



Universidad Autónoma de
San Luis Potosí



Facultad de Ciencias Químicas

Posgrado en Ciencias Químicas

“Síntesis de híbridos de Naftoquinona-triazol”

Tesis para obtener el grado de:
Maestría en Ciencias Químicas

Presenta:
Sánchez García Idalia Isabel

Director de Tesis:
D.C. Denisse Atenea de Loera Carrera

Codirector de Tesis:
D.Q. Carlos Jesús Cortés García



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 Derechos 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 de híbridos de Naftoquinona-triazol © 2025 por Sánchez García Idalia Isabel
se distribuye bajo una licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 International

El proyecto de investigación se realizó en el Laboratorio de Fotoquímica y Síntesis ubicado en las instalaciones de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, en el periodo de enero 2023 a diciembre 2024, bajo la dirección de la D.C. Denisse Atenea de Loera Carrera y de D.Q. Carlos Jesús Cortés García del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo y fue apoyado por la Beca Nacional (Tradicional) 2023-1 de CONAHCYT.

El programa de Maestría en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Sistema Nacional de Posgrados de Calidad (SNP) del CONAHCYT, registro 000519. Número de la beca otorgada por CONAHCYT: 1269519.

Los datos del trabajo de investigación titulado “Síntesis de Híbridos de Naftoquinona-triazol” se encuentran bajo el resguardo de la Facultad de Ciencias Químicas y pertenecen a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

Facultad de Ciencias Químicas

Centro de Investigación y Estudios de Posgrado

Posgrado en Ciencias Químicas

Programa de Maestría

Formato M15

Solicitud de Registro de Tesis Maestría

San Luis Potosí SLP a diciembre / 15 /2025

Comité Académico

En atención a: Dr. Fidel Martínez Gutiérrez

Coordinador del Posgrado en Ciencias Químicas

Facultad de Ciencias Químicas UASLP

Por este conducto solicito a Usted se lleve a cabo el registro de tema de tesis de Maestría, el cual quedo definido de la siguiente manera: “Síntesis de Híbridos de Naftoquinona-triazol” que desarrollará el/la estudiante: Idalia Isabel Sánchez García bajo la dirección y/o Codirección de: D.C. Denisse Atenea de Loera Carrera y D.Q. Carlos Jesús Cortés García.

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

(X) No Aplica

Sin otro particular, quedo de Usted.

A T E N T A M E N T E

Idalia Isabel Sánchez García

D.C. Denisse Atenea de Loera Carrera
Directora de Tesis



Universidad Autónoma de
San Luis Potosí



Facultad de Ciencias Químicas
Posgrado en Ciencias Químicas

“Síntesis de híbridos de Naftoquinona-triazol”

Tesis para obtener el grado de:
Maestría en Ciencias Químicas

Presenta:

Sánchez García Idalia Isabel

SINODALES:

Presidente: Dra. Elisa Leyva Ramos

Secretario: Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera

Vocal: Dr. Carlos Jesús Cortés García

Vocal: Dr. Rodolfo González Chávez

INTEGRANTES DEL COMITÉ TUTORIAL ACADÉMICO

- D.C. Denisse Atenea de Loera Carrera: Directora de tesis. Adscrita al Posgrado en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí S.L.P.
- D.Q. Carlos Jesús Cortés García: Codirector de tesis. Adscrito al Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.
- Dra. Elisa Leyva Ramos. Tutor de tesis. Adscrito al Posgrado en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.
- Dr. Rodolfo González Chávez. Tutor de tesis. Adscrito al Posgrado en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Químicas
Programa de Maestría

Formato M5

Carta Cesión de Derechos

San Luis Potosí SLP a diciembre/ 15 /2025

En la ciudad de San Luis Potosí, S.L.P. el día 15 del mes de diciembre del año 2025
El que suscribe Idalia Isabel Sánchez García Alumno(a) del programa de posgrado en Ciencias Químicas adscrito a Facultad de Ciencias Químicas manifiesta que es autor(a) intelectual del presente trabajo terminal, realizado bajo la dirección de: D.C. Denisse Atenea de Loera Carrera y D.Q. Carlos Jesús Cortés García y cede los derechos del trabajo titulado “Síntesis de híbridos de naftoquinona-triazol” 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 atenea.deloera@uaslp.mx, jesus.cortes@umich.mx, q.isabel-sg@hotmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Idalia Isabel Sánchez García



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Químicas
Programa de Maestría

Formato M28

Carta de Análisis de Similitud

San Luis Potosí SLP a diciembre / 15 /2025

L.B. Nayeli Ortiz
Biblioteca de Posgrado FCQ

Asunto: Reporte de porcentaje de similitud de tesis de grado

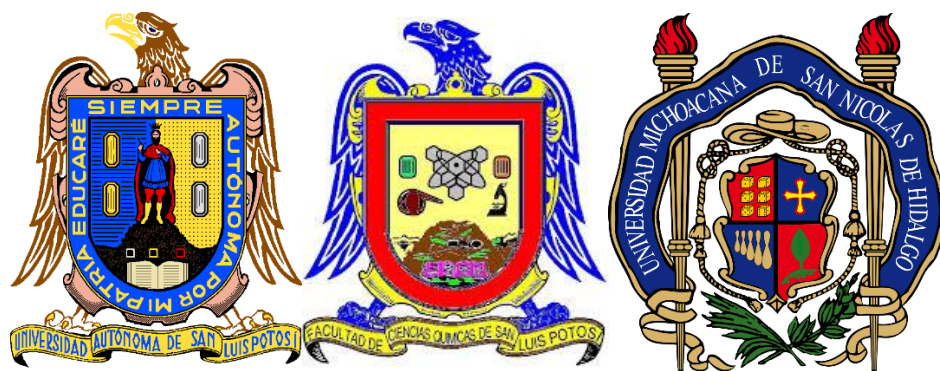
Por este medio me permito informarle el porcentaje de similitud obtenido mediante Ithenticate para la tesis titulada “Síntesis de híbridos de naftoquinona-triazol” presentada por el autor Idalia Isabel Sánchez García. La tesis es requisito para obtener el grado de Maestría en el Posgrado en Ciencias Químicas. El análisis reveló un porcentaje de similitud de **25 %** 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



El presente trabajo fue desarrollado en el laboratorio de Fotoquímica y Síntesis de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, y el laboratorio de Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección de la D.C. Denisse Atenea De Loera Carrera y la codirección del D.Q. Carlos Jesús Cortés García.

Con apoyo de los laboratorios de Química General y Fitoquímica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Laboratorio de RMN del Departamento de Química CBI de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. Coordinación del Posgrado en Ciencias Químicas de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Proyecto “Síntesis de híbridos de Naftoquinona-triazol”.

DEDICATORIA

A mi madre, Paz, y a mis hermanos, Jesús y Jennifer, por inculcarme la perseverancia y enseñarme que, sin importar las circunstancias, siempre existe una manera de salir adelante. A mis hijas, Saori y Nazly, quienes representan mi mayor fortaleza e inspiración para superar los desafíos y convertirme en un ejemplo digno de seguir. A mi esposo, por aportar fe, apoyo y motivación constante a mi camino y finalmente, a mi padre, Plácido, cuya ausencia y comentarios fueron el impulso que me motivó a no desistir ante las adversidades (económicas, personales o sociales) y a reafirmar que ser mujer nunca será un impedimento para alcanzar los objetivos propuestos.

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT), por el apoyo brindado durante el desarrollo de esta investigación, el cual fue fundamental para la culminación de este trabajo.

A mi familia el pilar más grande en este camino

A mi madre, Paz, y a mis hermanos, Jesús y Jennifer, por los sacrificios realizados, por su constante apoyo, que me permitieron alcanzar este logro académico. A mi esposo, Missael, por su amor incondicional, paciencia y aliento en los momentos más difíciles; por enseñarme que la fe y la razón pueden coexistir y ser fuente de fortaleza.

A mis hijas, Saori y Nazly, por su comprensión, ternura y compañía; por ser mis pequeñas compañeras de estudio y mi mayor motivación para seguir adelante.

A mis directores de tesis

Dra. Denisse Atenea, por haberme recibido en su grupo de investigación, el cual se convirtió en una segunda casa, y por su guía, conocimiento, apoyo y comprensión.

Dr. Carlos Cortés, por su dirección, compromiso y paciencia, así como por compartir su experiencia y dedicación a lo largo de este proyecto.

A los miembros de mi comité tutorial

Dra. Elisa Leyva Ramos y el Dr. Rodolfo González Chávez, por sus valiosas observaciones, consejos y apoyo constante durante el desarrollo de esta investigación.

A mis amigos y compañeros

Ana e Isra, por su amistad y apoyo incondicional a lo largo de estos años. A Fernanda, Víctor, Perla, Gilmer y Marisol, quienes comenzaron como compañeros de laboratorio y se convirtieron en amigos invaluable; gracias por hacer de cada

jornada experimental una experiencia más amena, por los momentos de risa y por recordarme que incluso los experimentos fallidos forman parte del aprendizaje.

Ame y Mitzi quienes compartieron su experiencia, conocimiento y amistad durante la estancia en la UMSH.

A la Dra. Gabriela Navarro, por tantas charlas y tantos consejos que me ayudaron a no dejar caer todo el trabajo construido con tanto esfuerzo.

A Dios, por regalarme el don de la vida, por darme la fortaleza necesaria en los momentos más oscuros y por ser mi guía constante. Gracias por ponerme siempre en el lugar indicado, rodeado de las personas correctas, que me han apoyado y motivado a seguir adelante. Sin su presencia en mi vida, no habría sido posible llegar hasta aquí. A Él le debo mi perseverancia, mi esperanza y mi fe inquebrantable en que todo tiene un propósito.

A todos y cada uno de ellos

Gracias.

TRAYECTORIA ACADÉMICA

Divulgación científica

- La Universidad Autónoma de San Luis Potosí a través de la secretaría de Investigación y Posgrado, por su participación como ponente en la **Feria de Ciencias UASLP 2024** en San Luis Potosí, S.L.P.
- La Universidad Autónoma de San Luis Potosí a través de la Facultad de Ciencias Químicas y la Sociedad Química de México, por su participación como ponente de experimentos interactivos durante el **2° Festival de Química FCQ-UASLP**, celebrado del 25 al 27 de septiembre 2024.
- El Consejo Mexicano de Estudios de Posgrado, A.C. y la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, por su asistencia al curso “Renovarme para reinventarme”, en el marco del **Programa Interinstitucional de Apoyo al Desarrollo Integral de Estudiantes de Posgrado 2023.2**, celebrado el 10 de noviembre 2023.
- La Universidad Autónoma de Coahuila a través de la Facultad de Ciencias Químicas y el Cuerpo Académico de Química Orgánica, por su asistencia modalidad virtual **7ma Cátedra Universitaria de Química Orgánica LETICIA BARAJAS 2023** “La Humanidad como principio, la Ciencia como Instrumento”, celebrado el 21 de septiembre 2023, Saltillo, Coahuila.
- La Universidad Autónoma de San Luis Potosí a través de la Facultad de Ciencias Químicas, por su apoyo para la realización del “**Festival de la Química de la SQM**”, celebrado de 11 al 15 de septiembre 2023, San Luis Potosí, S.L.P.
- El Colegio Nacional de Ingenieros Químicos y de Químicos A.C., la Unión Química, el Instituto Mexicano de Ingenieros Químicos A.C., el Instituto Mexicano del Petróleo y la Sociedad Química de México, por su participación virtual en el **Foro Internacional “Autosuficiencia y**

Transición Energética en México, Colombia y Chile”, Celebrado el 24 de agosto 2023, Ciudad de México.

- La Universidad Autónoma de San Luis Potosí a través de la Facultad de Ciencias Químicas, por su participación en las **actividades de apropiación del conocimiento que realiza el Grupo de Investigación: Interdisciplinary Research on Advanced and Applied Chemistry, con la infografía “¡Siempre fuiste tú!”**, San Luis Potosí, S.L.P.
- La Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo y la Asociación Mexicana de Investigación en Productos Naturales, por su asistencia virtual al curso “Análisis retrosintético y aproximaciones sintéticas en la síntesis total, semisíntesis y análogos de productos naturales”, **en el marco de las actividades de la 18ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales**, celebrado del 24 al 27 de mayo 2023, Morelia Michoacán.
- La Mezcalera Júrame, por su participación en las **actividades de apropiación del conocimiento que realiza el Grupo de Investigación: Interdisciplinary Research on Advanced and Applied Chemistry, “Diverticiencia: IRAACH en tu escuela. Aprende Ciencia, Haciendo Ciencia”**, celebrado el 20 de abril 2023, Estación Ipiña, Ahualulco, S.L.P.

Congresos

- La Sociedad Química de México A.C., por su participación como staff y asistente en el **Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2023**, “La Química de México para el Mundo”, celebrado del 2 al 6 de octubre 2023, San Luis Potosí, S.L.P.
- La Sociedad Química de México A.C., por su participación como staff y asistente en el **4° Congreso Internacional de Educación Química modalidad híbrida**, “La impostergable tarea de comunicar efectivamente la química”, Celebrada del 26 al 30 de septiembre 2023, San Luis Potosí, S.L.P.

RESUMEN

Un reto actual de los químicos orgánicos es el diseñar estrategias de síntesis novedosas para obtener nuevos compuestos de relevancia biológica que puedan ser candidatos a fármacos, y que pueda contrarrestar el fenómeno de la farmacorresistencia, el cual es uno de los grandes problemas de salud a nivel mundial. Por lo que en el presente proyecto se describe una estrategia de síntesis para la obtención de una nueva serie de moléculas híbridas del tipo amido-naftoquinona triazol **72** en tres etapas de reacción. La primera etapa consiste en la síntesis del ácido-naftoquinona **16** mediante la reacción de adición-oxidación entre la naftoquinona y grupo amino. La segunda etapa consiste en un acoplamiento peptídico del ácido-naftoquinona **16** con la propargilamina **68** para introducir el grupo alquino en la estructura generando el compuesto **69**. La tercera etapa consiste en una reacción CuAAC entre la naftoquinona-alquino **69** y azida aromática **71** para obtener las moléculas objetivo amido-naftoquinona triazol **72**. La presencia en su estructura de heterociclos con actividad biológica reportada puede atribuirle dichas propiedades a las moléculas sintetizadas, como puede ser actividad antibacteriana y anticancerígena.

Palabras clave: híbridos, síntesis, naftoquinona, triazol, CuAAC

ABSTRAC

A current challenge for organics chemists is the design of novel synthesis strategies to obtain new compounds of biological relevance that can be drug candidates and can counteract the phenomenon of drug resistance, which is one of the major health problems worldwide. Therefore, in the present project, a synthesis strategy is described to obtain a new series of hybrid molecules of the amido-naphthoquinone triazole **72** type in three reaction steps. The first stage consists of the synthesis of naphthoquinone acid **16** through the addition-oxidation reaction between naphthoquinone and the amino group. The second stage consists of a peptide coupling of the acid-naphthoquinone **16** with the propargylamine **68** to introduce the alkyne group into the structure-generating compound **69**. The third stage consists of a CuAAC reaction between the naphthoquinone-alkyne **69** and aromatic azide **71** to obtain the target molecules amido-naphthoquinone triazole **72**. The presence in its structure of heterocycles with reported biological activity can attribute these properties to the synthesized molecules, such as antibacterial and anticancer activity.

Keywords: hybrids, synthesis, naphthoquinone, triazole, CuAAC.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	II
LISTA DE ABREVIATURAS.....	I
LISTA DE COMPUESTOS SINTETIZADOS	III
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	4
2.1 ANTECEDENTES BIOLÓGICOS Y FARMACOLÓGICOS DE LAS NAFTOQUINONAS.....	4
2.2 ANTECEDENTES BIOLÓGICOS Y FARMACOLÓGICOS DE LOS 1,2,3- TRIAZOLES 1,4-DISUSTITUIDOS	8
2.3 ANTECEDENTES SINTÉTICOS DE LA 1,4-NAFTOQUINONA.....	13
3. JUSTIFICACIÓN.....	16
4. HIPÓTESIS.....	17
5. OBJETIVOS.....	18
5.1 OBJETIVO GENERAL	18
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
6. ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS.....	19
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	¡Error! Marcador no definido.
7.1 REACTIVOS, INSTRUMENTOS Y DISOLVENTES.....	¡Error! Marcador no definido.
7.2 SÍNTESIS DEL ÁCIDO 4-((1,4-DIOXO-1,4-DIHIDRONAFTALEN-2- IL)AMINO)BENZOICO 17b.	¡Error! Marcador no definido.
7.3 SÍNTESIS DE 4-((1,4-DIOXO-1,4-DIHIDRONAFTALEN-2-IL)AMINO)-N- (PROP-2-IN-1-IL)BENZAMIDA 52b.....	¡Error! Marcador no definido.
7.4 SÍNTESIS DE LA AMIDO-NAFTOQUINONA-TRIAZOL 3a-e (PG1).....	¡Error! Marcador no definido.
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	¡Error! Marcador no definido.
9. CONCLUSIONES	¡Error! Marcador no definido.
10. BIBLIOGRAFÍA.....	21
ANEXOS	¡Error! Marcador no definido.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Estructuras privilegiadas	1
Figura 2.- Concepto de hibridación molecular	2
Figura 3.- 1,4-Naftoquinonas presentes en los productos naturales	4
Figura 4.- Ejemplos de actividades biológicas de derivados de 1,4-naftoquinona.....	6
Figura 5.- Naftoquinonas-aminoácido reportadas por el grupo de Denisse de Loera.	6
Figura 6.- Fármacos aprobados por la FDA que contienen el núcleo base de la naftoquinona.....	7
Figura 7.- 1,2,3-T-1,4-DS como isómeros de enlace amida	8
Figura 8.- ejemplos de actividad biológica de derivados de 1,2,3-T-1,4-DS.....	9
Figura 9.- Algunos ejemplos de híbridos naftoquinona-1,2,3-triazol	11
Figura 10.- Fármacos que contienen el núcleo de los 1,2,3-triazoles.....	12
Figura 11.- Espectro de infrarrojo del ácido 4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)benzoico 17b	¡Error! Marcador no definido.
Figura 12.- Espectro de RMN ¹ H del 4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida 52b	¡Error! Marcador no definido.
Figura 13.- Espectro de RMN ¹³ C del 4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida 52b	¡Error! Marcador no definido.
Figura 14.- Espectro de infrarrojo del 4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida 52b	¡Error! Marcador no definido.
Figura 15.- Espectro de infrarrojo de la N-((1-(3,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)benzamida 3d ..	¡Error! Marcador no definido.
Figura 16.- Espectro de RMN ¹ H de la N-((1-(3,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)benzamida 3d ..	¡Error! Marcador no definido.
Figura 17.- Espectro de RMN ¹³ C de la N-((1-(3,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)benzamida 3d ..	¡Error! Marcador no definido.

Figura 18.- Espectro de infrarrojo del ácido 4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)benzoico **17b** ¡Error! Marcador no definido.

Figura 19.- Espectro de infrarrojo de la 4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida **52b** ¡Error! Marcador no definido.

Figura 25.- Espectro de RMN ¹H de la 4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida **52b** ¡Error! Marcador no definido.

Figura 26.- Espectro de RMN ¹³C de la 4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida **52b** ¡Error! Marcador no definido.

Figura 27.- Espectro de Infrarrojo de la 4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)-N-((1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzamida **3a** ¡Error! Marcador no definido.

Figura 28.- Espectro de RMN ¹H de la 4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)-N-((1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzamida **3a** ¡Error! Marcador no definido.

Figura 29.- Espectro de Infrarrojo de la N-((1-(2-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)benzamida **3b**.. ¡Error! Marcador no definido.

Figura 30.- Espectro de RMN ¹H de la N-((1-(2-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)benzamida **3b** ¡Error! Marcador no definido.

Figura 31.- Espectro de infrarrojo de la N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)benzamida **3c**..... ¡Error! Marcador no definido.

Figura 32.- Espectro de infrarrojo de la N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)benzamida **3c**..... ¡Error! Marcador no definido.

Figura 33.- Espectro de Infrarrojo de la N-((1-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)benzamida **72d** ¡Error! Marcador no definido.

Figura 34.- Espectro de RMN ^1H de la *N*-((1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)benzamida **72d** ¡Error! Marcador no definido.

Figura 35.- Espectro de RMN ^{13}C de la *N*-((1-(3,4-diclorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)benzamida **72d** ¡Error! Marcador no definido.

Figura 36.- Espectro de Infrarrojo de la *N*-((1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftale-2-il)amino)benzamida **72e** .. ¡Error! Marcador no definido.

Figura 37.- Espectro de RMN ^1H de la *N*-((1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftale-2-il)amino)benzamida **72e** .. ¡Error! Marcador no definido.

Figura 38.- Espectro de RMN ^{13}C de la *N*-((1-(2,4-diclorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftale-2-il)amino)benzamida **72e** .. ¡Error! Marcador no definido.

INDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.- Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos descrita por Huisgen (Rolf Huisgen, 1960).....	3
Esquema 2.- Reacción CuAAC.	3
Esquema 3.- (A) Síntesis de derivados de 1,4- NQ desarrollada de Llopis: (B) Mecanismos de reacción propuesto para 1-naftol por Baeza y Llopis (Llopis & Baeza, 2020)	14
Esquema 4.- (A) Síntesis reportada por Fieser mediante la reacción de Diels-Alder: (B) Mecanismo de reacción propuesto por Fieser (Fieser, 1948).....	15
Esquema 5.- (A) Esquema general de síntesis para la obtención de las moléculas objetivo amido-naftoquinona-triazol 3	20
Esquema 6.- (A) Esquema general de síntesis para la obtención de las moléculas objetivo amido-naftoquinona-triazol 3a-e	¡Error! Marcador no definido.
Esquema 7.- Reacción general para la síntesis del ácido 4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)benzoico 17b	¡Error! Marcador no definido.
Esquema 8.- Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis del ácido 4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)benzoico 17b (Lisboa et al., 2011)	¡Error! Marcador no definido.
Esquema 9.- Esquema general de síntesis del 4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida 52b	¡Error! Marcador no definido.
Esquema 10.- Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de 4-((1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)amino)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida 52b .	¡Error! Marcador no definido.
Esquema 11.- Esquema general de síntesis de la amido-naftoquinona-triazol 3a-e mediante la reacción CuAAC (Los rendimientos fueron determinados después de la purificación por cromatografía en columna).	¡Error! Marcador no definido.
Esquema 12.- Mecanismo de reacción propuesto con base al grupo de investigación de Elisa Leyva (Aguilar et al., 2024).....	¡Error! Marcador no definido.

Esquema 13.- Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de amido-naftoquinona-triazol **3a-e**.....**¡Error! Marcador no definido.**

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Búsqueda de condiciones óptimas para la síntesis del ácido naftoquinona 17a	¡Error! Marcador no definido.
--	--------------------------------------

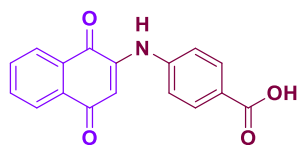
LISTA DE ABREVIATURAS

°C	Grado centígrado
1,2,3-T-1,4-DS	1,2,3-Triazol-1,4-Disustituido
1,4-NQ	1,4-Naftoquinona
AcOH	Ácido acético
Ala	Alanina
Ar	Aromático
Asn	Asparagina
ATR	Reflectancia total atenuada
BCR-ABL1-T315I	Mutación de la leucemia mieloide crónica
CCF	Cromatografía de capa fina
CuAAC	Cicloadición alquino-azida catalizada por cobre
Cu(OAc) ₂	Acetato de cobre
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
EP	Estructura privilegiada
EtOH	Etanol
FDA	Administración de alimentos y medicamentos
FT-IR	Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier
Gly	Glicina
H	Hidrógeno
HEK-293	Línea celular del riñón
HepG2	Carcinoma hepatocelular
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol
HoAc	Ácido acético
HOBt	Hidroxibenzotriazol
LCM	Leucemia mielógena crónica
M	Molar

MDP	Dipéptido muramil
MeOH	Metanol
Met	Metionina
mg	Miligramo
Min	Minuto
mL	Militro
mitoK3	Derivado de la menadiona
Mmol	Milimolar
MW	Microondas
Mtb	Mycobacterium tuberculosis
NaAsc	Ascorbato de sodio
NCTC 929	Línea celular de fibroblastos
NQ	Naftoquinona
PABA	Ácido <i>p</i> -aminobenzoico
Phe	Fenilalanina
R _f	Factor de retención
SKQN	Alquilfenilfosfonio
S _N Ar	Sustitución nucleofílica aromática
t.a.	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
UHP	Peróxido de urea
US	Ultrasonido
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
α	Alfa
Π	Orbital pi
μL	Microlitro

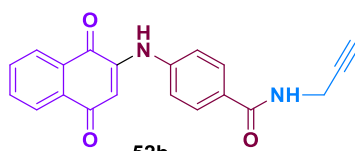
LISTA DE COMPUESTOS SINTETIZADOS

ÁCIDO *p*-AMINO-1,4-NAFTOQUINONA



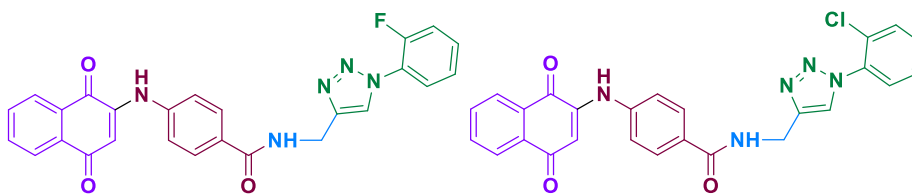
17b

DERIVADO DE ALQUINO-NAFTOQUINONA



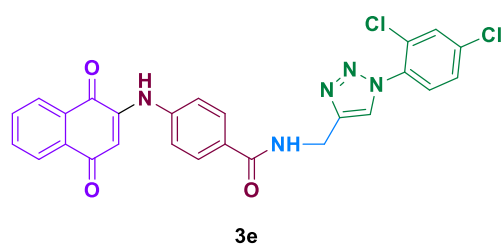
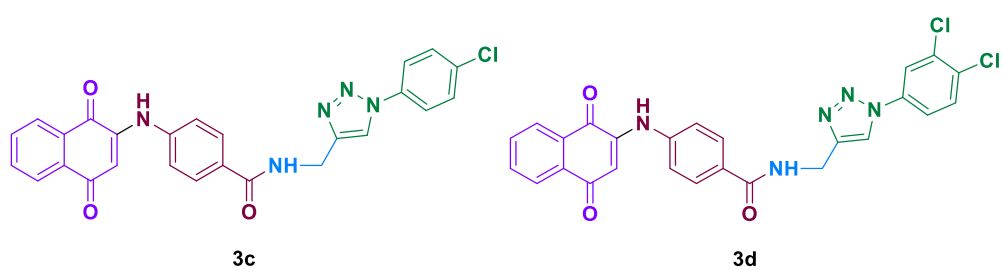
52b

HÍBRIDOS DE TRIAZOL



3a

3b



1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la comunidad científica está centrando sus esfuerzos en combatir uno de los grandes problemas de salud mundial que es la farmacorresistencia, el cual es un proceso donde los microorganismos como virus, bacterias, hongos y parásitos, así como las células cancerosas desarrollan la capacidad de eludir o neutralizar los efectos farmacológicos de los antimicrobianos y agentes quimioterapéuticos (RADAX, 2019). Esto ha hecho que los tratamientos actuales sean menos efectivos o incluso ineficaces, lo que resulta en un aumento en la morbilidad y mortalidad. Así, la organización mundial de la salud estima que al menos 700 000 mil personas mueren cada año debido a infecciones resistentes a los antimicrobianos y que si no se toma medidas adecuadas, se proyecta que para el año 2050 habría más de 10 millones de muertes anuales (WHO, 2022). Por lo tanto, este fenómeno representa un desafío significativo por parte de los químicos sintéticos y medicinales ya que se requiere el diseño y búsqueda de nuevos compuestos bioactivos con actividad antimicrobiana o anticancerígena (RADAX, 2019).

Por otro lado, las estructuras privilegiadas son aquellos núcleos donde al variar su funcionalidad química varía su bioactividad (Figura 1), esto a partir de la interacción con múltiples dianas biológicas. La síntesis de estas estructuras se ha convertido como punto de partida por parte de los químicos sintéticos para diseñar compuestos de relevancia biológica (López L., 2011).

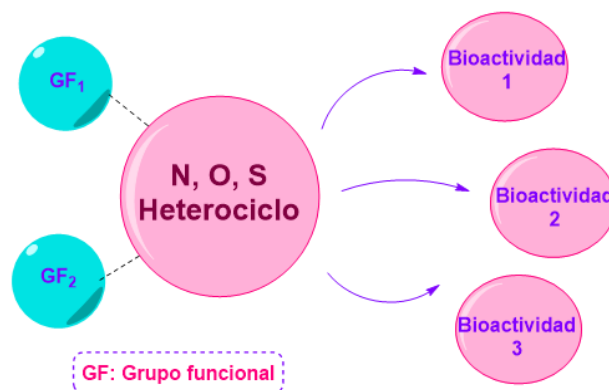


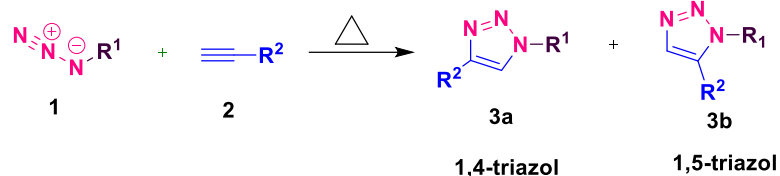
Figura 1.- Estructuras privilegiadas

Dentro de las estrategias sintéticas descritas en la literatura como posible solución para combatir la farmacoresistencia se encuentra la hibridación molecular, que consiste en unir covalentemente dos o más estructuras privilegiadas en una molécula y que por efecto sinérgico se obtenga una molécula de mayor bioactividad que el fármaco de comparación (Figura 2).



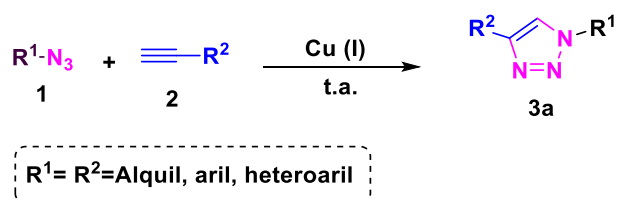
Figura 2.- Concepto de hibridación molecular

Existen diversas herramientas de síntesis para llevar a cabo el concepto de hibridación molecular, entre estas y las de mayor relevancia biológico sintético son las reacciones de cicloadición alquino-azida catalizada con cobre (CuAAC) que permite la síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos, heterociclos nitrogenados de gran relevancia biológica y farmacológica, siendo considerados estructuras privilegiadas de interés en química medicinal. Inicialmente la reacción CuAAC surgió como una alternativa capaz de mejorar las condiciones extremas de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos terminales descritas por Rolf Huisgen en el año de 1960 que consistió en altas temperaturas, el uso de disolventes orgánicos no amigables como tolueno o tetracloruro de carbono y largos tiempos de reacción (esquema 1)(Breugst & Reissig, 2020; Rolf Huisgen, 1960). Es por ello, que el grupo de Mendal y colaboradores descubrieron que el uso de Cu (I) catalizaba la reacción de forma selectiva a la formación del 1,2,3-triazol 1,4-disustituído, llevando a cabo la reacción en disolventes amigables como el agua, a temperaturas bajas, en un amplio rango de pH, además el efecto del catalizador disminuyó el tiempo de reacción (Himo Fahmi, 2004; Tornøe Christian W., 2002).



Esquema 1.- Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos descrita por Huisgen (Rolf Huisgen, 1960).

La reacción CuAAC forma parte de un grupo de reacciones que pertenecen al concepto sintético conocido como química Click, un término acuñado por Sharpless en el 2001, que cumple con las características de ser altamente eficientes, selectivas, rápidas, tolerantes a diversidad de grupos funcionales, condiciones suaves de reacción y amigables con el medio ambiente (esquema 2) (K et al., 2015).



Esquema 2.- Reacción CuAAC.

Por lo que resulta de interés aplicar esta herramienta de síntesis en el desarrollo de compuestos potencialmente bioactivos con base a los sistemas heterocíclicos 1,2,3-triazol 1,4-disustituidos y naftoquinona.

2. ANTECEDENTES

2.1 ANTECEDENTES BIOLÓGICOS Y FARMACOLÓGICOS DE LAS NAFTOQUINONAS.

Desde sus inicios, el ser humano ha padecido diversos tipos de enfermedades, y por ende se ha centrado en la búsqueda de tratamientos para mejorar su calidad de vida. Parte de esta búsqueda ha sido el utilizar productos naturales, el cual, de entre todo este universo de compuestos biológicos y farmacológicamente relevante se encuentra las 1,4-naftoquinonas **4** que son heterociclos oxigenados fusionados con un anillo de benceno y uno de quinona (Figura 3) y que actualmente son consideradas como estructuras privilegiadas de interés en química medicinal. Como parte de productos naturales las naftoquinonas se encuentran presentes en compuestos como la Junglona **9**, Alkalina **8**, Lawsona **10**, Shikona **6**, Lapachol **7** y Plumbagina **5** (Figura 3), estas son utilizadas como colorantes, antirreumáticas, antiespasmódicas, antibacterianas, antifúngicas, anticancerígenas, antimaláricas y antivirales (RADAX, 2019).

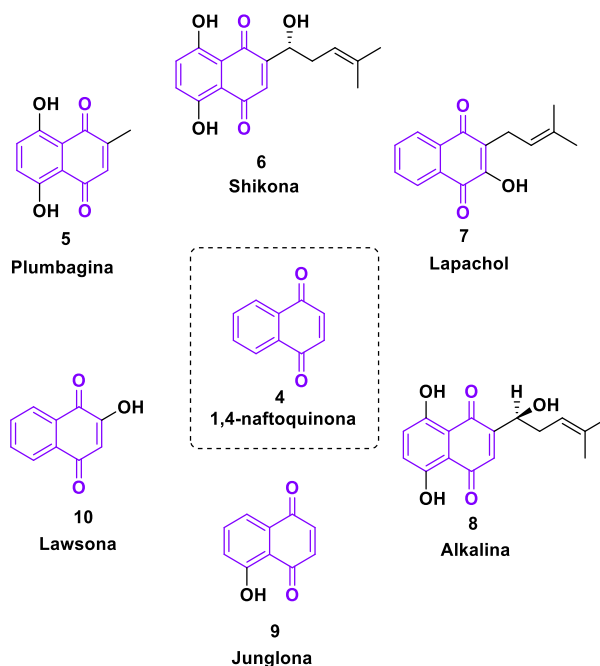


Figura 3.- 1,4-Naftoquinonas presentes en los productos naturales

Por su parte, las naftoquinonas más allá de su relevancia en la química de productos naturales, se les ha descrito varias bioactividades como: anticancerígenos (Rivera-Ávalos et al., 2019), antifúngicos, antimaláricos, antivirales (López L., 2011), antiproliferativos (Durán Lengua et al., 2013), antibacterianos (López-López et al., 2022), antipalúdicos (G. Dias Gleiston; B. T Diogo E; et al., 2013), antimicrobianos (López López et al., 2014) y antitumorales (Navarro-Tovar et al., 2023). Algunos ejemplos se describen en la figura 4.

Olímpio da Silva y colaboradores en el 2022 reportó que la naftoquinona **11** mostró actividad tripanocida más potente que el fármaco de comparación el Benzinidazol (N-bencil-2-acetamida) (Olímpio da Silva Adriano et al., 2023). Durante el 2021 M. Saadia y colaboradores sintetizaron la 2-fenilamino-1,4-naftoquinona **12** evaluándolo como potente antioxidante y potencial hipoglucémico en comparación con el fármaco comercial (Razaque et al., 2024). Por otro lado, en el mismo año el grupo de investigación de Fernández-Pérez sintetizó la naftoquinonapirona **13** evaluándolo como anticancerígeno y antiproliferativo frente a células de leucemia mielógena crónica (LCM) y BCR-ABL1-T315I, observando una actividad más potente que el fármaco de comparación Imatinib (Aranda-Tavío et al., 2021). En el 2020 el equipo de investigación de Chernyak sintetizaron la alquilfenilfosfonio (SKQN) **14**, evaluándolo como potente antitumoral frente al derivado de la menadiona (MitoK3) (Goleva et al., 2020).

En el 2016 el grupo de investigación de Suja describió la síntesis de una serie de derivados de amino-naftoquinona-sulfonilamidina **15** y evaluaron su bioactividad antiproliferativa (Suja et al., 2016). En el 2004 Tandon y colaboradores demostraron que el derivado de la naftoquinona **16** presentó actividad antiviral in vitro contra los virus de la Influenza-A y Herpes Simplex (Tandon et al., 2004).

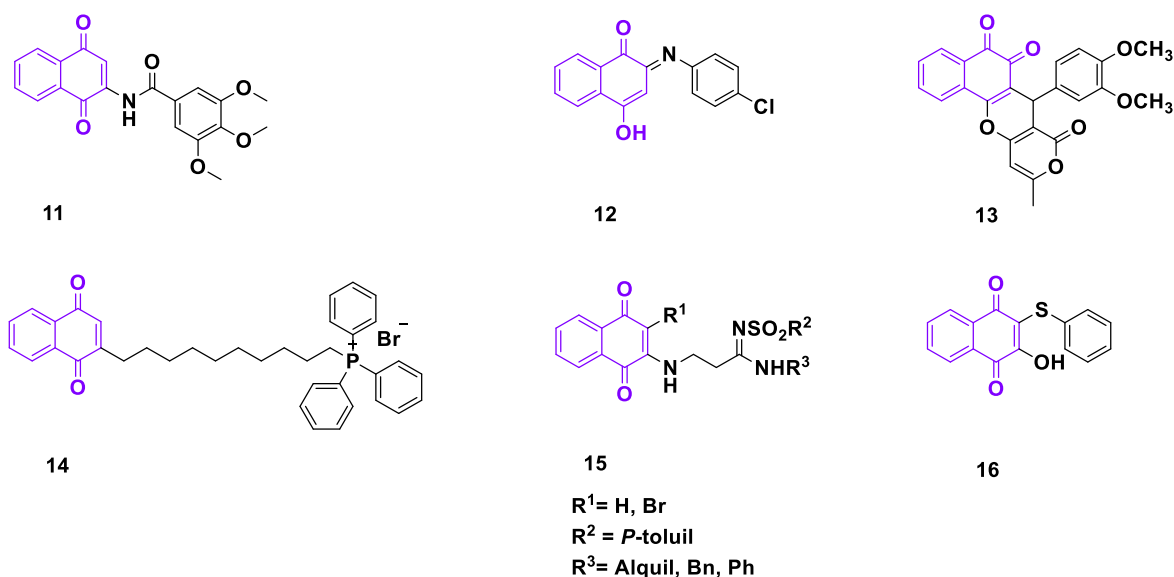


Figura 4.- Ejemplos de actividades biológicas de derivados de 1,4-naftoquinona

Por otro lado, un nuevo sistema heterocíclico del tipo naftoquinonas-aminoácido **17** fue reportado por el grupo de investigación de Denisse de Loera en el 2019, donde describieron su actividad biológica in vitro hacia las líneas celulares del cáncer cervicouterino y de mama (Rivera-Ávalos et al., 2019), y en el 2021, estos mismos compuestos fueron evaluados como agentes antibacterianos hacia cepas *escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, y *Enterococcus faecalis* (López-López et al., 2022) (Figura 5).

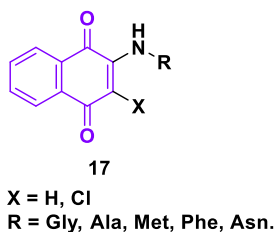


Figura 5.- Naftoquinonas-aminoácido reportadas por el grupo de Denisse de Loera

Asimismo, las naftoquinonas se han encontrado en fármacos aprobados por la FDA (Food and Drugs Administration, por sus siglas en ingles), como la menadiona o la vitamina K3 **18** (Soldevila-Fábrega A, 2004) que se utiliza para el tratamiento para la hipoprotrombinemia y también como anticoagulante. La Filoquinona **19** que se utiliza como anticoagulante y la atovacuona **20** (Devi et al., 2022) que es un antimicrobiano indicado para la prevención y tratamiento de la *Pneumocystis jirovecii* y para el tratamiento de la malaria causado por el parásito *Plasmodium falciparum* (Klack Karin & Freire de Carvalho Jozéilo, 2006) (Figura 6).

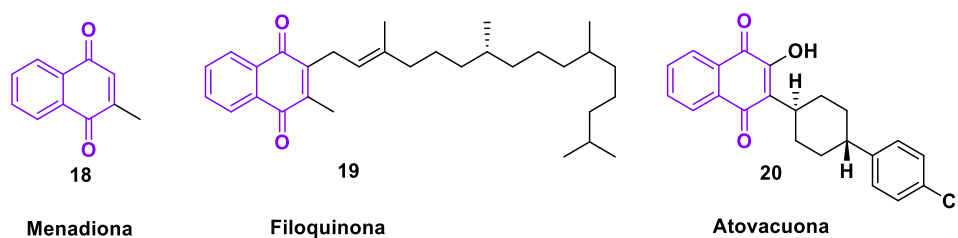


Figura 6.- Fármacos aprobados por la FDA que contienen el núcleo base de la naftoquinona

2.2 ANTECEDENTES BIOLÓGICOS Y FARMACOLÓGICOS DE LOS 1,2,3-TRIAZOLES 1,4-DISUSTITUIDOS

Los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos (1,2,3-T-1,4-DS) son considerados estructuras privilegiadas de interés en química medicinal y su relevancia radica en que presentan una alta estabilidad metabólica y son estables bajo condiciones de hidrólisis ácida y básica, así como en condiciones redox. También como son considerados isómeros de enlaces amida esto se debe a que el átomo de C-4 puede actuar como sitio electrofílico, el enlace de C-H actúa como un donador de enlace de hidrógeno, y el par de electrones no enlazantes N-3 actúa como un aceptor de enlaces de hidrógeno (Figura 7). Así, algunas bioactividades reportadas de este heterociclo nitrogenado son: anticancerígenas, antimicrobiano, antiinflamatorio, antituberculoso, anti-VIH, antivirales, entre otros (Alam, 2022).

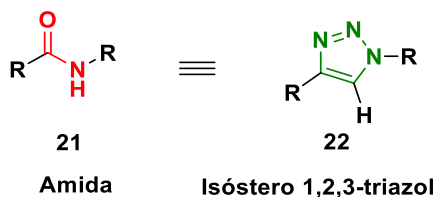


Figura 7.- 1,2,3-T-1,4-DS como isómeros de enlace amida

Algunos derivados de 1,2,3-T-1,4-DS con actividad biológica reportada se presentan en la figura 8. En el 2022 Gundla y colaboradores sintetizaron una serie de híbridos de piridina-triazol donde los compuestos **23** y **24**, evaluándolos como antibacterianos hacia las cepas *S. Aureus* y *K. Pneumoniae* (Bandaru et al., 2022). En el mismo año el grupo de investigación de Ribic sintetizaron dipéptidos utilizando triazoles como sustituyentes **25**, donde observaron actividad inmunomoduladora in vitro usando el método de ovoalbúmina y como antígeno de comparación el MDP (dipéptido muramil) (Petrović Peroković et al., 2022). En el 2021 el grupo de investigación de Da Silva sintetizaron la 4-aminoquindina-triazol **26**, la cual fue

selectiva hacia la *Leishmania amazonensis* resultando prometedor para el tratamiento de esta enfermedad (Glanzmann et al., 2021).

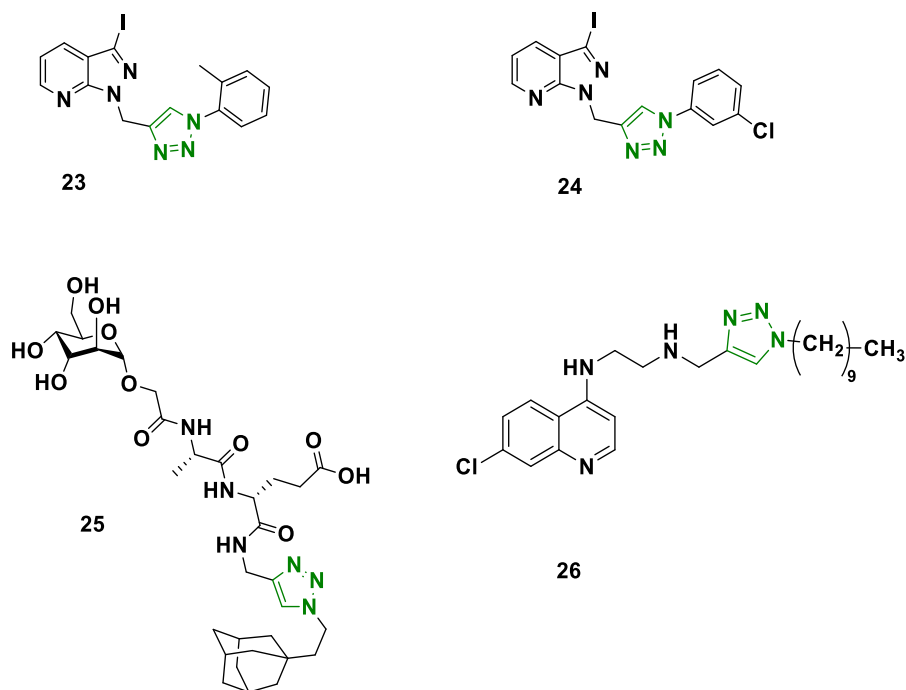
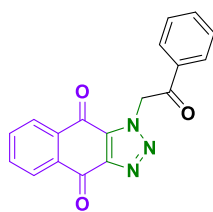


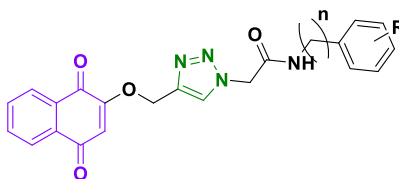
Figura 8.- ejemplos de actividad biológica de derivados de 1,2,3-T-1,4-DS

Con base a la relevancia biológica que presentan los 1,2,3-T-1,4-DS, estos se han utilizado como heterociclo base para la síntesis de moléculas híbridas, que, en el caso del presente proyecto, se describe su combinación con las 1,4-NQ. Así algunos ejemplos de híbridos naftoquinonas-triazol se muestran en la figura 9. El grupo de investigación de Maurya, en el 2023, sintetizaron un híbrido de naftoquinona-triazol **27** probándolo como anticancerígeno obteniendo un resultado prometedor en comparación con el fármaco comercial Gefitinid (Boruah et al., 2023). Hosseini y colaboradores en el 2022 sintetizaron las naftoquinonas-triazol acetamidas **28** y los evaluaron como potentes agentes anti-Alzheimer (Hosseini et al., 2022). En el mismo año 2022 Da Silva y colaboradores sintetizaron 2 naftoquinonas-fenilamina-triazol **29**, evaluándolas como antibacterianos hacia *Streptococcus mutans*, los cuales mostraron

tener un potente efecto inhibitorio frente al fármaco de comparación estreptomicina(Gomes et al., 2022). El grupo de investigación de N'Da en el 2021 reportaron la síntesis de dos sistemas híbridos naftoquinona-triazol: la amino-naftoquinona-triazol **30** y el éter naftoquinona-triazol **31**, del cual se describió su actividad in vitro como antiparasitarios contra *Leishmania (L.)*, como antituberculosos inhibiendo las cepas de *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)* y como agentes citotóxicos hacia la línea celular del riñón (HEK-293)(Erasmus et al., 2021). En el 2020 el grupo de investigación de Robbs publicaron la síntesis de una serie de naftoquinonas-triazol **32** evaluándolos como prometedores agentes anticancerígenos contra el carcinoma de células escamosas de la piel (Cavalcanti Chipoline et al., 2020). En el mismo año Pertino y colaboradores publicaron la síntesis de híbridos triazol-lapachol **33** y los evaluaron in vitro como agentes antiprotozoarios y citotóxicos hacia la línea celular NCTC929 (Pertino et al., 2020). Nural y colaboradores en el 2020 publicaron la síntesis de un sistema híbrido del tipo amino naftoquinona-triazol **34** y llevaron a cabo su estudio de actividad antibacteriana hacia cepas *Bacillus cereus*, *Legionella pneumophila subsp. pneumophila*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Enterococcus hirae*, así como su actividad antifúngica hacia las cepas *candida albicans* y *tropicalis* (Nural et al., 2020). En el 2019 Cruz y colaboradores, sintetizaron una serie de naftoquinona-hidroxi-triazoles de los cuales del compuesto **35** obtuvieron una potente actividad antiinflamatoria. frente su análogo comercial (Pacheco et al., 2019). Pereira da Silva y su equipo de investigación en el 2018 sintetizaron un híbrido del tipo furan-naftoquinona-triazol **36** y evaluaron su actividad in vitro contra la línea celular Caco-2 (Adenocarcinoma colorrectal humano), el cual demostró ser 6 veces más selectivo que a células Vero (células epiteliales del riñón) (Costa et al., 2018). Posteriormente en el mismo año, Rocha-Pereira y colaboradores sintetizaron una serie de naftoquinolil-triazol **37**, y **38**, evaluándolos contra *plasmodium falciparum* y contra células HepG2 (carcinoma hepatocelular) (Brandão et al., 2018).

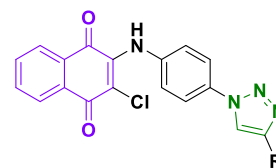


27



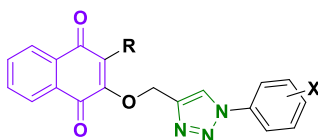
28

$n = 0-1$
 $R = \text{H}, 2\text{-Cl}, 4\text{-Cl}, 3\text{-Br}, 4\text{-Br}, 2\text{-NO}_2, 4\text{-OCH}_3,$
 $4\text{-CH}_3, 2\text{-CH}_3\text{-}3\text{-NO}_2, 2\text{-CH}_3\text{-}3\text{-Cl}, 3\text{-Cl-}4\text{-F},$
 $2,4\text{-difluoro}$



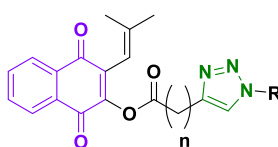
29

$R = \text{CH}_2\text{O-}2\text{-piran, propil}$



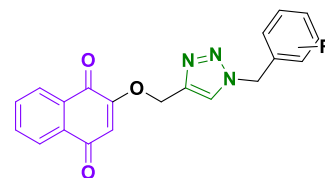
30

$X = \text{H, Cl}$
 $R = \text{H}, -\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2, -\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2,$
 $(E)\text{-CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2, -\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$



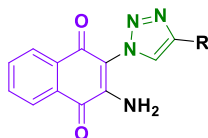
31

$n = 2-3$
 $R = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4,$
 $4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4,$



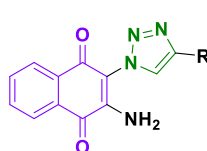
32

$R = 4\text{-H}, 4\text{-CH}_3, 4\text{-}t\text{-Bu}, 4\text{-Br},$
 $3\text{-Br}, 5\text{-F}, 4\text{-NO}_2, 4\text{-CF}_3$



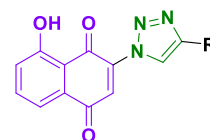
33

$R = \text{Ph}, 4\text{-CH}_3\text{-Ph}, 4\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-Ph},$
 $4\text{-}t\text{-Bu-Ph}, 3,5\text{-diCF}_3\text{-Ph}, \text{CH}_2\text{SPh}$



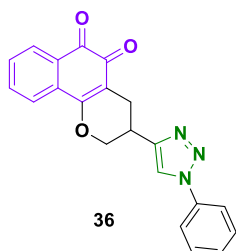
34

$R = \text{Alquili}, \text{Ph}, \text{Bn}$

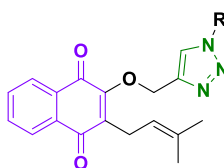


35

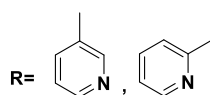
$R = (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3, (\text{CH}_2)_3\text{Cl}$



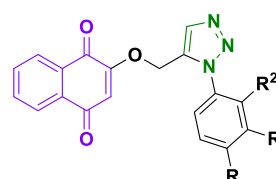
36



37



$R =$



38

$R = \text{NO}_3$
 $R^1 = \text{H}$
 $R^2 = \text{OCH}_3$

Figura 9.- Algunos ejemplos de híbridos naftoquinona-1,2,3-triazol

Existen fármacos aprobados por la FDA que contienen en su núcleo del 1,2,3-triazoles como la Cefatrizina **39** mejor conocido como cefalosporina el cual se utiliza como antibiótico. El Tazobactam **40** es un antimicrobiano que, además, actúa como inhibidor de la β -Lactamasa. La Rufinamida que es un anticonvulsivo **41** y la solitromicina **42** la cual es utilizada como antimicrobiano (Pacheco et al., 2019) (Figura 10).

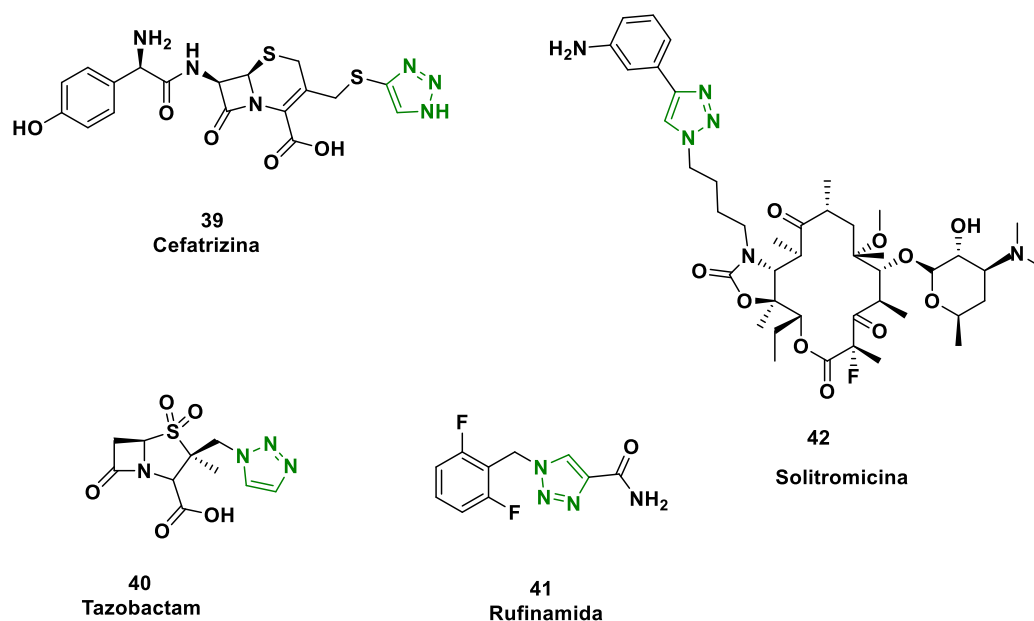
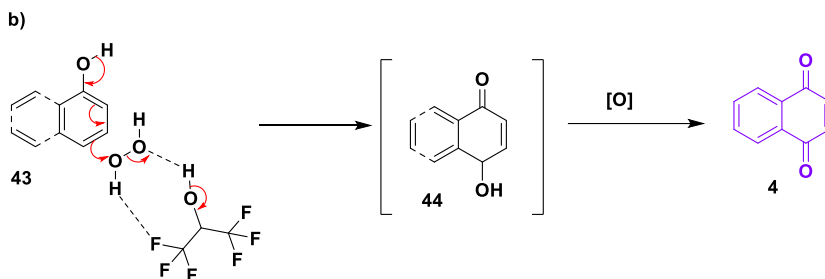
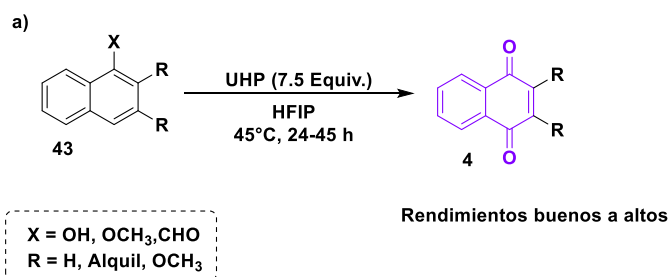


Figura 10.- Fármacos que contienen el núcleo de los 1,2,3-triazoles

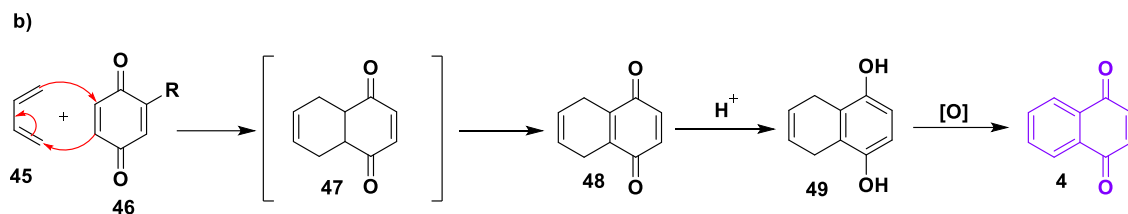
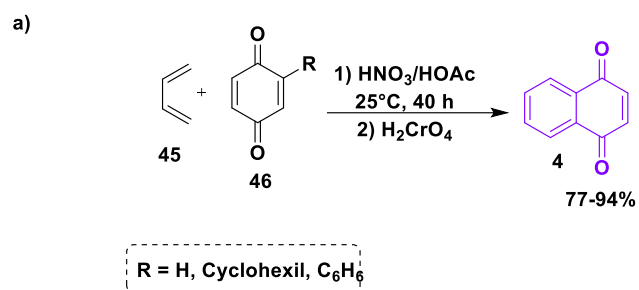
2.3 ANTECEDENTES SINTÉTICOS DE LA 1,4-NAFTOQUINONA

La 1,4-naftoquinona o α -naftoquinona es un heterociclo oxigenado fusionado con un anillo de benceno y uno de quinona, el cual actualmente es considerado un núcleo privilegiado de interés en la química medicinal. Las naftoquinonas de encuentran de forma natural, y existen descritas varias rutas sintéticas para su obtención, como, por ejemplo, en el 2020, Baeza y Llopis, reportaron el método de síntesis para la obtención de derivados de naftoquinona **4**. En esta metodología emplearon UHP y HFIP como oxidantes obteniendo rendimientos de reacción muy favorables (esquema 3a). El Mecanismo propuesto por Baeza y Llopis (esquema 3b) implica la formación de un electrófilo fuerte capaz crear reactividad con los electrones π del α -Naftol. Este electrófilo se obtiene mediante una reacción redox entre el H_2O_2 y UHP. Posteriormente procede una reacción de sustitución electrofílica aromática con el 1-naftol generando el intermediario **44**, el cual se oxida para generar **3**, con esta metodología obtuvieron de 7 a 10 derivados diferentes. Esta metodología se consideró verde, ya que evita oxidantes metálicos y los residuos son agua y urea (Llopis & Baeza, 2020).



Esquema 3.- (A) Síntesis de derivados de 1,4- NQ desarrollada de Llopis: (B) Mecanismos de reacción propuesto para 1-naftol por Baeza y Llopis (*Llopis & Baeza, 2020*)

En 1947, Luis F. Fieser reporta la síntesis de naftoquinonas por medio de la reacción de Diels-Alder utilizando butadieno **45** (dieno) y quinona **46** (dienófilo) en solución de ácido nitroso/ácido acético, seguida de una oxidación (esquema 4a). La reacción de cicloadición tiene lugar entre el 1,3-butadieno **45** y la quinona **46**, en una reacción concertada que implica un único estado de transición **47**, para generar el intermediario **48**, que en medio ácido produce el compuesto **49** (5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona), que posteriormente sufre una reacción de oxidación dando la 1,4-naftoquinona **4** (esquema 4b) (Fieser, 1948).



Esquema 4.- (A) Síntesis reportada por Fieser mediante la reacción de Diels-Alder:
 (B) Mecanismo de reacción propuesto por Fieser (Fieser, 1948)

3. JUSTIFICACIÓN

Actualmente, uno de los grandes retos para los químicos farmacéuticos y sintéticos es enfrentar el problema de la farmacorresistencia, una condición en la que los microorganismos y células cancerosas desarrollan la capacidad de eludir o neutralizar los efectos farmacológicos de antimicrobianos y agentes quimioterapéuticos. Este fenómeno ha reducido significativamente la efectividad de los tratamientos actuales, aumentando tanto la morbilidad como la mortalidad asociada a enfermedades infecciosas y cáncer. Para superar este reto, el concepto de hibridación molecular se ha consolidado como una estrategia prometedora, que consiste en la unión covalente de dos o más estructuras privilegiadas, dando lugar a compuestos con mayor bioactividad en comparación con los fármacos de referencia.

En este contexto, y con el propósito de desarrollar un nuevo arsenal de moléculas híbridas altamente bioactivas con el objetivo de contrarrestar el fenómeno de la farmacorresistencia, este trabajo describe una estrategia de síntesis para la obtención de compuestos híbridos basados en dos estructuras clave en química medicinal: las 1,4-naftoquinonas y los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos. La etapa central de esta estrategia es la reacción de cicloadición alquino-azida catalizada con cobre (CuAAC).

4. HIPÓTESIS

La ruta sintética propuesta permitirá acceder a una serie de nuevos compuestos del tipo amido-naftoquinonas triazol los cuales pueden presentar actividad biológica relacionada a los heterociclos presentes en la estructura como puede ser actividad antimicrobiana y anticancerígena.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar una serie de compuestos híbridos del tipo amido-naftoquinona-triazol utilizando como etapa clave la reacción de cicloadición alquino-azida catalizada por cobre.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

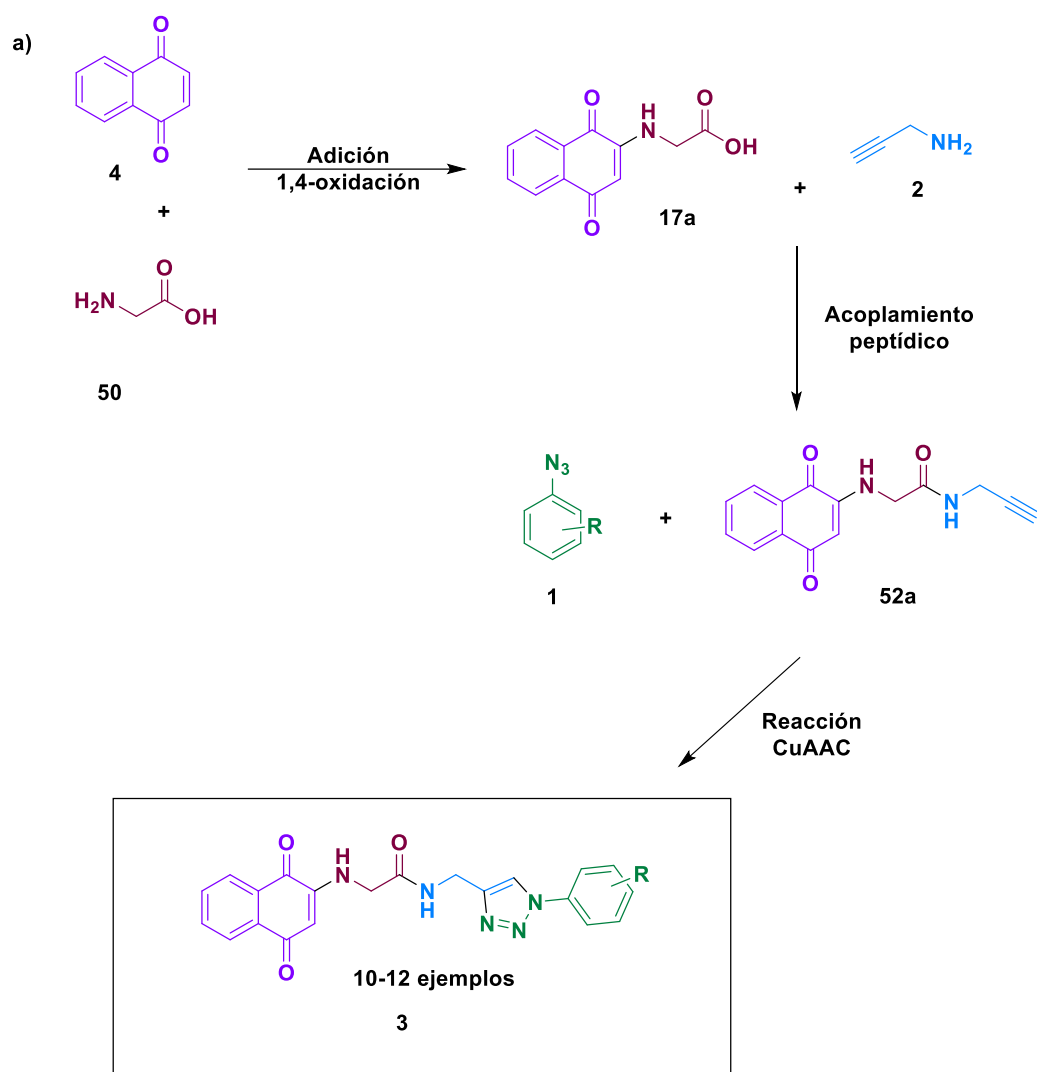
- Sintetizar el ácido naftoquinona **17a** a partir de la reacción entre la 1,4-naftoquinona **4** y el aminoácido **50**.
- Sintetizar el ácido naftoquinona **17b** a partir de la reacción entre la 1,4-naftoquinona **4** y el ácido *p*-aminobenzoico **51**.
- Sintetizar el alquino naftoquinona **52** utilizando el acoplamiento amida entre la propargilamina **2** y el ácido naftoquinona **17a**.
- Sintetizar el alquino naftoquinona **52** utilizando el acoplamiento amida entre la propargilamina **2** y el ácido naftoquinona **17b**.
- Sintetizar las moléculas objetivo amido-naftoquinonas triazol **3** mediante la reacción CuAAC entre las azidas **1a-e** y el alquino naftoquinona **52**.

6. ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS

La síntesis de las moléculas híbridas **3a-e** se llevó a cabo con base al esquema general de síntesis 5, en tres etapas de reacción: Primera etapa: La reacción entre la 1,4-naftoquinona **4** y el aminoácido **50** dará lugar al ácido naftoquinona **17a**. Esta reacción se realizará bajo las condiciones descritas por el grupo de investigación de la Dra. Denisse de Loera (Rivera-Ávalos et al., 2019).

Segunda etapa: La síntesis del precursor clave, el alquino naftoquinona **52a**, se obtendrá mediante una reacción de acoplamiento amida (o peptídico) entre el ácido naftoquinona **17a** y la propargilamina **2**. Para esta etapa, se emplearán condiciones clásicas reportadas en la literatura, utilizando como agentes de acoplamiento la carbodiimida EDC *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida y el hidroxibenzotriazol (HOBt) en diclorometano como disolvente (Aguilar-Morales et al., 2019).

Tercera etapa: La síntesis de las moléculas híbridas amido-naftoquinonas triazol **3a-e** se llevará a cabo mediante la reacción de cicloadición alquino-azida catalizada con cobre (CuAAC) entre el alquino naftoquinona **52a**.



Esquema 5.- (A) Esquema general de síntesis para la obtención de las moléculas objetivo amido-naftoquinona-triazol **3**

7. BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar, J., Leyva, E., Loredó-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>
- Aguilar-Morales, C. M., de Loera, D., Contreras-Celedón, C., Cortés-García, C. J., & Chacón-García, L. (2019). Synthesis of 1,5-disubstituted tetrazole-1,2,3 triazoles hybrids via Ugi-azide/CuAAC. *Synthetic Communications*, 49(16). <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1616301>
- Alam, M. M. (2022). 1,2,3-Triazole hybrids as anticancer agents: A review. In *Archiv der Pharmazie* (Vol. 355, Issue 1). <https://doi.org/10.1002/ardp.202100158>
- Aranda-Tavío, H., Recio, C., Martín-Acosta, P., Guerra-Rodríguez, M., Brito-Casillas, Y., Blanco, R., Junco, V., León, J., Montero, J. C., Gandullo-Sánchez, L., McNaughton-Smith, G., Zapata, J. M., Pandiella, A., Amesty, A., Estévez-Braun, A., Fernández-Pérez, L., & Guerra, B. (2021). JKST6, a novel multikinase modulator of the BCR-ABL1/STAT5 signaling pathway that potentiates direct BCR-ABL1 inhibition and overcomes imatinib resistance in chronic myelogenous leukemia. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 144. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112330>
- Bandaru, N. R., Makam, P., Akshinthala, P., Katari, N. K., Banoth, V., Kolli, B., & Gundla, R. (2022). Molecular Hybrids of Pyrazolo[3,4-b]pyridine and Triazole: Design, Synthesis and In Vitro Antibacterial Studies. *Molecules*, 27(21). <https://doi.org/10.3390/molecules27217647>
- Boruah, D. J., Kathirvelan, D., Bora, K., Maurya, R. A., & Yuvaraj, P. (2023). Efficient and environmentally friendly synthesis of 1,2,3-triazole derivatives via [3 + 2] cycloaddition and their potential as lung cancer inhibitors: An in silico study. *Results in Chemistry*, 5. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.100903>
- Brandão, G. C., Rocha Missias, F. C., Arantes, L. M., Soares, L. F., Roy, K. K., Doerksen, R. J., Braga de Oliveira, A., & Pereira, G. R. (2018). Antimalarial naphthoquinones. Synthesis via click chemistry, in vitro activity, docking to PfDHODH and SAR of lapachol-based compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 145. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.051>
- Breugst, M., & Reissig, H. U. (2020). The Huisgen Reaction: Milestones of the 1,3-Dipolar Cycloaddition. In *Angewandte Chemie - International Edition* (Vol. 59,

Issue 30, pp. 12293–12307). Wiley-VCH Verlag.
<https://doi.org/10.1002/anie.202003115>

- Cavalcanti Chipoline, I., Carolina Carvalho da Fonseca, A., Ribeiro Machado da Costa, G., Pereira de Souza, M., Won-Held Rabelo, V., de Queiroz, L. N., Luiz Ferraz de Souza, T., Cardozo Paes de Almeida, E., Alvarez Abreu, P., Pontes, B., Francisco Ferreira, V., de Carvalho da Silva, F., & Robbs, B. K. (2020). Molecular mechanism of action of new 1,4-naphthoquinones tethered to 1,2,3-1H-triazoles with cytotoxic and selective effect against oral squamous cell carcinoma. *Bioorganic Chemistry*, 101. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103984>
- Costa, D. C. S., de Almeida, G. S., Rabelo, V. W. H., Cabral, L. M., Sathler, P. C., Alvarez Abreu, P., Ferreira, V. F., Cláudio Rodrigues Pereira da Silva, L., & da Silva, F. de C. (2018). Synthesis and evaluation of the cytotoxic activity of Furanaphthoquinones tethered to 1H-1,2,3-triazoles in Caco-2, Calu-3, MDA-MB231 cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 156. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.018>
- Devi, M., Kumar, P., Singh, R., Narayan, L., Kumar, A., Sindhu, J., Lal, S., Hussain, K., & Singh, D. (2022). A comprehensive review on synthesis, biological profile and photophysical studies of heterocyclic compounds derived from 2,3-diamino-1,4-naphthoquinone. *Journal of Molecular Structure*, 1269, 133786. <https://doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2022.133786>
- Durán Lengua, M., Gaitán Ibarra, R., & Olivero Verbel, J. T. (2013). Búsqueda en bases de datos de actividad biológica de moléculas quinoides. *Revista Cubana de Información En Ciencias de La Salud*, 24(4).
- Erasmus, C., Aucamp, J., Smit, F. J., Seldon, R., Jordaan, A., Warner, D. F., & N'Da, D. D. (2021). Synthesis and comparison of in vitro dual anti-infective activities of novel naphthoquinone hybrids and atovaquone. *Bioorganic Chemistry*, 114. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105118>
- Fieser, L. F. (1948). Naphthoquinone Antimalarials. III. Diene Synthesis of 1,4-Naphthoquinones. *Journal of the American Chemical Society*, 70(10). <https://doi.org/10.1021/ja01190a003>
- G. Dias Gleiston; B. T Diogo E.; L. Rodrigues Bernardo; T. Guimarães Tiago; O. Valença Wagner; A. Camara Celso; N. de Oliveira Ronaldo; G. da Silva Mauro; F. Ferreira Vitor; Yen Galdino de Paiva, Marilia O.F. Goulart, Rubem F.S. Menna-Barreto, Solange L. de Castro, & Eufrânio N. da Silva Júnior. (2013). Synthesis and anti-Trypanosoma cruzi activity of naphthoquinone-containing triazoles: Electrochemical studies on the effects of the quinoidal moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21, 6337–6348.

- Glanzmann, N., Antinarelli, L. M. R., da Costa Nunes, I. K., Pereira, H. M. G., Coelho, E. A. F., Coimbra, E. S., & da Silva, A. D. (2021). Synthesis and biological activity of novel 4-aminoquinoline/1,2,3-triazole hybrids against *Leishmania amazonensis*. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 141. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111857>
- Goleva, T. N., Lyamzaev, K. G., Rogov, A. G., Khailova, L. S., Epremyan, K. K., Shumakovich, G. P., Domnina, L. V., Ivanova, O. Y., Marmiy, N. V., Zinevich, T. V., Esipov, D. S., Zvyagilskaya, R. A., Skulachev, V. P., & Chernyak, B. V. (2020). Mitochondria-targeted 1,4-naphthoquinone (SkQN) is a powerful prooxidant and cytotoxic agent. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*, 1861(8). <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2020.148210>
- Gomes, M. P., Correia, E. M., Gomes, M. W. L., dos Santos, C. C. C., Barros, C. S., de Abreu, F. V., Antunes, L. S., Ferreira, V. F., Gonçalves, M. C., de Resende, G. O., Gonzaga, D. T. G., Pinto, C. E. C., Paixão, I. C. N. P., & da Silva, F. C. (2022). Antibacterial Profile in vitro and in vivo of New 1,4-Naphthoquinones Tethered to 1,2,3-1H-Triazoles Against the Planktonic Growth of *Streptococcus mutans*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 33(9). <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20220014>
- Himo Fahmi, L. T. H. R. V. R. V. N. L. S. K. B. and F. V. V. (2004). Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *ACS Publications*, 127(1), 210–216.
- Hosseini, S., Pourmousavi, S. A., Mahdavi, M., & Taslimi, P. (2022). Synthesis, and in vitro biological evaluations of novel naphthoquinone conjugated to aryl triazole acetamide derivatives as potential anti-Alzheimer agents. *Journal of Molecular Structure*, 1255. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.132229>
- Javid, H., Oryani, M. A., Rezagholinejad, N., Esparham, A., Tajaldini, M., & Karimi-Shahri, M. (2024). RGD peptide in cancer targeting: Benefits, challenges, solutions, and possible integrin–RGD interactions. In *Cancer Medicine* (Vol. 13, Issue 2). <https://doi.org/10.1002/cam4.6800>
- K, A. A., Nair R, P. K., Jacob, S. I., S, S. N., & R, R. A. (2015). A REVIEW ON CLICK CHEMISTRY. *World Journal of Pharmaceutical Research* *Www.Wjpr.Net* | , 11(2), 2386. <https://doi.org/10.20959/wjpr20222-23128>
- Klack Karin, & Freire de Carvalho Jozéilo. (2006). Vitamin K: metabolism, sources and interaction with the anticoagulant warfarin. *Rev. Bras. Reumatol*, 46, 398–406.
- Lisboa, C. D. S., Santos, V. G., Vaz, B. G., De Lucas, N. C., Eberlin, M. N., & Garden, S. J. (2011). C-H functionalization of 1,4-naphthoquinone by oxidative coupling

- with anilines in the presence of a catalytic quantity of copper(II) acetate. *Journal of Organic Chemistry*, 76(13). <https://doi.org/10.1021/jo200354u>
- Llopis, N., & Baeza, A. (2020). Oxidation of Electron-Rich Arenes Using HFIP-UHP System. *Journal of Organic Chemistry*, 85(9). <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00218>
- López L., L. I. L. E. & G. de la C. R. Fernando. (2011). Las naftoquinonas: más que pigmentos naturales. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 42, 6–17.
- López López, L. I., Nery Flores, S. D., Silva Belmares, S. Y., & Sáenz Galindo, A. (2014). Naphthoquinones: Biological properties and synthesis of lawsone and derivatives — a structured review. In *Vitae* (Vol. 21, Issue 3). <https://doi.org/10.17533/udea.vitae.17322>
- López-López, L. I., Rivera-Ávalos, E., Villarreal-Reyes, C., Martínez-Gutiérrez, F., & De Loera, D. (2022). Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Amino Acid Naphthoquinone Derivatives as Potential Antibacterial Agents. *Chemotherapy*, 67(2). <https://doi.org/10.1159/000521098>
- Navarro-Tovar, G., Vega-Rodríguez, S., Leyva, E., Loredó-Carrillo, S., de Loera, D., & López-López, L. I. (2023). The Relevance and Insights on 1,4-Naphthoquinones as Antimicrobial and Antitumoral Molecules: A Systematic Review. In *Pharmaceuticals* (Vol. 16, Issue 4). <https://doi.org/10.3390/ph16040496>
- Nural, Y., Ozdemir, S., Doluca, O., Demir, B., Yalcin, M. S., Atabey, H., Kanat, B., Erat, S., Sari, H., & Seferoglu, Z. (2020). Synthesis, biological properties, and acid dissociation constant of novel naphthoquinone–triazole hybrids. *Bioorganic Chemistry*, 105, 104441. <https://doi.org/10.1016/J.BIOORG.2020.104441>
- Olímpio da Silva Adriano, da Silva Lopes Rosangela, Alves dos Santos Naujorks Aline, Vataru Nakamura Celso, & Pires de Lima Denis. (2023). Biological activities of 1,4-naphthoquinones derivatives against *T. cruzi* and *L. amazonensis*. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*, 15(2), 752-786.
- Pacheco, P. A. F., Galvão, R. M. S., Faria, A. F. M., Von Ranke, N. L., Rangel, M. S., Ribeiro, T. M., Bello, M. L., Rodrigues, C. R., Ferreira, V. F., da Rocha, D. R., & Faria, R. X. (2019). 8-Hydroxy-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,4-naphthoquinone derivatives inhibited P2X7 Receptor-Induced dye uptake into murine Macrophages. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 27(8). <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.11.036>
- Pertino, M. W., F. de la Torre, A., Schmeda-Hirschmann, G., Vega, C., Rolón, M., Coronel, C., Rojas de Arias, A., Leal López, K., Carranza-Rosales, P., & Viveros Valdez, E. (2020). Synthesis, trypanocidal and anti-leishmania activity of new

- triazole-lapachol and nor-lapachol hybrids. *Bioorganic Chemistry*, 103. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104122>
- Petrović Peroković, V., Car, Ž., Bušljeta, M., Mihelec, D., Paurević, M., Ivanković, S., Stojković, R., & Ribić, R. (2022). Synthesis and Immunological Evaluation of Mannosylated Desmuramyl Dipeptides Modified by Lipophilic Triazole Substituents. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15). <https://doi.org/10.3390/ijms23158628>
- RADAX, J. F. (2019). LA FARMACORRESISTENCIA MICROBIANA: UNA NUEVA PERSPECTIVA. *Odontología Activa Revista Científica*, 4(3). <https://doi.org/10.31984/oactiva.v4i3.396>
- Razaque, R., Raza, A. R., Irshad, M., Rubab, S. L., Batool, S., Nisar, B., Akram, Z., Akhtar, M. T., Qadir, R., Siddique, A. B., Siddique, F., & Saadia, M. (2024). Synthesis and evaluation of 2-phenylamino-1,4-naphthoquinones derivatives as potential hypoglycaemic agents. *Brazilian Journal of Biology*, 84. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.254234>
- Rivera-Ávalos, E., De Loera, D., Araujo-Huitrado, J. G., Escalante-García, I. L., Muñoz-Sánchez, M. A., Hernández, H., López, J. A., & López, L. (2019). Synthesis of amino acid-naphthoquinones and in vitro studies on cervical and breast cell lines. *Molecules*, 24(23). <https://doi.org/10.3390/molecules24234285>
- Rolf Huisgen. (1960). "Zehnjahresfeier des Fonds der Chemischen Industrie". *Naturwissenschaftliche Rundschau: Düsseldorf*, 73(102).
- Soldevila-Fábrega A. (2004). *Alternatives biotecnologiqués a la síntesis química de la vitamina k3*. Universitat Autònoma de Barcelona.
- Suja, T. D., Divya, K. V. L., Naik, L. V., Ravi Kumar, A., & Kamal, A. (2016). Copper-catalyzed three-component synthesis of aminonaphthoquinone-sulfonylamidine conjugates and in vitro evaluation of their antiproliferative activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 26(8). <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.02.071>
- Tandon, V. K., Singh, R. V., & Yadav, D. B. (2004). Synthesis and evaluation of novel 1,4-naphthoquinone derivatives as antiviral, antifungal and anticancer agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 14(11). <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.03.047>
- Tornøe Christian W., C. C. and M. M. (2002). Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *ACS Publications*, 67(9), 3057–3064.

WHO. (2022). WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. In *Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO* (Vol. 1).

