



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



**SÍNTESIS DE DERIVADOS FLUORADOS DE LAWSONA Y ESTUDIO
PRELIMINAR CONTRA CÉLULAS DE CÁNCER DE PRÓSTATA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

PRESENTA:

TORRES CRUZ VERÓNICA ALEJANDRA

Comité titular:

Dra. Elisa Leyva Ramos, directora

Dra. Lluvia Itzel López López, co-directora

Dra. Saraí Vega Rodríguez, asesora

San Luis Potosí, S.L.P., México, 12 de julio de 2023

CRÉDITOS INSTITUCIONALES

Esta tesis de Maestría en Ciencias Químicas fue elaborada bajo la dirección de la Dra. Elisa Leyva Ramos en el laboratorio de Síntesis Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas. En el laboratorio de Fitoquímica del Instituto de Investigación de Zonas Desérticas bajo la co-dirección de la Dra. Lluvia Itzel López López.

Los análisis de RMN de diversos compuestos se realizaron en el Laboratorio de Polímeros de la Universidad de Guanajuato bajo la dirección del Dr. Antonio Martínez Richa.

El Programa de Maestría en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Sistema Nacional de Posgrados (SNP) del CONAHCyT, registro 519, en el nivel consolidado.

Durante el desarrollo del proyecto de investigación, Verónica Alejandra Torres Cruz recibió una beca académica del CONAHCyT con número 815022 y número de CVU 1173822. Este trabajo se realizó con financiamiento de la fundación L'oréal-UNESCO-Academia Mexicana de Ciencias (Grant 2022).



Síntesis de derivados fluorados de Lawsonia y estudio preliminar contra células de cáncer de próstata por Torres Cruz Verónica Alejandra se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional.



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

Formato M28

Carta de Análisis de Similitud

San Luis Potosí SLP a 07/ 05 /2023

L.B. María Zita Acosta Nava
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 derivados fluorados de Lawsonia y estudio preliminar contra celular de cáncer de próstata presentada por el autor Verónica Alejandra Torres Cruz. La tesis es requisito para obtener el grado de Maestría 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

Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera Coordinadora
Académica del Posgrado en Ciencias Químicas

San Luis potosí, S.L.P

12 de julio de 2023

Comité Académico del Posgrado en Ciencias Químicas
Facultad de Ciencias Químicas de UASLP

Por medio de la presente comunicamos que la tesis llevada a cabo por la alumna de maestría Q. Verónica Alejandra Torres Cruz, titulada “Síntesis de derivados fluorados de Lawsona y estudio preliminar contra células de cáncer de próstata “ha sido concluida y aprobada por el comité tutorial para dar inicio a los trámites correspondientes para su titulación. El examen de grado tendrá lugar el próximo 12 de julio del presente año a las 10 horas en el auditorio chico de la UASLP.

Atentamente

Dra. Elisa Leyva Ramos

Directora de tesis

Dra. Lluvia Itzel López López.

Co-Directora de tesis

Dra. Sarai Vega Rodriguez

Asesora de tesis



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



**SÍNTESIS DE DERIVADOS FLUORADOS DE LAWSONA Y ESTUDIO PRELIMINAR CONTRA
CÉLULAS DE CÁNCER DE PRÓSTATA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

PRESENTA:

TORRES CRUZ VERÓNICA ALEJANDRA

Sinodales:

Dra. Elisa Leyva Ramos, directora _____

Dra. Lluvia Itzel López López, co-directora _____

Dra. Saraí Vega Rodríguez, asesora _____

AGRADECIMIENTOS

Como resultado de mi trabajo realizado, quiero agradecer a mis padres Graciela P. Cruz Martínez y Pedro Torres Ramírez; por el apoyo incondicional que me brindaron a lo largo de mi licenciatura y por seguir alentándome a que me siga superando día a día.

Así mismo, también quiero agradecer a mis hermanos Alberto Torres Cruz y Teresa Torres Cruz, quienes me brindaron su apoyo moral en todo momento y convirtieron cada frustración en mejores anécdotas.

Al Dr. Marco Martín González Chávez por su apoyo moral dentro del laboratorio, a la Dra. Silvia Elena Loredó Carrillo y a la M.C. Johana Aguilar Costilla por el apoyo brindado en la elucidación de los diferentes espectros. Así como su gran apoyo moral a lo largo de esta etapa.

Finalmente, pero no menos importante, a mis amigos que estuvieron junto a mí a lo largo de la maestría, llenándome de ánimos y momentos inolvidables para no darme por vencida por ninguna circunstancia.

RESUMEN

Se sintetizaron 9 derivados de lawsona mediante síntesis a temperatura ambiente, síntesis asistida por microondas y síntesis asistida por ultrasonido utilizando la punta ultrasónica y el baño ultrasónico; obteniendo así mejores rendimientos en la síntesis a temperatura ambiente los cuales van del 37% al 94%, mientras que en las otras técnicas los rendimientos fueron del 0 al 95%.

La síntesis asistida por microondas presentó productos en polvo más finos y aterciopelados, pero con mayores impurezas y menores rendimientos que fueron desde un 0% hasta 89% para la 2,4-FNQ y 3,4-FNQ respectivamente.

La síntesis asistida por punta ultrasónica requirió de menos tiempos de reacción siendo de 2 minutos en promedio, pero los productos se obtuvieron con mayor cantidad de impurezas en comparación con la temperatura ambiente y el baño ultrasónico. Los rendimientos fueron del 0% al 91% para 2,4-FNQ y 3-FNQ respectivamente.

Los rendimientos para la síntesis asistida por baño ultrasónico fueron de 0% a 95% para 2,4-FNQ y ANQ respectivamente y se obtuvieron con menor cantidad de impurezas en comparación con la síntesis asistida por punta ultrasónica y por microondas.

La síntesis a temperatura ambiente fue la que más tiempos de reacción requirió ya que estos fueron de un promedio de 29 horas de reacción, pero los productos fueron con menos impurezas en comparación con las otras síntesis y los rendimientos fueron de 37% hasta 94% para 2,4-FNQ y 2-FNQ respectivamente.

Finalmente, los estudios biológicos indican que los compuestos ANQ, 2-FNQ, 3-FNQ y 4-FNQ muestran una proliferación celular en la línea celular HPrEC y a su vez una disminución celular en la línea celular PC3. Los compuestos sintetizados muestran la ventaja de no destruir las células HPrEC hasta una concentración de 50 μM . A diferencia del fármaco Paclisan que genera una destrucción en ambas líneas celulares a partir de 12.5 μM .

Palabras clave: naftoquinona, lawsona, cáncer, Paclisan

ABSTRACT

9 lawone derivatives were synthesized by room temperature synthesis, microwave assisted synthesis, and ultrasonic assisted synthesis using the ultrasonic tip and ultrasonic bath; thus obtaining better yields in the synthesis at room temperature which range from 37% to 94%, while in the other techniques the yields were from 0 to 95%.

Microwave-assisted synthesis presented finer and velvety powdered products, but with higher impurities and lower yields that ranged from 0% to 89% for 2,4-FNQ and 3,4-FNQ respectively.

The synthesis assisted by ultrasonic tip required less reaction times, being 2 minutes on average, but the products were obtained with a higher amount of impurities compared to room temperature and the ultrasonic bath. Yields were 0% to 91% for 2,4-FNQ and 3-FNQ respectively.

The yields for the synthesis assisted by ultrasonic bath were from 0% to 95% for 2,4-FNQ and ANQ respectively and were obtained with fewer impurities in comparison with the synthesis assisted by ultrasonic tip and by microwaves.

The synthesis at room temperature was the one that required the most reaction times since these were an average of 29 hours of reaction, but the products were with fewer impurities compared to the other syntheses and the yields were from 37% to 94% for 2,4-FNQ and 2-FNQ respectively.

Finally, biological studies indicate that the ANQ, 2-FNQ, 3-FNQ and 4-FNQ compounds show cell proliferation in the HPrEC cell line and in turn a cell decrease in the PC3 cell line. The synthesized compounds show the advantage of not killing HPrEC cells up to a concentration of 50 μM . A difference from the drug Paclisan that generates destruction in both cell lines from 12.5 μM .

Key words: lawsone, naphthoquinone, cancer, Paclisan

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	iii
ÍNDICE DE FIGURAS	iv
ÍNDICE DE TABLAS	v
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	4
2.1 Reacción de Mannich	4
2.2 Síntesis asistida por microondas	5
2.3 Síntesis asistida por ultrasonido	5
2.4 Líneas celulares cáncer de próstata	6
3. ANTECEDENTES	7
4. JUSTIFICACIÓN	9
5. HIPÓTESIS	9
6. OBJETIVOS	9
6.1 Objetivo general	9
6.2 Objetivos específicos:	9
7. METODOLOGÍA	10
7.1 Materiales y métodos	10
7.2 Síntesis química	11
7.2.1 Síntesis a temperatura ambiente (STA)	11
7.2.2 Síntesis asistida por microondas (SAM)	11
7.2.3 Síntesis asistida por ultrasonido (SAU)	11
• <i>Punta ultrasónica</i>	11
• <i>Baño ultrasónico</i>	12
7.3 Caracterización	12
7.3.1 Cromatografía de capa fina	12
7.3.2 Punto de fusión	12
7.3.3 Ultravioleta-visible	12
7.3.4 Espectroscopia de Infrarrojo	13

7.3.5	Resonancia Magnética Nuclear	13
7.3.6	Espectrometría de masas	13
7.3.7	Estudio preliminar biológico	13
7.4	Caracterización espectroscópica	14
7.4.1	Infrarrojo	14
7.4.2	UV-Vis	18
7.4.3	Resonancia Magnética Nuclear	20
7.4.4	Espectrometría de Masas	22
		24
7.4.5	Prueba biológica	25
8.	CONCLUSIONES	28
	PERSPECTIVAS	29
	BIBLIOGRAFÍA	30
	APÉNDICE	32
	Espectros de infrarrojo	32
	Espectros de UV-vis	37
	Espectros de RMN ^1H	40
	Espectros de masas	44

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Λ	Longitud de onda
δ	Desplazamiento químico.
μM	Micro molar
Abs	Absorbancia
$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius
cm	Centímetro
<i>d</i>	Doblete
EtOH	Etanol
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
<i>m</i>	Multiplete
mg	Miligramo
mg/ L	Miligramo por litro
MHz	MegaHertz
mL	Mililitro
mM	Milimolar
mm	Milímetro
nm	Nanómetro
NR	No realizado
OMS	Organización mundial de la salud.

ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Segundo
s	Singulete
S ₀	Estado basal
S ₁	Singulete excitado
T	Transmitancia
UV-Vis	Espectroscopia ultravioleta visible

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Base de Mannich de Lawsona.	2
Esquema 2. Representación general de la reacción de Mannich.....	4

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tatuaje de henna.	1
Figura 2. Derivados de 1,4-naftoquinona con actividad anticancerígena.	8
Figura 3. Espectro IR de la lawsona.	15
Figura 4. Espectro IR de 2-FNQ.....	16
Figura 5. Espectro UV-Vis de ANQ	18
Figura 6. Espectro RMN de ANQ.	20
Figura 7. Espectro de RMN de 2-FNQ.....	21
Figura 8. Espectro de masas de ANQ.....	23
Figura 9. Rompimientos correspondientes al espectro de masas de ANQ.....	23
Figura 10. Espectro de masas de 2-FNQ.....	24
Figura 11. Rompimientos correspondientes al espectro de masas de 2-FNQ	24
Figura 12. Viabilidad celular de HPrEC por los derivados ANQ 2-FNQ,3-FNQ y 4-FNQ.	26
Figura 13. Viabilidad celular de PC-3 por los derivados ANQ 2-FNQ,3-FNQ y 4-FNQ... 26	
Figura 14. Viabilidad celular de HPrEC por los derivados ANQ 2-FNQ,3-FNQ y 4-FNQ de 1 a 200 μM de concentración.....	27
Figura 15. Viabilidad celular de PC-3 por los derivados ANQ 2-FNQ,3-FNQ y 4-FNQ de 1 a 200 μM de concentración.	27

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Anilinas utilizadas en la síntesis de derivados de lawsona.....	10
Tabla 2. Bandas de absorción IR	16
Tabla 3. Transiciones electrónicas de los compuestos sintetizados.	19
Tabla 4. Recopilación de señales de espectros de RMN	21

1. INTRODUCCIÓN

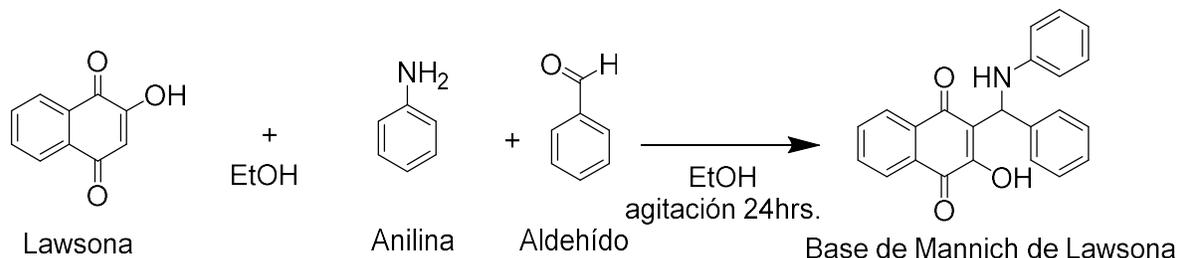
Las naftoquinonas son productos y pigmentos naturales que tienen como característica estructural poseer dos grupos carbonilo en el anillo del naftaleno, donde deriva su nombre común. La distribución de las naftoquinonas es amplia, ya que se han aislado de plantas, hongos, bacterias e inclusive de animales. Las naftoquinonas son pigmentos naturales que se encuentran en la naturaleza y que además tienen importantes actividades biológicas como antibacteriana, antifúngica, antiviral, antimalárica, insecticida entre otras (López-López et al., 2017; Intermolecular & Oxidativa, 2016) además de ser compuestos altamente reactivos debido a sus propiedades de óxido-reducción y ácido-base que permiten interactuar con objetivos biológicos formando enlaces covalentes, enlaces de hidrógeno y como agentes de transferencia de electrones (Leyva et al., 2017)

Un importante derivado de éstas, es la lawsona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona), pigmento que se extrae de los tallos y las hojas secas de la henna, *Lawsonia inermis L.*, *Lythraceae*, el cual se utiliza en cosméticos como tinte y es procedente de Oriente Medio, la India y norte de África (López et al., 2017). El uso de este pigmento data de miles de años y sigue siendo popular en los países islámicos desde Marruecos hasta India, motivado por sus rituales tradicionales y religiosos. En la antigüedad, la henna era usada para teñir la cola de los caballos y como tinte color rojizo de tejidos de lana y de seda. Las personas aún lo aplican en el pelo, en las palmas de las manos, en la planta de los pies y en las uñas, figura 1, en el occidente suele ser usado para tatuajes semipermanentes (Alvarez J. et al., 2012).



Figura 1. Tatuaje de henna.

Leffler y Hathaway fueron los primeros en reportar la síntesis del compuesto 3-(aminometil)-2-hidroxi-1,4-naftoquinona por reacción de condensación de la lawsona, un aldehído no enolizable y una amina primaria o secundaria (García et al., 2015), esquema 1.



Esquema 1. Base de Mannich de Lawsona.

Se ha reportado que derivados de la 1,4-naftoquinona poseen actividades anticancerígenas (López-López et al., 2017), por lo cual la síntesis de Mannich también se ha explorado en la química medicinal ya que provee productos con un nuevo enlace carbono-carbono y una unión β-amino a la 1,4-naftoquinona, lo cual le confiere una mayor actividad biológica como se ha reportado para los derivados aminados que sustituyen al anillo.

El cáncer ocurre cuando hay un crecimiento incontrolado en las células de cualquier parte del cuerpo humano, éstas pueden convertirse en cancerosas y expandirse a diversas partes superando así a las células sanas lo que ocasiona que al cuerpo se le dificulte funcionar adecuadamente.

Existen 2 categorías principales de cáncer, el tipo hematológicos donde se afecta los glóbulos sanguíneos como es el caso de la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple; y de tumor sólido donde se puede desarrollar en cualquier órgano, tejido o parte del cuerpo; los más comunes son el de seno, próstata, pulmón y el colorrectal.

Las células cancerosas se desarrollan a raíz de múltiples cambios en la genética. El estilo de vida y los genes que heredamos de nuestros padres, así como la exposición a ciertos compuestos cancerígenos en el entorno, contribuyen a la aparición y crecimiento anómalo de estas células. (Unidos, 2020.)

En México el cáncer ocupa la tercera posición en causa de muerte con un 12%, siendo los principales el de pulmón (7.6%), mama (5.4%), cervicouterino (4.7%), colorrectal (4.6%),

próstata (6.3%), páncreas (4.1%), leucemia (4.2%), estómago (6.2%), hígado (6.0%) y otros (28.8%) (INEGI, 2018).

En el caso del cáncer de próstata algunas opciones de tratamiento incluyen: la hormonoterapia, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia.

Como se puede observar, el cáncer de próstata es una afección que incrementa los casos y muertes año con año, por lo cual; la necesidad de encontrar nuevas metodologías que nos ayuden a combatir dicha enfermedad posee gran relevancia. Por ello; la síntesis de derivados de una molécula que tiene propiedades anticancerígenas es de suma importancia, como lo son los derivados de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona.

Normalmente las reacciones orgánicas se llevan a cabo utilizando la transferencia de calor mediante baños de aceite o de arena, los cuales presentan la desventaja de que pueden llevarse a cabo en un tiempo muy prolongado y/o puede ocurrir un sobrecalentamiento en el cual se puede descomponer nuestro producto de interés.

Por otra parte, está la síntesis mediante microondas y mediante ultrasonido; las cuales ayudan a reducir el tiempo de reacción pasando de horas a minutos, además incrementa los rendimientos del producto deseado, esto se puede lograr gracias a que permite el control de las condiciones específicas de la reacción como la temperatura, presión y tiempo. (Leadbeater et al., 2003)

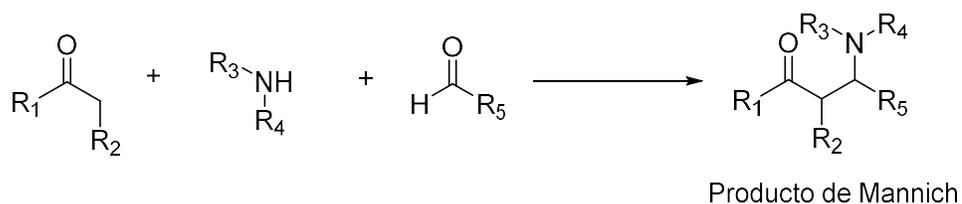
2. MARCO TEÓRICO

2.1 Reacción de Mannich

Carl Mannich estableció a principios del siglo XIX el alcance sintético de una aminometilación de compuestos carbonílicos con formaldehído y una amina secundaria. Hoy en día se ha convertido en una de las herramientas sintéticas más versátiles para la construcción de compuestos nitrogenados y enlaces C-C. Además de ser una reacción con una economía atómica alta.

El esquema representa de manera general la reacción de Mannich en su variante más eficaz desde el punto de vista de la economía de átomos; ésta implica la reacción entre un compuesto donador (carbonilo), una amina secundaria y un aceptor (aldehído) para dar el correspondiente derivado β -aminocarbonílico.

El mecanismo de la reacción está basado en la adición nucleófila del tautómero enólico del compuesto carbonílico dador y la sal de iminio resultante de la combinación del aldehído aceptor con la amina secundaria. Ambas especies, nucleófilo y electrófilo, se encuentran en concentraciones muy bajas en el equilibrio por lo que, en ausencia de un catalizador la reacción requiere típicamente condiciones energéticas y tiempos prolongados. (Carlos & Gonz, 2010)



Esquema 2. Representación general de la reacción de Mannich

2.2 Síntesis asistida por microondas

La síntesis asistida por microondas ha tenido gran relevancia en la síntesis de nuevos compuestos ya que acelera las reacciones químicas, debido a efectos térmicos.

Las microondas se pueden definir como ondas electromagnéticas, las cuales tienen un rango de longitud de onda comprendido entre 1 y 0.001m (una frecuencia desde 300MHz hasta 300GHz) (Cisneros et al., 2021.)

A diferencia del calentamiento convencional, la radiación de microondas se basa en la capacidad de una sustancia para absorber las microondas y convertirlas en calor, de esta manera, la sustancia se calienta desde el interior minimizando así, la probabilidad de descomposición de productos, solventes y reactivos, debido a que el calor es uniforme. A este fenómeno se le conoce como calentamiento dieléctrico el cual atraviesa las paredes del reactor químico y calienta solamente los reactivos y el solvente,

La radiación de microondas tiene la propiedad de transferir energía directamente a los reactantes, provocando el supercalentamiento instantáneo que promueve las transformaciones químicas en menor tiempo comparado al observado en las metodologías que involucran transferencia de calor. (Hernández et al., 2011.)

2.3 Síntesis asistida por ultrasonido

La sonoquímica es la rama científica que estudia la capacidad de la energía transportada por las ondas sonoras para provocar y acelerar las reacciones químicas generando así, la aparición de pequeñas burbujas en el interior, las cuales producen un aumento en la presión y en la temperatura la cual puede alcanzar miles de grados Celsius, lo cual genera un gran cambio en la estructura química del compuesto de interés (Conesa, 1980).

La síntesis por ultrasonido es una técnica rápida, limpia y amigable con el medio ambiente (Rojas et al., 2019). La irradiación con ultrasonido se ha aplicado a la química medicinal y la síntesis de nuevas moléculas desde que se ha reportado que los tiempos de reacción se ven disminuidos drásticamente de días, horas hasta minutos. Además, la radiación de ultrasonido ofrece un menor costo, rendimientos elevados, mayor pureza, lo que engloba un trabajo simple comparado con los métodos convencionales con bajos rendimientos, largos tiempos de reacción, pureza disminuida (Mohammadi & Zohreh, 2019).

2.4 Líneas celulares cáncer de próstata

La línea celular PC-3 es una línea celular epitelial iniciada a partir de una metástasis ósea humana de un adenocarcinoma prostático de grado IV. Estas células producen una cantidad baja de fosfatasa ácida y presentan actividad testosterona-5- α -reductasa. Las células PC3 no responden a andrógenos, glucocorticoides, ni a los factores de crecimiento epidérmico (EGF) o fibroblástico (FGF) (Sáez et al., 2005)

La línea celular HPrEC, se trata de una línea primaria de células epiteliales de próstata humanas, las cuales fueron aisladas de un donador de próstata, y son usadas en control para estudios de cáncer de próstata (<https://www.atcc.org/products/pcs-440-010>).

3. ANTECEDENTES

Previas investigaciones utilizando naftoquinonas para la inhibición de células cancerígenas han sido publicadas, demostrando así, las ventajas de realizar modificaciones a la molécula principal. Ejemplos de ello son:

El anillo de la 1,4-naftoquinona ha sido investigado por diversos grupos debido a que muestran actividades farmacológicas entre ellas la antibacteriana, antiviral, antiparasitaria y anticancerígena. Algunos reportes recientes de moléculas con actividad anticancerígena son los derivados 2-acetil-3-aminofenil-1,4-naftoquinona (**1** y **2**) , los cuales sintetizaron y probaron frente a las líneas celulares DU-145 y MCF-7 de próstata y cáncer de mama (Ríos et al., 2020). (Gholivand et al., 2022) prueban el derivado fosforamida (**4**) con buenos resultados contra el cáncer de mama. Otros derivados con resultado prometedores son los presentados por Dogan et al., (2021) con estructura triazol, los cuales, además poseen actividad antibacteriana (**5-8**). Mahalapbutr y colaboradores describieron tres series sintéticas con estructuras 2-fenilamino-1,4-naftoquinona probadas contra el cáncer de hígado (Mahalapbutr et al., 2022). Ver Figura 2.

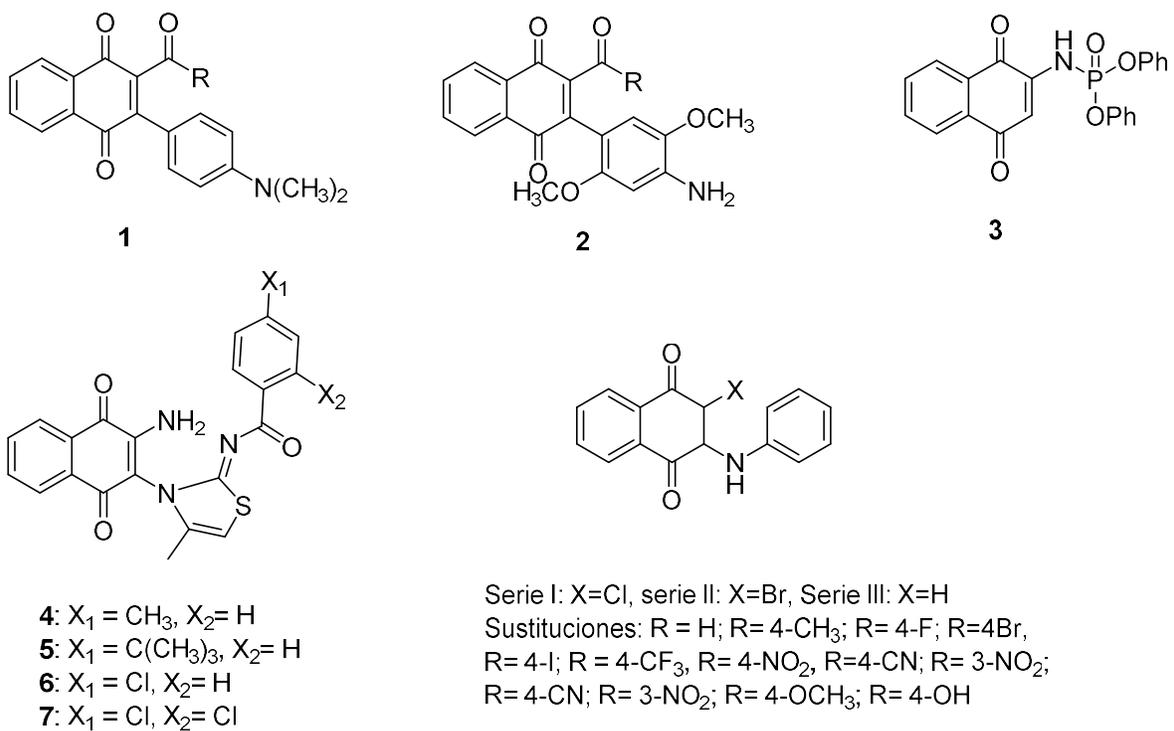


Figura 2. Derivados de 1,4-naftoquinona con actividad anticancerígena.

4. JUSTIFICACIÓN

El cáncer representa un problema de salud a nivel mundial, aún con los avances tecnológicos de diagnóstico temprano y cirugías exitosas, la necesidad de encontrar nuevas moléculas con propiedades anticancerígena que ofrezcan menos efectos adversos siempre es una necesidad de primera línea y el cáncer de próstata no es la excepción. En el presente proyecto se plantea la síntesis de nuevos derivados de la 2-hidroxi-1,4-naftoquinona con estructura base de Mannich a partir de anilinas fluoradas y benzaldehído, utilizando como fuentes alternativas de activación el ultrasonido y las microondas. Además, se realizará una evaluación preliminar de la actividad contra la línea celular PC3 de cáncer de próstata.

5. HIPÓTESIS

Los nuevos derivados sintetizados de bases de Mannich de naftoquinona mediante tecnologías verdes de ultrasonido y microondas presentaran efecto sobre las líneas celulares PC3 de cáncer de próstata.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Sintetizar derivados nitrogenados de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona con estructura bases de Mannich a partir de anilinas fluoradas y benzaldehído mediante ultrasonido y microondas. Probar el efecto de los compuestos sintetizados contra las líneas celulares PC3 y HPrEC.

6.2 Objetivos específicos:

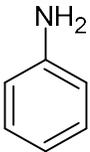
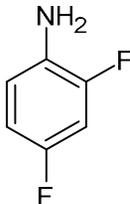
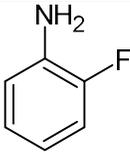
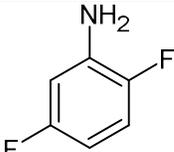
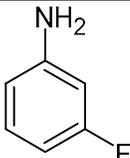
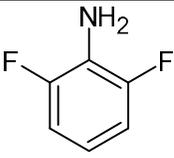
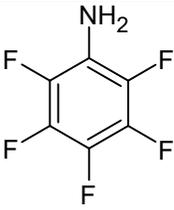
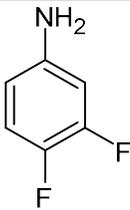
- 1) Sintetizar nueve bases de Mannich derivadas de la lawsona empleando la Síntesis Asistida por Ultrasonido (SAU) y la Síntesis Asistida por Microondas (SAM)
- 2) Caracterizar los compuestos sintetizados mediante espectroscopia de infrarrojo, Uv-Vis, Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y masas.
- 3) Realizar la prueba biológica de inhibición contra las líneas celulares PC3 de cáncer de próstata y la línea de células epiteliales humanas de próstata HPrEC.

7. METODOLOGÍA

7.1 Materiales y métodos

A menos que se indique lo contrario, el material de vidrio se secó previamente con ayuda de la estufa a 40 °C durante 12 horas. Los reactivos se adquirieron de la casa comercial Sigma Aldrich, y se utilizaron sin purificación previa. En la tabla 1 se muestra la sustitución de las anilinas fluoradas empleadas.

Tabla 1. Anilinas utilizadas en la síntesis de derivados de lawsona

Estructura	Nombre	Estructura	Nombre
	Anilina		2,4-difluoroanilina
	2-fluoroanilina		2,5-difluoroanilina
	3-fluoroanilina		2,6-difluoroanilina
	4-fluoroanilina		2,3,4,5,6- pentafluoroanilina
	3,4-difluoroanilina		

7.2 Síntesis química

7.2.1 Síntesis a temperatura ambiente (STA)

En un matraz balón de 50 mL equipado con agitador magnético, se adicionaron 2.5 mmol, de 2-hidroxinaftaleno-1,4-diona (lawsona) y 2.75 mmol de la anilina correspondiente disolviéndolos en 7.5 mL de etanol (EtOH). La reacción se llevó a cabo mediante temperatura ambiente durante 10 minutos y agitación constante. Posteriormente se añadieron 3.0 mmol de benzaldehído y se continuó con la agitación hasta completar 24 horas. El crudo de reacción se filtró a vacío con etanol frío para ayudar a la precipitación del producto.

En el caso de la síntesis del derivado con 2,4-difluoroanilina la reacción se dejó durante 48 horas.

7.2.2 Síntesis asistida por microondas (SAM)

La síntesis se realizó bajo las condiciones de 50 °C y 600 W durante 5 min en un equipo de microonda CEM Mars 6. En un vial para microondas de cuarzo, se adicionaron 2.5 mmol, de lawsona, 3.0 mmol de benzaldehído y 2.75 mmol de anilina disolviéndolos en 7.5 mL de etanol. La reacción se llevó a cabo durante 5 minutos y agitación constante. El crudo de reacción se filtró a vacío con EtOH frío para ayudar a la precipitación del producto.

En el caso del derivado con 4-fluoroanilina la reacción se dejó durante 20 minutos y con agitación constante. En los derivados con 2,4-difluoroanilina; 2,5- difluoroanilina; 2,6-difluoroanilina y 2,3,4,5,6-pentafluoroanilina la reacción se dejó durante 15 minutos y agitación constante.

7.2.3 Síntesis asistida por ultrasonido (SAU)

- ***Punta ultrasónica***

En un vaso de precipitados de 50 mL equipado con agitador magnético, se adicionaron 2.5 mmol de lawsona y 2.75 mmol de anilina correspondiente disolviéndolos en 7.5 mL de EtOH. La reacción se llevó a cabo durante 20 segundos. Posteriormente se añadieron 3.0 mmol de benzaldehído; continuando la reacción hasta cumplir 80 segundos. El crudo de reacción fue filtrado a vacío con EtOH frío para ayudar a la precipitación del producto.

En el caso del derivado con 2,4-difluoroanilina la reacción se dejó durante 5 minutos.

- **Baño ultrasónico**

En un matraz balón de 50 mL se adicionaron 2.5 mmol, de lawsona y 2.75 mmol de anilina correspondiente disolviéndolos en 7.5 mL de EtOH, la mezcla de reacción se sumergió en un baño de ultrasonido (Branson modelo 1800) por 1 minuto. Posteriormente se añadieron 3.0 mmol de benzaldehído, continuando la sonicación hasta cumplir 5 minutos. El crudo de reacción se filtró a vacío con EtOH frío para ayudar a la precipitación del producto.

En el caso del derivado con 2,4-difluoroanilina la reacción se dejó durante 60 minutos. Se repitió este ciclo 3 veces y se dejó enfriando 24 horas, posteriormente se volvió a poner la reacción durante 60 minutos se enfrió 30 minutos y finalmente se filtró.

7.3 Caracterización

7.3.1 Cromatografía de capa fina

La cromatografía de capa fina se realizó en placas de gel de sílice sobre soporte de aluminio (0.25 mm), utilizando hexano y acetato de etilo como eluyentes en diferentes mezclas. Utilizando 60/40 como mezcla óptima.

7.3.2 Punto de fusión

Para la determinación de los puntos de fusión de los compuestos sólidos sintetizados, se utilizó un aparato FISHER-JHONES. En el cual se colocó una pequeña cantidad de muestra entre dos cubreobjetos, los cuales se colocaron en la placa de fusión. La muestra fue calentada de manera gradual y monitoreada empleando un termómetro con margen de 0-400 °C. finalmente se registró el rango de temperatura en el cual se observó un cambio de estado sólido a líquido.

7.3.3 Ultravioleta-visible

Se prepararon soluciones 3×10^{-5} M en EtOH partiendo de 1 mg de muestra. Posteriormente se midieron en celdas de cuarzo de paso óptico de 10 mm de grosor para su análisis en un

espectrofotómetro UV-2401 PC de la marca SHIMADZU, el experimento se realizó a temperatura ambiente.

7.3.4 Espectroscopia de Infrarrojo

Para la caracterización de los derivados se utilizó un espectrofotómetro FTIR NEXUS 470 de la marca THERMO-NICOLET, utilizando reflectancia total atenuada (ATR) de diamante acoplado. Resolución 4 cm^{-1} , 16 scans.

7.3.5 Resonancia Magnética Nuclear

Se utilizó el equipo Bruker Avance 400, operando a 500 MHz, las muestras se realizaron utilizando DMSO- d_6 como solvente.

7.3.6 Espectrometría de masas

Los espectros se obtuvieron mediante el equipo AGILENT 6890-5975 GC-MS con inyector automático. La técnica de ionización empleada fue impacto electrónico.

7.3.7 Estudio preliminar biológico

Se evaluará la citotoxicidad de los compuestos sintetizados en líneas celulares de próstata sanas (HPrEC PCS-440-010TM) y cancerosas (PC-3, CRL-1435). Las células serán cultivadas en monocapa en medio RPMI 1640 y F12K respectivamente, suplementadas con suero bovino fetal al 10% y antibióticos al 1%, incubadas a 37 °C con atmósfera controlada de CO₂ al 5%, en cajas de cultivo celular. Si el crecimiento de las células es del 80% o mayor, serán desprendidas con tripsina (0.05%) y contadas con azul de tripano para su posterior siembra en placas de 96 pozos durante 24 h.

Los compuestos serán diluidos en DMSO puro y estéril a diferentes concentraciones, realizando diluciones seriadas con medio suplementado. Se empleará Paclisan® (paclitaxel) como control positivo de muerte con las mismas concentraciones mencionadas anteriormente.

Para remover las células muertas y/o que no se adhirieron a la placa se realizarán lavados con PMS, posteriormente se incubarán con 200 μL de las soluciones con las concentraciones

correspondientes. Los sobrenadantes serán retirados y colocados en una nueva placa de 96 pozos.

La viabilidad celular se evaluará por el ensayo MTS (CellTiter 96® AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay, Promega), donde las células metabólicamente activas tienen la capacidad de reducir la sal 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio en presencia de metosulfato de fenazina (PMS), para generar un compuesto de formazan soluble. Se emplearán como control positivo de la lisis celular el Triton-1X y DMSO. La reducción del MTS se analizarán en el lector de microplatos de absorbancia SpectraMax ABS con una $\lambda_{\text{máx}}$ de 490 nm. El experimento se realizará por triplicado.

7.4 Caracterización espectroscópica

7.4.1 Infrarrojo

Las bandas de absorción características de la Lawsona se presentaron a 3166 cm^{-1} debido al estiramiento del enlace O-H, a 3058 cm^{-1} se observa la vibración correspondiente al estiramiento C-H, alrededor de los 2000 cm^{-1} se observa la vibración correspondiente a los sobretonos que provienen de los anillos aromáticos, a 1637 cm^{-1} se encuentra el estiramiento de C=O, a 1570 cm^{-1} la vibración correspondiente al enlace C=C del anillo aromático y en 990 cm^{-1} la del enlace C-O; el espectro correspondiente se muestra en la figura 3.

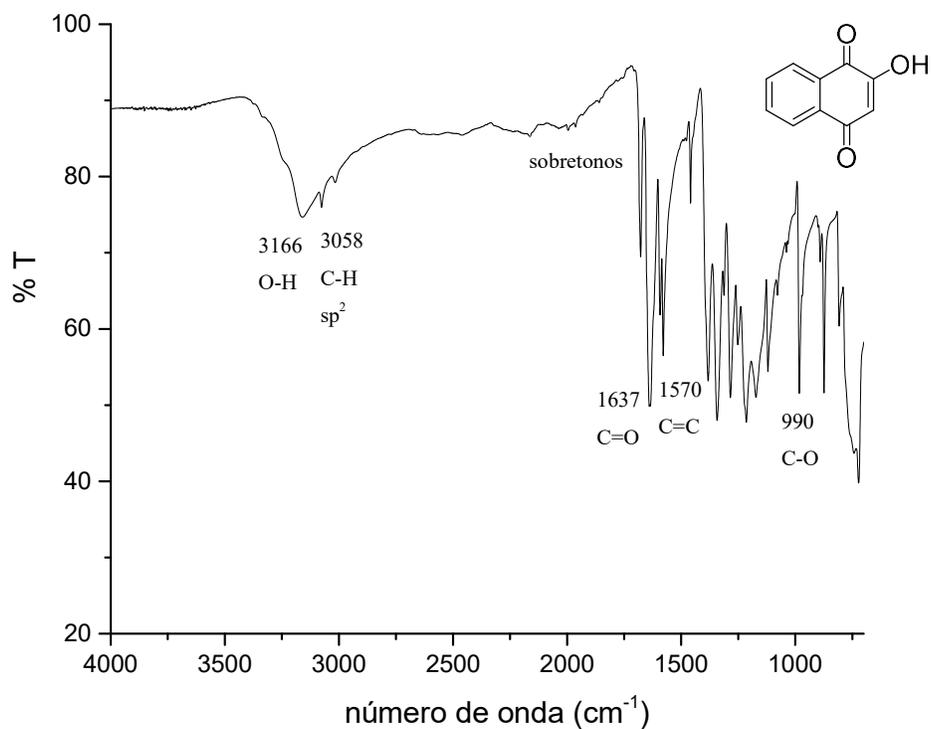


Figura 3. Espectro IR de la lawsona.

En la figura 4 se muestra el espectro IR del compuesto 2-FNQ, en donde se puede ver el cambio en la vibración correspondiente a la formación de la imina en la cual se observa una banda delgada y grande en 3342 cm^{-1} correspondiente al estiramiento N-H, posteriormente en 1657 cm^{-1} se observa el estiramiento C=O, en 1517 cm^{-1} la vibración correspondiente al enlace C=C del anillo aromático, en 1251 cm^{-1} la vibración C-N y en 1010 cm^{-1} la del enlace C-O.

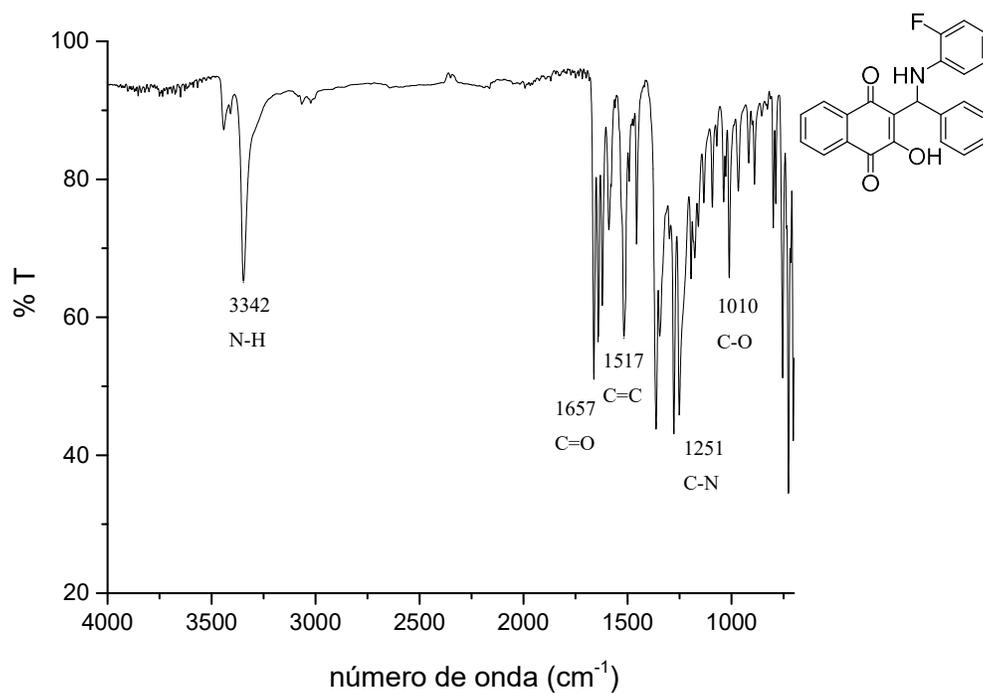


Figura 4. Espectro IR de 2-FNQ

En la tabla 6 se muestran las principales bandas de infrarrojo para los compuestos sintetizados y su asignación al grupo funcional y tipo de vibración.

Tabla 2. Bandas de absorción IR

Compuesto	Bandas de absorción en IR (cm ⁻¹)	Tipo de vibración
ANQ	3315 vibración N-H, 1669 vibración C=O, 1536 vibración C=C aromático, 1255 vibración C-N, 979 vibración C-O. Ver espectro en A-I	Estiramiento, estiramiento, estiramiento, estiramiento.
2-FNQ	3342 vibración N-H, 1657 vibración C=O, 1517 vibración C=C aromático,	Estiramiento, estiramiento, estiramiento, estiramiento

	1251 vibración C-N, 1010 vibración C-O. Ver espectro en A-II		
3-FNQ	3328 vibración N-H, 1663 vibración C=O, 1515 vibración C=C aromático, 1253 vibración C-N, 1010 vibración C-O. Ver espectro en A-III	Estiramiento, estiramiento, estiramiento	estiramiento, estiramiento, estiramiento,
4-FNQ	3325 vibración N-H, 1664 vibración C=O, 1506 vibración C=C aromático, 1227 vibración C-N, 1009 vibración C-O. Ver espectro en A-IV	Estiramiento, estiramiento, estiramiento	estiramiento, estiramiento, estiramiento,
3,4-FNQ	3353 vibración N-H, 1656 vibración C=O, 1530 vibración C=C aromático, 1255 vibración C-N, 1046 vibración C-O. Ver espectro en A-V	Estiramiento, estiramiento, estiramiento	estiramiento, estiramiento, estiramiento,
2,4-FNQ	3164 vibración del enlace O-H, 3080 vibración correspondiente a C-H, alrededor de los 2000 se observa la vibración correspondiente a los sobretonos que provienen de los anillos aromáticos, a 1641 vibración del C=O, a 1579 vibración del enlace C=C del anillo aromático y en 990 vibración del enlace C-O. Ver espectro en A-VI	Estiramiento, estiramiento, estiramiento	estiramiento, estiramiento, estiramiento,
2,5-FNQ	3356 vibración N-H, 1661 vibración C=O, 1524 vibración C=C aromático, 1254 vibración C-N, 1013 vibración C-O. Ver espectro en A-VII	Estiramiento, estiramiento, estiramiento	estiramiento, estiramiento, estiramiento,

2,6-FNQ	3356 vibración N-H, 1670 vibración C=O, 1489 vibración C=C aromático, 1277 vibración C-N, 1017 vibración C-O. Ver espectro en A-VIII	Estiramiento, estiramiento, estiramiento	estiramiento, estiramiento, estiramiento
P-FNQ	3328 vibración N-H, 1637 vibración C=O, 1516 vibración C=C aromático, 1263 vibración C-N, 982 vibración C-O. Ver espectro en A-IX	Estiramiento, estiramiento, estiramiento	estiramiento, estiramiento, estiramiento

7.4.2 UV-Vis

En la figura 8 se muestra el espectro UV-vis de ANQ en donde se puede observar las bandas más características de la molécula las cuales son a longitudes de onda de 205.2 nm que corresponde a una transición electrónica de $n \rightarrow \sigma^*$ generada por el grupo funcional Ar-OH, seguido de la transición de $\pi \rightarrow \pi^*$ a una longitud de onda de 247.7 nm generada por la enona y finalmente se observa la transición electrónica $n \rightarrow \pi^*$ de la cetona a una longitud de onda de 275.9 nm

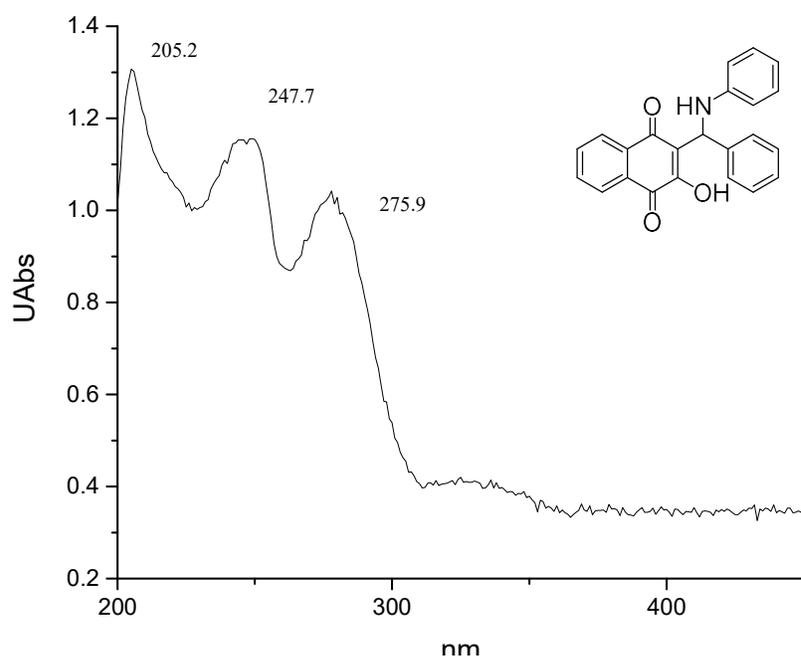
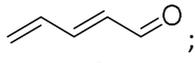
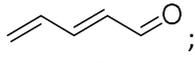
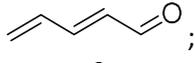
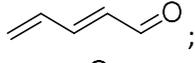
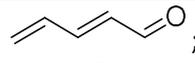


Figura 5. Espectro UV-Vis de ANQ

En la tabla 7 se muestran las principales transiciones electrónicas para los compuestos sintetizados.

Tabla 3. Transiciones electrónicas de los compuestos sintetizados.

Compuesto	nm	Transición electrónica	Grupo funcional
ANQ	205.2	$n \rightarrow \sigma^*$,	Ar-OH;
	247.7	$\pi \rightarrow \pi^*$;	 ;
	275.9	$n \rightarrow \pi^*$	
2-FNQ	208.3	$n \rightarrow \sigma^*$,	Ar-OH;
	220	$\pi \rightarrow \pi^*$;	 ;
	278.1	$n \rightarrow \pi^*$	
3-FNQ	206.4	$n \rightarrow \sigma^*$,	Ar-OH;
	235.9	$\pi \rightarrow \pi^*$;	 ;
	275.2	$n \rightarrow \pi^*$	
4-FNQ	205	$n \rightarrow \sigma^*$,	Ar-OH;
	220.9	$\pi \rightarrow \pi^*$;	 ;
	275.2	$n \rightarrow \pi^*$	
2,4-FNQ	217.8	$\pi \rightarrow \pi^*$;	 ;
	279.4	$n \rightarrow \pi^*$	
2,5-FNQ	205.7	$n \rightarrow \sigma^*$,	Ar-OH;
	278.9	$n \rightarrow \pi^*$	

7.4.3 Resonancia Magnética Nuclear

En la figura 6 se muestra el espectro de RMN de ANQ en donde se puede observar las bandas más características de la molécula, presentando así lo siguiente: ^1H NMR δ 10.01(s, 1H), 7.93 (m, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 2H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.16 (t, $J = 2.88$ Hz, 5H), 6.88 (m, 5H), 3.45 (d, $J = 6.96$ Hz, 1H), 2.49 (s, 1H).

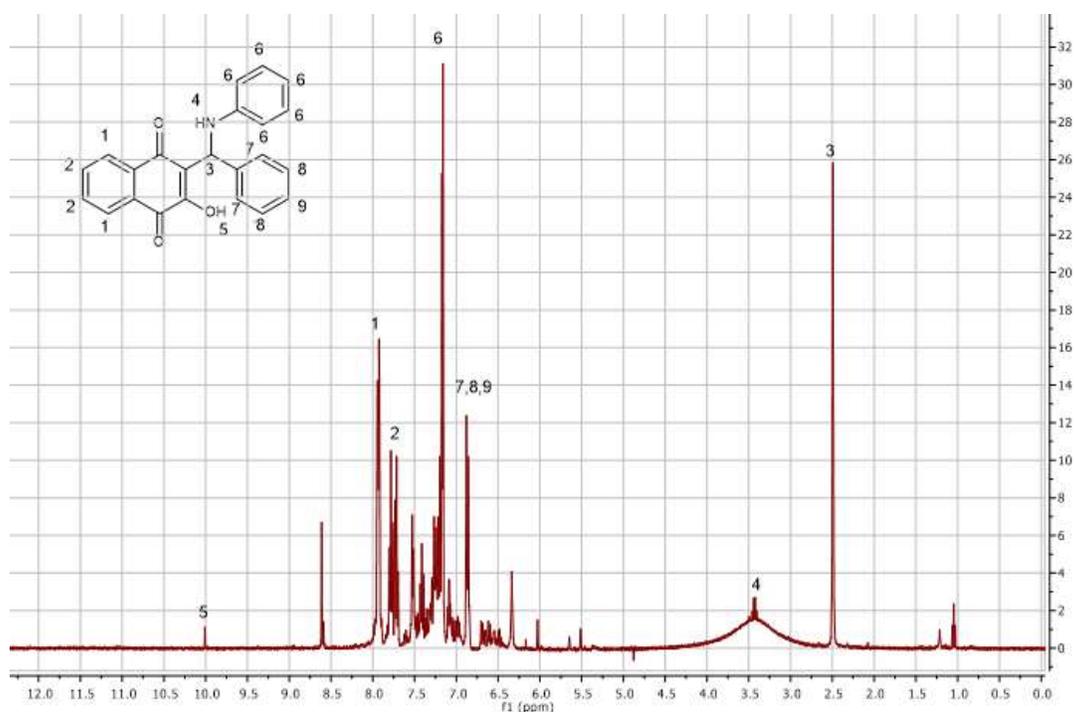


Figura 6. Espectro RMN de ANQ.

En la figura 7 se muestra el espectro de RMN de 2-FNQ en donde se puede observar las bandas más características de la molécula, presentando así lo siguiente: ^1H NMR, δ 8.12-8.01 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.32 (s, 1H).

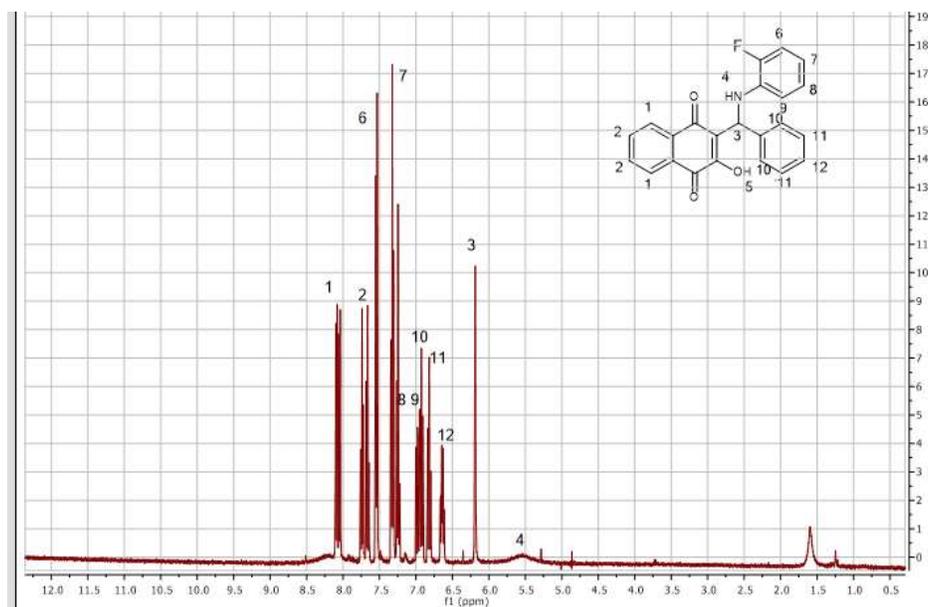


Figura 7. Espectro de RMN de 2-FNQ

En la tabla 8 se muestran las asignaciones de los desplazamientos de RMN, la integración y la multiplicidad de las señales.

Tabla 4. Recopilación de señales de espectros de RMN

Compuesto	δ (ppm)	Integración. (H)	Multiplicidad
ANQ	10.01	1	s
	7.93	2	m
	7.80 -7.70	2	m
	7.16	5	t
	6.88	5	m
	3.45	1	d
	2.49	1	s
2- FNQ	8.08	2	m
	7.70	2	dd
	7.54	1	d
	7.28	1	m
	6.93	2	m
	6.82	2	m
	6.69	1	m
	6.19	1	m
	5.32	1	s

4-FNQ	10.0	1	s
	7.91	2	d
	7.75	2	m
	7.51	2	d
	7.32	2	m
	7.15	2	d
	7.05	2	m
	6.90	1	m
2,4-FNQ	8.5	1	s
	8.05	2	m
	7.72	2	m
	7.33	6	s
	7.25	1	d
	6.78	1	m
	6.72	1	t
2,5-FNQ	8.10	2	m
	7.77	2	m
	7.26	1	m
	6.89	1	m
	6.50	1	m
	6.27	5	d
3,4-FNQ	10.0	1	s
	7.78	2	m
	7.76	2	m
	6.53	5	d
	6.49	1	m
	6.42	1	m
	6.34	1	m
	3.44	1	s
	2.49	1	s

7.4.4 Espectrometría de Masas

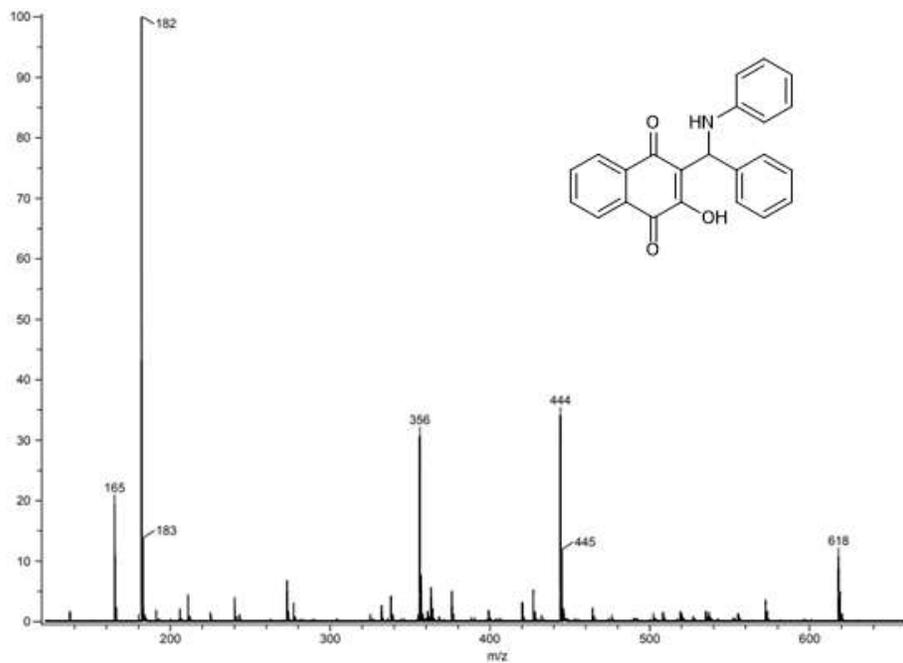


Figura 8. Espectro de masas de ANQ

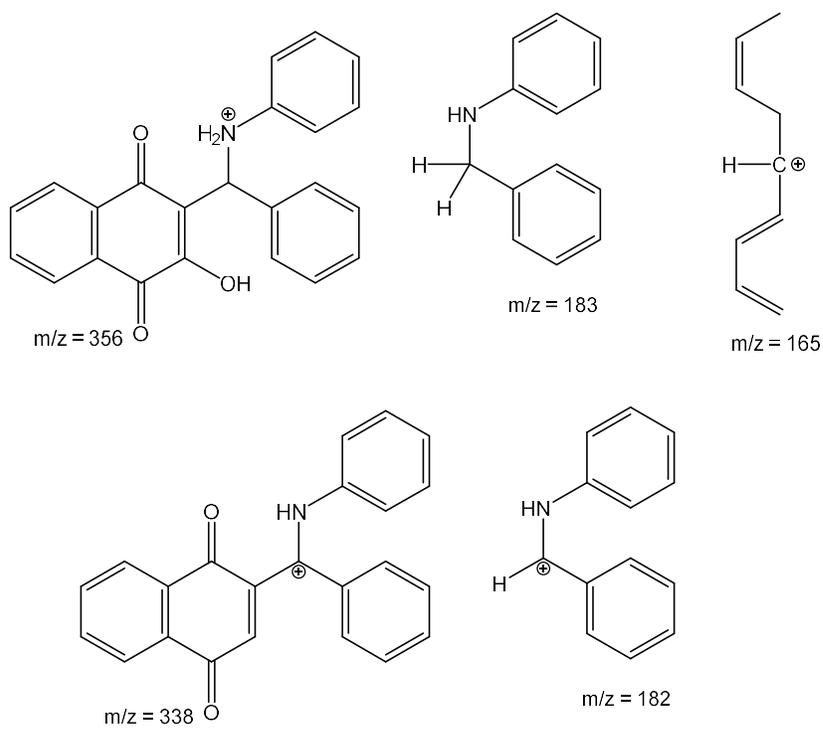


Figura 9. Rompimientos correspondientes al espectro de masas de ANQ.

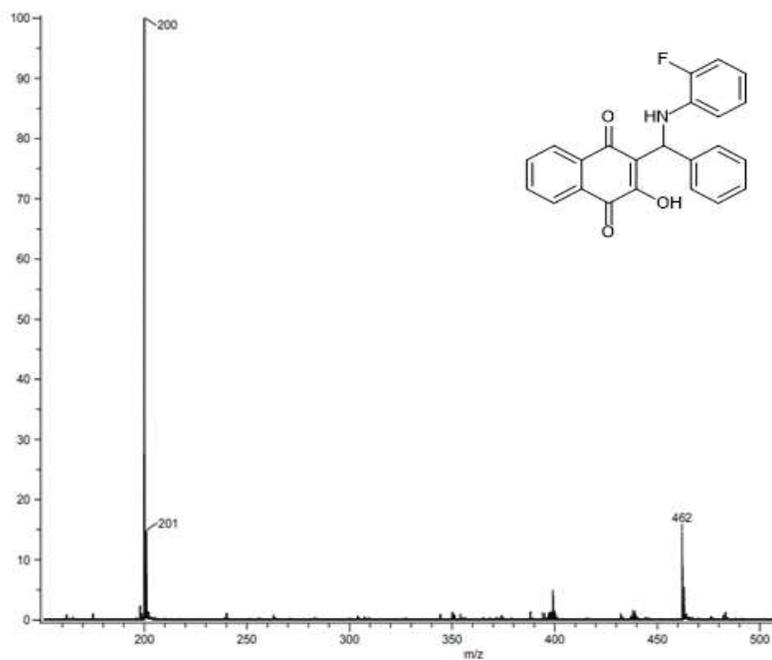


Figura 10. Espectro de masas de 2-FNQ

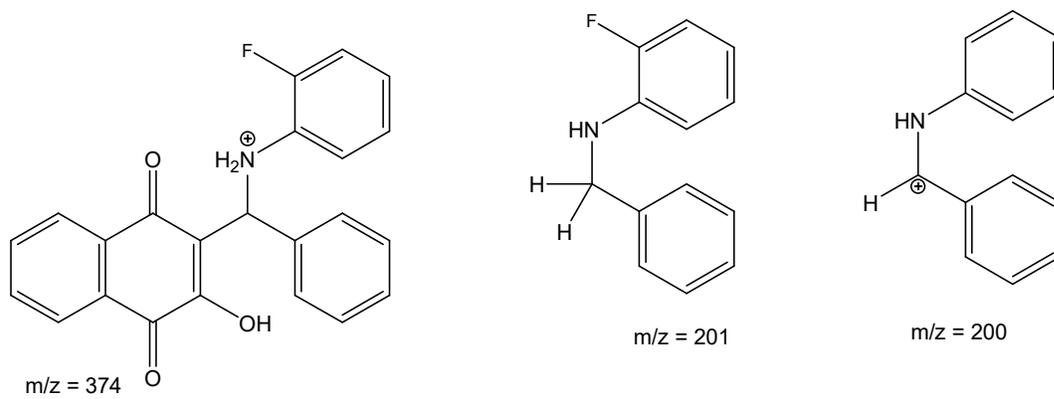


Figura 11. Rompimientos correspondientes al espectro de masas de 2-FNQ

7.4.5 Prueba biológica

Como línea celular de control se utilizó la HPrEC, la cual es una línea de células epiteliales normales de próstata humano. Como se puede observar en la figura 12 el fármaco paclisan se usó como control positivo y se puede observar como la viabilidad celular disminuye conforme aumenta la concentración de 6.25 a 50 μM . Cuando las células se sometieron a una incubación con los compuestos mono-sustituidos por flúor en diferente posición (2-F, 3-F y 4-F) se observa que la viabilidad a altas concentraciones no se ve disminuida. Todo ello a 24 horas de incubación. Para la línea celular PC-3 de cáncer de próstata la viabilidad celular se observa disminuida hasta un aproximada de 80% con los cuatro compuestos ensayados, figura 14.

En la figura 15, se observa que al aumentar el rango de concentraciones de ensayo de los derivados ensayados se ve afectada la viabilidad de la línea HPrEC en especial a altas concentraciones como 200 μM , lo cual es más notorio en el derivado anilino no sustituido y en el 2-fluoroanilino, en donde la viabilidad está por debajo del 10%. En comparación el derivado 3-fluoroanilino presente un porcentaje de viabilidad cercano al 40% a 200 μM y aumenta a 80% con 100 μM . Para las células PC-3 en la figura 16, vemos que conforme aumenta la concentración del derivado de 1 a 200 μM , la viabilidad celular disminuye en todos los casos, observándose el mayor efecto para el compuesto 2-fluoroanilino derivado.

HPrEC (10k/pozo) 24h incubación

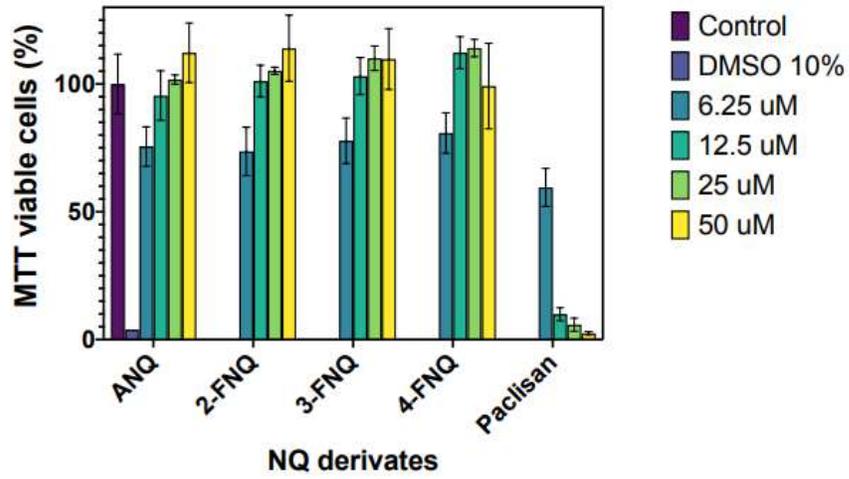


Figura 12. Viabilidad celular de HPrEC por los derivados ANQ 2-FNQ,3-FNQ y 4-FNQ.

PC3 (10k/pozo) 24h incubación

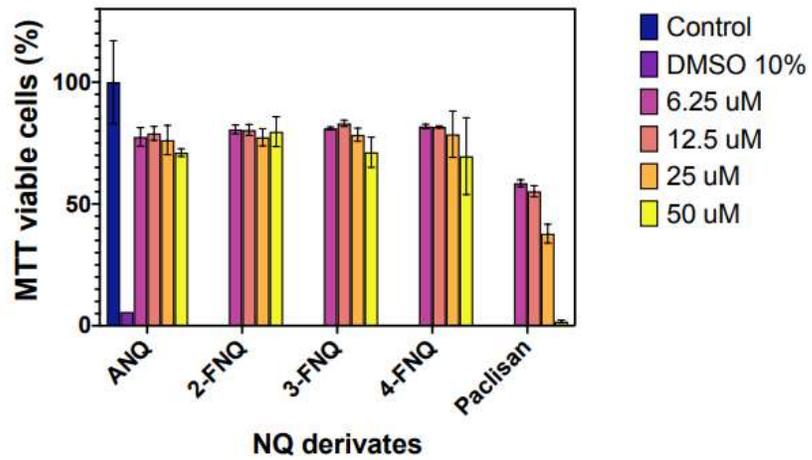


Figura 13. Viabilidad celular de PC-3 por los derivados ANQ 2-FNQ,3-FNQ y 4-FNQ.

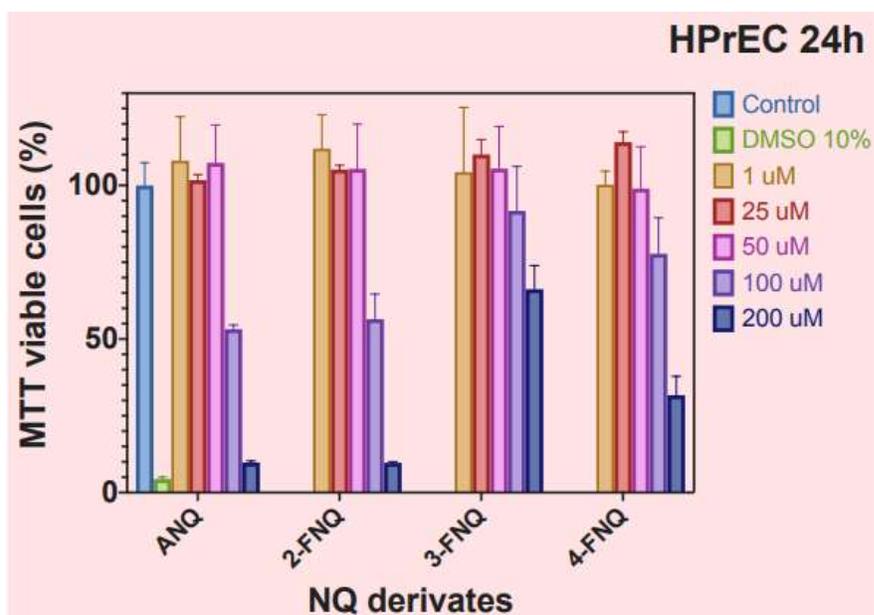


Figura 14. Viabilidad celular de HPrEC por los derivados ANQ 2-FNQ,3-FNQ y 4-FNQ de 1 a 200 μ M de concentración.

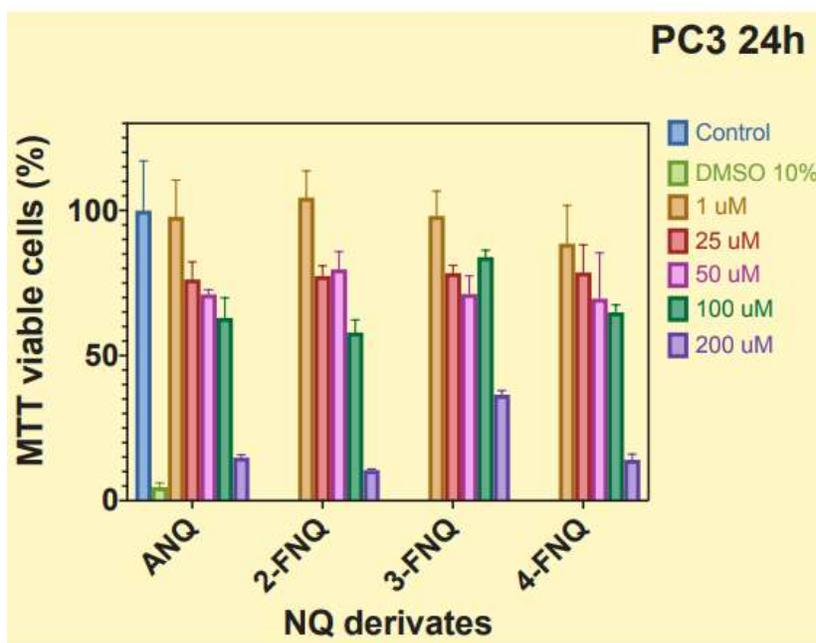


Figura 15. Viabilidad celular de PC-3 por los derivados ANQ 2-FNQ,3-FNQ y 4-FNQ de 1 a 200 μ M de concentración.

8. CONCLUSIONES

Se sintetizaron 9 derivados de lawsona mediante síntesis a temperatura ambiente, síntesis asistida por microondas y síntesis asistida por ultrasonido utilizando la punta ultrasónica y el baño ultrasónico; obteniendo así mejores rendimientos en la síntesis a temperatura ambiente los cuales van del 37% al 94%, mientras que en las otras técnicas los rendimientos fueron del 0 al 90%. Además de que los compuestos obtenidos a temperatura ambiente resultaron con menores impurezas que en las otras técnicas utilizadas.

Por otra parte, la línea celular HPrEC demostró tener una proliferación celular por parte de los compuestos sintetizados y en la línea celular PC-3 disminuyó su viabilidad celular, dependiendo de la dosis de los 4 derivados de Mannich ensayados.

Así mismo, se comparó con el fármaco Paclisan, el cual demostró tener una disminución en la viabilidad celular en ambas líneas celulares, lo cual da pauta a una gran diversidad de compuestos que podrían ser utilizados en líneas celulares ya que demuestran que pueden cuidar de las células buenas y solo destruir a las células malas con las dosis adecuadas.

PERSPECTIVAS

Una vez sintetizados los compuestos, se espera:

- Realizar una complejación con metales como Ni, Cu y Zn, lo cual podría mejorar la respuesta biológica.
- Realizar un estudio para la síntesis de microondas, modificando el tiempo, potencia y temperatura para así encontrar las condiciones óptimas de síntesis
- Continuar con el ensayo biológico completo de los derivados como de sus productos complejados y observar si existe una modificación en la viabilidad celular.

BIBLIOGRAFÍA

- Alvarez J., D., Rojas E., C., & Vargas R., X. (2012). *Tatuajes de henna negra: revisión de la literatura a partir de un caso clínico*. Rev. Chil. Dermatol, 28(2), 173–175.
- Ana, D., Lara, C., Valdez, J. P., Sánchez, M. C. P. V., Emanuel, T., Guia, F., & Cruz, J. B. (n.d.). *Efecto de la Potencia en un Reactor de Microondas en la Síntesis del Polivinilcarbazol*. 26, 5–8.
- Carlos, J., & Gonz, C. (2010). *Ligandos fesulphos en adiciones enantioselectivas a n -sulfonil iminas: reacción de mannich y mannich viníloga*. Álvaro Salvador González.
- Conesa, J. A. (1980).
- García, C., López, L., & Silva, S. (2015). *Y biomedicina. Síntesis de Derivados de Lawsona por Química Verde y su Evaluación*. 2015.
- Gholivand, K., Faraghi, M., Vahabirad, M., Eshaghi Malekshah, R., Pirastehfar, F., Narimani, S., & Roohzadeh, A. (2022). *Cytotoxicity and Apoptosis-Inducing Ability of a Novel Naphthoquinone–Based Phosphoramidate: An Experimental and Theoretical Approach*. SSRN Electronic Journal, 1–22.
- INEGI. (2018). “Estadísticas a Propósito Del... Día Mundial Contra El Cáncer (4 De Febrero)” Datos Nacionales. *Estadísticas a Propósito Del... Día Mundial Contra El Cáncer (4 De Febrero)” Datos Nacionales, 2021*, 1–13.
- Itzel López-López, L., Daniel Nery-Flores, S., Sáenz-Galindo, A., & de Loera, D. (2017). *Facile synthesis of aminonaphthoquinone Mannich bases by noncatalytic multicomponent reaction*. Synthetic Communications, 47(23), 2247–2253.
- Leadbeater, N. E., Torenius, H. M., & Tye, H. (2003). *Microwave-assisted Mannich-type three-component reactions*. 135–144.
- Leyva, E., Loredo-Carrillo, S. E., López, L. I., Escobedo-Avellana, E. ., & G., N.-T. (2017). *Importancia química y biológica de naftoquinonas . Revisión bibliográfica*. Afinidad, 74(6), 36–50.
- Mahalapbutr, P., Leechaisit, R., Thongnum, A., Todsaporn, D., Prachayasittikul, V., Rungrotmongkol, T., Prachayasittikul, S., Ruchirawat, S., Prachayasittikul, V., & Pingaew, R. (2022). *Discovery of Anilino-1,4-naphthoquinones as Potent EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: Synthesis, Biological Evaluation, and Comprehensive Molecular Modeling*. ACS Omega, 7(21), 17881–17893.
- Mohammadi, G., & Zohreh, Z. (2019). *Ultrasound - assisted synthesis of heterocyclic compounds*. In *Molecular Diversity*. Springer International Publishing.
- Programme, F. P., Technologies, C. P., & Technology, A. (2021). *Naphthoquinone*

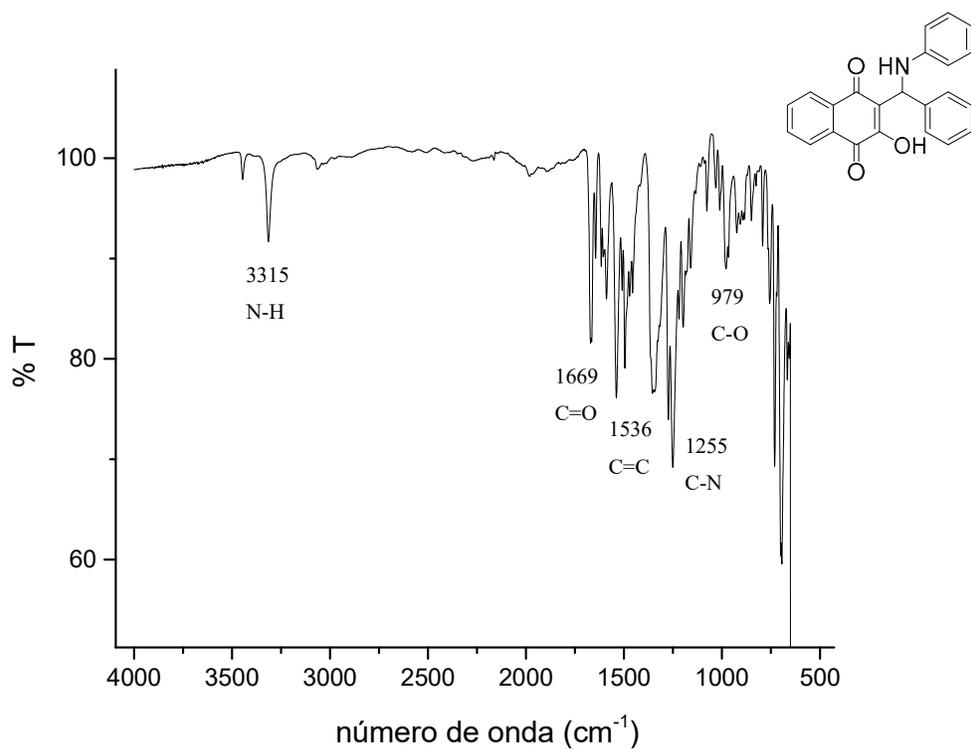
- *thiazole hybrids bearing adamantane: Synthesis , antimicrobial , DNA cleavage , antioxidant activity , acid dissociation constant , and drug-likeness.* 25(3), 292–304.
- R, S. L. (2020.). *Empleo de la radiación de microondas en las reacciones de ciclación intramolecular y S N A de la ruta sintética propuesta para la obtención de derivados de nor oxacina Using microwave radiation in the intramolecular cyclization and S N Ar reaction of the.* 27–34.
- Ríos, D., Valderrama, J. A., Cautin, M., Tapia, M., Salas, F., Guerrero-Castilla, A., Muccioli, G. G., Buc Calderón, P., & Benites, J. (2020). *New 2-Acetyl-3-aminophenyl-1,4-naphthoquinones: Synthesis and in Vitro Antiproliferative Activities on Breast and Prostate Human Cancer Cells. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020.*
- Rojas, T., Fuentes, M. E., & Contreras-lópez, E. (2019). *Compuestos fenólicos de la cáscara de sanky ultrasound-assisted extraction of phenolic compounds of the peel of sanky.* 85(2), 258–267.
- Sáez, C. F., Tresguerres, P. A., Martín, R. V. S., P, P. A. D. E., & Cáncer, E. N. (2005). *Potencial anti-apoptótico de p38 en cáncer de próstata. 2.*
- Unidos, E. (2020.). *Acerca del cáncer de próstata.* 1–16.

APÉNDICE

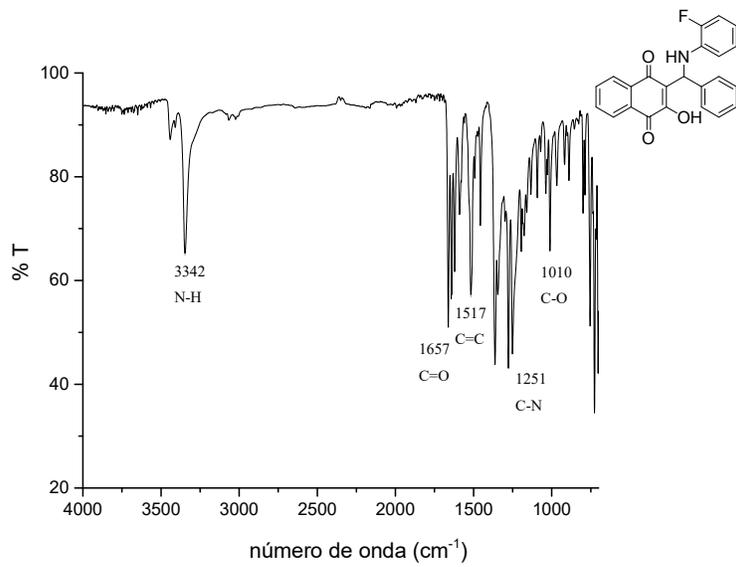
El siguiente Apéndice muestra los espectros de espectroscopía de infrarrojo, UV-Vis, Resonancia Magnética Nuclear de ^1H Y ^{13}C , y espectrometría de masas para la caracterización de los productos obtenidos.

Espectros de infrarrojo

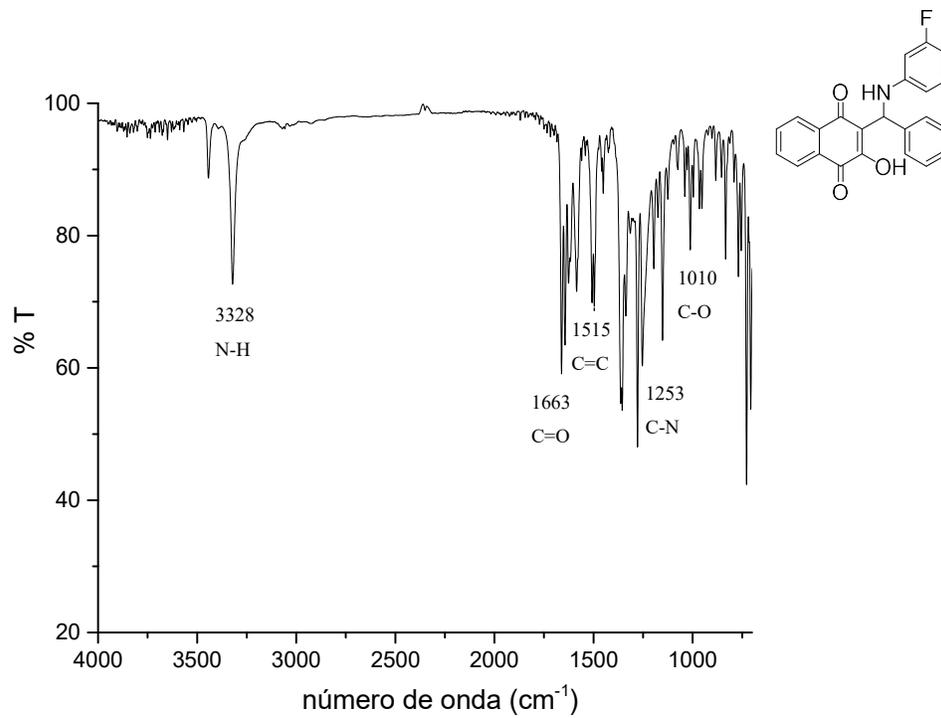
A-I



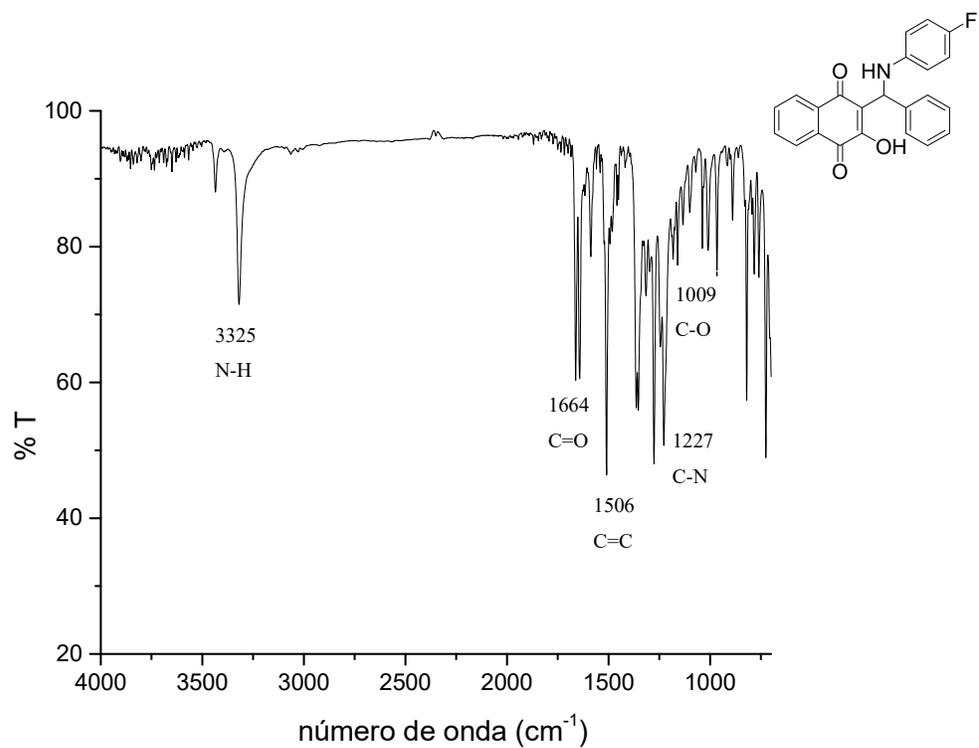
A-II



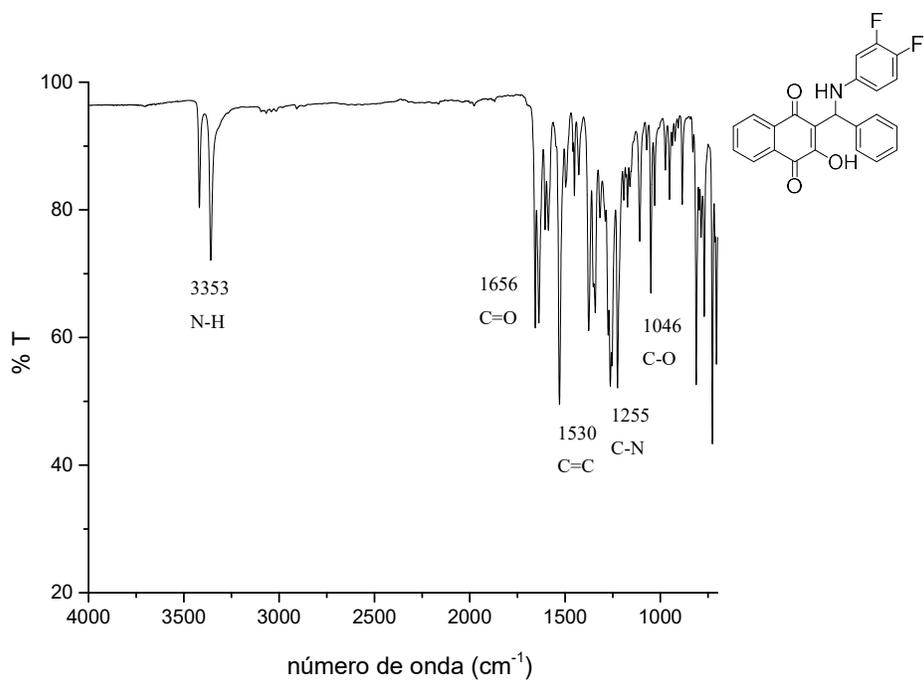
A-III



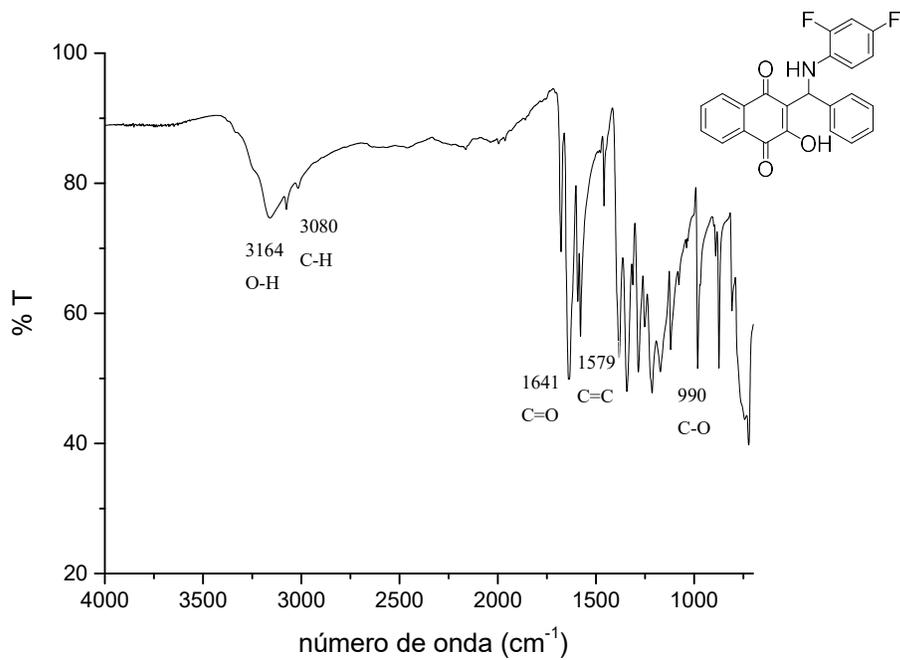
A-IV



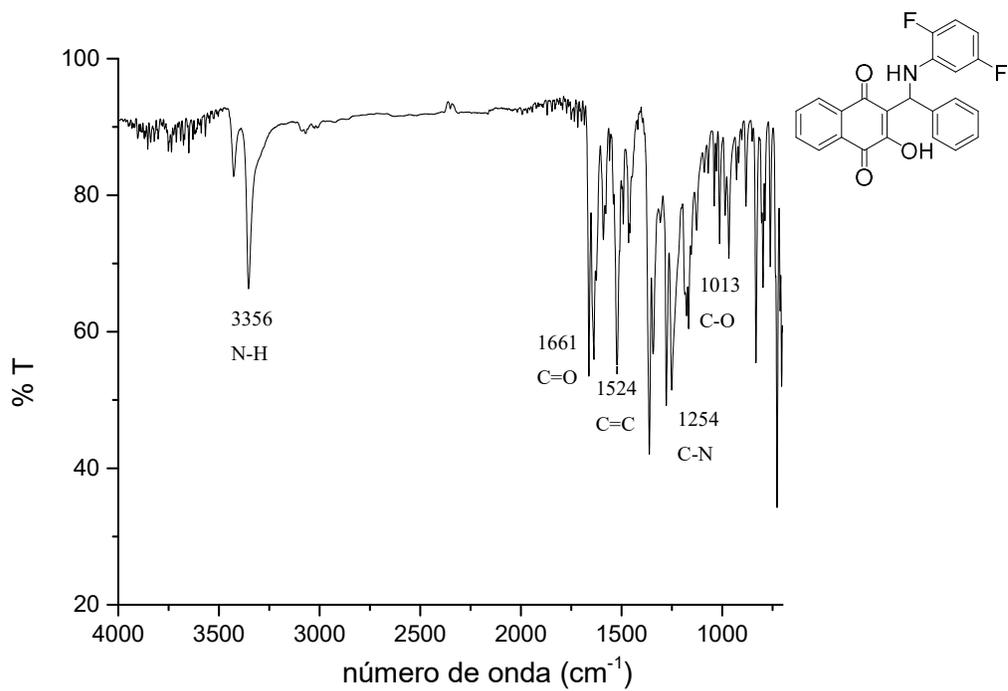
A-V



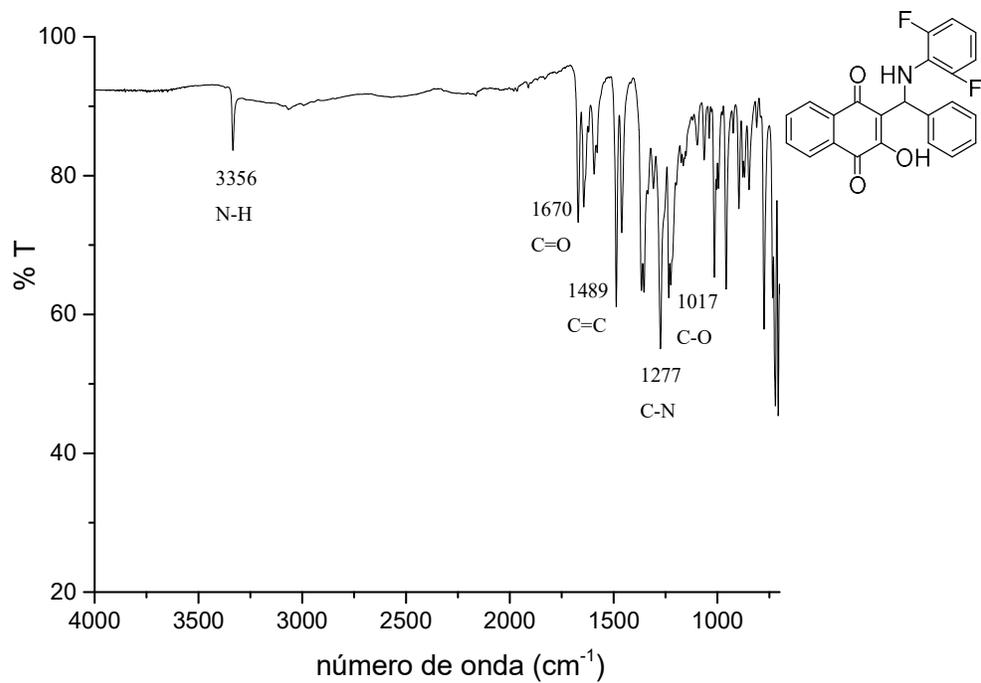
A-VI



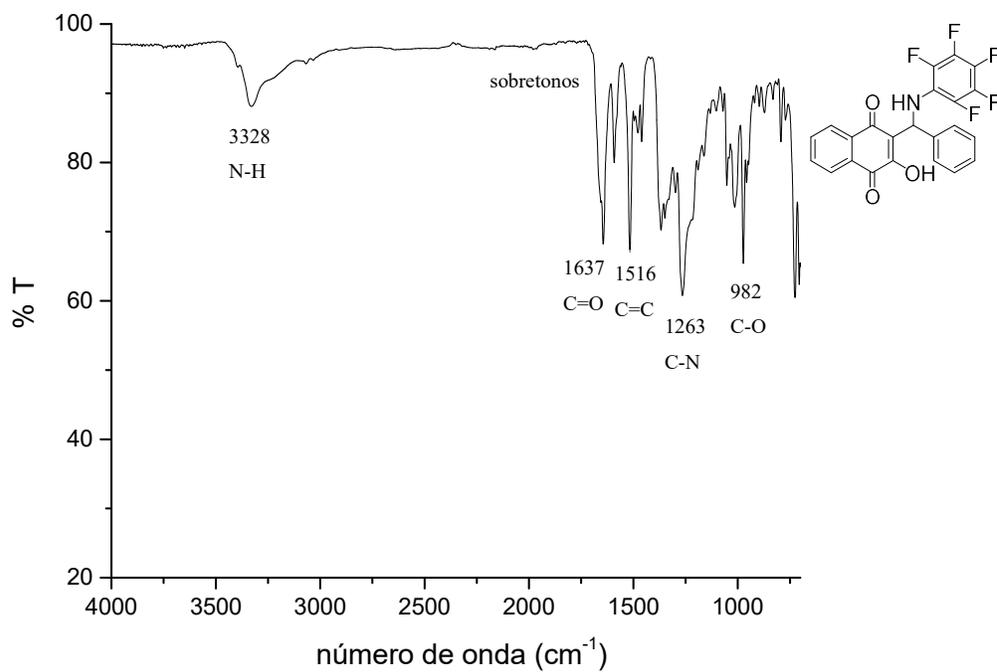
A-VII



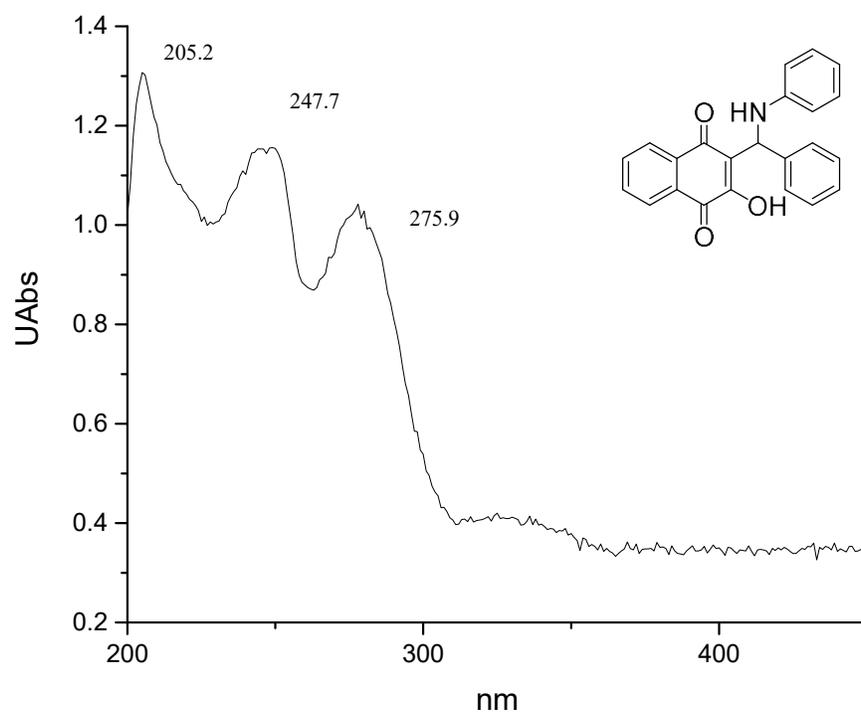
A-VIII



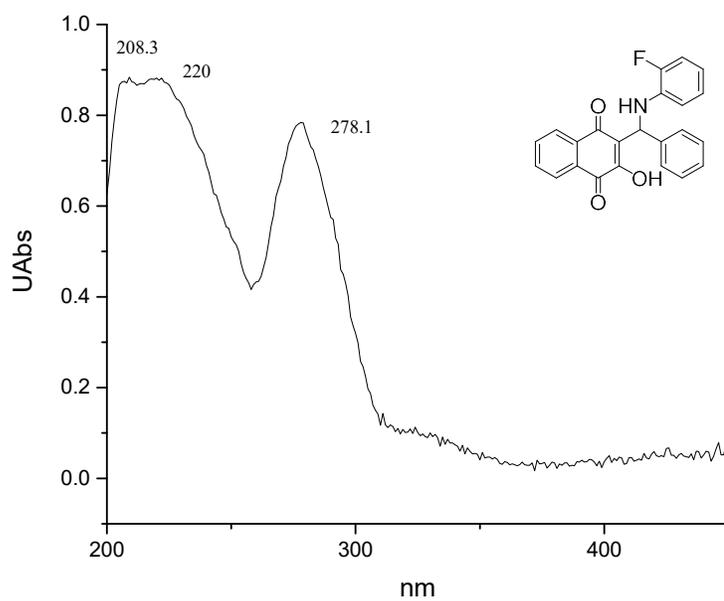
A-IX



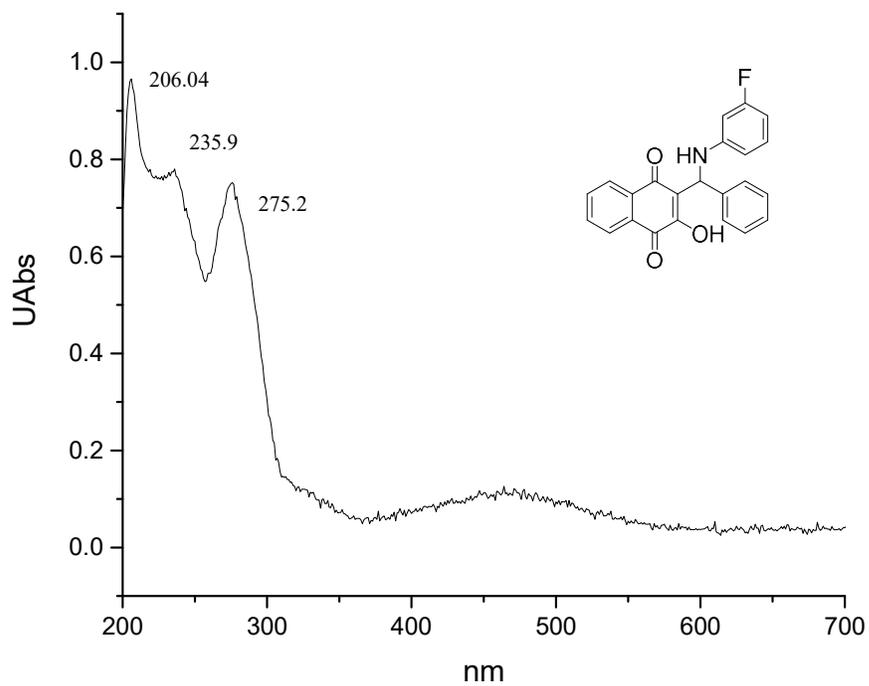
Espectros de UV-vis A-X



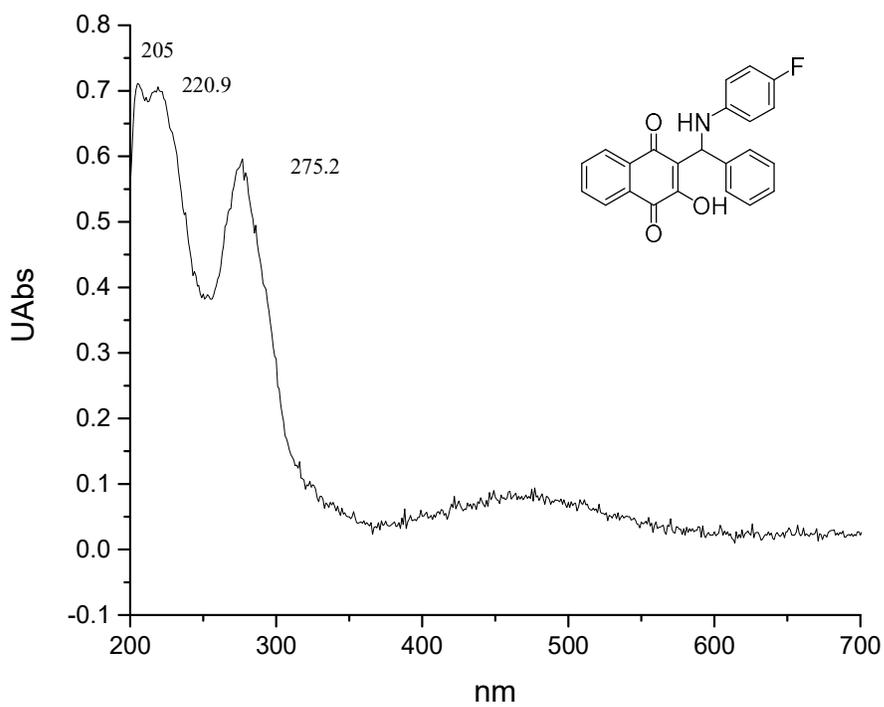
A-XI



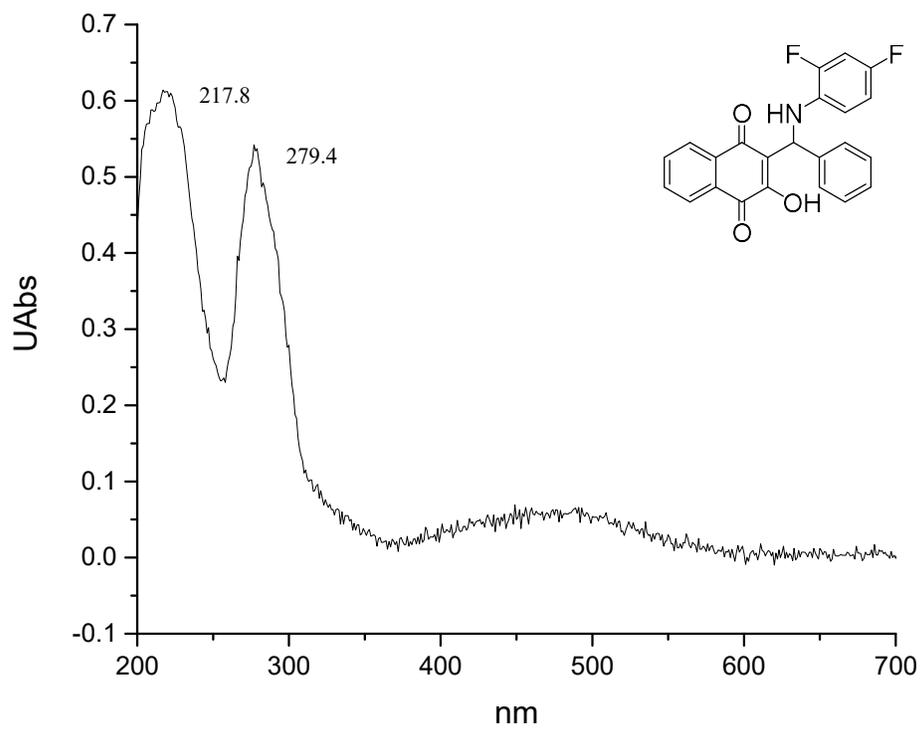
A-XII



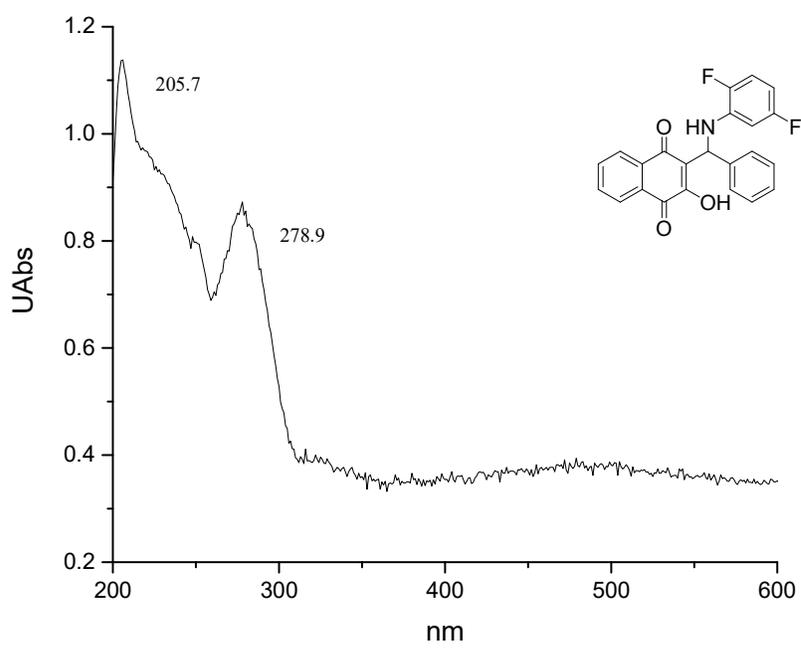
A-XIII



A-XIV

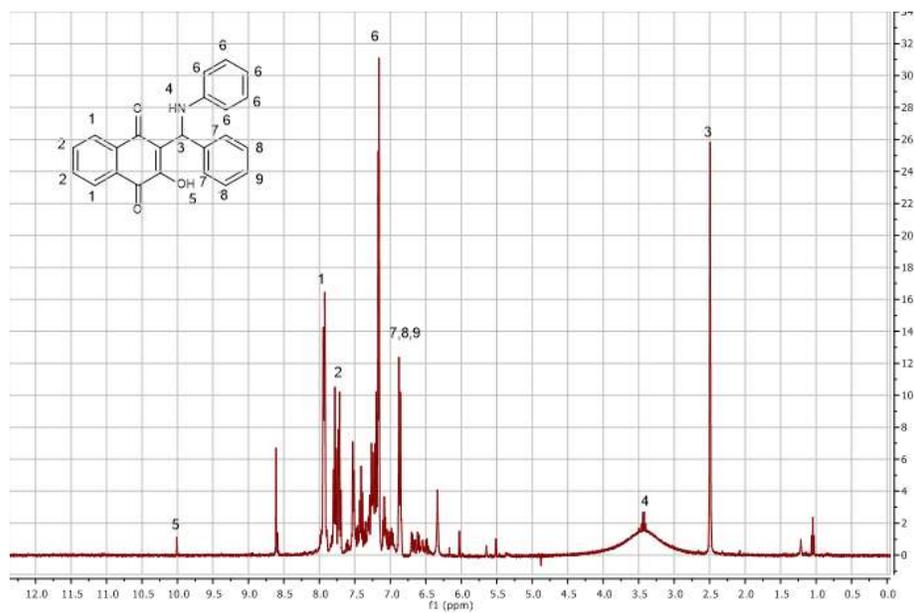


A-XV

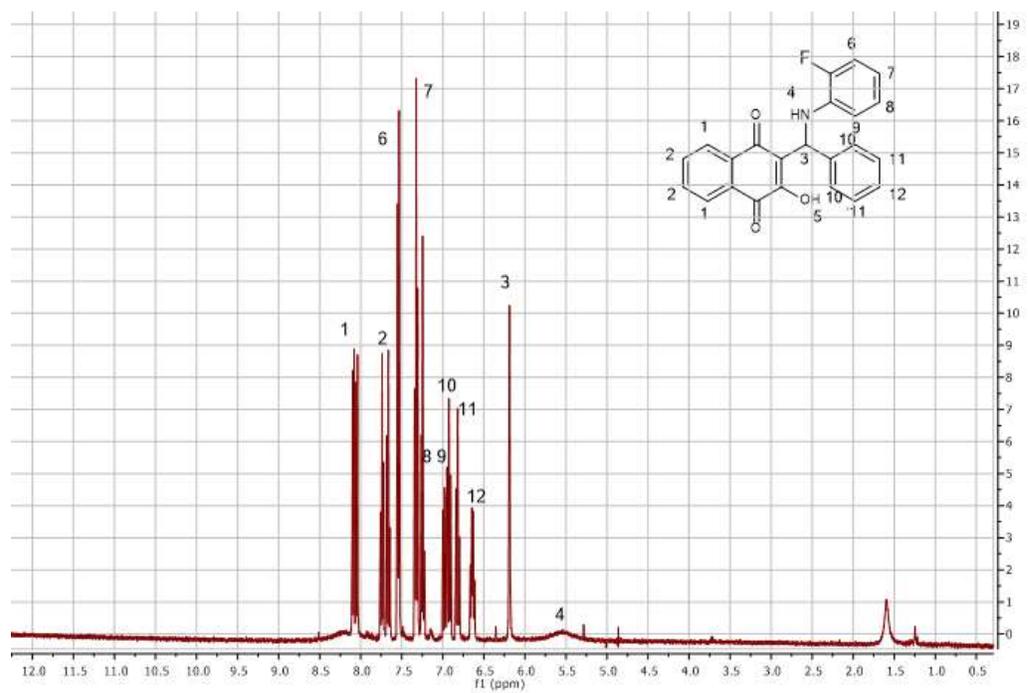


Espectros de RMN ^1H

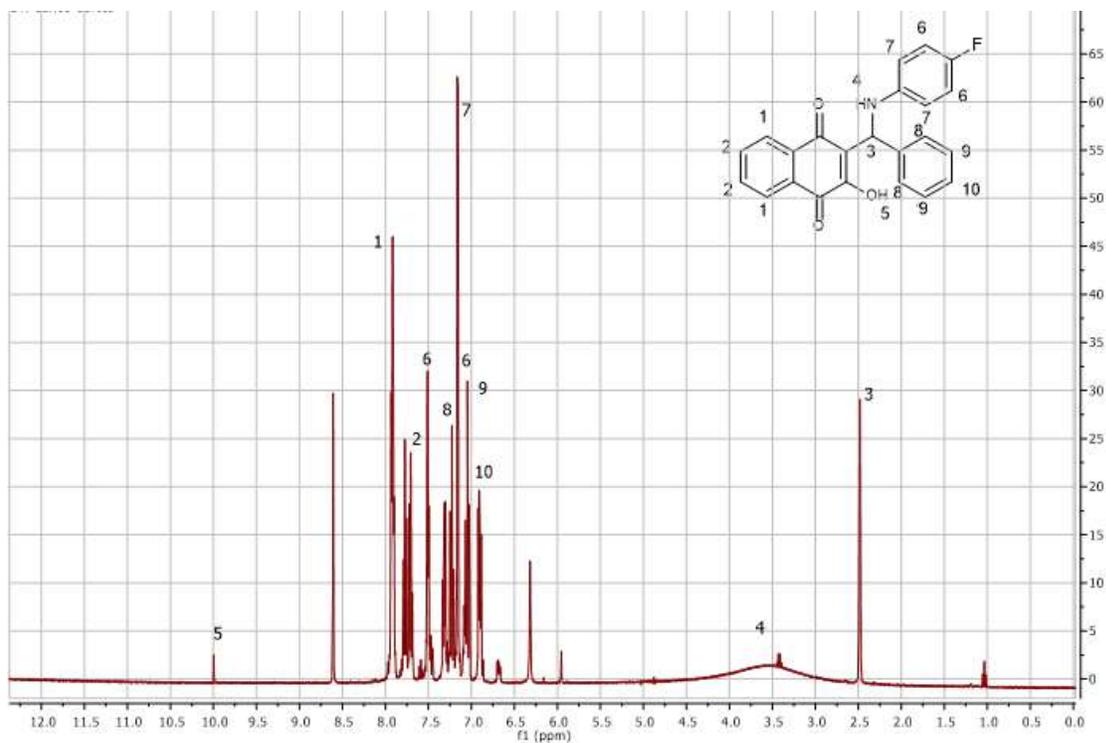
A-XVI



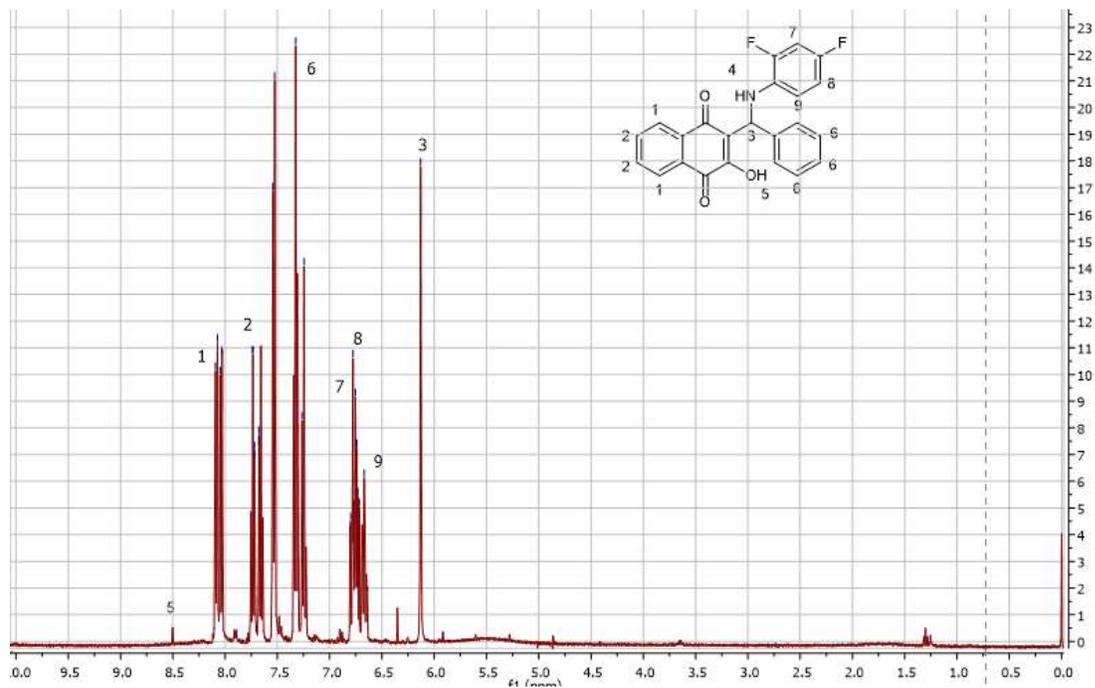
A-XVII



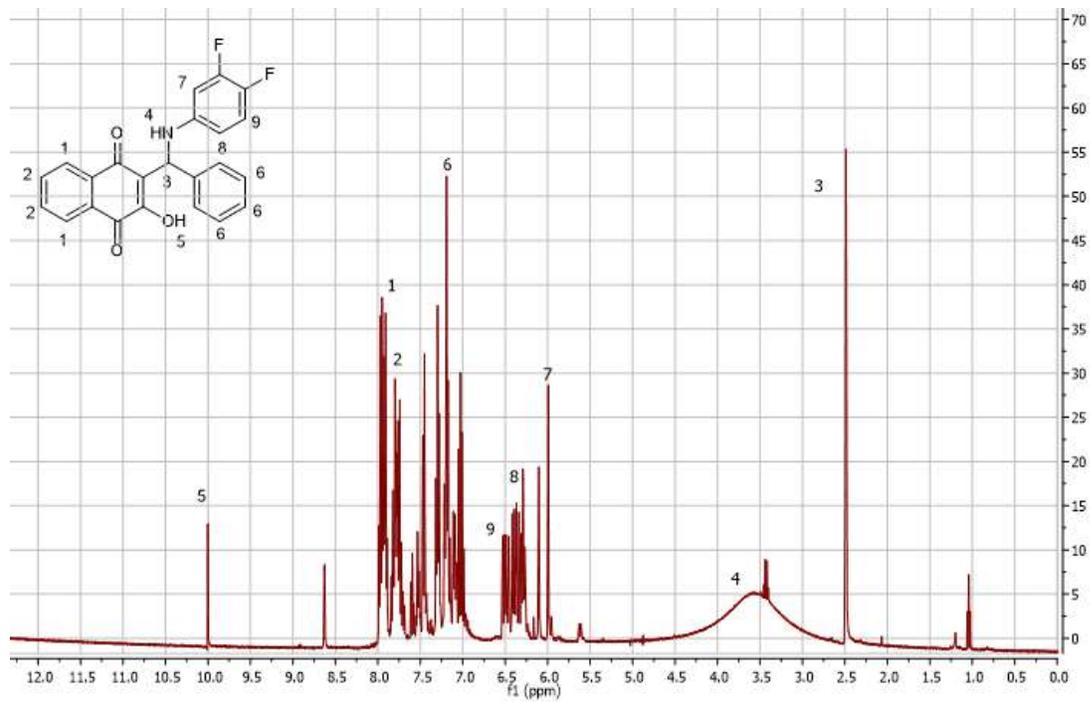
A-XVIII



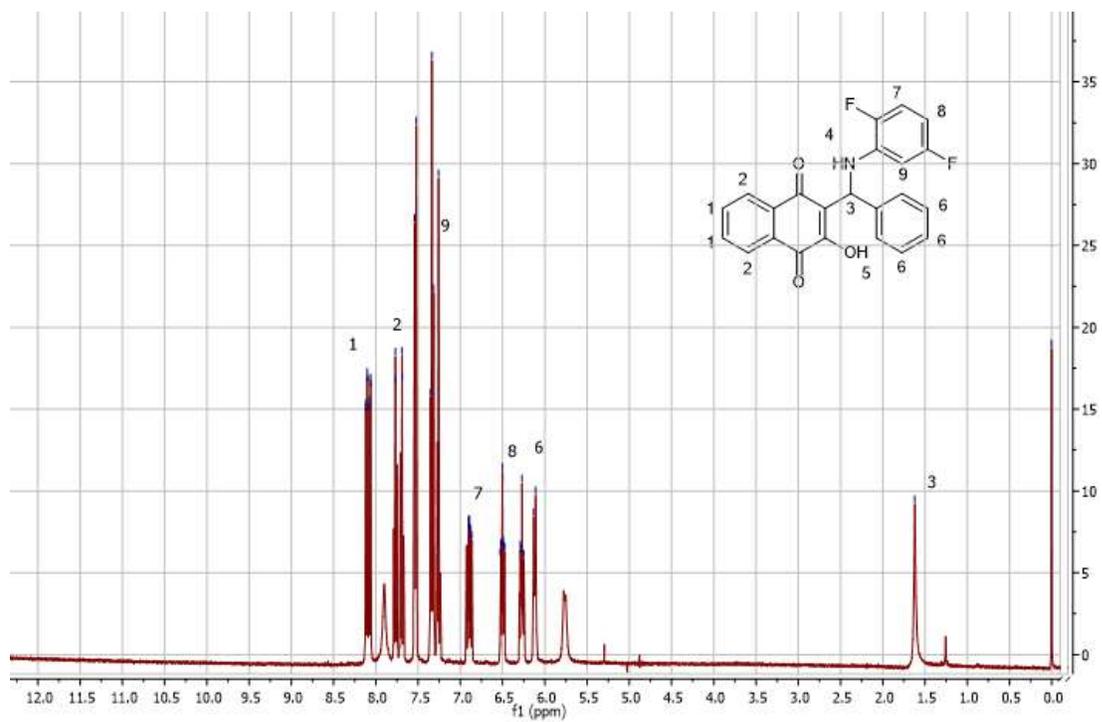
A-XIX



A-XX

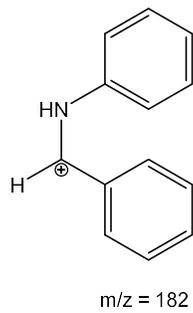
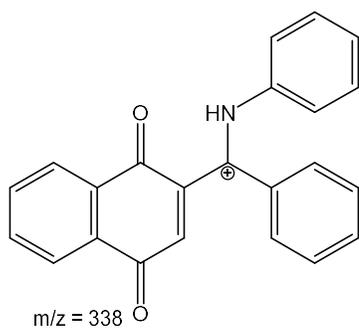
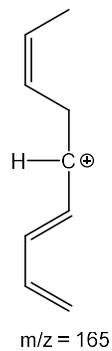
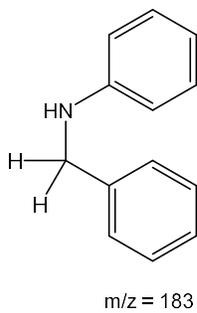
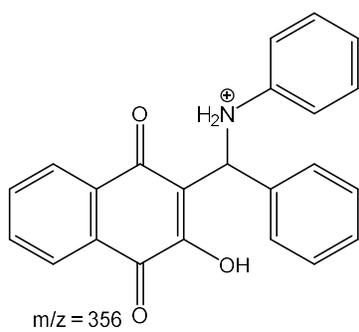
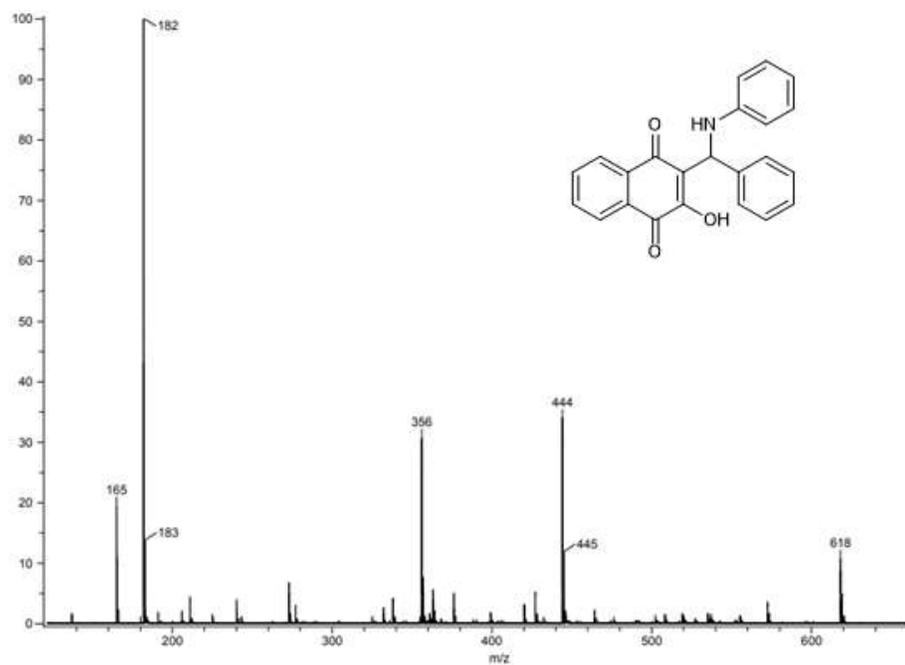


A-XXI

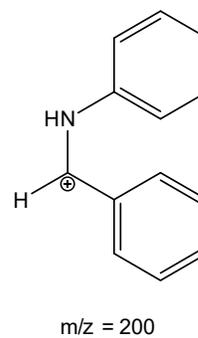
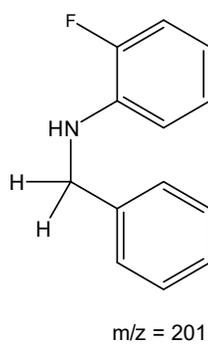
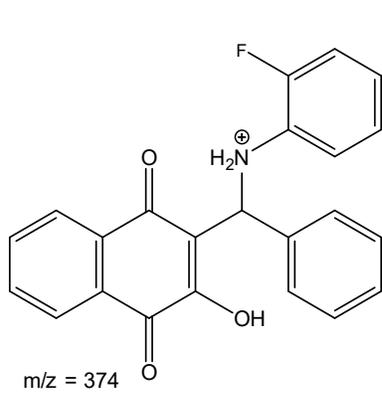
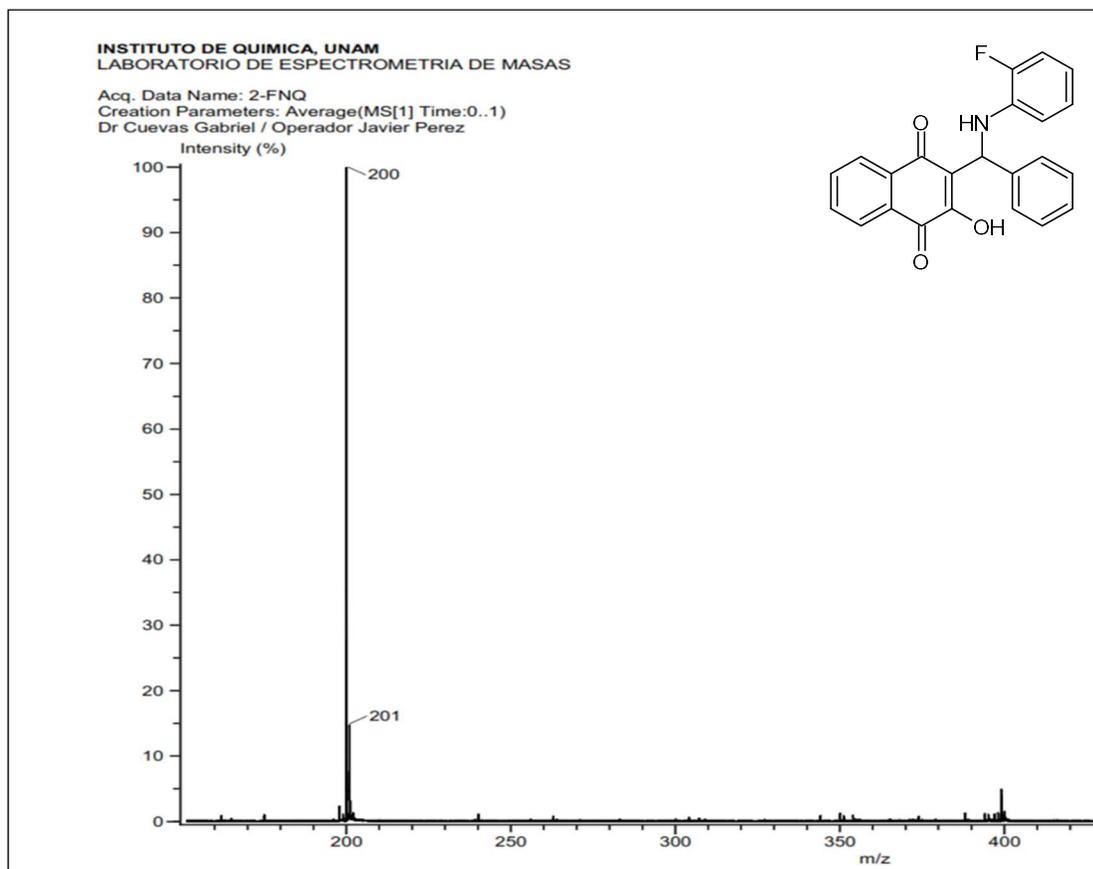


Espectros de masas

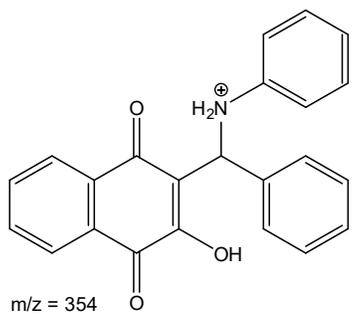
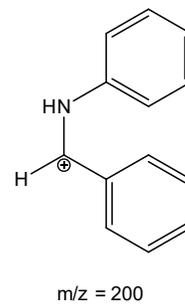
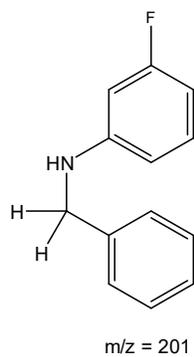
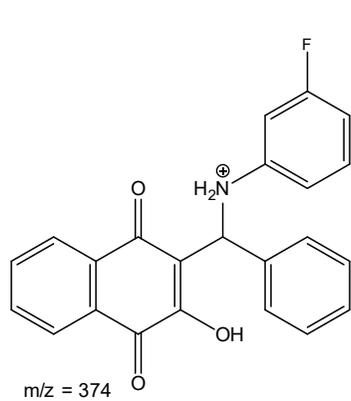
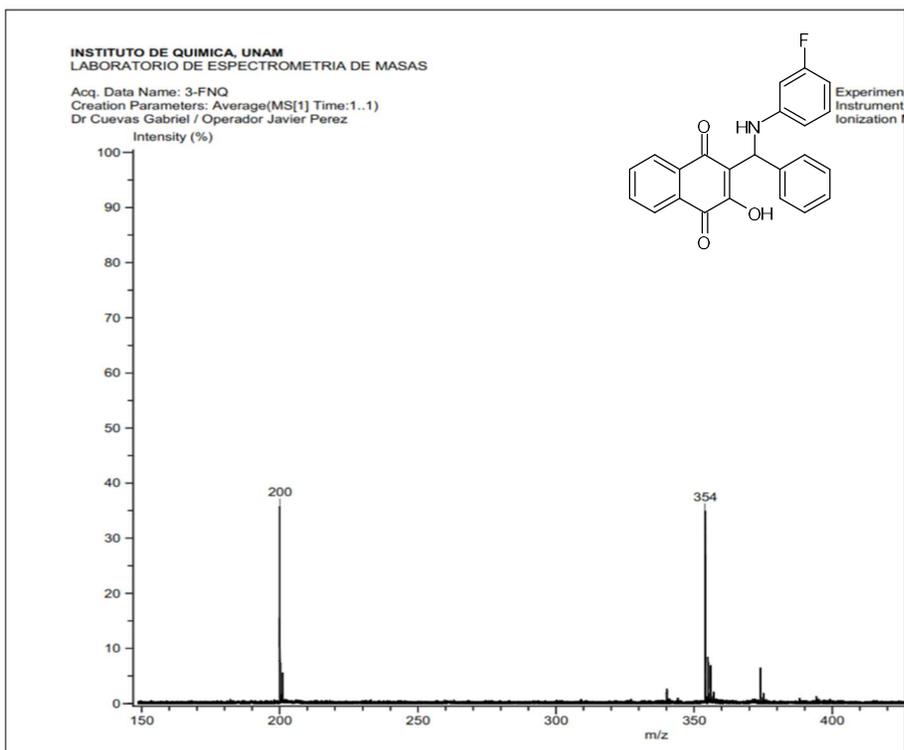
A-XXII

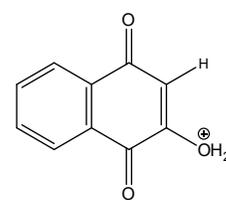
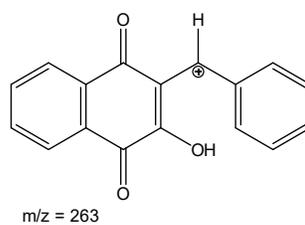
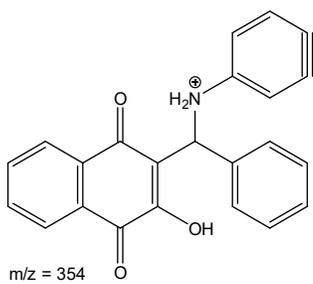
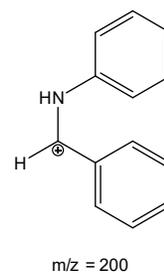
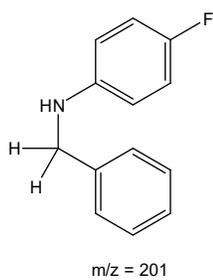
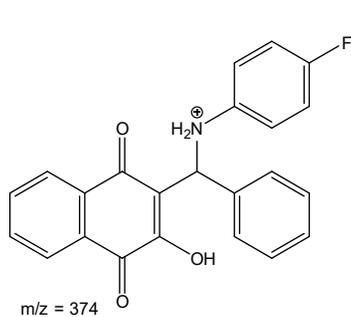
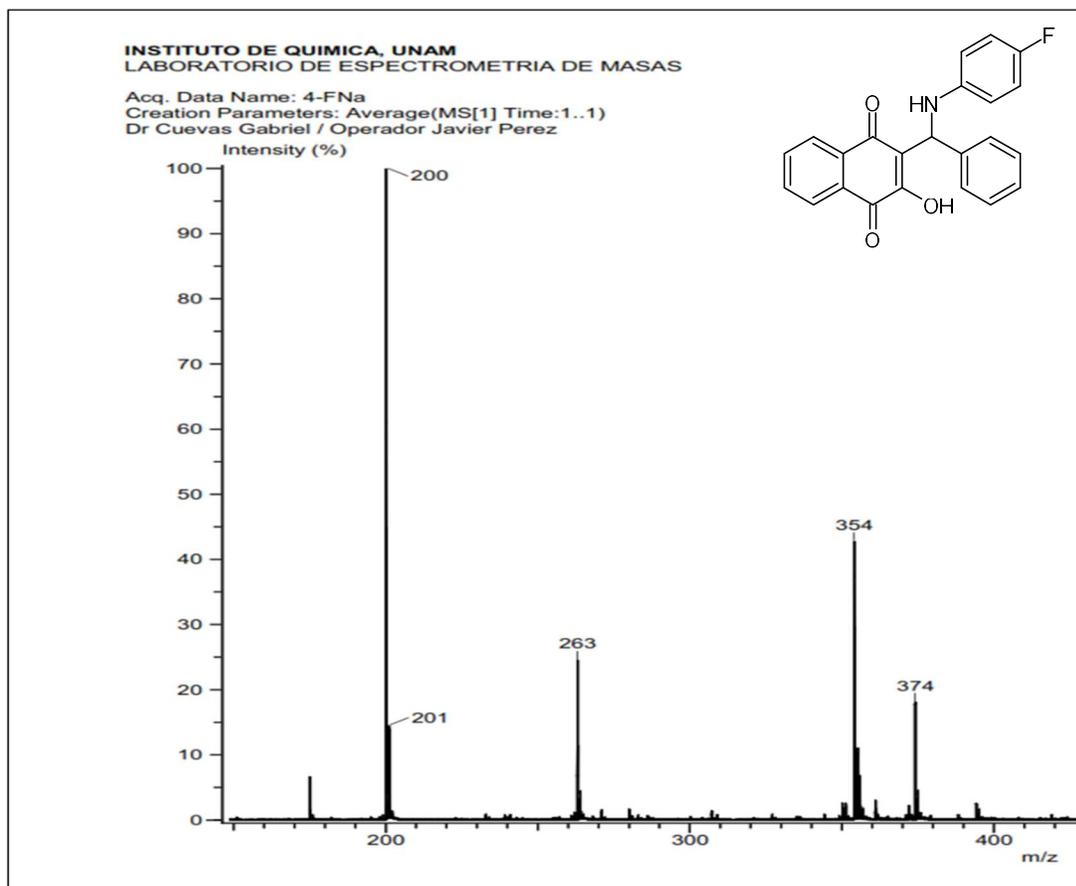


A-XXIII



A-XXIV





A-XXVI

