado a un angelit@ que no está conmigo físicamente, pero diariamente me acompaña y me motiva a ser una mejor persona cada día. Aún sin haberl@ conocido físicamente sé que donde está me cuida y está orgullos@ de cada uno de mis logros.

AGRADECIMIENTOS

- A la Dra. Elisa Leyva Ramos, por ser haberme guiado y asesorado durante mis estudios de Licenciatura, Maestría y de Doctorado. Gracias por todas sus enseñanzas y los conocimientos que me ha transmitido, sin duda alguna no pude haber tenido una mejor asesora.
- Al Dr. Edgar Moctezuma Velázquez, por su asesoría para realizar la investigación del Capítulo II de este trabajo, el cual está enfocado al área de fotocatálisis. Sin su apoyo esto no hubiera sido posible.
- A la Dra. Silvia Elena Loredo Carrillo, por sus grandes aportaciones para que fuera posible la publicación de varios trabajos derivados de esta tesis.
- Al Dr. Antonio Martínez Richa, por todo su apoyo para que la caracterización de los compuestos sintetizados pudiera llevarse a cabo.
- Al Dr. Ismael Acosta Rodríguez, muchas gracias por su asesoría y por brindarnos el espacio para que la evaluación biológica contra *C. albicans* de los compuestos sintetizados, pudiera llevarse a cabo.
- Al Dr. Hiram Hernández López de la Universidad Autónoma de Zacatecas, por su apoyo en la realización de las pruebas biológicas como agentes antiproliferativos de los compuestos sintetizados.
- A la Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera por sus aportaciones y evaluación de este trabajo.
- Gracias a los compañeros de trabajo que después se convirtieron en amigos: Nadiezhda Flores, Adrián Cabral Soriano, Luis Arturo Flores Galaviz, Luis Gustavo Rubio López, Rafael, Oscar y Brayan. Muchas gracias por las pláticas, las risas y por hacer más divertida esta etapa de mi vida.
- A mis papás Sra. Pascuala Costilla Rodríguez y Antonio Aguilar Rodríguez, por todo su apoyo incondicional en cada una de las etapas de mi vida.
- A mi hermana Dania Aguilar y a mis sobrinos Santiago Mendoza Aguilar y Mariela Mendoza Aguilar, por las videollamadas que siempre me sacan una sonrisa.

RESUMEN

El contenido de este trabajo se divide en dos capítulos. El capítulo I muestra la síntesis, caracterización y evaluación biológica de varios fluoro-fenil triazoles. Estos compuestos son de gran interés debido a su amplia gama de aplicaciones. En el trabajo reportado en la sección 1.6 se logró llevar a cabo la obtención de ocho fluoro-fenil triazoles aplicando el concepto de química “click”, llevando a cabo la síntesis a temperatura ambiente y bajo irradiación de microondas. Los compuestos se caracterizaron y se evaluaron como agentes antiproliferativos en células SiHa.

En la sección 1.7 los fluoro-fenil triazoles se sintetizaron empleando ultrasonido como fuente de energía alterna. Después de ser purificados y caracterizados se evaluaron como agentes antifúngicos contra *Candida albicans*, determinando el porcentaje de inhibición del crecimiento levaduriforme y la inhibición de la transición levadura-micelio. El porcentaje de inhibición del crecimiento levaduriforme dependió de la posición de los átomos de flúor. Por otro lado, todos los compuestos mostraron inhibición en la transición levadura-micelio.

En el capítulo II se muestra el estudio de la degradación fotoquímica y fotocatalítica de ketoprofeno como compuesto modelo. Cada día son más preocupantes los problemas de contaminación por fármacos, sin embargo, la fotocatálisis heterogénea resulta una alternativa prometedora. En el trabajo reportado en la sección 2.6 se estudió la degradación fotocatalítica de ketoprofeno empleando luz UV y TiO₂ como catalizador. Mediante el uso de varias técnicas analíticas se logró proponer un mecanismo de degradación fotocatalítica. Por otro lado, también se estudió la degradación fotoquímica de este compuesto.

Palabras clave: fluoro-fenil triazoles, química “click”, ketoprofeno, fotocatálisis heterogénea.

ABSTRACT

The content of this work is divided into two chapters. Chapter I presents the synthesis, characterization, and biological evaluation of several fluorophenyl triazoles. These compounds are of great interest due to their wide range of applications. In the work reported in section 1.6, eight fluorophenyl triazoles were successfully synthesized using the "click" chemistry concept, performing the synthesis at room temperature and under microwave irradiation. The compounds were characterized and evaluated as antiproliferative agents in SiHa cells.

In section 1.7, the fluorophenyl triazoles were synthesized using ultrasound as an alternative energy source. After purification and characterization, they were evaluated as antifungal agents against *Candida albicans*, determining the percentage of inhibition of yeast growth and the inhibition of the yeast-mycelium transition. The percentage of inhibition of yeast growth depended on the position of the fluorine atoms. Furthermore, all compounds showed inhibition of the yeast-mycelium transition.

Chapter II presents the study of the photochemical and photocatalytic degradation of ketoprofen as a model compound. Pharmaceutical contamination problems are increasingly concerning; however, heterogeneous photocatalysis offers a promising alternative. In the work reported in section 2.6, the photocatalytic degradation of ketoprofen was studied using UV light and TiO₂ as a catalyst. Using various analytical techniques, a photocatalytic degradation mechanism was proposed. Furthermore, the photochemical degradation of this compound was also investigated.

Keywords: fluoro-phenyl triazoles, click chemistry, ketoprofen, heterogeneous photocatalysis.

LISTA DE ARTÍCULOS ADJUNTOS

Este trabajo de investigación está basado en los siguientes artículos:

1. Aguilar, J., Leyva, E., Loredo-Carrillo, S. E., Cárdenas-Chaparro, A., Martínez Richa, A., Hernández-López, H., Araujo-Huitrado, J. G., Granados-López, A. J., López-Hernández, Y., & López, J. A. (2024). Synthesis of Novel Fluoro Phenyl Triazoles Via Click Chemistry with or without Microwave Irradiation and their Evaluation as Anti-proliferative Agents in SiHa Cells. *Current Organic Synthesis*, 21(4), 559–570. <https://doi.org/10.2174/1570179420666230420084000>.
 2. Leyva, E., Aguilar, J., Loredo-Carrillo, S.E., & Acosta-Rodríguez, I. (2025). Fast and Efficient Synthesis of Fluoro Phenyl 1,2,3-Triazoles via Click Chemistry with Ultrasound Irradiation and Their Biological Efficacy Against *Candida albicans*. *Organics*, 6(42), 1-14. <https://doi.org/10.3390/org6030042>.
 3. Aguilar, J., Moctezuma, E., Rodríguez-Varela, M., Martínez-Richa, A., Vega-Rodriguez, S. Leyva, E. (2025). Photocatalytic degradation of non-steroidal anti-inflammatory drugs with ketoprofen as model compound. Intermediates and total reaction mechanism. *Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry*. 458, 115974.
- <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2024.115974>.

ARTÍCULOS RELACIONADOS

1. González-Pereyra, D., Acosta, I., Zermeño, B., Aguilar, J., Leyva, E., Moctezuma, E. (2024). Photocatalytic Degradation of Naproxen: Intermediates and Total Reaction Mechanism. *Molecules*, 29, 2583, 1-28. <https://doi.org/10.3390/ molecules29112583>.
2. Loredo-Carrillo, S. E., Leyva, E., Aguilar, J., & Vega-Rodríguez, S. (2023). Azidas Aromáticas. Propiedades Fisicoquímicas, Reactividad Y Aplicaciones En Síntesis Orgánica, Bioquímica Y Medicina. *Revista de Educación*, 401(7), 2023–2401. ISSN: 0034-8082
3. Leyva, E., Loredo-Carrillo, S.E., Aguilar, J. (2023). Various Techniques for the Synthesis of 2-Nitrophenylamino-1,4-naphthoquinone Derivatives. *Reactions*, 4, 432-447. <https://doi.org/10.3390/reactions403002>

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA.....	VIII
AGRADECIMIENTOS	IX
RESUMEN	X
ABSTRACT	XI
LISTA DE ARTÍCULOS ADJUNTOS.....	XII
ARTÍCULOS RELACIONADOS	XII
1. CAPITULO I: Síntesis y caracterización de nuevos triazoles y azidas aromáticas. Estudios de actividad biológica de fluoro-fenil triazoles.	1
1.1. INTRODUCCIÓN	2
1.2. ANTECEDENTES	3
1.2.1. Síntesis de azidas aromáticas.	3
1.2.2. Síntesis de 1,2,3-triazoles.....	6
1.2.3. El cáncer y tratamientos utilizados.....	14
1.2.4. Infecciones fúngicas.	17
1.3. JUSTIFICACIÓN	21
1.4. HIPÓTESIS.....	22
1.5. OBJETIVOS.....	22
1.5.1. General:	22
1.5.2. Particulares:.....	22
1.6. Synthesis of Novel Fluoro Phenyl Triazoles Via Click chemistry with or without microwave irradiation and their evaluation as Anti-proliferative Agents in SiHa cells	24
1.7. Fast and Efficient Synthesis of Fluoro Phenyl 1,2,3-triazoles via Click Chemistry with Ultrasound Irradiation and Their Biological Efficacy Against against <i>Candida albicans</i>	25
1.8. CONCLUSIONES GENERALES.....	26
1.9. REFERENCIAS.....	28
2. CAPITULO II: Degradación fotoquímica y fotocatalítica de Ketoprofeno	37
2.1. INTRODUCCIÓN	38
2.2. ANTECEDENTES	39
2.2.1. Fuentes de contaminación y fármacos detectados en agua.	39
2.2.2. Procesos Avanzados de Oxidación.	41

2.2.3. Ketoprofeno	44
2.3. JUSTIFICACIÓN	46
2.4. HIPÓTESIS.....	48
2.5. OBJETIVOS.....	49
2.5.1. General	49
2.5.2. Particulares:.....	49
2.6. Photocatalytic degradation of non-steroidal anti-inflammatory drugs with Ketoprofen as model compound. Intermediates and total reaction mechanism.....	50
2.7. REFERENCIAS.....	51
3. APÉNDICE	60
3.1. Tabla de abreviaturas	60
3.1.1. Capítulo I.....	60
3.1.2. Capítulo II.....	61

CAPITULO I

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1. Tratamientos para el cáncer más utilizados: ventajas y desventajas. 15

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.1. Mecanismo de reacción para la síntesis de azidas aromáticas por medio de sales de arildiazonio	4
Esquema 1.2. Síntesis de azidas por diferentes metodologías. a) Síntesis de azidas por S _N Ar. b) Síntesis de azidas con anilinas aromáticas, reactivos de Grignard o de litio y azida de <i>p</i> -toluensulfonil, c) Reacción con aminas aromáticas y trifluorometanosulfonil azida para la obtención de azidas aromáticas.....	6
Esquema 1.3. a) Productos obtenidos en la cicloadición térmica 1,3-dipolar entre una azida y un alquino terminal y en la b) reacción de cicloadición catalizada por Cu(I).....	8
Esquema 1.4. Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos por medio de la reacción CuAAC, empleando diferentes fuentes de cobre.....	10

Esquema 1.5. Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos utilizado CuSO ₄ como fuente de cobre y compuestos de tiourea como agentes reductores y ligandos.....	11
Esquema 1.6. Síntesis de triazoles utilizando irradiación de microondas como fuente de energía alterna.	12
Esquema 1.7: Propuesta de los pasos en el mecanismo de la reacción de cicloadicion alquino-azida catalizado por cobre(I). [Cu]=Complejos de cobre mononucleares o binucleares.....	14
Esquema 1.8. Estructuras del a) fluconazol e b) itraconazol.....	19

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Representación de la cicloadición 1,3-dipolar mediante orbitales moleculares de frontera.....	7
Figura 1.2. Representación de la síntesis de ergosterol en hongos y del mecanismo de acción de los triazoles.....	20

CAPITULO II

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.1. Fármacos detectados en aguas subterráneas y superficiales en la Ciudad de México.....	40
Tabla 2.2. Propiedades Fisicoquímicas del Ketoprofeno.	45

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 2.1. Estructura química del Ketoprofeno	44
---	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1. Mecanismo general de un material semiconductor en un proceso fotocatalítico.	44
---	----

1. CAPITULO I: Síntesis y caracterización de nuevos triazoles y azidas aromáticas. Estudios de actividad biológica de fluoro-fenil triazoles.

1.1. INTRODUCCIÓN.

Los triazoles son compuestos orgánicos heterocíclicos de gran interés. El anillo de triazol está constituido por cinco átomos, tres de nitrógeno y dos de carbono, teniendo por fórmula molecular $C_2H_3N_3$. Estos compuestos presentan dos isómeros: el 1,2,3-Triazol y el 1,2,4-Triazol. Los derivados de triazol recientemente han recibido considerable atención debido a que tienen diferentes aplicaciones tanto en la industria como en la medicina.

En la industria se han empleado como colorantes, inhibidores de corrosión de cobre y aleaciones de cobre (Abdennabi et al., 1996), agroquímicos, lubricantes y en celdas solares (Li et al., 2015; Swarup et al., 2018). Por otro lado, en medicina han mostrado tener actividad biológica, actuando como antibacterianos (contra bacterias Gram positivas), antifúngicos, anti-VIH y además presentan propiedades antialérgicas (Swarup et al., 2018). Por lo anterior, la síntesis de derivados de triazoles ha ganado cada vez más interés.

Los triazoles inicialmente se sintetizaban a través de una cicloadición térmica 1,3-dipolar entre una azida y un alquino (Huisgen, 1968), sin embargo, se descubrió que el Cu(I) es capaz de catalizar esta reacción (Meldal & Diness, 2020). La cicloadición alquino-azida catalizada por Cu(I) entra en el concepto de química “click”, esta metodología presenta numerosas ventajas frente a otras; es fácil de llevar a cabo desde el punto de vista experimental, es tolerante al oxígeno y al agua, además se obtiene un solo producto (regioespecífica) (Kolb et al., 2001).

En este capítulo se presentan dos trabajos realizados referentes a la síntesis de triazoles partiendo de azidas aromáticas y aplicando el concepto de la química “click”. En ambos se llevó a cabo la síntesis de ocho azidas aromáticas mediante sales de diazonio, a partir de anilinas aromáticas. Posteriormente, se realizó la síntesis de triazoles, las azidas obtenidas se hicieron reaccionar con fenilacetileno, empleando sulfato de cobre como fuente de cobre y ascorbato de sodio como agente reductor.

En el primer trabajo, la reacción para la obtención del triazol correspondiente se llevó a cabo a temperatura ambiente y también bajo irradiación de microondas.

El producto final se purificó y se caracterizó. Posteriormente, todos los triazoles obtenidos se evaluaron como agentes antiproliferativos contra células Si-Ha.

En el segundo trabajo, la síntesis de los triazoles se llevó a cabo a temperatura ambiente y empleando ultrasonido como fuente de energía alterna. También se evaluó el efecto de la presencia de un agente complejante (1,10-fenantrolina) en el medio de reacción. El producto final se purificó y se caracterizó por Espectroscopia de Ultravioleta-Visible (UV-Vis), Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética nuclear de protón, carbono-13 y flúor-19 (NMR-¹H, NMR-¹³C, NMR-¹⁹F). Posteriormente, todos los triazoles obtenidos se evaluaron como agentes antifúngicos contra *C. albicans*, determinando su capacidad en la inhibición de la transición levadura-micelio, así como la obtención del porcentaje de inhibición del crecimiento levaduriforme.

1.2. ANTECEDENTES

1.2.1. Síntesis de azidas aromáticas.

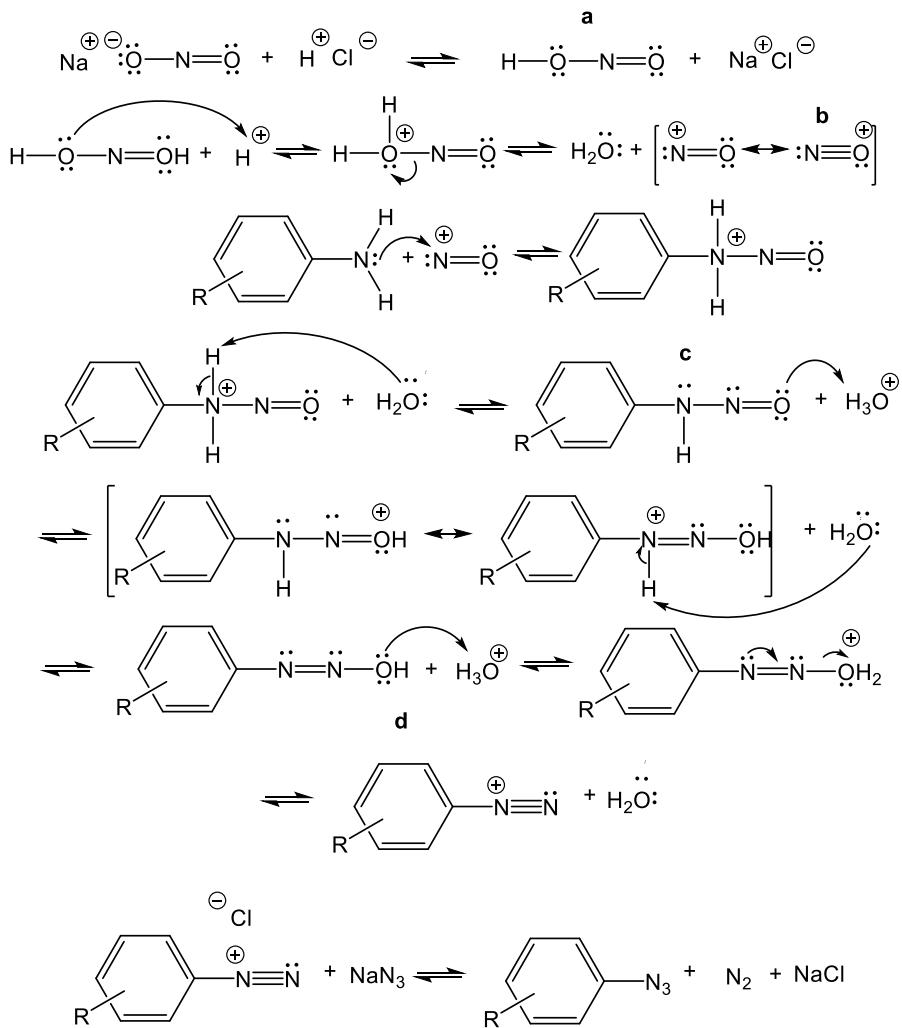
Las azidas aromáticas son compuestos de gran interés, su estructura contiene un benceno y un grupo azida (N_3). Debido a sus propiedades fisicoquímicas presentan numerosas aplicaciones, por ejemplo, en medicina (mercado de biomoléculas por fotoafinidad), bioquímica, ciencia de materiales y en la síntesis de fármacos (Bräse et al., 2005; Griess, 1864; Scriven & Turnbull', 1988).

En química orgánica, las azidas pueden ser utilizadas para la obtención de compuestos heterocíclicos, como triazoles y tetrazoles, de los cuales ya se encuentran varios derivados en el mercado y son empleados como fármacos (Bräse et al., 2005; T.-S. Lin & Prusoff, 1978).

Uno de los métodos más utilizados para la síntesis de azidas, es mediante sales de diazonio, esta metodología consiste en dos etapas (Loredo-Carrillo et al., 2023; Moss et al., 2004). En la primera, en una solución de ácido clorhídrico (HCl) y en presencia de nitrito de sodio ($NaNO_2$) se genera el ácido nitroso (Esquema 1.1, a), llevando a cabo la reacción a baja temperatura (0-5°C).

Debido a que se tiene un medio ácido, el ácido nitroso es capaz de protonarse y posteriormente con la pérdida de agua se genera el ion nitrosonio (Esquema 1.1, b).

Las aminas primarias pueden reaccionar con el ión nitrosonio, ya que este es un electrófilo fuerte. El par de electrones libre de la amina forma un enlace con el nitrógeno positivo del ion nitrosonio. Enseguida se lleva a cabo una desprotonación y se genera la N-nitrosamina (Esquema 1.1, c) la cual se protona en el átomo de oxígeno. Posteriormente, se lleva a cabo una desprotonación en el átomo de nitrógeno y se forma el segundo enlace N-N. El grupo hidroxilo se protona y con la pérdida de agua se produce el ion diazonio (Esquema 1.1, d), en este caso, sales de arildiazonio formadas a partir de arilaminas.



Esquema 1.1. Mecanismo de reacción para la síntesis de azidas aromáticas por medio de sales de arildiazonio.

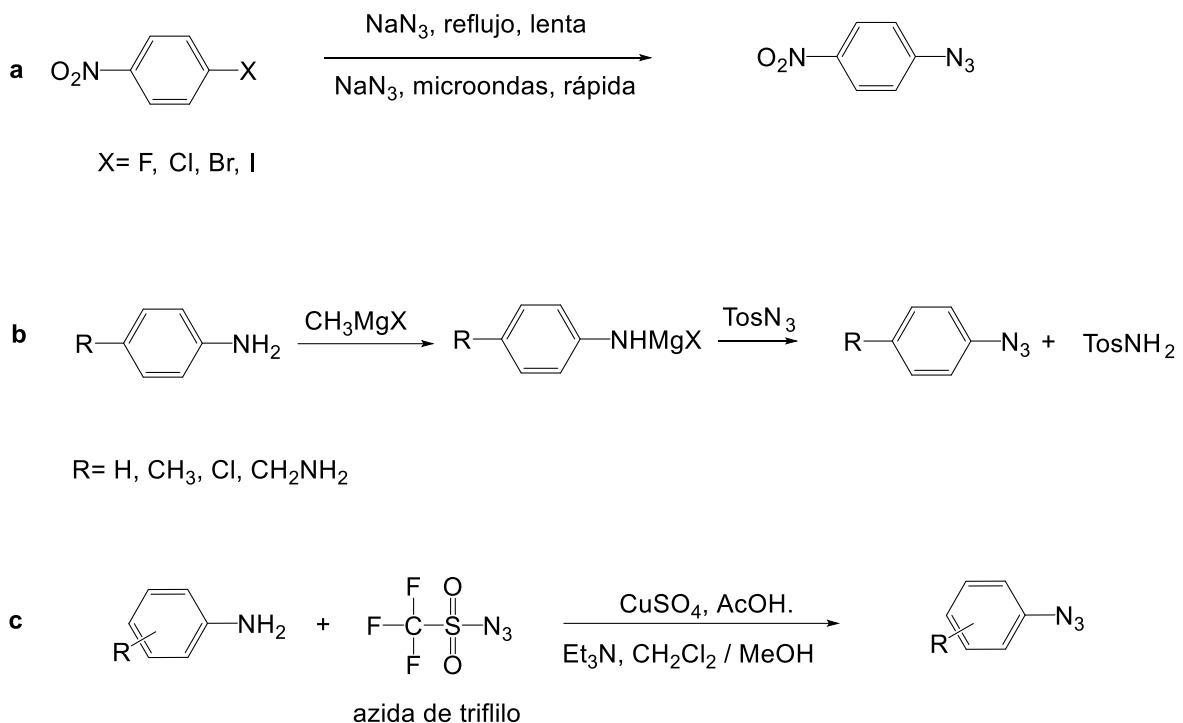
En la segunda etapa, se adiciona azida de sodio al medio de reacción, la cual actúa como nucleófilo, por lo que puede reaccionar con el ión arildiazonio. Mediante un mecanismo de adición-eliminación se genera la azida correspondiente y se libera nitrógeno molecular (Loredo-Carrillo et al., 2023; Moss et al., 2004).

La reacción descrita anteriormente hace uso de ácidos y para que pueda llevarse a cabo es necesario mantener bajas temperaturas. Sin embargo, en la literatura se han reportado otras metodologías para la síntesis de azidas aromáticas.

También se pueden obtener empleando bencenos con un halógeno en posición *ortho* o *para* con respecto a un grupo electroatractor como nitrógeno. En presencia de azida de sodio en el medio de reacción, se lleva a cabo una sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) (Esquema 1.2, a), en donde ocurre un mecanismo de adición-eliminación. En el primer paso, la azida se une al carbono enlazado al halógeno (posición *ortho* o *para*) dando lugar a un complejo estabilizado por resonancia, posteriormente se lleva a cabo la eliminación del átomo saliente, es decir, del halógeno. Se ha reportado que la reacción de S_NAr se ve favorecida al tener como átomo saliente al flúor, ya que es más electronegativo por lo que incrementa el carácter electrofílico del carbono al que se adicionara la azida, la cual actúa como nucleófilo (Leyva et al., 2021; Loredo-Carrillo et al., 2023). Esta reacción se puede llevar a cabo bajo calentamiento convencional, pero de acuerdo con la literatura, se ve favorecida con el uso de microondas.

Las azidas aromáticas también se han sintetizado a temperatura ambiente, utilizando nitrito de sodio e hidrato de hidrazina mediante un proceso “one pot” (Siddiki et al., 2013). Por otro lado, se pueden obtener mediante la reacción de aminas aromáticas con reactivos de Grignard o de litio y azida de *p*-toluensulfonil (Esquema 1.2, b) (Fischer & Anselme, 1967), sin embargo, resulta un método complejo debido a la alta reactividad de la materia prima (Loredo-Carrillo et al., 2023).

La otra manera es llevando a cabo la reacción con aminas aromáticas y azida de triflilo o trifluorometanosulfonil azida (Esquema 1.2, c), pero también resulta un método poco conveniente, debido al comportamiento explosivo de este reactivo (Leyva et al., 2021; Loredo-Carrillo et al., 2023).



Esquema 1.2. Síntesis de azidas por diferentes metodologías. a) Síntesis de azidas por S_NAr. b) Síntesis de azidas con anilinas aromáticas, reactivos de Grignard o de litio y azida de *p*-toluensulfonil, c) Reacción con aminas aromáticas y trifluorometanosulfonil azida para la obtención de azidas aromáticas.

1.2.2. Síntesis de 1,2,3-triazoles.

1.2.2.1. Cicloadición 1,3-dipolar alquino-azida

Inicialmente, los 1,2,3-triazoles eran sintetizados mediante una cicloadición térmica 1,3-dipolar entre una azida y un alquino (Esquema 1.3, a). Esta reacción fue descrita por Huisgen (Huisgen, 1968), sin embargo, presenta algunas desventajas: requiere largos períodos de calentamiento y temperaturas elevadas (110 °C, en tolueno), además se obtienen dos productos (regioisómeros): el 1,2,3-triazol-1,4-disustituido y el 1,2,3-triazol-1,5-disustituido. Esta reacción se lleva a cabo a través de un mecanismo de tipo concertado, es decir, en un solo paso, en donde la azida (1,3-dipolo) reacciona con el alquino (dipolarófilo).

La reacción entre el 1,3-dipolo y el dipolarófilo se lleva a cabo a través de la interacción entre el orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO, por sus siglas en inglés) de una de las materias primas y el orbital molecular desocupado de más baja energía (LUMO, por sus siglas en inglés) del otro reactivo. La velocidad de la reacción depende de la diferencia de energía entre los orbitales. Si un grupo donador de electrones (EDG) incrementa el HOMO y si un grupo atractor de electrones (EWG) disminuye el LUMO como consecuencia aumentará la velocidad de reacción (Schulze & Schubert, 2014).

En el caso de las azidas (1,3-dipolo) y alquinos (dipolarófilo), la diferencia de energía entre sus orbitales HOMO y LUMO son muy parecidas, por lo que la reacción puede llevarse a cabo a través de un dipolo-HOMO o un dipolo-LUMO, en el primer caso se conduce a la formación del regiosímero 1,4-disustituido, mientras que en el segundo se forma el regiosímero 1,5-disustituido (Figura 1.1) (Santos et al., 2020). Por tal motivo, la cicloadición 1,3-dipolar entre alquino y azida genera dos productos.

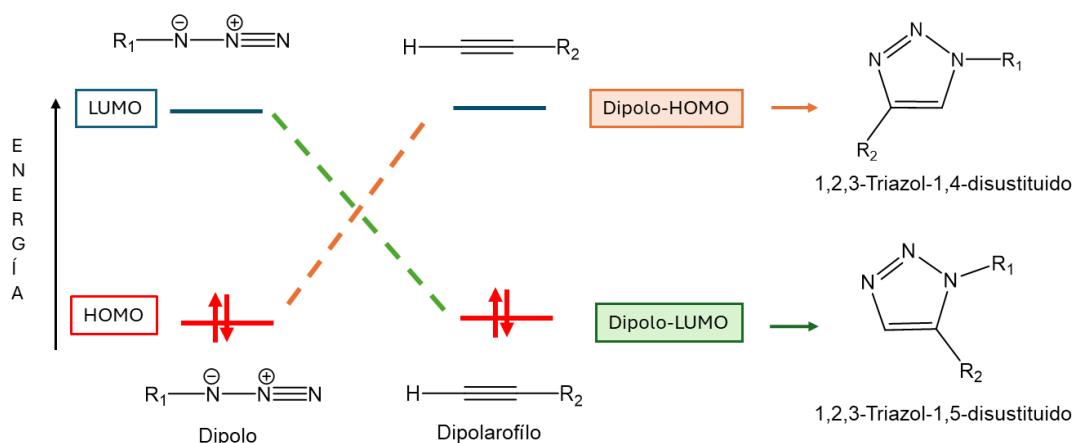
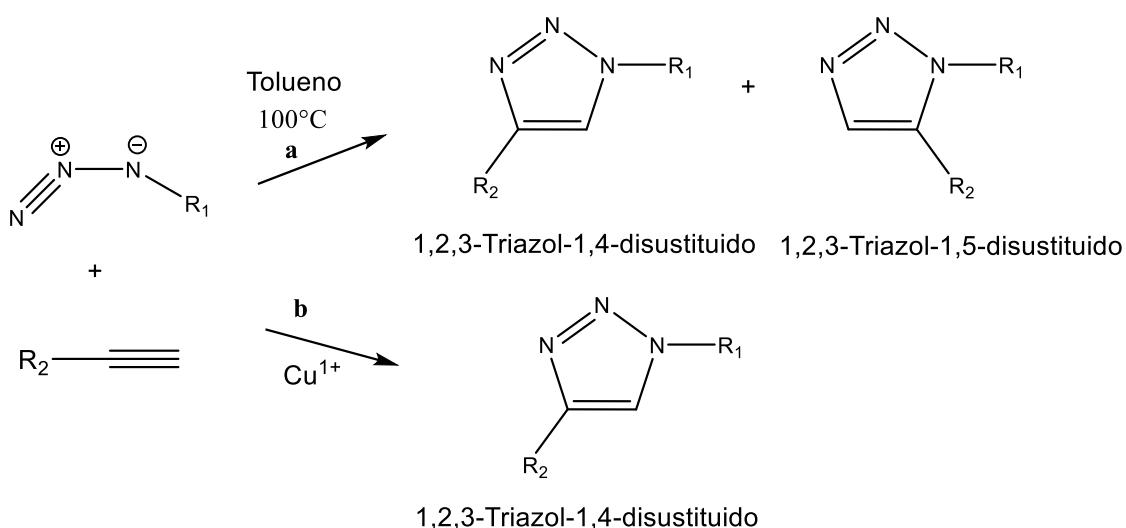


Figura 1.1. Representación de la cicloadición 1,3-dipolar mediante orbitales moleculares de frontera.

1.2.2.2. Cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (I).

En el año 2001 Sharpless y col. introdujeron el concepto de Química “click”. Para que una reacción sea considerada de tipo “click” es necesario que cumpla ciertos requisitos: que sea fácil de llevar a cabo desde el punto de vista experimental, que sea tolerante al oxígeno y al agua, aplicable a una gran variedad de grupos funcionales, estereoespecífica y que el producto de interés sea fácil de purificar, sin requerir métodos cromatográficos (Kolb et al., 2001).

Es posible llevar a cabo la síntesis de 1,2,3-triazoles de forma estereoespecífica para obtener el 1,2,3-triazol-1,4-disustituido, aplicando el concepto de Química “click” (Esquema 1.3, b). Esta reacción es llevada a cabo entre una azida y un alquino empleando Cu(I) como catalizador, también es conocida como reacción CuAAC (cicloadición alquino-azida catalizada por cobre(I), por sus siglas en inglés) (Schulze & Schubert, 2014).



Esquema 1.3. a) Productos obtenidos en la cicloadición térmica 1,3-dipolar entre una azida y un alquino terminal y en la b) reacción de cicloadición catalizada por Cu(I).

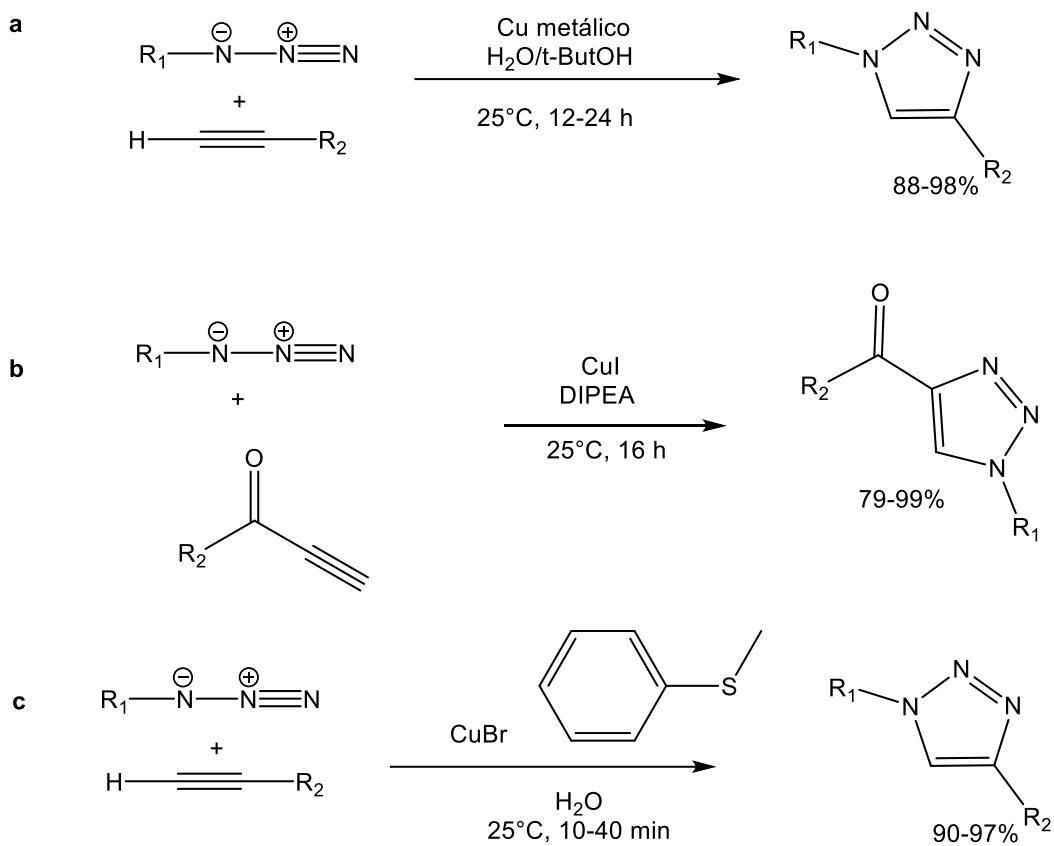
Varios investigadores (Himo et al., 2005; Khanetskyy et al., 2004; Tornøe et al., 2002) han llevado a cabo la síntesis de triazoles mediante la reacción CuAAC debido a los beneficios que esta aporta; es fácil de llevar a cabo desde el punto de vista experimental y solo se genera un producto.

Sin embargo, también han surgido algunas variaciones, por ejemplo, la fuente de cobre.

A continuación, se describen algunas metodologías reportadas utilizando diferentes fuentes del catalizador en la reacción CuAAC:

- **Síntesis de triazoles usando cobre metálico como fuente de cobre:**
Himo y col. (Himo et al., 2005) llevaron a cabo la síntesis de triazoles por medio de la reacción CuAAC. Para ello el fenilacetileno y la azida correspondiente se disolvieron en una mezcla de alcohol *terc*-butílico y agua, en donde se agregó el cobre metálico en pequeños trozos. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y en agitación durante un periodo de 12 a 24 horas. Los rendimientos obtenidos fueron del 88 al 98% (Esquema 1.4, a).
- **Síntesis de triazoles usando sales de cobre (I):** La adición directa de sales solubles de Cu(I) es también un método muy utilizado. Tornoe y col. (Tornøe et al., 2002) llevaron a cabo la síntesis de varios peptidotriazoles, empleando como materia de partida péptidos que contienen alquinos unidos a una resina (HMBA-PEGA800) así como azidas orgánicas. Utilizaron yoduro de cobre (I) (Cul) como fuente de cobre y como solventes emplearon acetonitrilo, tolueno, diclorometano, N,N-dimetilformamida, entre otros. Como base nitrogenada hicieron uso de la diisopropiletilamina (DIPEA) (Esquema 1.4, b).

Por otro lado, Wang y col. sintetizaron varios 1,2,3-triazoles en agua, empleando bromuro de cobre como fuente de Cu(I) y un ligando (F. Wang et al., 2008), realizaron la optimización de la reacción usando diferentes ligandos, entre ellos metilfenilsulfuro. Los rendimientos con este ligando fueron bastante buenos, del 90 al 97% (Esquema 1.5, c). También se probaron varios solventes como tetrahidrofurano, cloroformo y alcohol *terc*-butílico. Sin embargo, el uso de agua como solvente dio buenos rendimientos en esta reacción, a pesar de la insolubilidad de las materias primas, ya que la sal de CuBr es soluble en agua. Además, esta metodología resulta aún más amigable para el medio ambiente.



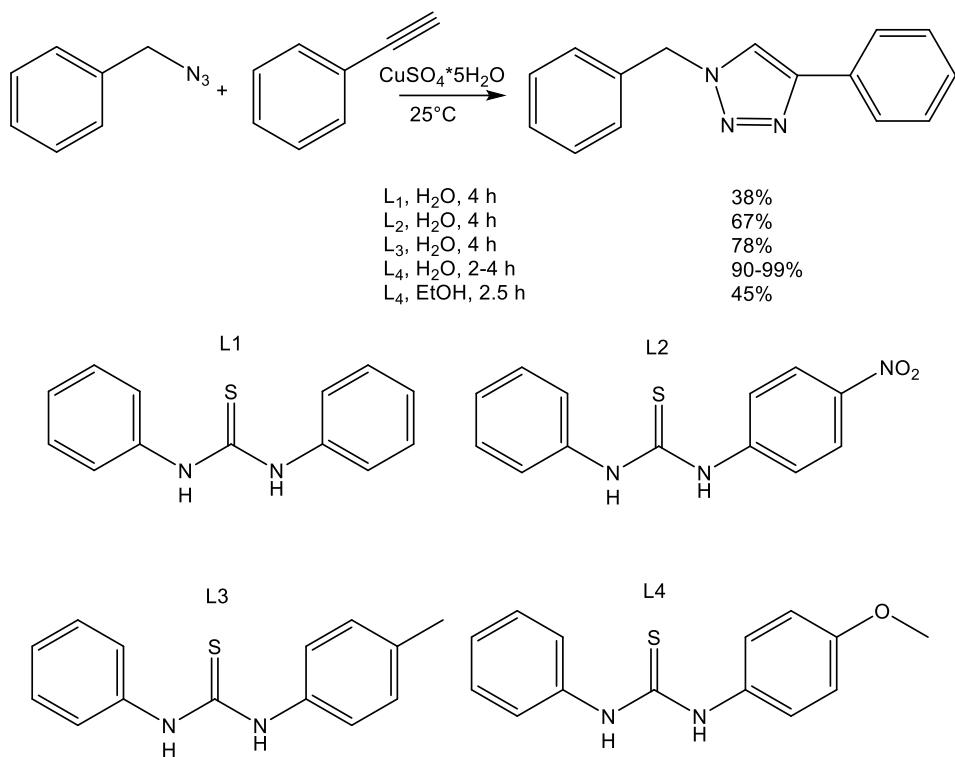
Esquema 1.4. Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos por medio de la reacción CuAAC, empleando diferentes fuentes de cobre.

- **Síntesis de triazoles usando sales de cobre (II):** Generalmente se emplea una solución de sulfato de cobre pentahidratado como la fuente de cobre y un agente reductor (ascorbato de sodio) para llevar a cabo la reducción *in situ* de Cu(II) a Cu(I).

Este es uno de los métodos más utilizados por diferentes grupos de investigación, con algunas variables. Por ejemplo, llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente, hacer uso de fuentes de energía alternas como el ultrasonido o microondas, usar diferentes agentes reductores o también variar la presencia o ausencia de ligandos en el medio de reacción, así como el solvente utilizado.

S. Wang y col. (S. Wang et al., 2017) llevaron a cabo la optimización de la reacción para la síntesis de 1-bencil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol, partiendo de la azida correspondiente y fenilacetileno, utilizaron como solventes

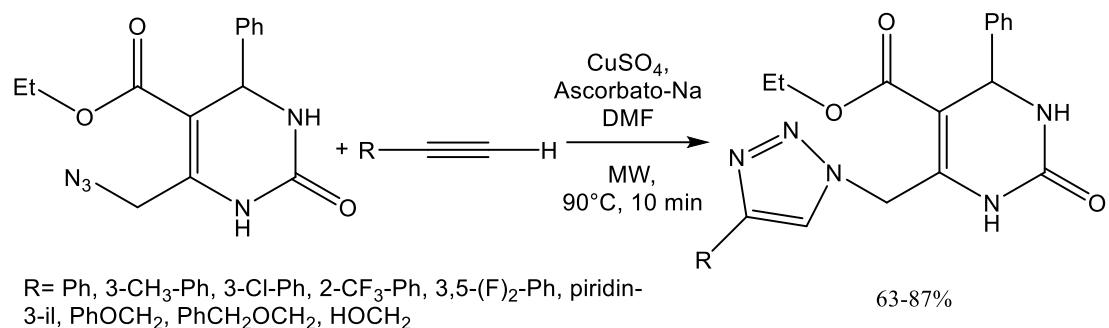
etanol, agua o una mezcla de etanol/agua y estudiaron el efecto de la presencia de diferentes reductores y ligandos (compuestos de tiourea) en el medio de reacción (Esquema 1.5). De acuerdo con los resultados obtenidos, seleccionaron las condiciones más favorables para la reacción. Sintetizaron 21 compuestos derivados de triazol utilizando el ligando L4, agua como solvente, llevando a cabo la síntesis a temperatura ambiente durante un tiempo de 2.5 a 10 h. Obtuvieron rendimientos del 87 al 99% (S. Wang et al., 2017).



Esquema 1.5. Síntesis de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos utilizando CuSO₄ como fuente de cobre y compuestos de tiourea como agentes reductores y ligandos.

- **Síntesis de 1,2,3-triazoles haciendo uso de fuentes de energía alterna:** La síntesis de triazoles mediante la reacción CuAAC utilizando sulfato de cobre como fuente de cobre, también se ha llevado a cabo bajo irradiación de microondas (MW). Por ejemplo, Khanetsikyy y col.

(Khanetskyy et al., 2004) realizaron la síntesis de 9 derivados de 1,2,3-triazol, reaccionando una azida con diferentes alquinos terminales y empleando Dimetilformamida (DMF) como solvente. El tiempo de reacción fue de 10 min y los rendimientos obtenidos del 63 al 87% (Esquema 1.6) (Khanetskyy et al., 2004). Estos resultados indican que el uso de MW favorece la reacción CuAAC, disminuyendo considerablemente los tiempos requeridos para obtener el producto deseado.



Esquema 1.6. Síntesis de triazoles utilizando irradiación de microondas como fuente de energía alterna.

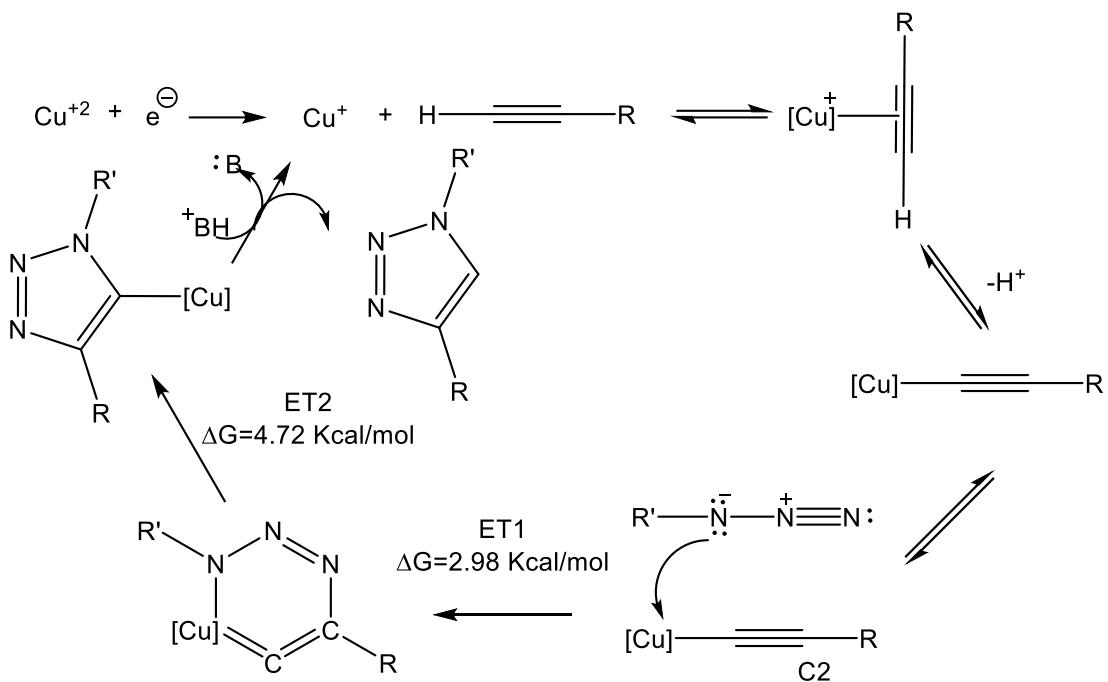
1.2.2.3. Estudios sobre el mecanismo de la Cicloadición alquino-azida catalizada por cobre

La reacción CuAAC ha despertado el interés de muchos investigadores, no solamente en llevar a cabo la síntesis de triazoles, sino también en estudiar el mecanismo a través del cual se lleva a cabo dicha reacción.

Se ha descrito que la reacción CuAAC se lleva a cabo mediante un ciclo catalítico que involucra la formación de los intermediarios acetiluro de cobre (I) y triazolida de cobre (I'). Rodionov, Fokin y Fin (Rodionov et al., 2005) por medio de sus investigaciones llegaron a la conclusión de que durante esta reacción se ven involucrados complejos binucleares de cobre, en el paso determinante de la velocidad. Sin embargo, Nolte y col. (Nolte et al., 2007) lograron aislar el complejo mononucelar triazolida de cobre (I'), además fue caracterizado por

NMR-¹H y por microscopía de Rayos X, esta especie mostró alta estabilidad, dando una temperatura de descomposición de 235°C. Sus resultados dieron evidencia de la existencia de este complejo mononuclear, el cual ha sido propuesto como intermediario en el ciclo catalítico de la reacción CuAAC, lo que sugiere que no necesariamente implique la formación de complejos mononucleares de cobre (Nolte et al., 2007).

Oubella y col. realizaron cálculos computacionales para estudiar el mecanismo de la reacción CuAAC, debido a que anteriormente se reportó que la formación de un complejo mononuclear de cobre requiere una mayor energía de activación que uno binuclear, consideraron la vía que involucra la formación del complejo binuclear de cobre (Oubella et al., 2022). De acuerdo con sus resultados, se sugiere la formación de un complejo π alquino-cobre, el cual es más estable que las materias primas (azida y alquino). Posteriormente se lleva a cabo la pérdida de un protón del alquino y la coordinación del segundo átomo de cobre. Después el nitrógeno terminal de la azida se enlaza al acetiluro de cobre para formar un intermediario de 6 miembros, para lograrlo se requiere llegar al estado de transición **ET1**, cuya barrera de activación en términos de energía libre de Gibbs es de $\Delta G=2.98$ Kcal/mol para el 1,2,3-triazol-1,4-disustituido, en cambio para la formación del triazol 1,2,3-1,5-disustituido es de $\Delta G=22.35$ Kcal/mol. Esta diferencia de energía muestra porque la reacción CuAAC favorece la formación del triazol sustituido en las posiciones 1,4. Por otra parte, la presencia de Cu(I) favorece enormemente la reacción, debido a que para un proceso de cicloadición 1,3-dipolar no catalizado la barrera energética es de aproximadamente 17 Kcal/mol. Finalmente, para llegar al segundo estado de transición **ET2** la barrera de activación es de $\Delta G=4.72$ Kcal/mol para el 1,2,3-triazol-1,4-disustituido, en cambio para la formación del triazol 1,2,3-triazol-1,5-disustituido es de $\Delta G=1.91$ Kcal/mol. Este segundo estado de transición conduce a la formación del producto final (Esquema 1.7) (Oubella et al., 2022).



Esquema 1.7: Propuesta de los pasos en el mecanismo de la reacción de cicloadición alquino-azida catalizado por cobre(I). $[\text{Cu}]$ =Complejos de cobre mononucleares o binucleares.

1.2.3. El cáncer y tratamientos utilizados.

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. En el año 2015 se registraron alrededor de 8.7 millones de muertes a causa de diferentes tipos de cáncer. Se ha reportado que en personas de género femenino los tipos de cáncer que se presentan con mayor frecuencia son: cáncer de mama, pulmón, cuello uterino, tiroides y colorrectal. Mientras que en el género masculino los que se presentan más comúnmente son: cáncer de próstata, hígado, estomacal, colorrectal y pulmonar (Bukowski et al., 2020; Fitzmaurice et al., 2017).

En general, en todo el mundo se identifican cinco tipos de cáncer responsables del mayor número de fallecimientos, los cuales son: cáncer pulmonar (1,69 millones de muertes), hepático (788 000 defunciones), colorrectal (774 000 muertes), cáncer gástrico (754 000 defunciones) y cáncer de mama (571 000 muertes) (Bukowski et al., 2020; Fitzmaurice et al., 2017).

Actualmente se llevan a cabo diferentes tipos de tratamientos para el cáncer, entre ellos: la cirugía, quimioterapia, hormonoterapia, radioterapia, entre otros. Sin embargo, estos no siempre son eficientes o el paciente no es candidato para que se lleven a cabo, por otro lado, cada uno muestra una serie de ventajas y desventajas (Tabla 1.1).

Tabla 1.1. Tratamientos para el cáncer más utilizados: ventajas y desventajas.

Tipo de tratamiento	Descripción	Ventajas	Desventajas
Cirugía	Extirpa el tumor y tejido que lo rodea	Es útil para tratar cualquier tipo de cáncer.	Probables infecciones, coágulos sanguíneos, daño a otros órganos, etc.
Quimioterapia	Emplea fármacos para destruir células cancerígenas y reducir o eliminar completamente la enfermedad.	Erradica el cáncer, controla el crecimiento de tumores, destruye las células cancerosas microscópicas.	Los fármacos actúan en células malignas y en las sanas, indistintamente, alopecia, fatiga, incomodidad gastrointestinal.
Hormonoterapia	Actúa alterando la producción o impidiendo la acción de los estrógenos o sobre la testosterona de los órganos	Útil en cáncer de mama y de próstata, elimina o reduce el tumor mejorando la supervivencia y calidad de vida.	Fatiga, trastornos en el estado de ánimo, pérdida de apetito.
Radioterapia	Usa altas dosis de radiación para reducir células cancerosas y reducir tumores.	Destruye las células cancerosas o hace lento su crecimiento al dañar su ADN. Es eficiente en tumores que no responden a otro tratamiento.	Fatiga, irritación de la piel, pérdida de cabello, pérdida de apetito, baja las defensas.

La quimioterapia es el tratamiento más ampliamente utilizado para el cáncer. Se emplean medicamentos (quimioterapéuticos) que pueden ser de origen vegetal o sintéticos. Estos fármacos se clasifican dependiendo de su mecanismo de acción, pueden ser: alquilantes (hidrazina), antimetabolitos (análogos de purina, antagonistas de purina, antagonistas de pirimidina), inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores del huso mitótico (taxanos) y otros (enzimas, antibióticos, inhibidores de tirosina quinasa) (Bukowski et al., 2020).

1.2.3.1. Uso de triazoles como agentes anticancerígenos.

Debido a las altas tasas de mortalidad a causa del cáncer, numerosos grupos de investigación se han enfocado en encontrar nuevos agentes anticancerígenos, principalmente en aquellos que involucren vías de inhibición enzimática. Debido a que las quinasas tienen una gran importancia en la regulación de las vías celulares, se han convertido en las dianas proteicas clave para el descubrimiento de nuevos fármacos anticancerígenos.

Entre las más estudiadas se encuentra el receptor tirosina quinasa (RTK), el cual juega un papel de gran importancia en el crecimiento y división celular, perteneciente a la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) también conocido como receptor eritoblástico B (ErbB) (Bukowski et al., 2020; Khattab et al., 2021).

Mediante la inactivación de la tirosina quinasa intracelular es posible interrumpir el sistema de señalización del EGFR, por lo que se podría inhibir el crecimiento de células cancerígenas mediado por este.

Khattabb y col. obtuvieron varios conjugados de tienipirimidina con núcleo de 1,2,3-triazol, además se evaluó su actividad citotóxica frente a líneas celulares HCT-116 y MCF-7. Dos de los compuestos dieron buenos resultados frente a MCF-7 y todos ellos mostraron una actividad citotóxica superable a la mostrada por la Dexorribicina (Khattab et al., 2021). Por otro lado, también se estudiaron todos los derivados de triazol sintetizados para determinar la actividad inhibidora contra la quinasa EGFR mutante tipo L858R, usando Gefitinib como fármaco de

referencia, todos los compuestos mostraron excelentes resultados (Khattab et al., 2021).

1.2.4. Infecciones fúngicas.

Las especies de *Candida* son la causa más frecuente de infecciones fúngicas, las cuales van desde enfermedades mucocutáneas que no ponen en peligro la vida, hasta procesos invasivos que pueden afectar prácticamente a cualquier órgano (Pappas et al., 2004). Existen más de 200 especies de *Candida*, pero solamente 15 de ellas son reconocidas como patógenos frecuentes en el ser humano, entre ellas *C. albicans* *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. pelliculosa*, *C. kefyr*, *C. lipolytica*, *C. famata*, *C inconspicua*, *C. rugosa* y *C. norvegenis* (Pappas et al., 2004).

El hongo del género *Candida* se hospeda en el cuerpo humano y cuando las defensas están bajas por el uso de inmunosupresores (como es en el caso de un trasplante), por enfermedades como el VIH/SIDA o por vejez, pueden llevar a la muerte. Anualmente mueren en el mundo aproximadamente un millón 300 mil personas a consecuencia de infecciones invasivas por hongos (Pappas et al., 2004).

C. albicans es la especie de *Candida* más común (40-60%) que afecta a niños y adultos. Es un microorganismo comensal que se encuentra en personas sanas (en el tracto gastrointestinal, en la mucosa oral y vaginal) (Pappas et al., 2004).

Generalmente *C. albicans* no es un problema, pero si podría causar infecciones afectando las mucosas vaginal (candidiasis vulvovaginal), orofaríngea, esofágica y/o gastrointestinal (Kim & Sudbery, 2011). Por otro lado, también puede provocar infecciones consideradas graves del torrente sanguíneo, conocidas como candidemia. Esta infección puede desarrollarse en pacientes con algún cáncer en la sangre que pueda causar niveles bajos de neutrófilos.

C. albicans es capaz de crecer de 3 formas, adquiriendo una morfología diferente en cada una de ellas.

1. **Levadura:** Las células crecen por gemación. Esta morfología se ve favorecida a una temperatura de 30°C y pH ácido con un valor de 4 (Kim & Sudbery, 2011).
2. **Pseudohifas:** En las células las yemas se alargan, pero se mantienen unidas a las células madre, formando filamentos alargados conservando constricciones en las uniones septales. El crecimiento de pseudohifas se ve favorecido a 35°C y un pH de 5.5 (Kim & Sudbery, 2011).
3. **Hifas verdaderas:** Son cadenas de células en forma de tubo, carecen de constricciones en las uniones septales. En esta forma, *C. albicans* se considera patógeno y puede ser promovida por algunos factores como la temperatura de crecimiento a 37°C, presencia de suero en el medio, pH=7, altas concentraciones de CO₂, entre otros (Kim & Sudbery, 2011).

1.2.4.2. Uso de triazoles como agentes antifúngicos y su mecanismo de acción.

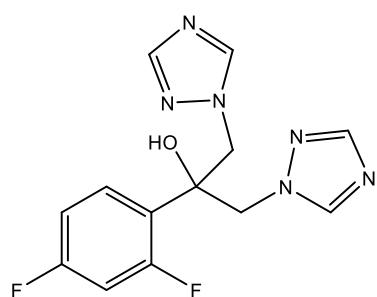
El concepto de agente antifúngico o antimicótico hace referencia a cualquier sustancia que tenga la capacidad de producir una alteración en las estructuras de una célula fúngica. De tal manera que logre inhibir su desarrollo, alterando su viabilidad o capacidad de supervivencia, lo que facilite el funcionamiento de los sistemas de defensa del huésped.

Los antifúngicos azoles son un grupo de compuestos que se caracterizan por tener un anillo imidazólico libre unido mediante enlace C-N a otros anillos aromáticos. La naturaleza de estos anillos modifica las propiedades fisicoquímicas, efecto terapéutico, toxicidad, etc. En función del número de nitrógenos que posee el anillo imidazólico se dividen en imidazoles (2 átomos de nitrógeno) como el miconazol y triazoles (3 átomos de nitrógeno) como el fluconazol (Esquema 1.8, a) e itraconazol (Esquema 1.8, b), los cuales ya se encuentran en el mercado (Peyton et al., 2015).

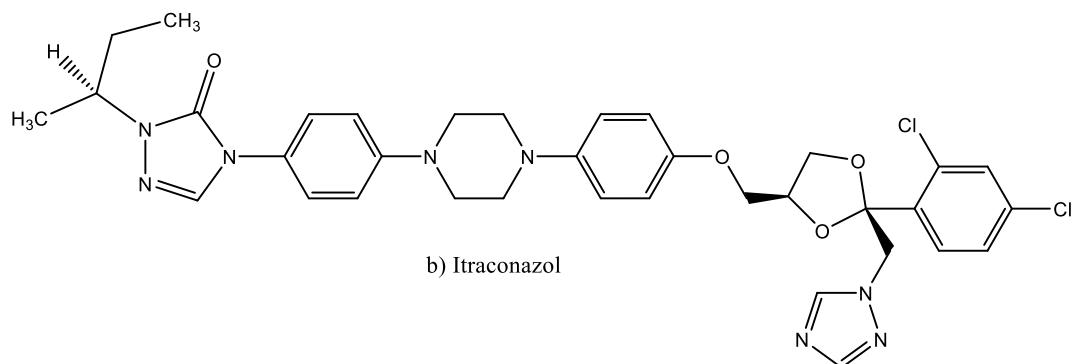
El itraconazol (Esquema 1.8, b) trata un gran número de infecciones fúngicas. Es metabolizado por el hígado, produciendo más de 30 metabolitos diferentes. La capacidad de este fármaco para actuar contra varias infecciones se puede

atribuir a su principal metabolito *in vivo*, hidroxil-itraconazol. El itraconazol es altamente lipofílico, por lo que puede acumularse en tejidos de riñón, hígado, etc. (Peyton et al., 2015).

El fluconazol (Esquema 1.8, a) apareció en 1990, se trata de un triazol de primera generación. Se sintetizaron análogos de imidazol similares al ketoconazol con el objetivo de obtener un agente antifúngico que se metabolice mejor y no sea altamente lipofílico. El resto de alcohol terciario se eligió después de que se demostró que este sustrato era el más activo en animales. Para disminuir la degradación metabólica, se reemplazó el anillo de imidazol por el 1,2,4-triazol, esto aumentó la actividad *in vivo*. El segundo 1,2,4-triazol se unió para disminuir aún más la lipofilia y alcanzar niveles más altos en la sangre del fármaco. Un grupo fenilo en la posición 2 sustituido por dos halógenos en las posiciones 2 y 4 dio como resultado una molécula con buenas propiedades antifúngicas. Sin embargo, se eligió el sustituyente difluorofenilo, ya que esto aumentaba enormemente la solubilidad en agua sobre otros sustituyentes fenilo halogenados (Peyton et al., 2015).



a) Fluconazol



Esquema 1.8. Estructuras del a) fluconazol e b) itraconazol.

Los triazoles actúan mediante la inhibición de la enzima 14- α -demetilasa (CYP51), dependiente del citocromo P-450, interrumpiendo la síntesis del ergosterol (a partir de lanosterol) en la membrana celular (Lass-Flörl, 2011; Peyton et al., 2015).

La enzima CYP51 cataliza la eliminación de un grupo metilo de la molécula de lanosterol por medio de tres reacciones sucesivas en donde en cada una participa una molécula de oxígeno, en el caso de los hongos este proceso tiene la función de la síntesis de ergosterol. Los triazoles se unen al grupo heme del citocromo y bloquean la desmetilación de lanosterol evitando la formación de ergosterol (Figura 1.2) (Lass-Flörl, 2011).

El ergosterol es un compuesto de la membrana celular de los hongos, tiene una gran importancia ya que se encarga de regular la fluidez y permeabilidad de la pared celular. Con la ausencia de este se altera la membrana (aumentando su permeabilidad), además, sumando a eso la acumulación de algunos compuestos no desmetilados, el crecimiento del hongo se ve afectado.

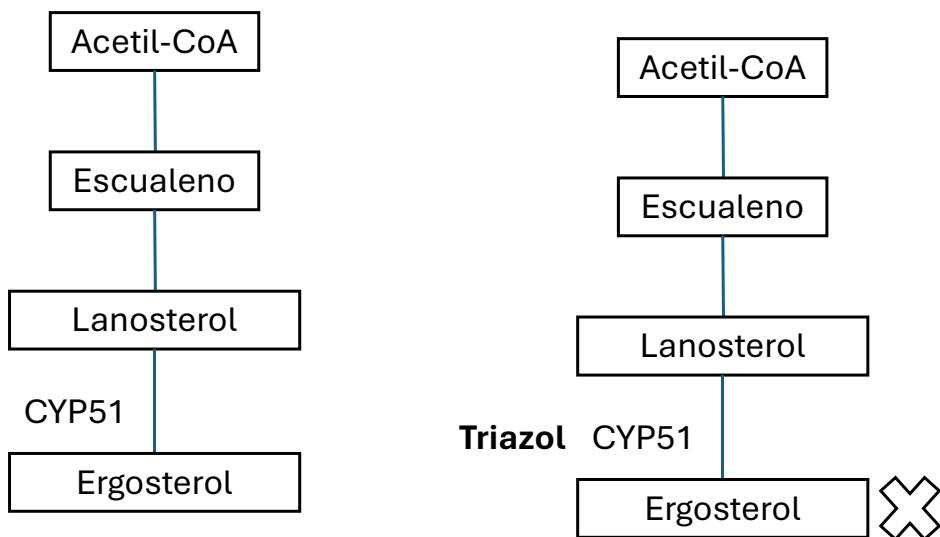


Figura 1.2. Representación de la síntesis de ergosterol en hongos y del mecanismo de acción de los triazoles.

1.3. JUSTIFICACIÓN

Entre las numerosas aplicaciones que tienen los azidas, se encuentra la síntesis de compuestos heterocíclicos, como los triazoles. Se ha reportado en la literatura que los triazoles son compuestos heterocíclicos de gran interés, debido a que presentan un amplio espectro de aplicaciones, por ejemplo, en medicina, siendo capaces de actuar como potentes anticancerígenos, antifúngicos, etc.

Como se mencionó anteriormente, el cáncer se encuentra entre las principales causas de muerte a nivel mundial. Hoy en día existen varios métodos empleados para su tratamiento, uno de los más utilizados es la quimioterapia. Sin embargo, nos enfrentamos ante el problema de la resistencia a los fármacos en las células cancerosas durante este tratamiento, siendo la causa de muerte del más del 90% de los pacientes con cáncer. Esta resistencia puede estar asociada a diferentes mecanismos, por ejemplo: factores genéticos (mutaciones genéticas, amplificaciones y alteraciones epigenéticas), factores de crecimiento, mayor capacidad de reparación del ADN y un metabolismo elevado de xenobióticos.

Por otro lado, las infecciones fúngicas también son de grave preocupación. En cuanto a infecciones hospitalarias, las causadas por *Candida* ocupan el cuarto lugar, de las cuales, la mayoría son por *C. albicans* (Kim & Sudbery, 2011).

Algunas investigaciones han reportado que los azoles y las equinocandinas son eficientes para tratar algunas especies de *Candida*, sin embargo, un gran número de ellas han mostrado resistencia a estos compuestos. En particular, *C. albicans* puede presentar resistencia a agentes antifúngicos al aumentar la cantidad de bombas de flujo en la célula (transportadores que evitan la acumulación del fármaco dentro de la célula) (Pristov & Ghannoum, 2019).

Por lo anterior, es de gran interés la búsqueda de metodologías de síntesis más convenientes para la obtención de triazoles, los cuales sean capaces de actuar como antifúngicos y/o anticancerígenos.

Los triazoles pueden ser obtenidos mediante la reacción CuAAC, sin embargo, esta metodología puede ser mejorada con el uso de un agente complejante, así como el uso de fuentes de energía alterna como microondas y ultrasonido.

Una vez obtenidos los triazoles, es importante realizar las pruebas biológicas como anticancerígenos y antifúngicos para demostrar su efectividad.

1.4. HIPÓTESIS

- Con el uso de microondas y ultrasonido en la síntesis de triazoles mediante química “Click”, se obtienen mejores rendimientos y en un menor tiempo, que llevando a cabo la reacción a temperatura ambiente.
- La síntesis de triazoles mediante química “Click” se ve favorecida con la presencia de un agente complejante, como la 1,10-fenantrolina. Requeriendo menos tiempo y dando como resultado mejores rendimientos.
- Los triazoles fluorados también son capaces de actuar como anticancerígenos. Sin embargo, su actividad biológica se ve influenciada por la posición de los átomos de flúor.
- Los triazoles fluorados presentan inhibición en la transición levadura-micelio de *C. albicans*. Así mismo, inhiben el crecimiento levaduriforme. Sin embargo, eso se ve influenciado por la posición o posiciones donde se encuentran los átomos de flúor en los triazoles.

1.5. OBJETIVOS

1.5.1. General:

Llevar a cabo la síntesis de varias azidas aromáticas fluoradas y posteriormente obtener nuevos fluro-fenil triazoles mediante química “click”, caracterizarlos y evaluarlos como agentes anticancerígenos y antifúngicos.

1.5.2. Particulares:

- Llevar a cabo la síntesis de varias azidas aromáticas fluoradas mediante sales de diazonio, partiendo de anilinas.
- Caracterizar las azidas obtenidas por Espectroscopía de Infrarrojo (IR).

- Sintetizar nuevos fluoro-fenil triazoles fluorados mediante química “click”, empleando como materias primas las azidas aromáticas previamente sintetizadas y fenilacetileno.
- Llevar a cabo la síntesis de triazoles a temperatura ambiente y utilizando fuentes de energía alterna como microondas y ultrasonido.
- Estudiar el efecto de la 1,10-fenantrolina en el medio de reacción, durante la síntesis de fluoro-fenil triazoles mediante química “click”.
- Caracterizar los triazoles obtenidos mediante Espectroscopia de Ultravioleta-Visible (UV-Vis), Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética nuclear de protón, carbono-13 y flúor-19 (NMR-¹H, NMR-¹³C, NMR-¹⁹F).
- Evaluar la actividad biológica de los triazoles fluorados como agentes antiproliferativos contra células Si-Ha.
- Evaluar la actividad biológica de los triazoles fluorados como antifúngicos contra *C. albicans*, determinar su capacidad para inhibir la transición levadura-micelio y además obtener el porcentaje de inhibición del crecimiento levadurifome.

1.6. Synthesis of Novel Fluoro Phenyl Triazoles Via Click chemistry with or without microwave irradiation and their evaluation as Anti-proliferative Agents in SiHa cells

Referencia bibliográfica:

Aguilar, J., Leyva, E., Loredo-Carrillo, S. E., Cárdenas-Chaparro, A., Martínez Richa, A., Hernández-López, H., Araujo-Huitrado, J. G., Granados-López, A. J., López-Hernández, Y., & López, J. A. (2024). Synthesis of Novel Fluoro Phenyl Triazoles Via Click Chemistry with or without Microwave Irradiation and their Evaluation as Anti-proliferative Agents in SiHa Cells. *Current Organic Synthesis*, 21(4), 559–570. <https://doi.org/10.2174/1570179420666230420084000>.

1.7. Fast and Efficient Synthesis of Fluoro Phenyl 1,2,3-triazoles via Click Chemistry with Ultrasound Irradiation and Their Biological Efficacy Against *Candida albicans*.

Referencia bibliográfica:

Leyva, E., Aguilar, J., Loredo-Carrillo, S.E., & Acosta-Rodríguez, I. (2025). Fast and Efficient Synthesis of Fluoro Phenyl 1,2,3-Triazoles via Click Chemistry with Ultrasound Irradiation and Their Biological Efficacy Against *Candida albicans*. *Organics*, 6(42), 1-14. <https://doi.org/10.3390/org6030042>.

1.8. CONCLUSIONES GENERALES

En este capítulo se mostraron los resultados obtenidos en la síntesis de varios fluoro fenil-triazoles aplicando el concepto de Química “click”, así como su evaluación biológica.

En la sección 1.6 la síntesis de fluoro-fenil triazoles se llevó a cabo a temperatura ambiente y bajo irradiación de MW, los compuestos sintetizados se purificaron y se caracterizaron, posteriormente se probaron como agentes antiproliferativos en células SiHa (Aguilar et al., 2024).

En el trabajo presentado en la sección 1.7 se llevó a cabo la síntesis de fluoro-fenil-triazoles a temperatura ambiente y con ultrasonido (Leyva et al., 2025). Los compuestos obtenidos se purificaron y caracterizaron, posteriormente se probaron contra *C. albicans*, obteniendo el porcentaje de inhibición del crecimiento levaduriforme y evaluando su capacidad para inhibir la transición levadura-micelio.

En la sección 1.7 también se evaluó el efecto de un agente complejante como la 1,10-fenantrolina sobre la reacción CuAAC. Demostrando la formación de un complejo Cu-1,10-fenantrolina, logrando estabilizar al Cu(I). La presencia de la 1,10-fenantrolina favoreció la síntesis de triazoles catalizada por Cu(I), disminuyendo los tiempos de reacción de 20 min a 0.5-3 min (usando US) y aumentando los rendimientos de 24-79% a 96-98 % (Leyva et al., 2025).

Comparando los resultados obtenidos en la síntesis de triazoles llevada a cabo a temperatura ambiente y bajo irradiación de MW (sección 1.6), la reacción se vio favorecida con el uso de MW. Disminuyendo los tiempos de reacción de manera significativa desde horas a minutos ($t_r=1-2$ h a $MW=0.5-5$ min) y aumentando los rendimientos ($t_r=55-75\%$ a $MW=55-80\%$) (Aguilar et al., 2024).

En general, el uso de MW es una gran herramienta para llevar a cabo reacciones en un menor tiempo, obtener mayores rendimientos y productos más puros. La técnica de MW se fundamenta en dos mecanismos: la polarización dipolar y la conducción iónica.

En la polarización dipolar las moléculas (polares) rotan y vibran siguiendo el campo eléctrico oscilante. En la conducción iónica, los iones se mueven y

generan calor (Leyva et al., 2021). Con el uso de MW el calentamiento en la mezcla de reacción se ve favorecido, ya que este se conduce desde el interior de la mezcla hacia el exterior.

También se demostró que el uso de US favoreció la síntesis de fluoro fenil-triazoles, disminuyendo considerablemente los tiempos de reacción (US=0.5-3 min) y aumentando los rendimientos (US=81-98%). Estos resultados se deben a que, al utilizar US como método de síntesis, en la mezcla de reacción se generan burbujas de cavitación. Conforme pasa el tiempo, las burbujas aumentan de tamaño, pero cuando la presión alcanza un cierto límite estas burbujas colapsan de manera violenta. Lo anterior provoca una elevación de la temperatura, favoreciendo que la reacción se lleve a cabo (Asgharzadehahmadi et al., 2016; Borah & Chowhan, 2022; Phakhodee et al., 2016).

En los resultados obtenidos en la evaluación biológica de los fluoro fenil-triazoles como agentes antiproliferativos en células Si-Ha, el compuesto 3f con átomos de flúor en las posiciones 2,6 mostró mejores resultados (Aguilar et al., 2024).

En cuanto a la evaluación contra *C. albicans* los compuestos que mostraron un mayor porcentaje de inhibición del crecimiento levaduriforme fueron aquellos que tenían al flúor en las posiciones 2-F (57%), 4-F (54%), 2-6-F (54%), 2,4,6-F (58%). Por otro lado, todos los compuestos mostraron inhibición en la transición levadura-micelio (Leyva et al., 2025).

En general, de los dos trabajos mostrados en este capítulo, se puede concluir que el uso de fuentes de energía alterna, como microondas y ultrasonido favorecen de manera considerable la síntesis de fluoro fenil-triazoles mediante la reacción CuAAC. Por otro lado, la presencia de un agente complejante en el medio de reacción también favorece la obtención de triazoles.

Por otra parte, al realizar la evaluación biológica de los fluoro-fenil triazoles sintetizados, se pudo observar que funcionan mejor como agentes antifúngicos contra *C. albicans* que como agentes antiproliferativos en células SiHa (Aguilar et al., 2024; Leyva et al., 2025).

1.9. REFERENCIAS

- Abdennabi, A. M. S., Abdulhadi, A. I., Abu-Orabi, S. T., & Saricimeni, H. (1996). THE INHIBITION ACTION OF 1 (BENZYL) 1-H-4,5-DIBENZOYL-1,2,3-TRIAZOLE ON MILD STEEL IN HYDROCHLORIC ACID MEDIA. In *Corrosion .Science* (Vol. 38, Issue 10).
- Aguilar, J., Leyva, E., Loredo-Carrillo, S. E., Cárdenas-Chaparro, A., Martínezricha, A., Hernández-López, H., Araujo-Huitrado, J. G., Granados-López, A. J., López-Hernández, Y., & López, J. A. (2024). Synthesis of Novel Fluoro Phenyl Triazoles Via Click Chemistry with or without Microwave Irradiation and their Evaluation as Anti-proliferative Agents in SiHa Cells. *Current Organic Synthesis*, 21(4), 559–570. <https://doi.org/10.2174/1570179420666230420084000>
- Andreozzi, R., Caprio, V., Insola, A., & Marotta, R. (1999). Advanced oxidation processes (AOP) for water purification and recovery. In *Catalysis Today* (Vol. 53).
- Asgharzadehahmadi, S., Abdul Raman, A. A., Parthasarathy, R., & Sajjadi, B. (2016). Sonochemical reactors: Review on features, advantages and limitations. In *Renewable and Sustainable Energy Reviews* (Vol. 63, pp. 302–314). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2016.05.030>
- Borah, B., & Chowhan, L. R. (2022). Ultrasound-assisted transition-metal-free catalysis: a sustainable route towards the synthesis of bioactive heterocycles. In *RSC Advances* (Vol. 12, Issue 22, pp. 14022–14051). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/d2ra02063g>
- Bräse, S., Gil, C., Knepper, K., & Zimmermann, V. (2005). Organic azides: An exploding diversity of a unique class of compounds. In *Angewandte Chemie - International Edition* (Vol. 44, Issue 33, pp. 5188–5240). <https://doi.org/10.1002/anie.200400657>
- Bukowski, K., Kciuk, M., & Kontek, R. (2020). Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21093233>

Chong, M. N., Jin, B., Chow, C. W. K., & Saint, C. (2010). Recent developments in photocatalytic water treatment technology: A review. In *Water Research* (Vol. 44, Issue 10, pp. 2997–3027). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.02.039>

Cruz, S. (2013). *Fármacos y disruptores endócrinos en cuerpos de agua superficial impactados por descargas de aguas residuales de Tapachula Chiapas, México* [TESIS presentada como requisito parcial para optar al grado de Maestro en Ciencias en Recursos Naturales y Desarrollo Rural]. El Colegio de la Frontera Sur.

Domínguez, J. R., González, T., Palo, P., & Sánchez-Martín, J. (2010). Anodic oxidation of ketoprofen on boron-doped diamond (BDD) electrodes. Role of operative parameters. *Chemical Engineering Journal*, 162(3), 1012–1018. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2010.07.010>

Farré, M. Ia, Pérez, S., Kantiani, L., & Barceló, D. (2008). Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 27(11), 991–1007. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2008.09.010>

Fatta-Kassinos, D., Meric, S., & Nikolaou, A. (2011). Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: Current state of knowledge and future research. In *Analytical and Bioanalytical Chemistry* (Vol. 399, Issue 1, pp. 251–275). <https://doi.org/10.1007/s00216-010-4300-9>

Félix-Cañedo, T. E., Durán-Álvarez, J. C., & Jiménez-Cisneros, B. (2013). The occurrence and distribution of a group of organic micropollutants in Mexico City's water sources. *Science of the Total Environment*, 454–455, 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.02.088>

Fischer, W., & Anselme, J. P. (1967). The Reaction of Amine Anions with p-Toluenesulfonyl Azide. *Journal of the American Chemical Society*, 89(20), 5284–5285.

Fitzmaurice, C., Allen, C., Barber, R. M., Barregard, L., Bhutta, Z. A., Brenner, H., Dicker, D. J., Chimed-Orchir, O., Dandona, R., Dandona, L., Fleming, T., Forouzanfar, M. H., Hancock, J., Hay, R. J., Hunter-Merrill, R., Huynh, C.,

Hosgood, H. D., Johnson, C. O., Jonas, J. B., ... Naghavi, M. (2017). Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study Global Burden of Disease Cancer Collaboration. *JAMA Oncology*, 3(4), 524–548. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>

Glassmeyer, S. T., Furlong, E. T., Kolpin, D. W., Cahill, J. D., Zaugg, S. D., Werner, S. L., Meyer, M. T., & Kryak, D. D. (2005). Transport of chemical and microbial compounds from known wastewater discharges: Potential for use as indicators of human fecal contamination. *Environmental Science and Technology*, 39(14), 5157–5169. <https://doi.org/10.1021/es048120k>

González-Pereyra, D., Acosta, I., Zermeño, B., Aguilar, J., Leyva, E., & Moctezuma, E. (2024). Photocatalytic Degradation of Naproxen: Intermediates and Total Reaction Mechanism. *Molecules*, 29(11). <https://doi.org/10.3390/molecules29112583>

Griess, P. (1864). On a New Series of Bodies in Which Nitrogen is Substituted for Hydrogen. In Source: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* (Vol. 154).

Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V. V., Noddleman, L., Sharpless, K. B., & Fokin, V. V. (2005). Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, 127(1), 210–216. <https://doi.org/10.1021/ja0471525>

Huisgen, R. (1968). Cycloadditions-Definition, Classification, and Characterization. *Angewandte Chemie International Edition*, 7(5), 321–406. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.196803211>

Illés, E., Szabó, E., Takács, E., Wojnárovits, L., Dombi, A., & Gajda-Schrantz, K. (2014). Ketoprofen removal by O₃ and O₃/UV processes: Kinetics, transformation products and ecotoxicity. *Science of the Total Environment*, 472, 178–184. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.10.119>

Jankunaite, D., Tichonovas, M., Buivydiene, D., Radziuniene, I., Racys, V., & Krugly, E. (2017). Removal of Diclofenac, Ketoprofen, and Carbamazepine from Simulated Drinking Water by Advanced Oxidation in a Model Reactor. *Water, Air, and Soil Pollution*, 228(9). <https://doi.org/10.1007/s11270-017-3517-z>

Jiménez, G., Debesa, F., Bastanzuri, T., Pérez, J., & Ávila, J. (2003). Comportamiento de las reacciones adversas a los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos notificadas por el Sistema Cubano de Farmacovigilancia en el 2001. *Revista Cubana de Farmacia*, 37(3).

Kanakaraju, D., Glass, B. D., & Oelgemöller, M. (2018). Advanced oxidation process-mediated removal of pharmaceuticals from water: A review. In *Journal of Environmental Management* (Vol. 219, pp. 189–207). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2018.04.103>

Khanetskyy, B., Dallinger, D., & Kappe, C. O. (2004). Combining biginelli multicomponent and click chemistry: Generation of 6-(1,2,3-triazol-1-yl)-dihydropyrimidone libraries. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 6(6), 884–892. <https://doi.org/10.1021/cc0498938>

Khataee, A. R., & Kasiri, M. B. (2010). Photocatalytic degradation of organic dyes in the presence of nanostructured titanium dioxide: Influence of the chemical structure of dyes. In *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* (Vol. 328, Issues 1–2, pp. 8–26). <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2010.05.023>

Khattab, R. R., Alshamari, A. K., Hassan, A. A., Elganzory, H. H., El-Sayed, W. A., Awad, H. M., Nossier, E. S., & Hassan, N. A. (2021). Click chemistry based synthesis, cytotoxic activity and molecular docking of novel triazole-thienopyrimidine hybrid glycosides targeting EGFR. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 36(1), 504–516. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1871335>

Kim, J., & Sudbery, P. (2011). Candida albicans, a major human fungal pathogen. In *Journal of Microbiology* (Vol. 49, Issue 2, pp. 171–177). <https://doi.org/10.1007/s12275-011-1064-7>

- Kolb, H. C., Finn, M. G., & Sharpless, B. K. (2001). Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 40, 2004–2021. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5)
- Kosjek, T., Heath, E., & Kompare, B. (2007). Removal of pharmaceutical residues in a pilot wastewater treatment plant. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387(4), 1379–1387. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-0969-1>
- Lass-Flörl, C. (2011). Triazole Antifungal Agents in Invasive Fungal Infections A Comparative Review. *Drugs*, 71(18), 2405–2419. <https://doi.org/10.2165/11596540-00000000-00000>
- Lastre-Acosta, A. M., Carlos, A., Teixeira, S. C., & Ulises-Javier, J.-H. (2012). ADVANCED OXIDATION PROCESSES FOR THE TREATMENT OF AQUEOUS SYSTEMS CONTAMINATED WITH ANTIBIOTICS. *Convención Científica de Ingeniería y Arquitectura*, 1–12. <https://www.researchgate.net/publication/296994679>
- Leyva, E., Aguilar, J., González-Balderas, R. M., Vega-Rodríguez, S., & Loredo-Carrillo, S. E. (2021). Synthesis of nitrophenyl and fluorophenyl azides and diazides by SNAr under phase-transfer or microwave irradiation: Fast and mild methodologies to prepare photoaffinity labeling, crosslinking, and click chemistry reagents. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 34(5). <https://doi.org/10.1002/poc.4171>
- Leyva, E., Aguilar, J., Loredo-Carrillo, S. E., & Acosta-Rodríguez, I. (2025). Fast and Efficient Synthesis of Fluoro Phenyl 1,2,3-Triazoles via Click Chemistry with Ultrasound Irradiation and Their Biological Efficacy Against *Candida albicans*. *Organics*, 6(3). <https://doi.org/10.3390/org6030042>
- Leyva, E., Moctezuma, E., Baines, K. M., Noriega, S., & Zarazua, E. (2017). A Review on Chemical Advanced Oxidation Processes for Pharmaceuticals with Paracetamol as a Model Compound. Reaction Conditions, Intermediates and Total Mechanism. *Current Organic Chemistry*, 22(1), 2–17. <https://doi.org/10.2174/1385272821666171019145520>

Li, W., Yan, L., Zhou, H., & You, W. (2015). A General Approach toward Electron Deficient Triazole Units to Construct Conjugated Polymers for Solar Cells. *Chemistry of Materials*, 27(18), 6470–6476. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.5b03098>

Lin, A. Y. C., & Tsai, Y. T. (2009). Occurrence of pharmaceuticals in Taiwan's surface waters: Impact of waste streams from hospitals and pharmaceutical production facilities. *Science of the Total Environment*, 407(12), 3793–3802. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.03.009>

Lin, T.-S., & Prusoff, W. H. (1978). Synthesis and biological activity of several amino analogs of thymidine. *Journal of Medicinal Chemistry*, 21(1), 109–112.

Loredo-Carrillo, S. E., Leyva, E., Aguilar, J., & Vega-Rodríguez, S. (2023). AZIDAS AROMÁTICAS. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS, REACTIVIDAD Y APLICACIONES EN SÍNTESIS ORGÁNICA, BIOQUÍMICA Y MEDICINA. *Revista de Educación*, 401(7), 2023–2401.

Malato, S., Fernández-Ibáñez, P., Maldonado, M. I., Blanco, J., & Gernjak, W. (2009). Decontamination and disinfection of water by solar photocatalysis: Recent overview and trends. *Catalysis Today*, 147(1), 1–59. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2009.06.018>

Martínez, C., Vilariño, S., Fernández, M. I., Faria, J., Canle, M. L., & Santaballa, J. A. (2013). Mechanism of degradation of ketoprofen by heterogeneous photocatalysis in aqueous solution. *Applied Catalysis B: Environmental*, 142–143, 633–646. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2013.05.018>

Meldal, M., & Diness, F. (2020). Recent Fascinating Aspects of the CuAAC Click Reaction. In *Trends in Chemistry* (Vol. 2, Issue 6, pp. 569–584). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2020.03.007>

Moss, R. A., Platz, M. S., & Jones, M. (2004). *Reactive Intermediate Chemistry*. John Wiley & Sons, Ltd. www.copyright.com.

Musa, K. A. K., Matxain, J. M., & Eriksson, L. A. (2007). Mechanism of photoinduced decomposition of ketoprofen. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(8), 1735–1743. <https://doi.org/10.1021/jm060697k>

Nolte, C., Mayer, P., & Straub, B. F. (2007). Isolation of a copper(I) triazolide: A “click” intermediate. *Angewandte Chemie - International Edition*, 46(12), 2101–2103. <https://doi.org/10.1002/anie.200604444>

Oubella, A., Bimoussa, A., N'Ait Oussidi, A., Fawzi, M., Auhmani, A., Morjani, H., Riahi, A., Esseffar, M., Parish, C., & Ait Itto, M. Y. (2022). New 1,2,3-Triazoles from (R)-Carvone: Synthesis, DFT Mechanistic Study and In Vitro Cytotoxic Evaluation. *Molecules*, 27(3). <https://doi.org/10.3390/molecules27030769>

Pappas, P. G., Rex, J. H., Sobel, J. D., Filler, S. G., Dismukes, W. E., Walsh, T. J., & Edwards, J. E. (2004). Guidelines for Treatment of Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases*, 38(2). <https://doi.org/https://doi.org/10.1086/380796>.

Paxeus, N. (2004). Removal of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gemfibrozil, carbamazepine, b-blockers, trimethoprim and triclosan in conventional wastewater treatment plants in five EU countries and their discharge to the aquatic environment. *Water Science and Technology*, 50(5).

Pereira, V. J., Weinberg, H. S., Linden, K. G., & Singer, P. C. (2007). UV degradation kinetics and modeling of pharmaceutical compounds in laboratory grade and surface water via direct and indirect photolysis at 254 nm. *Environmental Science and Technology*, 41(5), 1682–1688. <https://doi.org/10.1021/es061491b>

Peyton, L. R., Gallagher, S., & Hashemzadeh, M. (2015). Triazole antifungals: A review. In *Drugs of Today* (Vol. 51, Issue 12, pp. 705–718). Prous Science. <https://doi.org/10.1358/dot.2015.51.12.2421058>

Phakhodee, W., Duangkamol, C., Wiriya, N., & Pattarawarapan, M. (2016). Ultrasound-assisted synthesis of substituted 2-aminobenzimidazoles, 2-aminobenzoxazoles, and related heterocycles. *Tetrahedron Letters*, 57(47), 5290–5293. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.10.060>

Pristov, K. E., & Ghannoum, M. A. (2019). Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. In *Clinical Microbiology and Infection* (Vol. 25,

Issue 7, pp. 792–798). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.028>

Radjenović, J., Petrović, M., & Barceló, D. (2009). Fate and distribution of pharmaceuticals in wastewater and sewage sludge of the conventional activated sludge (CAS) and advanced membrane bioreactor (MBR) treatment. *Water Research*, 43(3), 831–841.
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.11.043>

Rodionov, V. O., Fokin, V. V., & Finn, M. G. (2005). Mechanism of the Ligand-Free Cu I-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction**. *Angewandte Chemie International Edition*, 44, 2210–2215.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.200461496>

Santos, C. S., De Oliveira, R. J., De Oliveira, R. N., & Freitas, J. C. R. (2020). 1,2,3-Triazoles: General and key synthetic strategies. *Arkivoc*, 2020, 219–271. <https://doi.org/10.24820/ARK.5550190.P011.293>

Schulze, B., & Schubert, U. S. (2014). Beyond click chemistry-supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles. In *Chemical Society Reviews* (Vol. 43, Issue 8, pp. 2522–2571). Royal Society of Chemistry.
<https://doi.org/10.1039/c3cs60386e>

Scriven, E. F. V., & Turnbull', K. (1988). Azides: Their Preparation and Synthetic Uses. *Chemical Reviews*, 88(2), 297–378.

Siddiki, A. A., Takale, B. S., & Telvekar, V. N. (2013). One pot synthesis of aromatic azide using sodium nitrite and hydrazine hydrate. *Tetrahedron Letters*, 54(10), 1294–1297. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.12.112>

Suzuki, T., Osanai, Y., & Isozaki, T. (2012). Effect of basic amino acids on photoreaction of ketoprofen in phosphate buffer solution. *Photochemistry and Photobiology*, 88(4), 884–888. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2012.01132.x>

Swarup, H. A., Kemparajegowda, Mantelingu, K., & Rangappa, K. S. (2018). Effective and Transition-Metal-Free Construction of Disubstituted, Trisubstituted 1,2,3-NH-Triazoles and Triazolo Pyridazine via Intermolecular

1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction. *ChemistrySelect*, 3(2), 703–708.
<https://doi.org/10.1002/slct.201702547>

Szabó, R. K., Megyeri, C. S., Illés, E., Gajda-Schrantz, K., Mazellier, P., & Dombi, A. (2011). Phototransformation of ibuprofen and ketoprofen in aqueous solutions. *Chemosphere*, 84(11), 1658–1663.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.05.012>

Tokura, Y. (2000). Immune responses to photohaptoxins: implications for the mechanisms of photosensitivity to exogenous agents. In *Journal of Dermatological Science* (Vol. 23, Issue 1).
www.elsevier.com/locate/jdermsci

Tornøe, C. W., Christensen, C., & Meldal, M. (2002). Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-Triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *Journal of Organic Chemistry*, 67(9), 3057–3064. <https://doi.org/10.1021/jo011148j>

Wang, F., Fu, H., Jiang, Y., & Zhao, Y. (2008). Quick and highly efficient copper-catalyzed cycloaddition of aliphatic and aryl azides with terminal alkynes “on water.” *Green Chemistry*, 10(4), 452–45. <https://doi.org/10.1039/b718051a>

Wang, S., Jia, K., Cheng, J., Chen, Y., & Yuan, Y. (2017). Dual roles of substituted thiourea as reductant and ligand in CuAAC reaction. *Tetrahedron Letters*, 58(38), 3717–3721. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.08.029>

2. CAPITULO II: Degradación fotoquímica y fotocatalítica de Ketoprofeno

2.1. INTRODUCCIÓN

El agua es un recurso natural no renovable de vital importancia, sin embargo, los problemas de escasez de agua son cada vez más frecuentes en varias partes del mundo. Adicionalmente, también se han reportado numerosos problemas debido a la presencia de diferentes tipos de contaminantes en agua (Leyva et al., 2017).

Dentro de los diferentes grupos de contaminantes se encuentran los microcontaminantes o contaminantes emergentes, son aquellos que no están regularizados por alguna norma referente a la calidad del agua y que se han detectado en concentraciones de ng/L o µg/L (Farré et al., 2008). Algunos ejemplos de contaminantes pertenecientes a este grupo son: productos farmacéuticos, productos de cuidado personal, esteroides y hormonas, surfactantes, compuestos perfluorados, retardantes de llama, aditivos para gasolina y productos empleados para la desinfección de piscinas. Debido que están entrando constantemente al medio ambiente se comportan como compuestos orgánicos persistentes, manteniéndose en el medio acuático, ya sea en aguas residuales, superficiales, subterráneas e incluso agua potable (Pereira et al., 2007), dando como resultado una acumulación de contaminantes emergentes y el aumento de la concentración de estos en un futuro.

Los productos farmacéuticos son de gran preocupación, debido a los posibles impactos adversos que puedan tener en la salud humana y el medio ambiente, incluso aunque la concentración sea demasiado baja. Además, han mostrado tener una elevada resistencia a la degradación en los procesos de tratamiento de aguas empleados en la actualidad y son químicamente persistentes. Esto se debe a que son diseñados para tener una elevada estabilidad y de esta manera lograr que tengan los efectos deseados en humanos y/o animales (Glassmeyer et al., 2005; Kosjek et al., 2007; Paxeus, 2004).

Particularmente, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs, por sus siglas en inglés non-steroidal anti-inflammatories) son de especial preocupación, ya que pueden adquirirse sin receta médica. Cada año se consumen miles de toneladas debido a sus propiedades terapéuticas como antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos (Domínguez et al., 2010). Sin

embargo, es importante considerar que los NSAID también pueden tener en común efectos negativos, por ejemplo: úlceras e intolerancia en vías gastrointestinales, bloqueo de la agregación plaquetaria (inhibición de síntesis de tromboxano), inhibición de la motilidad uterina, inhibición de la función renal mediada por prostaglandinas y reacciones de hipersensibilidad (Jiménez et al., 2003). Por otro lado, uno de los grandes problemas relacionado con la presencia de antibióticos en el medio ambiente es la aparición de nuevos mecanismos de resistencia por parte de los microorganismos, lo que genera un gran riesgo para la salud humana y animal (Lastre-Acosta et al., 2012)

Por lo anterior, el estudio de la degradación de fármacos ha resultado de gran interés para la comunidad científica. Una alternativa que ha dado buenos resultados es el uso de los procesos avanzados de oxidación, dentro de los cuales se encuentra la Fotocatálisis Heterogénea (Leyva et al., 2017). En el presente trabajo se llevó a cabo el estudio de la degradación fotoquímica y fotocatalítica de Ketoprofeno como compuesto modelo y se propuso una ruta de degradación, identificando los diferentes compuestos intermediarios y finales con el uso de técnicas analíticas, así como la determinación del porcentaje de degradación y mineralización.

2.2. ANTECEDENTES

2.2.1. Fuentes de contaminación y fármacos detectados en agua.

Los microcontaminantes o contaminantes emergentes pueden llegar al medio ambiente por diferentes vías. Su distribución y comportamiento dependerán de sus propiedades fisicoquímicas, como la solubilidad en agua, presión de vapor y polaridad (Farré et al., 2008).

La principal fuente de contaminación o vía de entrada de los fármacos al medio ambiente, son los efluentes de las plantas de tratamiento de aguas residuales (Farré et al., 2008). Cuando los productos farmacéuticos son ingeridos, el compuesto activo únicamente se metaboliza de manera parcial, por lo que finalmente los metabolitos y un porcentaje del compuesto original son excretados. De esta manera llegan a las plantas de tratamiento de aguas residuales. Sin embargo, los procesos de tratamiento resultan insuficientes para

su eliminación o degradación, por lo que pueden llegar a ríos y arroyos. Además, los productos farmacéuticos y sus metabolitos pueden llegar a las aguas superficiales por la escorrentía de los campos en donde se han empleado lodos activados (Farré et al., 2008; Leyva et al., 2017).

Otra vía de contaminación es cuando los productos farmacéuticos caducos no se tratan de manera apropiada y estos son depositados en los rellenos sanitarios, por lo que en épocas de lluvias pueden llegar a las aguas superficiales y subterráneas (Farré et al., 2008).

Por otro lado, los productos farmacéuticos veterinarios pueden llegar fácilmente al suelo, ya que los excrementos de animales son ampliamente utilizados en suelos agrícolas como abono. Mediante el proceso de lixiviación estos contaminantes pueden llegar fácilmente a las aguas subterráneas, ya que favorece la extracción de los compuestos orgánicos (Farré et al., 2008).

En diferentes partes del mundo, ya se ha detectado la presencia de algunos fármacos (A. Y. C. Lin & Tsai, 2009). Varias investigaciones se han dedicado a determinar las concentraciones de estos en diferentes matrices de agua (Félix-Cañedo et al., 2013; Lastre-Acosta et al., 2012).

En la Cd. De México se ha detectado la presencia de varios compuestos farmacéuticos en agua de consumo humano, tanto en aguas subterráneas como en superficiales (Tabla 2.1) (Félix-Cañedo et al., 2013).

Tabla 2.1. Fármacos detectados en aguas subterráneas y superficiales en la Ciudad de México.

Compuesto	Concentración en aguas subterráneas (ng/L)	Concentración en aguas superficiales (ng/L)
Ácido salicílico	1-464	29-309
Ibuprofeno	-	15-45
Ketoprofeno	-	21-42
Gemifribozilio	-	9-10
Naproxeno	-	52-186
Diclofenaco	1	28-32
Triclosán	1-345	16-19

2.2.2. Procesos Avanzados de Oxidación.

La detección de compuestos farmacéuticos en aguas superficiales y subterráneas es un indicativo claro de que los procesos de tratamiento convencionales utilizados en la actualidad, por sí solos no son suficientes para eliminar o degradar a este tipo de contaminantes. Por lo que, los Procesos Avanzados de Oxidación resultan una alternativa altamente prometedora para su degradación. Se caracterizan por ser procesos fisicoquímicos mediante los cuales se producen especies con alto poder oxidante, entre las que se encuentran los radicales hidroxilo ($\cdot\text{OH}$), hidroxiperoxilo ($\text{HO}_2\cdot$), alcoxi ($\text{RO}\cdot$) y el radical anión superóxido ($\text{O}_2\cdot^-$). Estas especies son capaces de degradar una gran variedad de compuestos altamente recalcitrantes y persistentes, como lo son los compuestos farmacéuticos.

En particular, el radical hidroxilo es la especie más reactiva, siendo capaz de reaccionar con todos los compuestos orgánicos, esto debido a que posee un elevado potencial de oxidación ($E^\circ = 2.80 \text{ V}$) (Kanakaraju et al., 2018)

Los procesos avanzados de oxidación se clasifican en procesos no fotoquímicos y procesos fotoquímicos. Entre los fotoquímicos se encuentran la fotólisis del agua en el ultravioleta de vacío (VUV), UV/peróxido de hidrógeno, UV/ O_3 , foto-Fenton y la fotocatálisis heterogénea (Andreozzi et al., 1999).

2.2.2.1. Fotocatálisis Heterogénea.

En esta técnica se emplea luz y un material semiconductor como catalizador, por ejemplo: TiO_2 , ZnO , CdS , Fe_2O_3 , GaP y ZnS . Estos han generado buenos resultados en la degradación de contaminantes orgánicos complejos en compuestos más simples, hasta dióxido de carbono y agua (Chong et al., 2010).

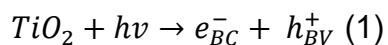
Particularmente, el dióxido de titanio (TiO_2) es un material semiconductor muy utilizado en fotocatálisis heterogénea, debido a que tiene ciertas ventajas comparándolo con otros semiconductores; presenta una elevada estabilidad química y térmica, además, ha mostrado tener una alta resistencia a la degradación a pesar de los ciclos catalíticos repetidos. En cambio, el CdS y GaP se degradan con una mayor facilidad, dando lugar a la generación de productos altamente tóxicos (Chong et al., 2010).

El TiO₂ se encuentra presente en tres fases cristalinas, las cuales son: rutilo, anatasa y brookita. La unidad estructural fundamental de estos tres cristales se forma a partir de unidades octaédricas (TiO₆), donde el átomo de titanio se encuentra rodeado por 6 átomos de oxígeno, estas unidades adquieren diferentes modos de disposición. En la forma de rutilo, el octaedro se enlaza compartiendo un borde para formar cadenas, las cuales se enlazan entre sí compartiendo átomos de oxígeno en los vértices, dando lugar a una estructura tridimensional. En la forma de anatasa, los octaedros comparten cuatro bordes y generando cadenas en forma de Zig-zag. En brookita se forma una estructura ortorrómbica, donde los octaedros están acomodados de manera que comparten bordes y vértices (Khataee & Kasiri, 2010; Malato et al., 2009).

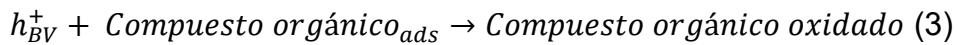
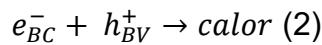
Dependiendo de la estructura cristalina es el valor de la energía de banda prohibida, en el caso de la fase de rutilo tiene un valor de 3.0 eV y en el caso de anatasa este valor es de 3.2 eV (Khataee & Kasiri, 2010).

El dióxido de titanio producido por Evonik bajo el nombre comercial P25 es el catalizador de mayor uso, tiene una fase cristalina 70% anatasa y 30% rutilo, posee un ancho de banda de 3.12 eV, valor de punto isoeléctrico de pH 6.5, un área superficial baja de 50 m²/g y tamaño de partícula no uniforme (Khataee & Kasiri, 2010; Malato et al., 2009).

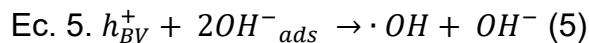
En el material semiconductor con radiación ultravioleta cuya energía sea mayor o igual a la de la "energía de banda prohibida" ($E_{bg} = 3.2$ eV), se promueve la migración de un electrón de la banda de valencia (VB) a la banda de conducción (CB) generando un hueco con carga positiva (h⁺) en la BV (Ec.1) (Andreozzi et al., 1999; Khataee & Kasiri, 2010; Malato et al., 2009).



Los electrones y los huecos pueden recombinarse en cuestión de nanosegundos disipando energía en forma de calor (Ec. 2). Solamente algunos de ellos logran llegar hasta la superficie del catalizador donde se llevan a cabo reacciones de oxidación y reducción. Los fármacos adsorbidos en la superficie pueden experimentar directamente reacciones de oxidación al entrar en contacto con el hueco cargado positivamente (h⁺), generando compuestos orgánicos oxidados (Ec. 3) (Chong et al., 2010).



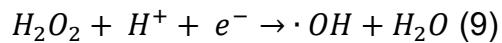
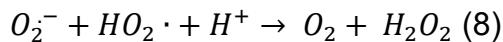
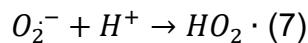
Algunas moléculas de agua se adsorben en la superficie del catalizador reaccionando con el hueco con carga positiva, dando lugar a la producción de radicales hidroxilos ($\cdot OH$) así como protones (Ec. 4). Por otro lado, el agua experimenta reacciones ácido-base, dando lugar a protones y iones hidroxilo, los cuales al adsorberse en la superficie del catalizador reaccionan con el hueco positivo para formar radicales hidroxilos (Ec. 5) (Khataee & Kasiri, 2010).



La recombinación de los electrones y los huecos (Ec. 2), es decir, el hecho de que los electrones regresen de la banda de conducción a la banda de valencia limita la degradación de compuestos orgánicos. Para evitarlo se emplea oxígeno gaseoso, el cual se adsorbe en la superficie del catalizador, capta los electrones (e_{BC}^-) y forma el radical anión superóxido (Ec. 6).

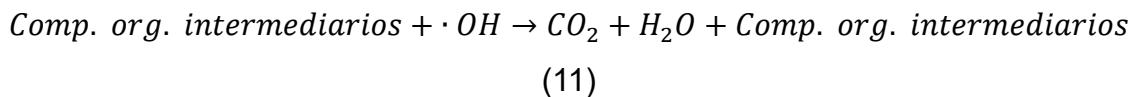


Enseguida, este reacciona con un protón para formar el radical hidroxiperoxil (Ec. 7), que posteriormente junto con un protón y el radical anión superóxido producen el peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular (Ec. 8). El peróxido de hidrógeno al reaccionar con el ion hidrógeno y un electrón produce el radical hidroxilo y agua (Ec. 9).



El radical hidroxilo degrada los compuestos orgánicos intermedios en otros compuestos de menor peso molecular y así sucesivamente hasta lograr la mineralización completa de los mismos (Ec. 10 y 11), es decir, hasta la generación de dióxido de carbono y agua.

Compuesto orgánico + ·OH → Compuestos orgánicos intermediarios (10)



En la Figura 2.1 se esquematiza el proceso de degradación mediante fotocatálisis heterogénea, empleando TiO₂ como catalizador (Chong et al., 2010; Khataee & Kasiri, 2010).

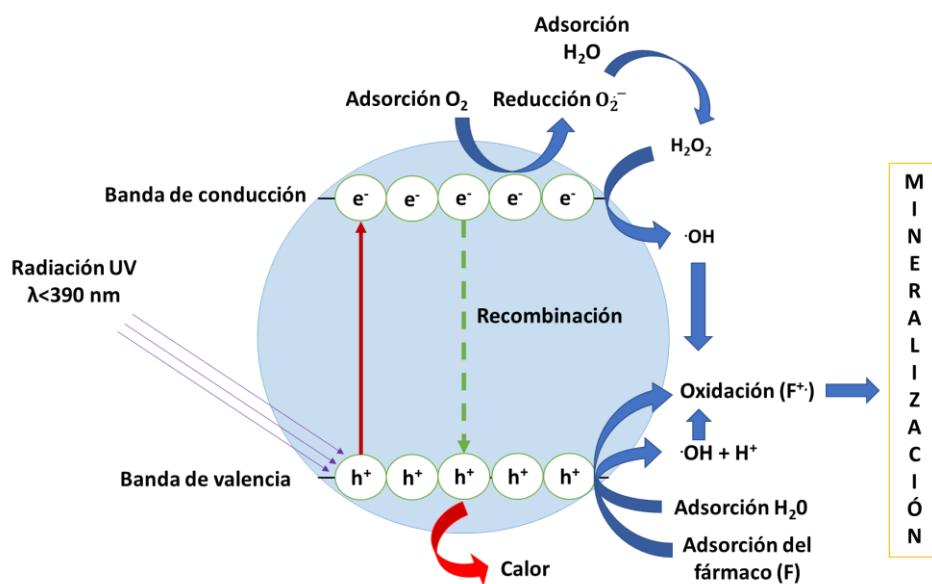
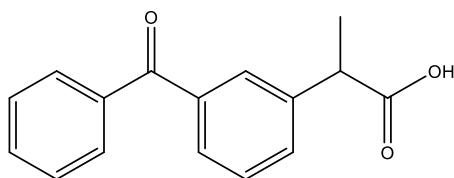


Figura 2.1. Mecanismo general de un material semiconductor en un proceso fotocatalítico.

2.2.3. Ketoprofeno.

El ácido 2-(3-benzoilfenil)propanoico, conocido comercialmente como Ketoprofeno, es un derivado del ácido fenil propanoico, está relacionado con medicamentos como ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, entre otros. Su estructura química (Esquema 2.1) comprende una benzofenona sustituida en posición meta por un grupo alquil carboxilo.



Esquema 2.1. Estructura química del Ketoprofeno

El Ketoprofeno es un potente medicamento Antiinflamatorio No Esteroideo, tiene efectos analgésicos y antipiréticos (Jankunaite et al., 2017). Este medicamento puede ser adquirido sin receta médica, es muy utilizado en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante y también en enfermedades no reumáticas. Las propiedades fisicoquímicas de este fármaco se indican en la Tabla 2.2 (Martínez et al., 2013).

Tabla 2.2. Propiedades Fisicoquímicas del Ketoprofeno.

Peso molecular ($C_{16}H_{14}O_3$)	254,28 g/mol
Punto de fusión	94-97 °C
Solubilidad en agua	51 ppm
pK _a	4.45

El mecanismo de acción del Ketoprofeno está mediado por la inhibición de la ciclooxygenasa (COX1 y 2), enzima encargada de la biosíntesis de algunas autacoides como la histamina, serotonina y prostaglandinas; estas hormonas afectan y actúan sobre diferentes sistemas del cuerpo, entre ellos, el nervioso, reproductor y sangre (Jiménez et al., 2003; Martínez et al., 2013).

Después del consumo de Ketoprofeno por humanos, una parte de este se metaboliza por glucuronidación de acilo y más del 80% de la dosis administrada es eliminada mediante la orina. Sin embargo, es importante considerar que los conjugados de glucoronidos al llegar a las plantas de tratamiento de aguas residuales pueden escindirse por procesos enzimáticos que causan la liberación de Ketoprofeno (Domínguez et al., 2010; Jiménez et al., 2003)

Como se mencionó anteriormente, este producto farmacéutico contiene benzofenona en su estructura. La cual actúa como un cromóforo, por lo que da lugar a efectos fotoalérgicos en la piel, por ejemplo, hipersensibilidad y miastenia gravis. Este efecto surge de una reacción inmune específica, el Ketoprofeno forma un complejo inmunogénico el cual es el causante de la reacción alérgica (Martínez et al., 2013; Musa et al., 2007; Suzuki et al., 2012; Tokura, 2000).

EL exceso de este medicamento puede desencadenar efectos como diarrea, llagas en la boca, dolor de cabeza crónico, mareos, nerviosismo, problemas de sueño, cambios en visión, fiebre, efectos en la piel, palidez, entre otros (Martínez et al., 2013).

Este fármaco ha sido detectado en aguas superficiales de la Cd. de México, en concentraciones que van de 21 a 42 ng/L (Félix-Cañedo et al., 2013). Se detectó la presencia de Ketoprofeno en Tapachula Chiapas, en una concentración de 5.30-67.87 µg/L, siendo la mayor encontrada en el río Cahoacán (Cruz, 2013).

En otras partes del mundo las concentraciones de Ketoprofeno han sido de 0.38 mg/L en aguas residuales tratadas y de 0.12 a 0.2 mg/L en aguas superficiales (Fatta-Kassinios et al., 2011; Illés et al., 2014; Kosjek et al., 2007).

De acuerdo con una investigación realizada por Readjenovic y col., los procesos empleados en las plantas de tratamiento de aguas residuales no son suficientes para la completa eliminación o degradación de Ketoprofeno, ya que se detectó en los efluentes primarios en una concentración de 0.7 a 1.2 µg/L y en los lodos provenientes de ésta en 7.4-28.1 g/día, en Barcelona, España (Radjenović et al., 2009).

Yu-Chen Lin y col. detectaron la presencia de Ketoprofeno en efluentes hospitalarios de Taiwan, en una concentración máxima de 231 ng/L (A. Y. C. Lin & Tsai, 2009).

2.3. JUSTIFICACIÓN

Los problemas de contaminación de agua son cada día más preocupantes. Una opción para el caso de aguas contaminadas es la reutilización, y para ello es necesario regenerar su calidad y pureza.

La presencia de fármacos en ambientes acuáticos puede provocar graves problemas al ser humano y al medio ambiente en general. Además, en el caso de antibióticos aumenta el riesgo a la resistencia hacia estos por parte de los microorganismos (Illés et al., 2014).

La detección de diferentes compuestos farmacéuticos, entre ellos el Ketoprofeno; en aguas subterráneas, superficiales y en efluentes de Plantas de Tratamiento de Aguas Residuales, tanto en México como en otras partes del mundo, es un indicativo de que los procesos llevados a cabo en la actualidad no son lo suficientemente eficientes para degradarlos o eliminarlos.

Por su naturaleza, los fármacos en ambientes acuáticos son altamente persistentes y difíciles de degradar. Por lo tanto, se requieren de nuevos métodos que sean capaces de degradarlos en compuestos más simples, hasta dióxido de carbono y agua.

Hay varias investigaciones sobre el estudio de la degradación de Ketoprofeno en solución acuosa, en donde se emplean procesos avanzados de oxidación, ya sean fotoquímicos o no fotoquímicos. Illés y col. (Illés et al., 2014) llevaron a cabo el estudio de la degradación de este compuesto empleando O₃ y O₃/UV (reacción llevada a cabo durante una hora), obteniendo un porcentaje de mineralización del 60 y 90%, respectivamente. Por lo tanto, el uso de luz UV favoreció la degradación del Ketoprofeno (Illés et al., 2014). Por otro lado, también se ha reportado la fotolisis de Ketoprofeno, empleando luz UV y luz VUV, obteniendo solo el 60% de mineralización (Szabó et al., 2011).

La fotocatálisis heterogénea (Proceso Avanzado de Oxidación, fotoquímico) es una alternativa prometedora que permite alcanzar una mineralización casi total de estos microcontaminantes (González-Pereyra et al., 2024; Khataee & Kasiri, 2010).

En este trabajo se estudió la degradación fotocatalítica utilizando Ketoprofeno en medios acuosos como compuesto modelo, ya que es representativo de otros fármacos comúnmente utilizados (Jankunaite et al., 2017). Se empleará TiO₂ como catalizador, debido a que presenta cierta ventaja frente a otros semiconductores, es química y térmicamente estable, además de ser el más usado por ser un reactivo económico (Chong et al., 2010; Khataee & Kasiri, 2010).

Para poder aplicar esta técnica en el tratamiento de agua, es importante conocer que especies intermedias se generan durante todo el proceso de degradación, así como el porcentaje de mineralización.

2.4. HIPÓTESIS

- El porcentaje de mineralización en la degradación photocatalítica de Ketoprofeno será mayor que en la degradación fotoquímica, llevando a cabo ambas reacciones durante el mismo tiempo y utilizando la misma concentración de Ketoprofeno inicial.
- En los espectros de UV-Vis de las muestras tomadas a diferentes tiempos durante la reacción photocatalítica, se espera observar un efecto hipocrómico, debido a la disminución de la concentración de Ketoprofeno en la solución. También pueden aparecer nuevas bandas correspondientes a los compuestos intermediarios generados.
- En los espectros de UV-Vis de las muestras tomadas a diferentes tiempos durante la reacción fotoquímica, no se verán cambios significativos en cuanto a la absorbancia, pero pueden aparecer nuevas bandas debido a la generación de nuevas especies durante la degradación fotoquímica.
- En los espectros de IR, correspondientes a la degradación photocatalítica, se espera observar la aparición de nuevas bandas de estiramientos O-H, por la formación de compuestos hidroxilados, debido a la reacción de los radicales hidroxilos con el compuesto original y los intermediarios generados.
- En los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se espera observar nuevas señales correspondientes a compuestos de bajo peso molecular.

2.5. OBJETIVOS

2.5.1. General

Estudiar la degradación fotoquímica y fotocatalítica de Ketoprofeno, determinar el porcentaje de mineralización e identificar los compuestos orgánicos intermediarios que permitan establecer la ruta de degradación que sigue el fármaco hasta su mineralización.

2.5.2. Particulares:

- Llevar a cabo la degradación fotoquímica de Ketoprofeno, empleando luz UV ($\lambda = 365 \text{ nm}$).
- Realizar los análisis por espectroscopía de UV-Vis y determinación de Carbono Orgánico Total (TOC, Total Organic Carbon, por sus siglas en inglés) durante el proceso de la degradación fotoquímica de Ketoprofeno, a diferentes tiempos de reacción.
- Llevar a cabo la degradación fotocatalítica de Ketoprofeno, empleando dióxido de titanio (Degussa P25) como catalizador, en presencia de luz UV y oxígeno.
- Determinar el porcentaje de mineralización de Ketoprofeno mediante la cuantificación de TOC a lo largo del proceso de degradación fotocatalítica.
- Identificar las especies químicas intermediarias y finales generadas durante la reacción de degradación fotocatalítica utilizando diferentes técnicas analíticas: Espectroscopía de UV-Vis, Infrarrojo (IR-TF ATR), Resonancia Magnética Nuclear de protón ($\text{H}^1\text{-NMR}$, por sus siglas en inglés), Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución acoplado a espectrometría de masas (HPLC/MS, por sus siglas en inglés).
- Proponer una ruta para la degradación fotocatalítica y fotoquímica del Ketoprofeno.

2.6. Photocatalytic degradation of non-steroidal anti-inflammatory drugs with Ketoprofen as model compound. Intermediates and total reaction mechanism

Referencia bibliográfica.

Aguilar, J., Moctezuma, E., Rodríguez-Varela, M., Martínez-Richa, A., Vega-Rodríguez, S. Leyva, E. (2025). Photocatalytic degradation of non-steroidal anti-inflammatory drugs with ketoprofen as model compound. Intermediates and total reaction mechanism. *Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry*. 458, 115974. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2024.115974>.

2.7. REFERENCIAS

- Abdennabi, A. M. S., Abdulhadi, A. I., Abu-Orabi, S. T., & Saricimeni, H. (1996). THE INHIBITION ACTION OF 1 (BENZYL) 1-H-4,5-DIBENZOYL-1,2,3-TRIAZOLE ON MILD STEEL IN HYDROCHLORIC ACID MEDIA. In *Corrosion .Science* (Vol. 38, Issue 10).
- Aguilar, J., Leyva, E., Loredo-Carrillo, S. E., Cárdenas-Chaparro, A., Martínezricha, A., Hernández-López, H., Araujo-Huitrado, J. G., Granados-López, A. J., López-Hernández, Y., & López, J. A. (2024). Synthesis of Novel Fluoro Phenyl Triazoles Via Click Chemistry with or without Microwave Irradiation and their Evaluation as Anti-proliferative Agents in SiHa Cells. *Current Organic Synthesis*, 21(4), 559–570. <https://doi.org/10.2174/1570179420666230420084000>
- Andreozzi, R., Caprio, V., Insola, A., & Marotta, R. (1999). Advanced oxidation processes (AOP) for water purification and recovery. In *Catalysis Today* (Vol. 53).
- Asgharzadehahmadi, S., Abdul Raman, A. A., Parthasarathy, R., & Sajjadi, B. (2016). Sonochemical reactors: Review on features, advantages and limitations. In *Renewable and Sustainable Energy Reviews* (Vol. 63, pp. 302–314). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2016.05.030>
- Borah, B., & Chowhan, L. R. (2022). Ultrasound-assisted transition-metal-free catalysis: a sustainable route towards the synthesis of bioactive heterocycles. In *RSC Advances* (Vol. 12, Issue 22, pp. 14022–14051). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/d2ra02063g>
- Bräse, S., Gil, C., Knepper, K., & Zimmermann, V. (2005). Organic azides: An exploding diversity of a unique class of compounds. In *Angewandte Chemie - International Edition* (Vol. 44, Issue 33, pp. 5188–5240). <https://doi.org/10.1002/anie.200400657>
- Bukowski, K., Kciuk, M., & Kontek, R. (2020). Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21093233>

Chong, M. N., Jin, B., Chow, C. W. K., & Saint, C. (2010). Recent developments in photocatalytic water treatment technology: A review. In *Water Research* (Vol. 44, Issue 10, pp. 2997–3027). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.02.039>

Cruz, S. (2013). *Fármacos y disruptores endócrinos en cuerpos de agua superficial impactados por descargas de aguas residuales de Tapachula Chiapas, México* [TESIS presentada como requisito parcial para optar al grado de Maestro en Ciencias en Recursos Naturales y Desarrollo Rural]. El Colegio de la Frontera Sur.

Domínguez, J. R., González, T., Palo, P., & Sánchez-Martín, J. (2010). Anodic oxidation of ketoprofen on boron-doped diamond (BDD) electrodes. Role of operative parameters. *Chemical Engineering Journal*, 162(3), 1012–1018. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2010.07.010>

Farré, M. Ia, Pérez, S., Kantiani, L., & Barceló, D. (2008). Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 27(11), 991–1007. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2008.09.010>

Fatta-Kassinos, D., Meric, S., & Nikolaou, A. (2011). Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: Current state of knowledge and future research. In *Analytical and Bioanalytical Chemistry* (Vol. 399, Issue 1, pp. 251–275). <https://doi.org/10.1007/s00216-010-4300-9>

Félix-Cañedo, T. E., Durán-Álvarez, J. C., & Jiménez-Cisneros, B. (2013). The occurrence and distribution of a group of organic micropollutants in Mexico City's water sources. *Science of the Total Environment*, 454–455, 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.02.088>

Fischer, W., & Anselme, J. P. (1967). The Reaction of Amine Anions with p-Toluenesulfonyl Azide. *Journal of the American Chemical Society*, 89(20), 5284–5285.

Fitzmaurice, C., Allen, C., Barber, R. M., Barregard, L., Bhutta, Z. A., Brenner, H., Dicker, D. J., Chimed-Orchir, O., Dandona, R., Dandona, L., Fleming, T., Forouzanfar, M. H., Hancock, J., Hay, R. J., Hunter-Merrill, R., Huynh, C.,

Hosgood, H. D., Johnson, C. O., Jonas, J. B., ... Naghavi, M. (2017). Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study Global Burden of Disease Cancer Collaboration. *JAMA Oncology*, 3(4), 524–548. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>

Glassmeyer, S. T., Furlong, E. T., Kolpin, D. W., Cahill, J. D., Zaugg, S. D., Werner, S. L., Meyer, M. T., & Kryak, D. D. (2005). Transport of chemical and microbial compounds from known wastewater discharges: Potential for use as indicators of human fecal contamination. *Environmental Science and Technology*, 39(14), 5157–5169. <https://doi.org/10.1021/es048120k>

González-Pereyra, D., Acosta, I., Zermeño, B., Aguilar, J., Leyva, E., & Moctezuma, E. (2024). Photocatalytic Degradation of Naproxen: Intermediates and Total Reaction Mechanism. *Molecules*, 29(11). <https://doi.org/10.3390/molecules29112583>

Griess, P. (1864). On a New Series of Bodies in Which Nitrogen is Substituted for Hydrogen. In Source: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* (Vol. 154).

Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V. V., Noddleman, L., Sharpless, K. B., & Fokin, V. V. (2005). Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, 127(1), 210–216. <https://doi.org/10.1021/ja0471525>

Huisgen, R. (1968). Cycloadditions-Definition, Classification, and Characterization. *Angewandte Chemie International Edition*, 7(5), 321–406. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.196803211>

Illés, E., Szabó, E., Takács, E., Wojnárovits, L., Dombi, A., & Gajda-Schrantz, K. (2014). Ketoprofen removal by O₃ and O₃/UV processes: Kinetics, transformation products and ecotoxicity. *Science of the Total Environment*, 472, 178–184. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.10.119>

Jankunaite, D., Tichonovas, M., Buivydiene, D., Radziuniene, I., Racys, V., & Krugly, E. (2017). Removal of Diclofenac, Ketoprofen, and Carbamazepine from Simulated Drinking Water by Advanced Oxidation in a Model Reactor. *Water, Air, and Soil Pollution*, 228(9). <https://doi.org/10.1007/s11270-017-3517-z>

Jiménez, G., Debesa, F., Bastanzuri, T., Pérez, J., & Ávila, J. (2003). Comportamiento de las reacciones adversas a los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos notificadas por el Sistema Cubano de Farmacovigilancia en el 2001. *Revista Cubana de Farmacia*, 37(3).

Kanakaraju, D., Glass, B. D., & Oelgemöller, M. (2018). Advanced oxidation process-mediated removal of pharmaceuticals from water: A review. In *Journal of Environmental Management* (Vol. 219, pp. 189–207). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2018.04.103>

Khanetskyy, B., Dallinger, D., & Kappe, C. O. (2004). Combining biginelli multicomponent and click chemistry: Generation of 6-(1,2,3-triazol-1-yl)-dihydropyrimidone libraries. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 6(6), 884–892. <https://doi.org/10.1021/cc0498938>

Khataee, A. R., & Kasiri, M. B. (2010). Photocatalytic degradation of organic dyes in the presence of nanostructured titanium dioxide: Influence of the chemical structure of dyes. In *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* (Vol. 328, Issues 1–2, pp. 8–26). <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2010.05.023>

Khattab, R. R., Alshamari, A. K., Hassan, A. A., Elganzory, H. H., El-Sayed, W. A., Awad, H. M., Nossier, E. S., & Hassan, N. A. (2021). Click chemistry based synthesis, cytotoxic activity and molecular docking of novel triazole-thienopyrimidine hybrid glycosides targeting EGFR. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 36(1), 504–516. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1871335>

Kim, J., & Sudbery, P. (2011). Candida albicans, a major human fungal pathogen. In *Journal of Microbiology* (Vol. 49, Issue 2, pp. 171–177). <https://doi.org/10.1007/s12275-011-1064-7>

- Kolb, H. C., Finn, M. G., & Sharpless, B. K. (2001). Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 40, 2004–2021. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5)
- Kosjek, T., Heath, E., & Kompare, B. (2007). Removal of pharmaceutical residues in a pilot wastewater treatment plant. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387(4), 1379–1387. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-0969-1>
- Lass-Flörl, C. (2011). Triazole Antifungal Agents in Invasive Fungal Infections A Comparative Review. *Drugs*, 71(18), 2405–2419. <https://doi.org/10.2165/11596540-00000000-00000>
- Lastre-Acosta, A. M., Carlos, A., Teixeira, S. C., & Ulises-Javier, J.-H. (2012). ADVANCED OXIDATION PROCESSES FOR THE TREATMENT OF AQUEOUS SYSTEMS CONTAMINATED WITH ANTIBIOTICS. *Convención Científica de Ingeniería y Arquitectura*, 1–12. <https://www.researchgate.net/publication/296994679>
- Leyva, E., Aguilar, J., González-Balderas, R. M., Vega-Rodríguez, S., & Loredo-Carrillo, S. E. (2021). Synthesis of nitrophenyl and fluorophenyl azides and diazides by SNAr under phase-transfer or microwave irradiation: Fast and mild methodologies to prepare photoaffinity labeling, crosslinking, and click chemistry reagents. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 34(5). <https://doi.org/10.1002/poc.4171>
- Leyva, E., Aguilar, J., Loredo-Carrillo, S. E., & Acosta-Rodríguez, I. (2025). Fast and Efficient Synthesis of Fluoro Phenyl 1,2,3-Triazoles via Click Chemistry with Ultrasound Irradiation and Their Biological Efficacy Against *Candida albicans*. *Organics*, 6(3). <https://doi.org/10.3390/org6030042>
- Leyva, E., Moctezuma, E., Baines, K. M., Noriega, S., & Zarazua, E. (2017). A Review on Chemical Advanced Oxidation Processes for Pharmaceuticals with Paracetamol as a Model Compound. Reaction Conditions, Intermediates and Total Mechanism. *Current Organic Chemistry*, 22(1), 2–17. <https://doi.org/10.2174/1385272821666171019145520>

- Li, W., Yan, L., Zhou, H., & You, W. (2015). A General Approach toward Electron Deficient Triazole Units to Construct Conjugated Polymers for Solar Cells. *Chemistry of Materials*, 27(18), 6470–6476. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.5b03098>
- Lin, A. Y. C., & Tsai, Y. T. (2009). Occurrence of pharmaceuticals in Taiwan's surface waters: Impact of waste streams from hospitals and pharmaceutical production facilities. *Science of the Total Environment*, 407(12), 3793–3802. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.03.009>
- Lin, T.-S., & Prusoff, W. H. (1978). Synthesis and biological activity of several amino analogs of thymidine. *Journal of Medicinal Chemistry*, 21(1), 109–112.
- Loredo-Carrillo, S. E., Leyva, E., Aguilar, J., & Vega-Rodríguez, S. (2023). AZIDAS AROMÁTICAS. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS, REACTIVIDAD Y APLICACIONES EN SÍNTESIS ORGÁNICA, BIOQUÍMICA Y MEDICINA. *Revista de Educación*, 401(7), 2023–2401.
- Malato, S., Fernández-Ibáñez, P., Maldonado, M. I., Blanco, J., & Gernjak, W. (2009). Decontamination and disinfection of water by solar photocatalysis: Recent overview and trends. *Catalysis Today*, 147(1), 1–59. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2009.06.018>
- Martínez, C., Vilariño, S., Fernández, M. I., Faria, J., Canle, M. L., & Santaballa, J. A. (2013). Mechanism of degradation of ketoprofen by heterogeneous photocatalysis in aqueous solution. *Applied Catalysis B: Environmental*, 142–143, 633–646. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2013.05.018>
- Meldal, M., & Diness, F. (2020). Recent Fascinating Aspects of the CuAAC Click Reaction. In *Trends in Chemistry* (Vol. 2, Issue 6, pp. 569–584). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2020.03.007>
- Moss, R. A., Platz, M. S., & Jones, M. (2004). *Reactive Intermediate Chemistry*. John Wiley & Sons, Ltd. www.copyright.com.
- Musa, K. A. K., Matxain, J. M., & Eriksson, L. A. (2007). Mechanism of photoinduced decomposition of ketoprofen. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(8), 1735–1743. <https://doi.org/10.1021/jm060697k>

Nolte, C., Mayer, P., & Straub, B. F. (2007). Isolation of a copper(I) triazolide: A “click” intermediate. *Angewandte Chemie - International Edition*, 46(12), 2101–2103. <https://doi.org/10.1002/anie.200604444>

Oubella, A., Bimoussa, A., N'Ait Oussidi, A., Fawzi, M., Auhmani, A., Morjani, H., Riahi, A., Esseffar, M., Parish, C., & Ait Itto, M. Y. (2022). New 1,2,3-Triazoles from (R)-Carvone: Synthesis, DFT Mechanistic Study and In Vitro Cytotoxic Evaluation. *Molecules*, 27(3). <https://doi.org/10.3390/molecules27030769>

Pappas, P. G., Rex, J. H., Sobel, J. D., Filler, S. G., Dismukes, W. E., Walsh, T. J., & Edwards, J. E. (2004). Guidelines for Treatment of Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases*, 38(2). <https://doi.org/https://doi.org/10.1086/380796>.

Paxeus, N. (2004). Removal of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gemfibrozil, carbamazepine, b-blockers, trimethoprim and triclosan in conventional wastewater treatment plants in five EU countries and their discharge to the aquatic environment. *Water Science and Technology*, 50(5).

Pereira, V. J., Weinberg, H. S., Linden, K. G., & Singer, P. C. (2007). UV degradation kinetics and modeling of pharmaceutical compounds in laboratory grade and surface water via direct and indirect photolysis at 254 nm. *Environmental Science and Technology*, 41(5), 1682–1688. <https://doi.org/10.1021/es061491b>

Peyton, L. R., Gallagher, S., & Hashemzadeh, M. (2015). Triazole antifungals: A review. In *Drugs of Today* (Vol. 51, Issue 12, pp. 705–718). Prous Science. <https://doi.org/10.1358/dot.2015.51.12.2421058>

Phakhodee, W., Duangkamol, C., Wiriya, N., & Pattarawarapan, M. (2016). Ultrasound-assisted synthesis of substituted 2-aminobenzimidazoles, 2-aminobenzoxazoles, and related heterocycles. *Tetrahedron Letters*, 57(47), 5290–5293. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.10.060>

Pristov, K. E., & Ghannoum, M. A. (2019). Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. In *Clinical Microbiology and Infection* (Vol. 25,

Issue 7, pp. 792–798). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.028>

Radjenović, J., Petrović, M., & Barceló, D. (2009). Fate and distribution of pharmaceuticals in wastewater and sewage sludge of the conventional activated sludge (CAS) and advanced membrane bioreactor (MBR) treatment. *Water Research*, 43(3), 831–841.
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.11.043>

Rodionov, V. O., Fokin, V. V., & Finn, M. G. (2005). Mechanism of the Ligand-Free Cu I-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction**. *Angewandte Chemie International Edition*, 44, 2210–2215.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.200461496>

Santos, C. S., De Oliveira, R. J., De Oliveira, R. N., & Freitas, J. C. R. (2020). 1,2,3-Triazoles: General and key synthetic strategies. *Arkivoc*, 2020, 219–271. <https://doi.org/10.24820/ARK.5550190.P011.293>

Schulze, B., & Schubert, U. S. (2014). Beyond click chemistry-supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles. In *Chemical Society Reviews* (Vol. 43, Issue 8, pp. 2522–2571). Royal Society of Chemistry.
<https://doi.org/10.1039/c3cs60386e>

Scriven, E. F. V., & Turnbull', K. (1988). Azides: Their Preparation and Synthetic Uses. *Chemical Reviews*, 88(2), 297–378.

Siddiki, A. A., Takale, B. S., & Telvekar, V. N. (2013). One pot synthesis of aromatic azide using sodium nitrite and hydrazine hydrate. *Tetrahedron Letters*, 54(10), 1294–1297. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.12.112>

Suzuki, T., Osanai, Y., & Isozaki, T. (2012). Effect of basic amino acids on photoreaction of ketoprofen in phosphate buffer solution. *Photochemistry and Photobiology*, 88(4), 884–888. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2012.01132.x>

Swarup, H. A., Kemparajegowda, Mantelingu, K., & Rangappa, K. S. (2018). Effective and Transition-Metal-Free Construction of Disubstituted, Trisubstituted 1,2,3-NH-Triazoles and Triazolo Pyridazine via Intermolecular

1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction. *ChemistrySelect*, 3(2), 703–708.
<https://doi.org/10.1002/slct.201702547>

Szabó, R. K., Megyeri, C. S., Illés, E., Gajda-Schrantz, K., Mazellier, P., & Dombi, A. (2011). Phototransformation of ibuprofen and ketoprofen in aqueous solutions. *Chemosphere*, 84(11), 1658–1663.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.05.012>

Tokura, Y. (2000). Immune responses to photohaptoxins: implications for the mechanisms of photosensitivity to exogenous agents. In *Journal of Dermatological Science* (Vol. 23, Issue 1).
www.elsevier.com/locate/jdermsci

Tornøe, C. W., Christensen, C., & Meldal, M. (2002). Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-Triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *Journal of Organic Chemistry*, 67(9), 3057–3064. <https://doi.org/10.1021/jo011148j>

Wang, F., Fu, H., Jiang, Y., & Zhao, Y. (2008). Quick and highly efficient copper-catalyzed cycloaddition of aliphatic and aryl azides with terminal alkynes “on water.” *Green Chemistry*, 10(4), 452–45. <https://doi.org/10.1039/b718051a>

Wang, S., Jia, K., Cheng, J., Chen, Y., & Yuan, Y. (2017). Dual roles of substituted thiourea as reductant and ligand in CuAAC reaction. *Tetrahedron Letters*, 58(38), 3717–3721. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.08.029>

3. APÉNDICE

3.1. Tabla de abreviaturas.

3.1.1. Capítulo I

Abreviatura	Inglés	Español
ATR	Reflectancia Total Atenuada	Attenuated Total Reflectance
CuAAC	Alkyne-Azide Cycloaddition catalyzed by Cu(I)	Cicloadición alquino-azida catalizada por Cu(I)
DIPEA	Diisopropylethylamine	Diisopropiletilamina
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle's Medium	Medio de Eagle Modificado por Dulbecco
DMF	Dimethylformamide	Dimetilformamida
DMSO	Dimethylsulfoxide	Dimetilsulfoxido
EDG	Electron Donor Groups	Grupos donadores de electrones
EGFR	Epidermal Growth Factor	Factor de Crecimiento Epidermico
EI	Electronic Impact	Impacto Electronico
EWG	Electron Atractor Group	Grupos Atractores de Electrones
FBS	Fetal Bovine Serum	Suero Bovino Fetal
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital	Orbital Molecular Ocupado de Mayor Energía
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry	Espectrometria de Masas de Alta Resolución
IR	Infrared	Infrarrojo
LUMO	Low Unoccupied Molecular Orbital	Orbital Molecular Desocupado de más Baja Energía
mp	Melting Point	Punto de fusión
MW	Microwave	Microondas
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	Resonancia Magnetica Nuclear
rt	Room Temperature	Temperatura ambiente
RTK	Tyrosine Kinase Receptor	Receptor Tirosina Kinasa
S _N Ar	Aromatic Nucleophilic Substitution	Sustitución Nucleofílica Aromática
TLC	Thin-Layer Chromatography	Cromatografía en capa fina
US	Ultrasound	Ultrasonido
UV-Vis	Ultraviolet- Visible	Ultravioleta-Visible

3.1.2. Capítulo II.

Abreviatura	Inglés	Español
ATR	Attenuated Total Reflectance	Reflectancia Total Atenuada
BA	Benzoic Acid	Ácido Benzoico
BBA	3-Benzoylbenzoic Acid	Ácido 3-Benzoylbenzoico
BBAL	3-Benzylbenzaldehyde	3-Benzilbenzaldehido
BT	1,2,4-Benzenetriol	1,2,4-Benzenotriol
CB	Conduction Band	Banda de Conducción
CT	Catechol	Catecol
HBP	3-Hydroxy-Benzophenone	3-Hidroxi-Benzofenona
HPA	2-Hydroxypropanoic Acid	Ácido 2-Hidroxipropanoico
HPLC	High-Resolution Liquid Chromatography	Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución
	High-Resolution Liquid	Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución
HPLC/MS	Chromatography coupled with Mass Spectrometry	Resolución acoplado a espectrometría de masas
HQ	1,4-hydroquinone	1,4-Hydroquinone
IR	Infrared	Infrarrojo
KET	Ketoprofen	Ketoprofeno
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	Resonancia Magnética Nuclear
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatories Drugs	Medicamentos Antiinflamatorios no Esteroides
OA	Oxalic Acid	Ácido Oxálico
PH	Phenol	Fenol
TMS	Tetramethylsilane	Tetrametilsilano
TOC	Total Organic Carbon	Carbono Orgánico Total
UV-Vis	Ultraviolet- Visible	Ultravioleta-Visible
VB	Valencia Band	Banda de Valencia
VUV	Vacuum Ultraviolet	Ultravioleta de Vacío

CURRICULUM VITAE

Francisca Johana Aguilar Costilla

Dirección: Calle Madrigal 715, Int. 5-14, San Luis Potosí, S.L.P.

Celular: 4444188017

Correo electrónico: johana.aguilar@uaslp.mx

FORMACIÓN ACADÉMICA

Doctorado en Ciencias Químicas	Universidad Autónoma de San Luis Potosí	Créditos finalizados
Diplomado: Historia de la Química Mexicana	Universidad Autónoma de México	Abril 2022-Diciembre 2022
Maestría en Ciencias Químicas	Universidad Autónoma de San Luis Potosí	Agosto 2019-Julio 2021
Licenciatura en Química	Universidad Autónoma de San Luis Potosí	Agosto 2014-Diciembre 2018

FORMACIÓN COMPLEMENTARIA

1. **Curso “Gamificación con IA, 2^a Edición”.** Universidad Autónoma de San Luis Potosí. *18 de Julio-26 de agosto de 2025.*
2. **Curso-taller: Uso de la Inteligencia Artificial para generar material didáctico y de investigación.** Facultad de Ciencias Químicas, UASLP. *8 y 9 de julio del 2024*
3. **Curso: Protocolos de Seguridad e higiene en la Facultad de Ciencias Químicas.** Facultad de ciencias Químicas, UASLP. *Enero 2024.*
4. **Curso: Diseño y desarrollo de multimedia educativo.** Facultad de Ciencias Químicas, UASLP. *2 - 5 de octubre de 2021.*
5. **Curso: Estrategias Innovadoras para la práctica docente en Química.** Instituto Politécnico Nacional. *2018.*



EXPERIENCIA PROFESIONAL

DOCENCIA: FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ.

- **Análisis de Suelos y Aguas (Laboratorio):** Agosto 2021-Presente.
- **Espectroscopía (Resonancia Magnética Nuclear):** Asistente de profesor. Agosto 2021-Junio 2025.
- **Análisis de Suelos y Aguas (Teoría):** Agosto 2024-Julio 2025:
- **Química Orgánica II:** Febrero 2023-Agosto 2023.
- **Química General II:** Febrero 2023-Agosto 2023.

INSTRUCTORA DEL CURSO DE RENONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

- *18-20 de octubre 2023:* Congreso Nacional Ciencias Químico Biológicas. Universidad Autónoma de Zacatecas.
- *15-19 de agosto 2022:* Facultad de Ciencias Químicas, UASLP.



PUBLICACIÓN DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

1. Leyva, E., Aguilar, J., Loredo-Carrillo, S.E., & Acosta-Rodríguez, I. (2025). Fast and Efficient Synthesis of Fluoro Phenyl 1,2,3-Triazoles via Click Chemistry with Ultrasound Irradiation and Their Biological Efficacy Against *Candida albicans*. *Organics*, 6(42), 1-14. <https://doi.org/10.3390/org6030042>.
2. Aguilar, J.; Moctezuma, E.; Rodríguez- Varela, M.; Martínez- Richa, A.; Vega- Rodríguez, S., Leyva, E. (2025). Photocatalytic Degradation of Non-Steroidal Anti- Inflammatory Drugs With ketoprofen as Model Compound. Intermediates and Total Reaction Mechanism. *Journal of Photochemistry & Photobiology*, A: Chemistry. 458, 115974. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2024.115974>
3. Aguilar, J., Leyva, E., Loredo-Carrillo, S. E., Cárdenas-Chaparro, A., Martínez Richa, A., Hernández-López, H., Araujo-Huitrado, J. G., Granados- López, A. J., López-Hernández, Y., & López, J. A. (2024). Synthesis of Novel

- Fluoro Phenyl Triazoles Via Click Chemistry with or without Microwave Irradiation and their Evaluation as Anti-proliferative Agents in SiHa Cells. *Current Organic Synthesis*, 21(4), 559–570. <https://doi.org/10.2174/1570179420666230420084000>.
4. González- Pereyra, D.; Acosta, I . ; Zermeño, B.; Aguilar, J.; Leyva, E.; Moctezuma, E. (2024). Photocatalytic Degradation of Naproxen: Intermediates and Total Reaction Mechanism. *Molecules*. 29 , 2583. <https://doi.org/10.3390/molecules29112583>
 5. Loredo-Carrillo, S. E., Leyva, E., Aguilar, J., & Vega-Rodríguez, S. (2023). Azidas Aromáticas. Propiedades Fisicoquímicas, Reactividad Y Aplicaciones En Síntesis Orgánica, Bioquímica Y Medicina. *Revista de Educación*, 401(7), 2023–2401. **ISSN: 0034-8082**
 6. Leyva, E.; Loredo- Carrillo, S. E.; Aguilar, J. (2023). Various Techniques for the Synthesis of 2 - Nitrophenylamino- 1, 4 - naphthoquinone Derivatives. *Reactions*, 4, 432 – 447.
<https://doi.org/10.3390/reactions4030026>
 7. Leyva, E.; Aguilar, J.; González- Balderas, R. M.; Vega- Rodríguez, S.; Loredo- Carrillo, S. E. (2020). Synthesis of nitrophenyl and fluorophenyl azides and diazides by SNAr under phase- transfer or microwave i rradiation: Fast and mild methodologies to prepare photoaffinity labeling, crosslinking, and click chemistry reagents. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 34(5), 1 – 12. <https://doi.org/10.1002/poc.4171>
 8. Leyva, E.; Platz, M. S.; Loredo- Carrillo, S. E.; Aguilar, J. (2020). Fluoro Aryl Azides: Synthesis, Reactions and Applications. *Current Organic Chemistry*, 24(11), 1161-1180.
<https://doi.org/10.2174/1385272824999200608132505>

PUBLICACIÓN DE ARTÍCULOS DE DIVULGACIÓN

1. Aguilar, J.; Leyva, E.; Loredo, S. E. (2023). Importancia de los productos naturales provenientes de las plantas a través de la historia. Boletín de la Sociedad Química de México. Vol. 13 (3). **ISSN 1870 – 1809**

PUBLICACIONES EN MEMORIAS DE CONGRESOS

1. Carrillo, C.R; Leyva, E.; Loredo, S.E. Aguilar, F.J. Efecto de la estereoquímica en las propiedades organolépticas de los terpenos. MEMORIAS DE LOS CONGRESOS DE LA SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO. Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2023. "Química: De México para el mundo". 2023, 762-766. **ISSN 2448-914X**
2. Aguilar, F.J; Leyva, E.; Moctezuma, E. Loredo, S.E. Degradación fotoquímica y fotocatalítica del Ketoprofeno. MEMORIAS DE LOS CONGRESOS DE LA SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO. Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2023. "Química: De México para el mundo". 2023, 762-766. **ISSN 2448-914X**
3. Aguilar, J.; Leyva, E.; Loredo, S.E. Síntesis de nuevos 1,2,3-triazoles fluorados por química de clic. COLECCIÓN DE LAS MEORIAS DE LOS CONGRESOS DE LA SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO. Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2022: "Una Química: Muchas Voces". 2022, 77-81. **ISSN 2448-914X**
4. Aguilar, F. J.; Escobedo, E.; Leyva, E.; Loredo, S.E.; Hernández, R.I. Cuantificación de flavonoides totales en Pyrostegia Venusta. Colección de Actas de los Congresos de la Sociedad Química de México, 54° Congreso Mexicano de Química y 38° Congreso Nacional de Educación Química Trabajos estudiantiles y profesionales de Química de Productos Naturales (QPNT). 2019, 6-10. **ISSN 2448-914X**
5. Trujillo, L.K., Leyva, E., Aguilar, F.J. y Loredo, S.E. Presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares en derivados de anilino-5-hidroxi-1,4-naftoquinona. Rev. Latinoamericano. Quím. 2019, 47, 102. **ISSN 0370-5943**
6. Avellaneda, E., Leyva, E., Aguilar, F.J. y Loredo, S.E. Cuantificación de isoflavonas en P. venusta para validar su uso en el tratamiento de la menopausia y algunos tipos de cáncer. Rev. Lat. Quím. 2019, 47, 123. **ISSN 0370-5943.**
7. Aguilar, F. J., Leyva, E. y Loredo, S. E. Síntesis de azidas aromáticas por SNAr utilizando un catalizador de transferencia de fase. Colección de actas de los congresos de la SQM. 2018, 847-850. **ISSN 2448-914X**

PRESENTACIÓN EN CONGRESOS Y PONENCIAS

1. **Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica (AMQO 2024):** Ponente con el tema “Síntesis de nuevos fluorofenil triazoles por química click a temperatura ambiente, por microondas y ultrasonido; y su evaluación biológica como agentes antiproliferativos en células Si Ha”. Universidad Autónoma de Nayarit. *Agosto 2024.*
2. **Reunión (AMQO 2023):** Presentación del cartel “Síntesis de triazoles fluorados por química click”. Facultad de Química, Universidad Autónoma de Nuevo León. *12 de octubre del 2023 .*
3. **Congreso Internacional de la Sociedad Química de México (SQM 2023) :** Formando parte del comité organizador del congreso y como moderadora. Facultad de Ciencias Químicas, UASLP.
4. **Congreso Internacional (SQM 2023) :** Presentación oral “Degradación fotoquímica y fotocatalítica del Ketoprofeno. Centro Cultural Bicentenario, UASLP.
5. **Feria Potosina de Ciencias e Ingenierías 2023:** Científico calificado en la categoría de Educación Superior, área Ciencias Básicas. *25 de Abril del 2023*
6. **Primer Congreso Académico del Día del Químico:** Ponente “Aplicaciones de la química orgánica: síntesis de compuestos y degradación fotocatalítica”. Facultad de Ciencias Químicas, UASLP. *Diciembre 2022.*
7. **Congreso Internacional de la Sociedad Química de México (SQM 2022) :** Ponencia “Síntesis y reacciones de azidas aromáticas f luoradas y/ o nitradas”. Universidad Autónoma de Yucatán. *Agosto 2022*
8. **Congreso Internacional (SQM 2022):** Ponencia “Síntesis de 1 , 2 , 3 - triazoles fluorados por química click”, Universidad Autónoma de Yucatán. *Agosto 2022.*
9. **15 ° Encuentro Internacional de Investigación en Productos Naturales:** Póster “Cuantificación de isoflavonas en P. venusta para validar su uso en el tratamiento de la menopausia y algunos tipos de cáncer”. UASLP. *Mayo 2019.*



DIVULGACIÓN CIENTIFICA

1. **Semana de la Niña y la Mujer en la Ciencia:** Participación como ponente “Las científicas del ahora fueron las soñadoras del ayer ¿Tú que quieres ser?. COBACH. Plantel 17, San Luis I. *Febrero 2025*
2. **Panelista en el “ Día de la niña y la mujer en la Ciencia”.** COBACH Plantel 10, Moctezuma, S.L.P. *Febrero 2025*
3. **Jornada de Puertas Abiertas- Edición 2024:** Promoción de carreras. Facultad de Ciencias Químicas, UASLP. *18 y 17 de Abril 2024.*
4. **Colaboradora en el programa de radio “La vida es química”.** Radio Universidad UASLP. *Agosto 2021 - Diciembre 2024.*
5. **Ponente en la Semana de la Niña y la mujer en la Ciencia “ El mundo de la investigación: Experiencias, retos y oportunidades”.** *Febrero 2024.*
6. **Presentación de experimentos en el Jardín de Niños y Niñas Cuitláhuac.** Venado, S. L. P. *Enero 2024*
7. **Participación en la mesa de diálogo “La ciencia para todas”.** Durante el Día Internacional de la Niña y la mujer en la Ciencia. Reconocimiento otorgado por la Instancia de la mujer. S. L. P. *Febrero 2023.*
8. **Impartición de la charla ¿Salvando dinero? ¡Seguridad química!:** Dentro de las actividades de la Jornada Radiofónica “Ciencia luego existo”.
9. **Conversatorio “Experiencias de mujeres promotoras de las ciencias químicas”.** Participación como organizadora y moderadora. *Diciembre 2022*
10. **Ponente en la conferencia ¿Cómo ingresar al mundo de la investigación?:** En la 4ta Semana Estatal de Ciencia y Tecnología, UASLP. *Noviembre 2022.*
11. **Ponente en la charla “Todo es Química”:** Conferencia de radio “Ciencia luego existo”, dirigida a estudiantes de primaria, secundaria y bachillerato. *Octubre 2021.*



PREMIOS Y RECONOCIMIENTOS

- **Presea a la mujer universitaria “Martha Miranda Castro”, en la categoría Estudiante:** Por la dedicación y compromiso a favor de las mujeres universitarias, en la búsqueda de la igualdad sustantiva y el desarrollo de mejores oportunidades. Otorgado por la UASLP a través de la Defensoría de los Derechos Universitarios. *27 de marzo del 2025.*
- **Distinción como cátedra juvenil (AMQO 2024):** otorgada por la Academia Mexicana de Química Orgánica (AMQO). *Agosto 2024.*
- **Reconocimiento Mujer Ejemplo de Vida:** Otorgado por el SMDIF y la Instancia de la mujer, Moctezuma S, L. P, Por motivar a otras mujeres.
- **Premio Nacional a la mejor tesis de maestría “Rafael I Illescas Frisbie” edición 2022:** Otorgado por la Sociedad Química de México. *Agosto 2022*
- **Distinción como alumna destacada (Mención honorífica):** Obtención del mejor promedio de la generación 2014 de la Licenciatura en Química. *Diciembre 2018.*
- **Segundo lugar en el XXVIII Concurso de Desarrollo de Proyectos de Licenciatura en Química:** Proyecto titulado “ Degradación Fotocatalítica” del Ketoprofeno Reconocimiento otorgado por la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP. San Luis Potosí, S. L. P. *Diciembre 2018*