

Estudio de la implementación de una metodología lineal y otra one-pot para construir series representativas de híbridos moleculares de los tipos (*E*)-2-(3-aril-1H-pirazol-5-il)-4-estirilquinolina, (*E*)-4-aril-2-(4-estirilquinolin-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[*b*][1,4]diazepina y (*E*)-2-aril-4-estiril-quinazolininas

Geraldine Álvarez González

Química

Trabajo de Grado para Optar el Título de Magíster en Química

Director

Alirio Palma Rodríguez

Químico, *Ph D*

Codirectora

Diana Rocío Vera Alarcón

Química, *M Sc*

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Maestría en Química

Bucaramanga

2025

“Viejo, mi querido viejo (...)

Yo soy tu sangre, mi viejo

Soy tu silencio y tu tiempo.”

Dedicado a:

Luis Enrique González Niño

☀ 17-04-1938 – † 18-11-2023

Agradecimientos

La autora expresa sus agradecimientos a:

La Universidad Industrial de Santander, mi segundo hogar, por haberme brindado el espacio de crecer, adquirir conocimiento, desarrollar un pensamiento crítico y haberme permitido conocer personas que marcaron mi ser.

Al profesor Alirio Palma Rodríguez, director del presente Trabajo de Investigación, a quien expreso mi más profunda admiración, por su paciencia, exigencia y perfeccionismo, por haberme inculcado el amor por la química orgánica. Gracias por dejar una huella imborrable en mi trayecto profesional y personal.

A mi queridísima codirectora, Diana Rocío Vera Alarcón, por su amistad, por tanta dedicación y confianza; aprendí mucho sobre la generosidad y pulcritud trabajando a su costado. Este trabajo no habría sido posible sin su labor.

A la Vicerrectoría de Investigación y Extensión (VIE) por la financiación de esta investigación (proyecto 3918).

A los profesores Arnold Rafael Romero y Juan Manuel Urbina, por su colaboración como evaluadores del presente Trabajo de Investigación. Al profesor Juan Manuel, quien me enseñó las bases de la química orgánica, le agradezco tanto conocimiento transmitido y le expreso, igualmente, mi admiración.

Al Instituto Nacional del Cáncer (NCI), por los datos de la evaluación de la actividad anticancerígena.

Al profesor Mario Macías, director del Grupo de Investigación de Cristalografía y Química de Materiales de la Universidad de los Andes, por la toma de los espectros de HRMS y las lecturas de DRX de monocristal.

Al profesor Daniel Molina y a Mary Helena Torres del Laboratorio de RMN de la UIS por la toma de los espectros de RMN.

Al Laboratorio de Instrumentación Química de la UIS, por la toma de los espectros IR.

A mis compañeros del LSO: Elizabeth, Diego, Duván y Miguel, por su compañía durante la ejecución de este trabajo. A Diana Ardila, quien también fue una guía durante esta investigación, por su amistad, por tantas risas y recuerdos gratos.

A mi querida amiga Jaz, la vecina del lab, mi compañera fiel para el tinto de la tarde. Definitivamente su presencia hizo más amena mis jornadas de trabajo.

A mis amigos del alma, Felipe y Nathalia, mis pedacitos de alma que me han dado tanto apoyo incondicional y amor, por toda una vida de experiencias, de logros, de derrotas y de buenas copas.

Y, especialmente, a mi mamá, Marely Isabel González Navarro, mi principal propósito en la vida es honrarla y hacerla sentir orgullosa. Soy el resultado de sus incontables esfuerzos y sacrificios, y su más profundo y leal amor.

Tabla de Contenido

	Pág.
Introducción	21
1. Objetivos	25
1.1 objetivo general.....	25
1.2 objetivos específicos	25
2. Marco conceptual y estado del arte.....	26
2.1 síntesis orientada a la diversidad e hibridación molecular.....	26
2.2 relevancia biológica y métodos de síntesis de quinolinas y estirilquinolinas.....	30
2.3 actividad biológica y síntesis de quinolinil-chalconas.....	36
2.4 relevancia biológica y métodos de preparación de derivados del pirazol e híbridos moleculares quinolina-pirazol.....	40
2.5 aspectos biológicos y sintéticos de compuestos basados en el núcleo de la benzo-1,4-diazepina y de híbridos moleculares quinolina-benzodiazepina.....	44
2.6 manifestaciones biológicas y métodos de síntesis de (estiril)quinazolinas	48
2.7 propiedades fotofísicas de (estiril)quinazolinas.....	59
3. Planteamiento del problema.....	62
4. Hipótesis de la investigación	64
5. Parte experimental	65
5.1 generalidades.....	65
5.2 síntesis de las (e)-1-aril-3-(4-((e)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas 6a-i.....	67
5.3 síntesis de las 2-aril-4-metilquinazolinas 9a-p.....	68
5.4 síntesis de las (e)-2-aril-4-estirilquinazolinas 10a-p.	74
6. Resultados y discusión.....	86

6.1 evaluación de las aproximaciones sintéticas basadas en el uso de las (e)-1-aryl-3-(4-((e)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas 6 como precursores.	87
6.1.1 intento de síntesis de los híbridos moleculares (e)-2-(3-aryl-1h-pirazol-5-il)-4-estirilquinolina 7.	87
6.1.2 intento de síntesis de los híbridos moleculares (e)-4-aryl-2-(4-estirilquinolin-2-il)-2,3-dihidro-1h-benzo[b][1,4]diazepinas 8.....	91
6.2 síntesis de la 2-aryl-4-metilquinazolina 9.....	96
6.3 síntesis <i>one-pot</i> de las (e)-2-aryl-4-estirilquinazolininas 10 a partir de la 2-aminoacetofenona.	110
7. Actividad antiproliferativa in vitro de las estirilquinolinil-chalconas 6	133
7.1 generalidades.....	133
7.2 protocolo y parámetros empleados para la evaluación de la actividad anticancerígena.....	138
7.3 resultados del ensayo a una dosis (10 μm) de los compuestos seleccionados	140
7.4 resultados de los ensayos a cinco dosis (100, 10, 1, 0.1 y 0.01 μm) de los ocho compuestos seleccionados.	147
8. Conclusiones.....	165
9. Recomendaciones	167
10. Divulgación de resultados.....	167
Referencias bibliográficas.....	168
Anexos	192

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1. Diferentes condiciones de reacción empleadas para la síntesis de las estirilquinolina-pirazol 7b	89
Tabla 2. Diferentes condiciones de reacción empleadas para la síntesis del híbrido estirilquinolina-benzodiazepina 8b	92
Tabla 3. Condiciones de reacción evaluadas para la síntesis de la 2-aril-4-metilquinazolina 9b	99
Tabla 4. Masas exactas calculadas y experimentales para cada una de las combinaciones isotópicas.....	104
Tabla 5. Condiciones de reacción evaluadas para la síntesis de la 2-aril-4-estirilquinazolina 10b	112
Tabla 6. Condiciones de reacción evaluadas para la síntesis de la 2-aril-4-estirilquinazolina 10b bajo irradiación por microondas.	114
Tabla 7. Masas exactas calculadas y experimentales para cada una de las combinaciones isotópicas de los analitos analizados.....	121
Tabla 8. Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI%) de los compuestos 6a-i evaluados <i>in vitro</i> a 10 μ M sobre un panel de 60 líneas celulares tumorales humano.	142
Tabla 9. Concentración de la inhibición del crecimiento (GI ₅₀ , μ M), concentración de la inhibición total del crecimiento (TGI, μ M) y concentración de la letalidad (LC ₅₀ , μ M) de los compuestos 6a-d evaluados a cinco concentraciones diferentes sobre 60 líneas celulares tumorales humanas.....	153

Tabla 10. Concentración de la inhibición del crecimiento (GI_{50} , μM), concentración de la inhibición total del crecimiento (TGI, μM) y concentración de la letalidad (LC_{50} , μM) de los compuestos 6f-i evaluados a cinco concentraciones diferentes sobre 60 líneas celulares tumorales humanas.	157
Tabla 11. Valores promedio de las concentraciones de inhibición del crecimiento (GI_{50} , μM), selectividad para los sub-paneles y valores medios (MG-MID) para el panel completo de los compuestos evaluados 6a-d y 6f-i	161
Tabla 12. Valores promedio de las concentraciones de inhibición total del crecimiento (TGI, μM) para los sub-paneles I-IX y los valores medios (MG-MID) para el panel completo de los compuestos evaluados 6a-d y 6f-i	162
Tabla 13. Valores promedio de las concentraciones de la letalidad (LC_{50} , μM) para los sub-paneles I-IX y los valores medios (MG-MID) para el panel completo de los compuestos evaluados 6a-d y 6f-i	163

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Síntesis Orientada a la Diversidad. Tomado de Diversity-Oriented Synthesis. (Spandl et al., 2008)	27
Figura 2. Los tres tipos fundamentales de diversidad molecular: (a) diversidad de apéndices, (b) diversidad de estereoquímica, (c) diversidad esquelética. Tomado de Multicomponent Reaction Design in the Quest for Molecular Complexity and Diversity. (Ruijter et al, 2011).....	27
Figura 3. Representación esquemática de los tres modos en que un híbrido molecular puede ejercer efectos duales. Tomado de Structural Hybridization As A Facile Approach To New Drug Candidates. (Sampath Kumar et al., 2020)	28
Figura 4. Tipos de híbridos moleculares. Tomado de Medicinal Chemistry of Hybrids for Neurodegenerative Diseases. (Uliassi et al., 2017).....	29
Figura 5. Ejemplos de los tres tipos de híbridos moleculares.....	30
Figura 6. Derivados quinolínicos de uso clínico.....	32
Figura 7. Ejemplos de estilquinolinas biológicamente activas.....	32
Figura 8. Híbridos quinolina-chalcona con actividad biológica relevante.	37
Figura 9. Ejemplos de derivados pirazólicos con aplicaciones en la agricultura y en medicina.	40
Figura 10. Compuestos pirazólicos con actividad biológica relevante.....	41
Figura 11. Fármacos de uso clínico basados en el núcleo de la benzo-1,4-diazepina.	45
Figura 12. Benzodiazepinas con actividad biológica relevante.	46
Figura 13. Híbridos quinolina-benzodiazepina con actividad antimicrobiana y antituberculosa.....	47
Figura 14. Derivados de la quinazolina aprobados para usos medicinales.....	49

Figura 15. Derivados quinazolínicos con destacada actividad biológica.	50
Figura 16. Estirilquinazolininas de interés biológico.	51
Figura 17. Ejemplos de quinazolininas fluorescentes.	61
Figura 18. Derivados quinazolínicos con propiedades fluorescentes reportados por Moshkina y colaboradores.	61
Figura 19. Estirilquinazolininas fluorescentes descritas por Achelle y colaboradores.	62
Figura 20. Estructura general de las 4-estirilquinolinilchalconas 6	67
Figura 21. Estructuras generales de las 2-aril-4-metilquinazolininas 9	68
Figura 22. Estructuras generales de las 2-aril-4-estirilquinazolininas 10	74
Figura 23. Estructuras generales de los compuestos objeto de estudio del presente Trabajo de Investigación.	86
Figura 24. Espectro de ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) del posible híbrido quinolina-pirazol 7b	90
Figura 25. Espectro de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del posible híbrido quinolina-benzodiazepina 8b	94
Figura 26. Espectro ^1H – RMN (400 MHz, CDCl_3) de la quinoxalina A	96
Figura 27. Serie de las 2-aril-4-metilquinazolininas 9 sintetizadas bajo la metodología desarrollada. *Este derivado se obtuvo con un rendimiento del 90, 89 y 76% al emplear 2-clorobenzaldehído, 2,6-diclorobenzaldehído y 2-bromobenzaldehído, respectivamente. **Este derivado se obtuvo con un rendimiento del 79% al emplear 2-cloro-6-fluorbenzaldehído.....	101
Figura 28. Espectro de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de 9m y una expansión de la región aromática.	107
Figura 29. Expansión de la región aromática del espectro COSY ^1H - ^1H de 9m	107

Figura 30. Expansión de la región aromática del espectro COSY ^1H - ^1H de 9m	109
Figura 31. Expansión de la región aromática del espectro HSQC del compuesto 9m	110
Figura 32. Nueva serie de (E)-2-aril-4-estirilquinazolinas 10 , sintetizadas mediante las metodologías desarrolladas. *Calentamiento convencional. **Irradiación por microondas.....	117
Figura 33. Una expansión de la región aromática del espectro de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) del derivado 10b	127
Figura 34. Una expansión de la región aromática del espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY del derivado 10b	128
Figura 35. Una expansión de la región aromática del espectro de correlación heteronuclear HMBC del derivado 10b	131
Figura 36. Una expansión de la región aromática del espectro de correlación heteronuclear HSQC del derivado 10b	132
Figura 37. Diagrama ORTEP del compuesto 10p	133
Figura 38. Protocolo de análisis del programa de los ensayos de actividad anticancerígena del NCI.....	137
Figura 39. Estructuras moleculares de las estirilquinolinil-chalconas 6a-i y sus valores de GI(%) promedio.	141
Figura 40. Estirilquinolinil-chalconas evaluadas a cinco concentraciones y sus valores medios (MG-MID) calculados para los parámetros GI_{50} , TGI y LC_{50} (μM).	149

Lista de Esquemas

	Pág.
Esquema 1. Rutas sintéticas clásicas empleadas para la síntesis de quinolinas.	34
Esquema 2. Metodologías utilizadas para sintetizar 2(4)-estirilquinolinas.	34
Esquema 3. Metodología “one-pot” para la síntesis de las estirilquinolina (33)	35
Esquema 4. Síntesis de las 4-estirilquinolinas precursoras (35)	35
Esquema 5. Síntesis de los híbridos quinolina-chalcona (43a-j) descrita por Mizraei y colaboradores.	38
Esquema 6. Síntesis de las 3-(p-anisil)quinolinilchalconas (38a-r) y (47) reportada por Tseng y colaboradores.	38
Esquema 7. Metodología desarrollada en el LSO para la construcción de híbridos quinolina-chalcona (49)	39
Esquema 8. Síntesis de los híbridos estirilquinolina-chalcona (51) desarrollada recientemente en el Laboratorio de Síntesis Orgánica.	39
Esquema 9. Metodologías sintéticas empleadas para la construcción del núcleo pirazólico.	42
Esquema 10. Síntesis de los biperazoles (68) reportada por Masaret.	42
Esquema 11. Síntesis de los pirazoles (70) reportada por Kim y colaboradores.	42
Esquema 12. Síntesis de los híbridos quinolina-pirazol (73) descrita por Thalari y colaboradores.	43
Esquema 13. Síntesis del híbrido molecular (75) descrita por Rachakonda y colaboradores.	44
Esquema 14. Síntesis de los híbridos quinolina-dihidropirazol (78a-p) descrita por Bonacorso y colaboradores.	44

Esquema 15. Síntesis de las benzodiazepinas (84).....	47
Esquema 16. Síntesis de los híbridos (96) y (97) reportada por El-Gaml.	48
Esquema 17. Aproximaciones sintéticas para construir el núcleo quinazólico.....	52
Esquema 18. Metodología descrita por Wang y colaboradores para sintetizar las 2,4-diarilquinazolininas (124).....	53
Esquema 19. Metodologías descritas para sintetizar las 2,4-diarilquinazolininas (124).....	54
Esquema 20. Síntesis de 2-arilquinazolininas (129).....	55
Esquema 21. Metodología descrita por Zeng y colaboradores para la síntesis de (129), (134) y (135).....	56
Esquema 22. Síntesis de las 4-estiril-2-fenilquinazolininas (138) reportada por Li y colaboradores.	57
Esquema 23. Síntesis de la 4-cloro-2-estirilquinazolina (143) reportada por Modh y colaboradores.....	57
Esquema 24. Síntesis de las 4-estirilquinazolininas (145) reportadas por Ilangovan y colaboradores y Dhakshinamoorthy y colaboradores.....	58
Esquema 25. Síntesis de las 4-estirilquinazolininas (145) desarrollada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica.	58
Esquema 26. Enfoque de síntesis planteado para acceder a los compuestos objetivo 7-10	64
Esquema 27. Intentos de síntesis del híbrido estirilquinolina-pirazol 7b	88
Esquema 28. Metodología sintética general planeada para la obtención de los híbridos benzodiazepina-quinolina 8b	91
Esquema 29. Productos de la reacción de 6b y la o-fenilendiamina bajo las condiciones experimentales empleadas.	95

Esquema 30. Síntesis de las 2-aril-4-metilquinazolinas 9	97
Esquema 31. Productos de la reacción tricomponente entre 1 , 2b y acetato de amonio bajo las diferentes condiciones de reacción empleadas.	98
Esquema 32. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de los compuestos 9	102
Esquema 33. Síntesis one-pot de las 2-aril-4-estirilquinazolinas 10 a partir de la 2'-aminoacetofenona 1	111
Esquema 34. Mecanismo simplificado propuesto para la formación de las 2-aril-4-estirilquinazolinas 10	118
Esquema 35. Estructuras de resonancia del benzaldehído activado.	118

Lista de Anexos

	Pág.
Anexo A. Espectro IR de 9l	192
Anexo B. Espectro de masas de 9l	192
Anexo C. Espectro ¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃) y expansión de la zona aromática de 9m	193
Anexo D. Espectro IR de 10j	193
Anexo E. Espectro de masas de 10m	194
Anexo F. Expansión de la zona aromática del espectro ¹³ C-RMN (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) de 10d	194

Abreviaturas y acrónimos

[M + H] ⁺	Ion Molecular
°C	Grados Celsius
μM	Micromolar
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ATR	Attenuated Total Reflection
C	Control de crecimiento
CAN	Ceric Ammonium Nitrate (IV)
CCD	Charge-Coupled Device
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CCQ	Congreso Colombiano de Química
CLAQ	Congreso Latinoamericano de Química
COSY	Correlated Spectroscopy
CrisQuimMat	Cristalografía y Química de Materiales (Grupo de Investigación)
D-A	Donador-Aceptor
DBH	1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina
DFT	Density Functional Theory
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DOS	Diversity Oriented Synthesis
DRX	Difracción de Rayos X
EC ₅₀	Half-maximal Effective Concentración
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor

ESI	Electrospray Ionization
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
g	Gramos
GI%	Growth Inhibition percentage
GI ₅₀	Growth Inhibition of 50%
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
HIV-1	Human Immunodeficiency Virus type 1
HM	Hibridación Molecular
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
HRMS	High-Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC ₅₀	Half-maximal Inhibitory Concentration
ICT	Intramolecular Charge Transfer
<i>J</i>	Constante de Acoplamiento Escalar
LC ₅₀	Lethal Concentration 50%
LSO	Laboratorio de Síntesis Orgánica
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
<i>m/z</i>	Relación masa sobre carga
mg	Miligramos
MG–MID	Mean-Graph Midpoint
MHz	Megahertz

MIC	Minimum Inhibitory Concentration
mL	Mililitro
mmol	Milimol
NCI	National Cancer Institute
nM	Nanomolar
ORTEP	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program
p.f.	Punto de fusión
PC	Porcentaje de Crecimiento Celular
ppm	Partes por Millón
QTOF	Quadrupole Time-of-Flight
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SN _{Ar}	Sustitución Nucleofílica Aromática
SNC	Sistema Nervioso Central
T	Temperatura
t	Tiempo
t. a.	Temperatura ambiente
TCA	Trichloroacetic acid
TGI	Total Growth Inhibition
THF	Tetrahidrofurano
T _i	Crecimiento celular en presencia del compuesto en evaluación
TLC	Thin Layer Chromatography
Tz	Tiempo cero
R _f	Factor de retención

Resumen

Título: Estudio de la implementación de una metodología lineal y otra one-pot para construir series representativas de híbridos moleculares de los tipos (*E*)-2-(3-aril-1*H*-pirazol-5-il)-4-estirilquinolina, (*E*)-4-aril-2-(4-estirilquinolin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*b*][1,4]diazepina y (*E*)-2-aril-4-estiril-quinazolinas*

Autor: Geraldine Alvarez Gonzalez**

Palabras Clave: Híbridos moleculares, quinolina, quinolinilchalcona, quinazolina, estirilquinazolina.

Descripción: El diseño y desarrollo de nuevos candidatos a fármacos es uno de los principales objetivos de estudio de la química medicinal. Entre las estrategias de diseño de síntesis para este fin, se puede mencionar la Síntesis Orientada a la Diversidad, que permite construir librerías representativas de moléculas complejas a partir de moléculas sencillas y comercialmente accesibles, y la hibridación molecular, que se define como la combinación de dos fragmentos farmacofóricos en una única entidad molecular. Uno de los núcleos empleados con frecuencia como plantilla molecular para la síntesis de nuevos híbridos moleculares, el cual ha sido catalogado como estructura privilegiada debido al amplio espectro de propiedades biológicas que poseen sus derivados. Se ha demostrado que la conjugación del núcleo de la quinolina con otros fragmentos farmacofóricos como la chalcona ejercen un efecto sinérgico positivo sobre la actividad anticancerígena, hecho corroborado por los resultados obtenidos de la actividad antiproliferativa evaluada por el NCI; a su vez, el fragmento chalcona funciona como sintón clave para la construcción de otros heterociclos nitrogenados como el pirazol y la benzodiazepina, los cuales también se han destacado por sus propiedades biológicas. Por otro lado, el núcleo de la quinazolina también ha sido ampliamente estudiado por la química medicinal, lo que ha resultado en la aprobación de fármacos para el tratamiento de diferentes enfermedades; asimismo, la conjunción con el fragmento estirilo ha potenciado sus aplicaciones biológicas y les ha otorgado propiedades fluorescentes a sus derivados.

En el LSO se diseñó e implementó una ruta de síntesis propia para preparar nuevos híbridos moleculares de los tipos estirilquinolina-pirazol, estirilquinolina-benzodiazepina y estirilquinazolina. Las estructuras de todas las sustancias sintetizadas fueron elucidadas por espectroscopia infrarrojo, espectrometría de masas de alta resolución, resonancia magnética nuclear monodimensional y bidimensional y, en algunos casos, difracción de rayos X de monocristal.

* Trabajo de Investigación

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Aliro Palma Rodríguez. Químico, *Ph D*. Codirector: Diana Rocío Vera Alarcón. Química, *M Sc*.

Abstract

Title: Study of the implementation of a linear methodology and a one-pot methodology to construct representative series of molecular hybrids of the types (*E*)-2-(3-aryl-1*H*-pyrazol-5-yl)-4-styrylquinoline, (*E*)-4-aryl-2-(4-styrylquinolin-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*b*][1,4]diazepine and (*E*)-2-aryl-4-styryl-quinazolines*

Author: Geraldine Alvarez Gonzalez**

Key Words: Molecular hybrids, quinoline, quinolinylchalcone, quinazoline, styrylquinazoline.

Description: The design and development of new drug candidates is one of the main objectives of medicinal chemistry research. Among the synthesis design strategies for this purpose are Diversity-Oriented Synthesis, which allows the construction of representative libraries of complex molecules from simple and commercially accessible molecules, and molecular hybridisation, which is defined as the combination of two pharmacophore fragments into a single molecular entity. One of the nuclei frequently used as a molecular template for the synthesis of new molecular hybrids, which has been classified as a privileged structure due to the broad spectrum of biological properties possessed by its derivatives. It has been demonstrated that the conjugation of the quinoline nucleus with other pharmacophore fragments such as chalcone has a positive synergistic effect on anticancer activity, a fact corroborated by the results obtained from the antiproliferative activity evaluated by the NCI. In turn, the chalcone fragment functions as a key synthon for the construction of other nitrogenous heterocycles such as pyrazole and benzodiazepine, which have also been noted for their biological properties. On the other hand, the quinazoline nucleus has also been extensively studied by medicinal chemistry, resulting in the approval of drugs for the treatment of various diseases. Likewise, the combination with the styryl fragment has enhanced its biological applications and given its derivatives fluorescent properties.

At the LSO, a proprietary synthesis route was designed and implemented to prepare new molecular hybrids of the styrylquinoline-pyrazole, styrylquinoline-benzodiazepine and styrylquinazoline types. The structures of all synthesised substances were elucidated by infrared spectroscopy, high-resolution mass spectrometry, one-dimensional and two-dimensional nuclear magnetic resonance, and, in some cases, single-crystal X-ray diffraction.

* Research Work

** Faculty of Science. School of Chemistry. Director: Aliro Palma Rodríguez. Chemist, *Ph D*. Co-director: Diana Rocío Vera Alarcón. Chemist, *M Sc*.

Introducción

Los compuestos heterocíclicos nitrogenados se encuentran ampliamente diseminados en la naturaleza como parte estructural relevante de variedad de moléculas que cumplen diferentes funciones biológicas vitales, (R. Gupta, 2015) como el ADN y el ARN; en varios aminoácidos esenciales y en azúcares que desempeñan un rol clave en el reconocimiento célula-célula y que participan en numerosas vías importantes del crecimiento biológico y del metabolismo. (Reinhoudt, 2013) Adicionalmente, un inmenso arsenal de moléculas heterocíclicas son empleadas a nivel industrial como materia prima o componentes activos de medicamentos, pesticidas, herbicidas y colorantes, entre otros usos. (Pharma & Almulla, 2017) Es precisamente la omnipresencia en la naturaleza y el amplio rango de potenciales aplicaciones lo que ha motivado el permanente desarrollo de nuevas metodologías sintéticas que permitan acceder a dichos compuestos.

Dentro de los heterociclos nitrogenados, el núcleo de la quinolina, desde hace mucho tiempo, se ha catalogado como una estructura privilegiada y, por ende, de crucial importancia para la comunidad científica, en especial para la química orgánica y medicinal, donde se ha reportado un sinnúmero de estudios dedicados a la síntesis de una miríada de derivados quinolínicos que incorporan en sus estructuras otros fragmentos farmacofóricos relevantes, muchos de los cuales resultaron ser agentes bioactivos con efectos antiinflamatorios, anticancerígenos, antidiabéticos y antipsicóticos. (Calabri et al., 2005; Ohashi et al., 2012; P et al., 2022) Otro tipo de compuestos de gran interés son las denominadas chalconas, que además de ser portadoras de propiedades biológicas sobresalientes como la actividad antimicrobiana, la antioxidante y la anticancerígena, (Bhale et al., 2013; Doan & Tran, 2011; Salum et al., 2013;

Singh et al., 2014) son ampliamente estudiadas debido a su reactividad, lo que las convierte en bloques de construcción ideales en la síntesis de heterociclos nitrogenados como el pirazol, el isoxazol, la pirimidina, la benzodiazepina, etc., cuyos derivados también han demostrado una rica variedad de manifestaciones biológicas. (Pandhurnekar, 2023; Arora et al., 2020; Faisal et al., 2019)

Asimismo, el núcleo de la quinazolina representa un armazón heterocíclico nitrogenado privilegiado en la química medicinal, exhibiendo un espectro notablemente amplio de actividades farmacológicas. (Alagarsamy et al., 2018; Dash, 2021) Se ha demostrado que múltiples derivados de la quinazolina poseen potente actividad anticancerígena, (R. Das et al., 2021; J. Kaur et al., 2023) así como actividad antimicrobiana, (Patel et al., 2021) antiinflamatoria, (Zayed, 2022) antiviral, (J. Zhao et al., 2021) antihipertensiva (Rahman et al., 2014) y como agentes activos sobre el sistema nervioso central. (Cheke et al., 2022; Haghhighijoo et al., 2022) De igual manera, dicho sistema también ha sido reconocido por la fluorescencia exhibida por múltiples de sus derivados, (Bonnaud et al., 2024; Nosova et al., 2025; Y. Zhang et al., 2019) siendo esta versatilidad en sus propiedades y el potencial terapéutico inherente el impulso principal hacia el desarrollo continuo de metodologías sintéticas eficientes y diversas para la construcción y funcionalización de este andamio molecular. Clásicamente, reacciones de ciclocondensación como la síntesis de Niementowski o la reacción de 2-aminobenzonitrilos o 2-aminobenzaldehídos/cetonas con diversos electrófilos han sido pilares en su obtención, (Ameta et al., 2022; Meyer & Wagner, 1943) sin embargo; la demanda de mayor diversidad estructural y mejores rendimientos ha fomentado la exploración de aproximaciones modernas, que incluyen reacciones multicomponente, ciclaciones catalizadas por metales de transición (particularmente paladio y cobre) para la formación de enlaces C-N y el uso de tecnologías como la irradiación

por microondas para acelerar las reacciones y mejorar la eficiencia sintética. (Khan et al., 2015; Tamatam et al., 2023)

Por otra parte, con el fin de llevar a cabo la construcción efectiva de nuevos compuestos biológicamente activos, usualmente se emplean herramientas de diseño racional, siendo la Hibridación Molecular (HM) una de ellas, la cual, en términos generales, tiene como objetivo combinar dos o más moléculas o fragmentos biológicamente activos, con frecuencia sistemas heterocíclicos, para generar un nuevo compuesto híbrido con características biológicas similares o superiores heredadas de sus unidades predecesoras y frecuentemente, con menor toxicidad. (Pawelczyk et al., 2018; Shaveta et al., 2016) Otra herramienta de diseño racional de uso común es la Síntesis Orientada a la Diversidad (DOS, por sus siglas en inglés), esta se basa en la transformación dirigida de precursores sencillos en una amplia gama de librerías moleculares funcionalmente diversas; este enfoque ha demostrado su validez y su gran utilidad en el descubrimiento de muchos compuestos biológicamente activos. (Gerry & Schreiber, 2020)

Tomando en consideración los aspectos recién consignados, y también en aras de darle continuidad a trabajos de investigación iniciados anteriormente en el LSO, en el presente Trabajo de Investigación se exploró, guiados por los postulados de la HM y de la DOS, la construcción racional y sistemática de nuevos híbridos moleculares que contengan el sistema de la quinolina conjugado, de manera independiente, con heterociclos nitrogenados farmacofóricos como el pirazol y la benzo-1,4-diazepina, usando para ello, como precursores estratégicos, las (*E*)-1-aryl-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas, previamente sintetizadas en el LSO, (Alvarez, s/f) así como el desarrollo de una metodología one-pot multicomponente en dominó que conduce a la formación de 4-estirilquinazolininas directamente a partir de la 2'-aminoacetofenona.

De la revisión bibliográfica realizada, se constata que la mayoría de los compuestos propuestos en este Trabajo de Investigación aún no han sido descritos. Adicionalmente, se incluye el análisis de los resultados del estudio de la actividad antiproliferativa de los precursores estratégicos, las (*E*)-1-aril-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas, realizado por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI).

1. Objetivos

1.1 Objetivo General

Desarrollar e implementar una metodología lineal y otra “one-pot” basada en reacciones tradicionales para construir series representativas de híbridos moleculares **7** y **8**, así como 2-aril-4-metilquinazolinas **9** y 2-aril-4-estirilquinazolinas **10** a partir de las 4-estirilquinolinil-chalconas **6** y la 2'-aminoacetofenona **1**.

1.2 Objetivos Específicos

1. Sintetizar los precursores estratégicos, las (*E*)-1-aril-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **6**, partiendo de los derivados quinolínicos **4**, compuestos disponibles en el LSO.
2. Investigar la transformación de las (*E*)-1-aril-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **6** en los nuevos híbridos moleculares de los tipos: (*E*)-2-(3-aril-1*H*-pirazol-5-il)-4-estirilquinolina **7** y (*E*)-4-aril-2-(4 estirilquinolin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*b*][1,4]diazepina **8**.
3. Optimizar las condiciones de reacción para lograr la síntesis eficiente de las 2-aril-4-metilquinazolinas **9** a partir de la 2'-aminoacetofenona **1**.
4. Estandarizar las condiciones de reacción para llevar a cabo la síntesis estereoselectiva directa de las nuevas (*E*)-2-aril-4-estirilquinazolinas **10** a partir también de la 2'-aminoacetofenona **1**.
5. Realizar la elucidación estructural completa de todos los productos intermedios y finales obtenidos, así como determinar sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas.

2. Marco Conceptual y Estado del Arte

2.1 Síntesis Orientada a la Diversidad e Hibridación Molecular

Los avances recientes en metodologías de síntesis han provocado un crecimiento exponencial en el número y la diversidad de moléculas pequeñas accesibles para los químicos orgánicos. (Seebach, 1990) La identificación de las estructuras ideales para los compuestos objetivo y su construcción de manera eficiente constituyen los principales desafíos que enfrentan actualmente los investigadores en este campo. Para abordar esta compleja tarea, se han desarrollado herramientas de diseño muy útiles, como la Síntesis Orientada a la Diversidad y la Hibridación Molecular, que permiten crear librerías de moléculas químicamente diversas con propiedades biológicas prometedoras a partir de precursores sencillos y económicos. (Burke & Schreiber, 2004; Gerry & Schreiber, 2018)

Con la Síntesis Orientada a la Diversidad se construyen colecciones de moléculas con estructuras similares o análogas a las de productos naturales o fármacos diversos y complejos, con el fin de ampliar la diversidad biológica y explorar un amplio “espacio químico”. (Haggarty, 2005; Spring, 2003) Este enfoque favorece la generación de diversidad estructural (esquelética) mediante transformaciones secuenciales a partir de materiales de partida sencillos y comercialmente accesibles, permitiendo así la creación de nuevas arquitecturas moleculares (Figura 1). (Spring et al., 2006)

El principal desafío de esta estrategia radica en su capacidad para producir múltiples arquitecturas moleculares diferentes, incorporando diversidad no solo en los apéndices que componen las moléculas, sino también en sus orientaciones y ubicaciones. (Burke & Schreiber, 2004) La mayor diversidad estructural se logra incluyendo tres tipos clave: diversidad de apéndices (variación combinatoria en los componentes básicos), diversidad estereoquímica

(mediante reacciones asimétricas controladas por reactivos quirales) y, fundamentalmente, diversidad esquelética (Figura 2). (Burke et al., 2004; Burke & Schreiber, 2004)

Figura 1

Síntesis Orientada a la Diversidad. Tomado de Diversity-Oriented Synthesis. (Spandl et al., 2008)

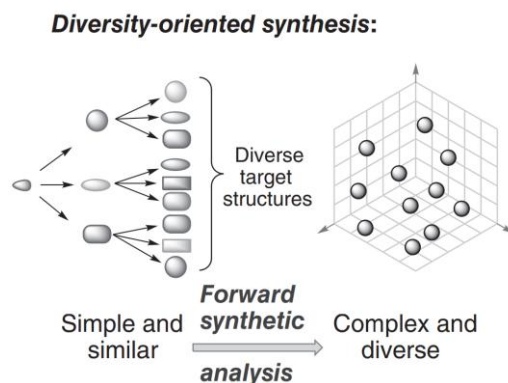
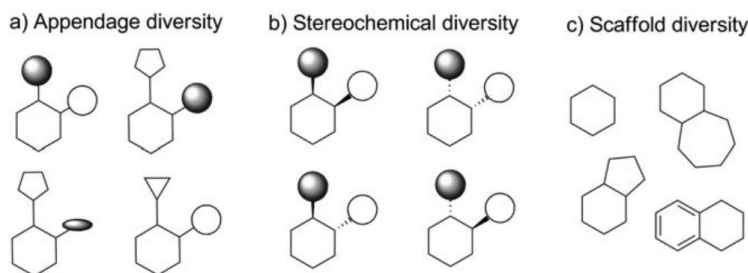


Figura 2

Los tres tipos fundamentales de diversidad molecular: (a) diversidad de apéndices, (b) diversidad de estereoquímica, (c) diversidad esquelética. Tomado de Multicomponent Reaction Design in the Quest for Molecular Complexity and Diversity. (Ruijter et al, 2011).



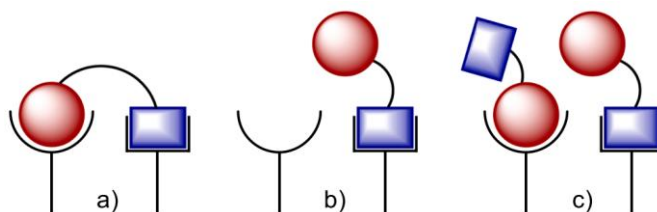
Desde una perspectiva polifarmacológica, el concepto de farmacóforos híbridos ha sido aplicado en el diseño y desarrollo de fármacos para mejorar afinidad y eficacia. (Reddy & Zhang, 2013) La Hibridación Molecular consiste en combinar fragmentos farmacofóricos provenientes de diferentes sustancias bioactivas para obtener nuevos compuestos con mejor

afinidad, eficacia e incluso menor toxicidad en comparación con los fármacos originales. (Claudio Viegas-Junior et al., 2007) Este enfoque requiere que cada estructura conserve su capacidad para interactuar con su diana específica, produciendo efectos farmacológicos múltiples; así surge el concepto del agente “multi-target (multiobjetivo)”, especialmente útil para tratar patologías multifactoriales. (Costantino & Barlocco, 2013)

En la Figura 3 se esquematizan los modos en que un híbrido molecular puede ejercer efectos duales: (a) actuando sobre dos dianas relacionadas, (b) sobre una diana específica o (c) sobre dos dianas independientes.

Figura 3

Representación esquemática de los tres modos en que un híbrido molecular puede ejercer efectos duales. Tomado de Structural Hybridization As A Facile Approach To New Drug Candidates. (Sampath Kumar et al., 2020)

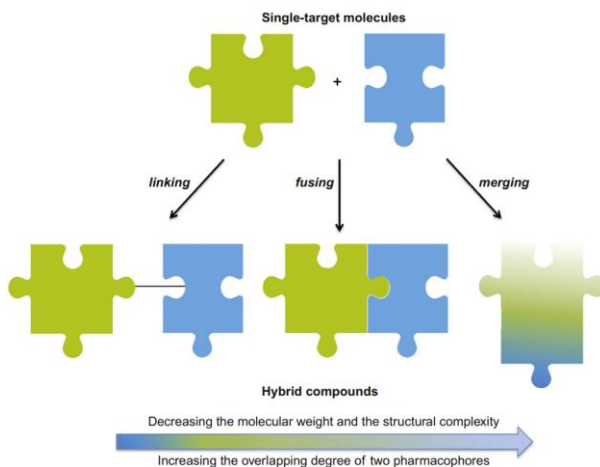


Según como estén enlazados estos farmacóforos, los híbridos pueden clasificarse como conjugados, fusionados e incorporados. La elección del tipo depende de factores como la naturaleza de las dianas, la disponibilidad de andamios iniciales y la viabilidad química de las reacciones planeadas. (Morphy & Rankovic, 2006) En los híbridos conjugados, los farmacóforos están unidos mediante un “linker” que no forma parte directamente de las estructuras preexistentes; este linker puede ser hidrolizable o no serlo. Si es hidrolizable, permite liberar los ligandos para que actúen independientemente. En los híbridos fusionados, los farmacóforos están unidos directamente mediante un enlace covalente. En los híbridos incorporados, ambos

farmacóforos comparten parte de la estructura global, formando una nueva entidad molecular más sencilla (Figura 4).

Figura 4

Tipos de híbridos moleculares. Tomado de Medicinal Chemistry of Hybrids for Neurodegenerative Diseases. (Uliassi et al., 2017).



Para ilustrar esta clasificación, en la Figura 5 se presentan tres ejemplos de híbridos destacados por sus propiedades farmacológicas.

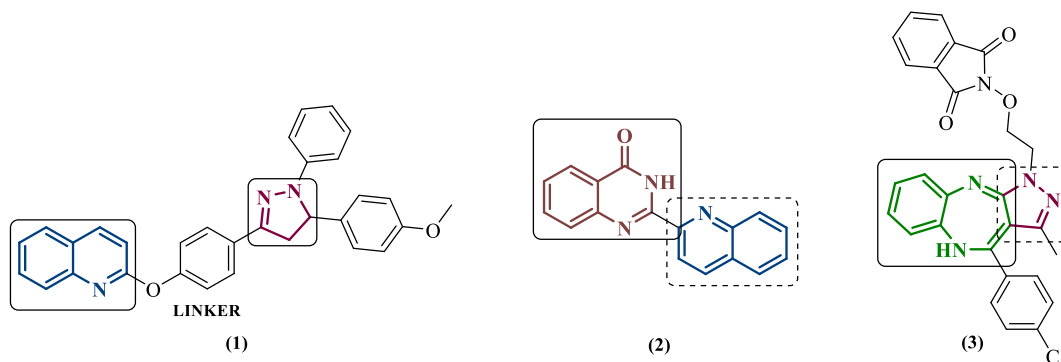
1. El híbrido conjugado (**1**) donde el núcleo de la quinolina y la pirazolina están conectados por un linker fenólico, mostró actividad antibacterial contra *S. epidermidis* con MIC = 0.24 µg/mL. (El Shehry et al., 2018)

2. El híbrido fusionado (**2**) donde los núcleos de la quinazolinona y la quinolina están unidos directamente mediante un enlace covalente, funciona como quimiosensor fluorescente específico para detectar iones Zn^{2+} , cuya presencia en el ser humano está relacionada con la enfermedad de *Alzheimer*. (Bai et al., 2018)

3. El híbrido incorporado **(3)**, que combina las unidades estructurales de la benzo-1,4-diazepina y del pirazol, demostró actividad antibacterial frente a *P. mirabilis*, *K. pneumonia* y *S. aureus* (Figura 5). (Ahmed et al., 2006)

Figura 5

Ejemplos de los tres tipos de híbridos moleculares.



2.2 Relevancia biológica y métodos de síntesis de quinolinas y estililquinolinas

Dentro de la amplia variedad de sistemas heterocíclicos nitrogenados utilizados como andamios moleculares en la síntesis de nuevos compuestos con potencial biológico, destaca el núcleo de la quinolina **(4)**. Este anillo forma parte esencial de la estructura de numerosos compuestos tanto naturales como sintéticos, los cuales tienen aplicaciones prometedoras en diversos ámbitos, especialmente en el farmacológico. (Xuan, 2019) Entre los fármacos derivados de este núcleo se encuentran anticancerígenos como la camptotecina **(5)** y el topotecán **(6)**, (Afzal et al., 2015) el antifúngico clioquinol **(7)**, (Prajapati et al., 2014) el anestésico local dibucaína **(8)**, (Clemence et al., 1988) los antimaláricos quinina **(9)**, cloroquina **(10)** y mefloquina **(11)**, (K. Kaur et al., 2010) así como el antiasmático montelukast **(12)**, (R. Kaur & Kumar, 2021) (Figura 6).

Dentro de la amplia diversidad de derivados quinolínicos con interés biológico, las estililquinolinas **(13)** ocupan un lugar destacado, como lo evidencian numerosos estudios en la

literatura especializada dedicados a su síntesis y evaluación de sus propiedades biológicas. Por ejemplo, la actividad antimicrobiana de la 2-estirilquinolina (**14**) fue evaluada frente a cepas bacterianas de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, mostrando valores de $IC_{50} = 7.81 \mu M$ en ambos casos. (Cieslik et al., 2012) También se ha reportado la actividad antiviral del derivado (**15**), que actúa como inhibidor de la integrasa del HIV-1 con un $IC_{50} = 0.3 \mu M$. (Zouhiri et al., 2005)

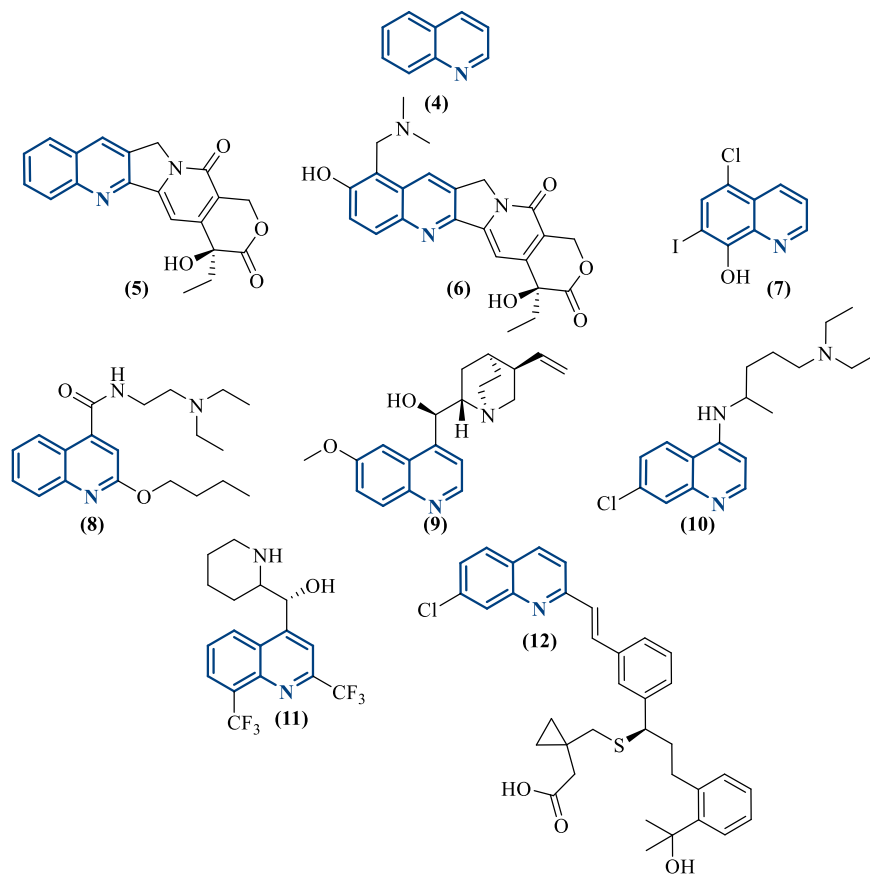
Adicionalmente, diversas 2-estirilquinolinas han mostrado efectos antitumorales relevantes; por ejemplo, el compuesto (**16**) presentó valores de $IC_{50} = 0.03, 0.55, 0.33$ y $1.24 \mu M$ frente a las líneas celulares H-460 (cáncer de pulmón), HT-29 (cáncer de colon), HepG2 (cáncer hepático) y SGC-7921 (cáncer gástrico), respectivamente. (Jiang et al., 2012) La 3-estirilquinolina (**17**) exhibió una notable actividad antiproliferativa contra la línea celular MDA-MB468 de cáncer de mama ($IC_{50} = 0.12 \mu M$), (Srivastava & Lee, 2015) mientras que la 4-estirilquinolina (**18**) mostró una marcada actividad proapoptótica sobre la línea celular MCF-7 del mismo tipo de cáncer. (Martirosyan et al., 2004) Finalmente, la 4-estirilquinolina (**19**) fue identificada como un inhibidor de la cisteína proteasa ATG4B, un componente clave en procesos relacionados con la autofagia que están vinculados a trastornos neurodegenerativos, cardiovasculares y diversos tipos de cáncer (Figura 7). (Bosc et al., 2018)

La variedad de manifestaciones biológicas atribuidas a muchos derivados de la quinolina, incluyendo las estirilquinolinas, ha impulsado el desarrollo e implementación de metodologías para acceder o diversificar estos sistemas heterocíclicos. Entre las estrategias clásicas empleadas para sintetizar derivados quinolínicos se encuentran reacciones como la de Skraup (**A**), de Conrad-Limpach (**B**), de Combes (**C**), de Camps (**D**), y de Friedländer (**E**), entre otras (Esquema

1). (Born, 1972; Brouet et al., 2009; Madapa et al., 2008; Manske & Kulka, 2011; Marco-Contelles et al., 2009; Ramann & Cowen, 2016)

Figura 6

Derivados quinolínicos de uso clínico.



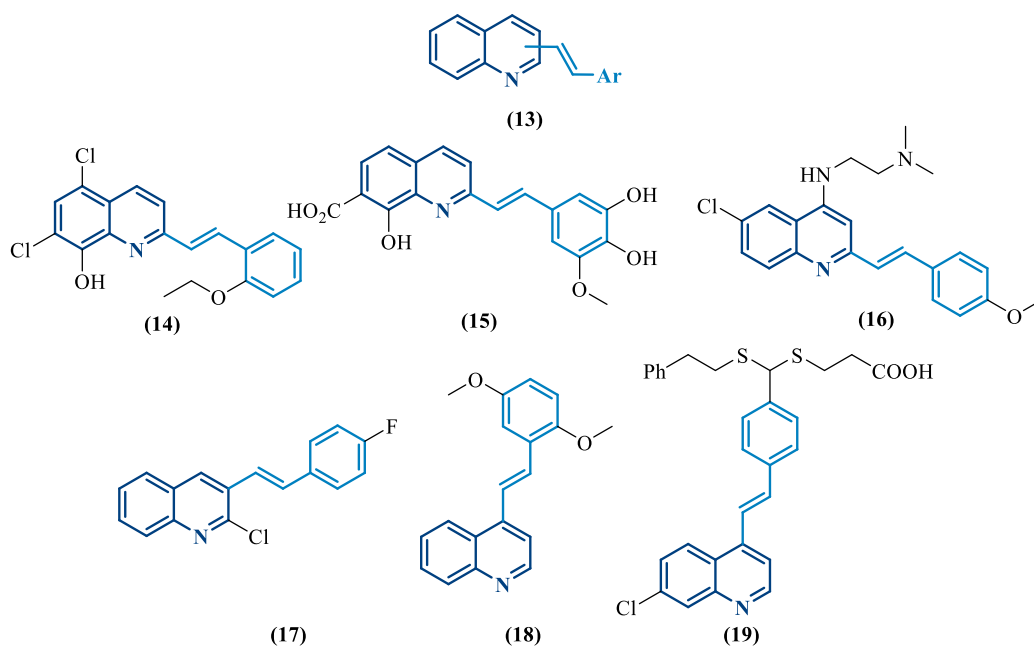
Sin embargo, dado que los precursores estratégicos utilizados en esta investigación son específicamente las 4-estirilquinolinas disponibles en el Laboratorio de Síntesis Orgánica, a partir de ahora la información se centrará en las metodologías para construir quinolinas sustituidas con apéndices estirilo.

Una estrategia sintética frecuentemente utilizada para preparar esta clase de compuestos es la condensación tipo *Knoevenagel* entre 2(4)-metilquinolinas y aldehídos aromáticos, empleando diversos catalizadores basados en metales de transición o bases orgánicas e

inorgánicas (Esquema 2). Por ejemplo, *Espinosa y colaboradores* (Ruta A) (Espinosa et al., 2021) partieron de las 2-metilquinolinas (**27** $R = 2\text{-CH}_3$) y los aldehídos aromáticos (**28**) en anhídrido acético a reflujo para obtener las 2-estirilquinolinas (**13**) con rendimientos cercanos al 90%. De manera similar, *Jamal y colaboradores*, también aprovechando la acidez de los hidrógenos metílicos en compuestos como los mencionados anteriormente (**27** $R = 2\text{-CH}_3$, **4-CH}_3), lograron sintetizar las 2-/4-estirilquinolinas de tipo (**13**) usando cloruro de indio (III) o cobalto (II) en agua como medio de reacción. (Jamal et al., 2016; Jamal & Teo, 2014) Otra alternativa sintética consiste en realizar acoplamientos tipo *Heck* entre haloquinolinas y olefinas usando catalizadores basados en complejos de paladio; en presencia de carbonato de potasio en DMF anhidro, *Omar y Hormi* (Omar & Hormi, 2009) utilizaron este método para obtener las correspondientes 4-estirilquinolinas (**13**) a partir de la 4-bromo-8-tosiloxiquinolona (**29**) y los ariletilenos (**30**) (Ruta B).**

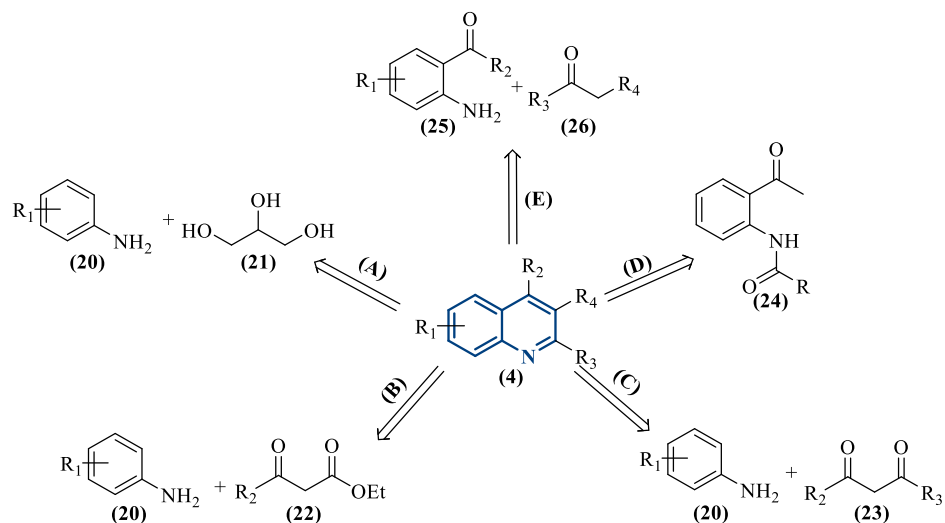
Figura 7

Ejemplos de estirilquinolinas biológicamente activas.

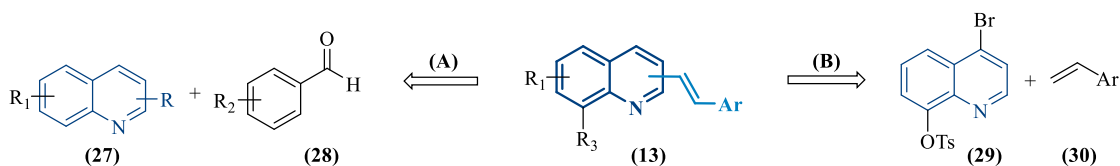


Esquema 1

Rutas sintéticas clásicas empleadas para la síntesis de quinolinas.

**Esquema 2**

Metodologías utilizadas para sintetizar 2(4)-estirilquinolinas.

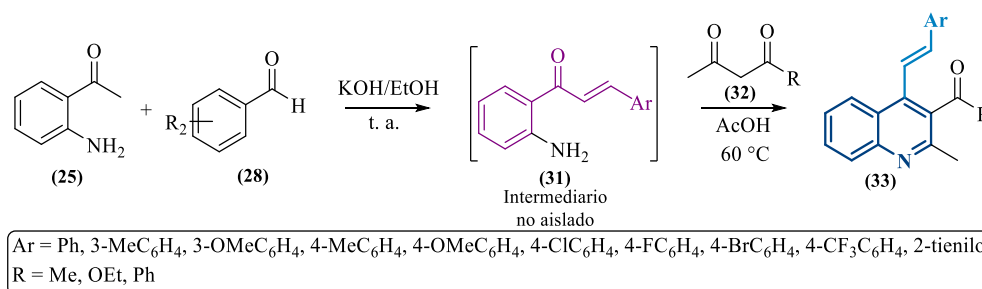


Considerando que estas metodologías involucran quinolinas preformadas y condiciones de reacción que requieren altas temperaturas y catalizadores costosos, en nuestro Laboratorio se desarrolló un enfoque alternativo y eficiente: una estrategia “one-pot” en dos pasos secuenciales para construir diferentes 4-estirilquinolinas del tipo (33). El primer paso consistió en una condensación catalizada por hidróxido de potasio mediante reacción de *Claisen-Schmidt* entre la 2'-aminoacetofenona (25) y distintos aldehídos aromáticos (28) para formar las 2'-aminochalconas intermediarias (31). Tras comprobar mediante cromatografía en capa fina (CCF) el consumo total de (31), se acidificó el medio con ácido acético glacial y en un segundo paso, una reacción de Friedländer entre dicho intermediario no aislado y el correspondiente compuesto

1,3-dicarbonílico (**32**) para obtener las 4-estirilquinolinas deseadas (**33**) (Esquema 3). (Lipez, s/f; Plata, s/f; Rodríguez, s/f) Esta metodología “one-pot” resulta ser más eficiente y económica comparada con procedimientos anteriores donde las 2'-aminochalconas (**31**) eran aisladas y purificadas previamente. (Meléndez et al., 2020)

Esquema 3

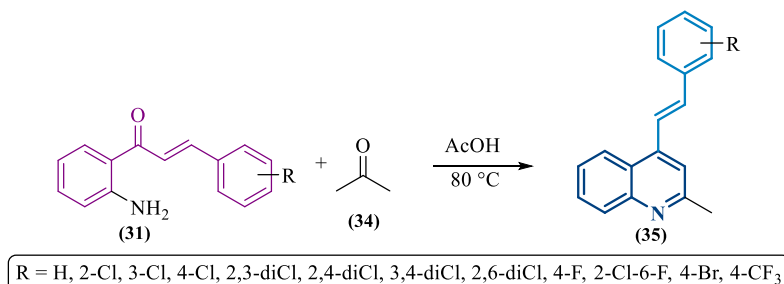
Metodología “one-pot” para la síntesis de las estirilquinolina (**33**).



Adicionalmente, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) se implementó un enfoque similar al inicialmente planteado, en el que se emplean las 2'-aminochalconas (**31**) como precursores de la anulación de Friedländer con la acetona (**34**) para sintetizar las 4-estirilquinolinas (**35**), utilizando ácido acético glacial como catalizador y medio de reacción (Esquema 4). (Alvarez, s/f; Mantilla, s/f; Vera, s/f) Este protocolo resulta de gran importancia para el desarrollo de la presente investigación, ya que será utilizado para obtener las 4-estiril-2-metilquinolinas precursoras.

Esquema 4

Síntesis de las 4-estirilquinolinas precursoras (**35**).



El uso de 2'-aminochalconas como precursores adecuados para la síntesis de 4-estirilquinolinas también fue reportado por *Ilangovan y colaboradores*, quienes emplearon catalizadores de níquel para promover la reacción de *Friedländer*. (Satish, Ashok, et al., 2019)

2.3 Actividad biológica y síntesis de quinolinil-chalconas

Al igual que el núcleo quinolínico, el fragmento chalcona ha sido identificado como una unidad farmacofórica debido a su presencia en numerosos compuestos orgánicos con diversas actividades biológicas. En consecuencia, en la literatura especializada existen múltiples estudios dedicados a la conjugación del núcleo de la quinolina con el apéndice chalcona (compuestos 36) y a su potencial farmacológico. (Mathew et al., 2014)

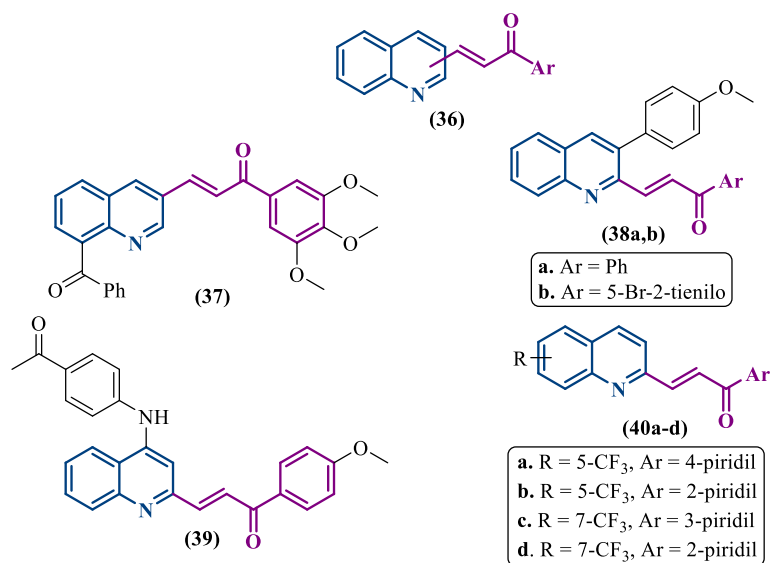
Como ejemplo destacado, la quinolinil-chalcona (**37**) mostró una potente actividad antiproliferativa, con valores de IC_{50} entre 2.32 y 4.96 μM frente a 4 líneas celulares cancerosas: ovario humano (A2780), ovario resistente al cisplatino (A-2780/RCIS), mama (MCF-7) y mama resistente a la mitoxantrona (MCF-7/MX). (Mirzaei et al., 2020) Por otro lado, el híbrido (**38a**) evidenció una prometedora actividad anticancerígena frente a las líneas celulares H1299 (cáncer de pulmón; $IC_{50} = 1.14 \mu\text{M}$) y SKBR-3 (cáncer de mama; $IC_{50} = 0.70 \mu\text{M}$), mientras que el derivado (**38b**) presentó valores de IC_{50} inferiores a 0.10 μM contra la línea celular MDA-MB-231 de cáncer de mama. (Tseng et al., 2013) Además, el derivado (**39**), que actúa como inductor del factor de transcripción NRF2, inhibe el desarrollo de cáncer. (Kao et al., 2020) Finalmente, cabe destacar la actividad antibacteriana de las quinolinil-chalconas (**40**) frente a bacterias Gram-positivas, resaltando un valor de $MIC = 1 \mu\text{g/mL}$ contra *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (Figura 8). (W. Wang et al., 2021)

Debido a la amplia gama de propiedades biológicas atribuidas a los híbridos moleculares quinolina-chalcona, los químicos sintéticos han enfocado sus esfuerzos en desarrollar

metodologías sencillas y efectivas para acceder a estos sistemas. La condensación de *Claisen-Schmidt* es uno de los enfoques más utilizados en este contexto.

Figura 8

Híbridos quinolina-chalcona con actividad biológica relevante.

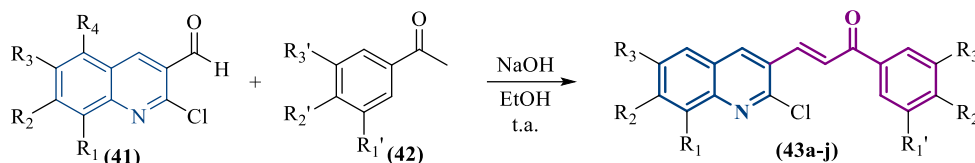


Como ejemplo, *Mirzaei y colaboradores* reportaron la síntesis de los híbridos (43) mediante condensación entre las 3-formilquinolinas (41) y las acetofenonas (42) en etanol, usando una solución acuosa de hidróxido de sodio como catalizador (Esquema 5). (*Mirzaei et al.*, 2020)

De manera similar, *Tseng y colaboradores* obtuvieron los híbridos moleculares (38) y (47) partiendo de las 2-metilquinolinas (44), que previamente fueron oxidadas con dióxido de selenio para formar las respectivas 2-formilquinolinas intermediarias (45). Estas reaccionaron vía condensación de *Claisen-Schmidt* con diferentes acetofenonas (42) en medio básico con KOH como catalizador para obtener las quinolinil-chalconas esperadas; sin embargo, la reacción con la acetofenona 4-nitrosustituida (46) requirió condiciones ácidas y altas temperaturas (Esquema 6). (*Tseng et al.*, 2013)

Esquema 5

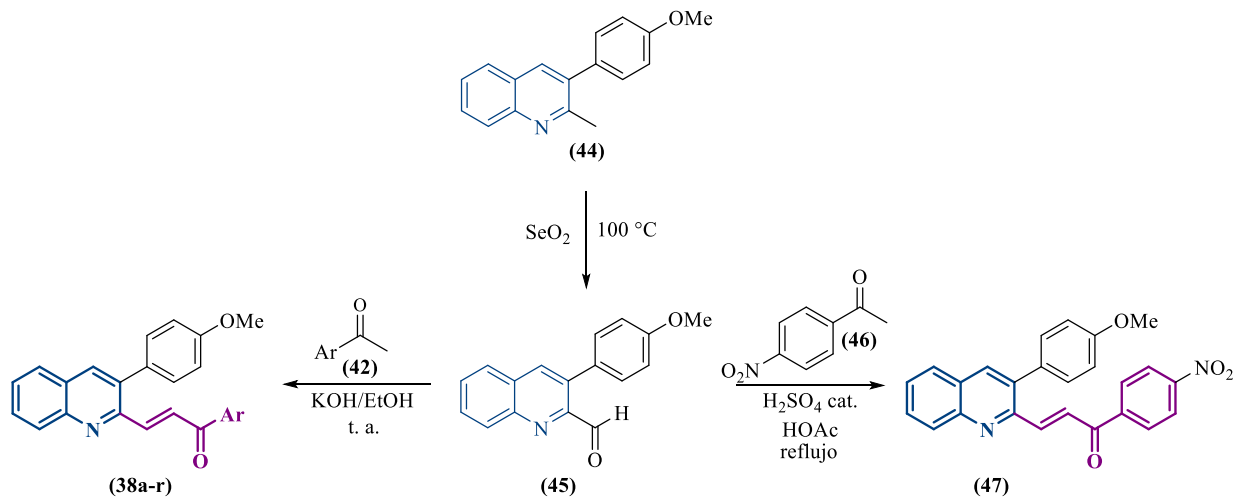
Síntesis de los híbridos quinolina-chalcona (**43a-j**) descrita por Mizraei y colaboradores.



- | | |
|----|--|
| a. | $R_1 = R_2 = R_4 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_1' = R_3' = H$; $R_2' = OCH_3$ |
| b. | $R_1 = R_2 = R_4 = H$; $R_3 = OPh$; $R_1' = R_2' = R_3' = OCH_3$ |
| c. | $R_1 = R_4 = H$; $R_2 = R_3 = OCH_3$; $R_1' = R_2' = R_3' = OCH_3$ |
| d. | $R_1 = R_2 = Ph$; $R_3 = R_4 = H$; $R_1' = R_3' = H$; $R_2' = OCH_3$ |
| e. | $R_1 = COPh$; $R_2 = R_3 = R_4 = H$; $R_1' = R_3' = H$; $R_2' = OCH_3$ |
| f. | $R_1 = H$; $R_2 = R_3 = R_4 = OCH_3$; $R_1' = R_3' = H$; $R_2' = OCH_3$ |
| g. | $R_1 = R_2 = R_4 = H$; $R_3 = COPh$; $R_1' = R_3' = H$; $R_2' = OCH_3$ |
| h. | $R_1 = R_2 = R_4 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_1' = R_2' = R_3' = OCH_3$ |
| i. | $R_1 = R_2 = Ph$; $R_3 = R_4 = H$; $R_1' = R_2' = R_3' = OCH_3$ |
| j. | $R_1 = COPh$; $R_2 = R_3 = R_4 = H$; $R_1' = R_2' = R_3' = OCH_3$ |

Esquema 6

Síntesis de las 3-(p-anisil)quinolinilchalconas (**38a-r**) y (**47**) reportada por Tseng y colaboradores.



- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|--------|---------------------------------------|--|---|---|---|---|---|--|-------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|----------------|----------------------|--------------------------------|-------------|
| Ar = a. | Ph, b. | 4-FC ₆ H ₄ , c. | 4-OHC ₆ H ₄ , d. | 4-OMeC ₆ H ₄ , e. | 2,4-diOMeC ₆ H ₃ , f. | 2,6-diOMeC ₆ H ₃ , g. | 3,4-diOMeC ₆ H ₃ , h. | 3,5-diOMeC ₆ H ₃ , i. | 4-NH ₂ C ₆ H ₄ , j. | 2-furil, k. | 2-tienil, l. | 2-piridil, m. | 3-bromo-2-tienil, n. | 3-tienil, o. | 2-pirrolil, p. | 5-amino-2-tienil, q. | 4-amino-2-metilpirimidinil, r. | 3-indolinil |
|---------|--------|---------------------------------------|--|---|---|---|---|---|--|-------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|----------------|----------------------|--------------------------------|-------------|

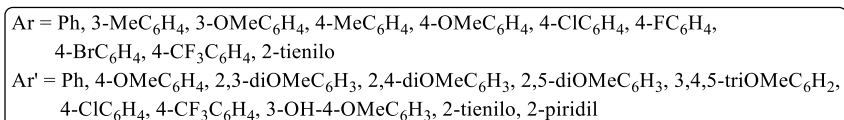
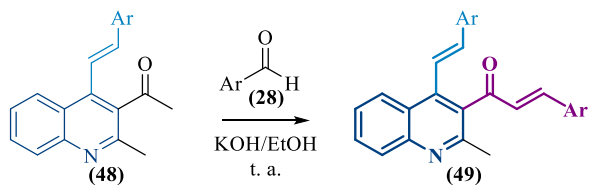
En nuestro laboratorio también se han construido híbridos moleculares del tipo quinolinil-chalcona (**49**), mediante la condensación de *Claisen-Schmidt* en solución etanólica

básica de las 2-metil-3-acetil-4-estirilquinolinas (**48**) con diferentes aldehídos aromáticos (**28**) (Esquema 7). (Ardila, s/f; Rodríguez, s/f)

Recientemente, se llevó a cabo otra síntesis mediante la condensación de *Claisen-Schmidt* empleando las 2-formilquinolinas (**50**) junto con distintos acetilderivados (**42**) como componentes enolizables en presencia de hidróxido de potasio en etanol para obtener los híbridos quinolinil-chalcona (**51**). Para ello, las 2-metil-4-estirilquinolinas (**35**) fueron previamente oxidadas con dióxido de selenio para formar los respectivos 2-formilderivados (**50**), que reaccionaron con las acetofenonas correspondientes (**42**) (Esquema 8). (Alvarez, s/f; Mantilla, s/f)

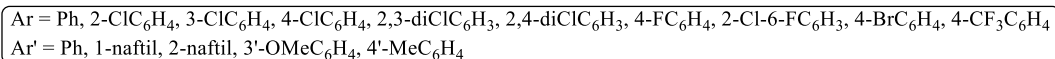
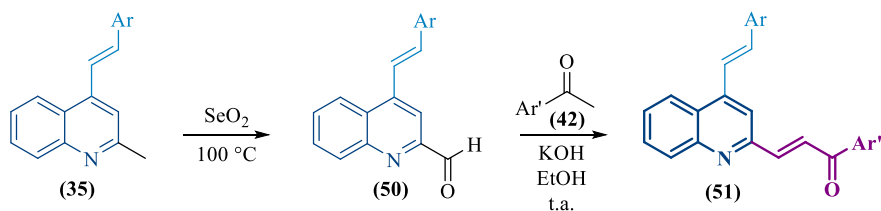
Esquema 7

Metodología desarrollada en el LSO para la construcción de híbridos quinolina-chalcona (**49**).



Esquema 8

Síntesis de los híbridos estilquinolina-chalcona (**51**) desarrollada recientemente en el Laboratorio de Síntesis Orgánica.

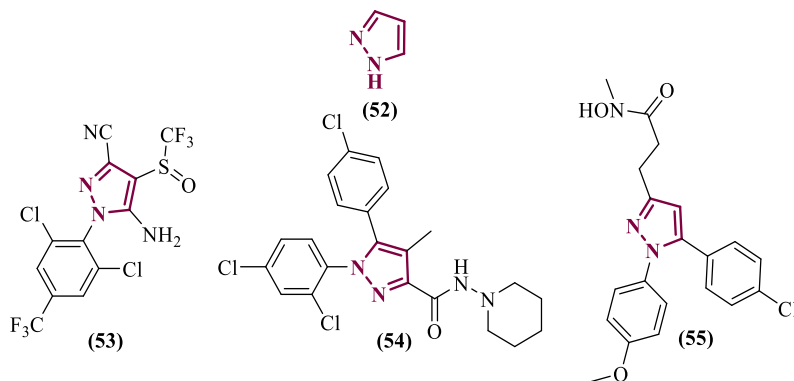


2.4 Relevancia biológica y métodos de preparación de derivados del pirazol e híbridos moleculares quinolina-pirazol

Otro sistema heterocíclico de gran interés para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos es el pirazol (**52**), un anillo aromático de cinco miembros con dos átomos de nitrógeno adyacentes, perteneciente a la clase de los azoles. Este núcleo se encuentra frecuentemente en estructuras moleculares de compuestos orgánicos con aplicaciones en la agricultura y en la industria farmacéutica. (V. Kumar et al., 2013; Ravindar et al., 2023) Por ejemplo, el fipronil (**53**) se emplea como insecticida en la agricultura; el rimonabant (**54**) se utilizó para tratar la obesidad; y el tepoxalin (**55**) ha sido aplicado como antiinflamatorio no esteroideo (Figura 9). (Faria et al., 2017)

Figura 9

Ejemplos de derivados pirazólicos con aplicaciones en la agricultura y en medicina.

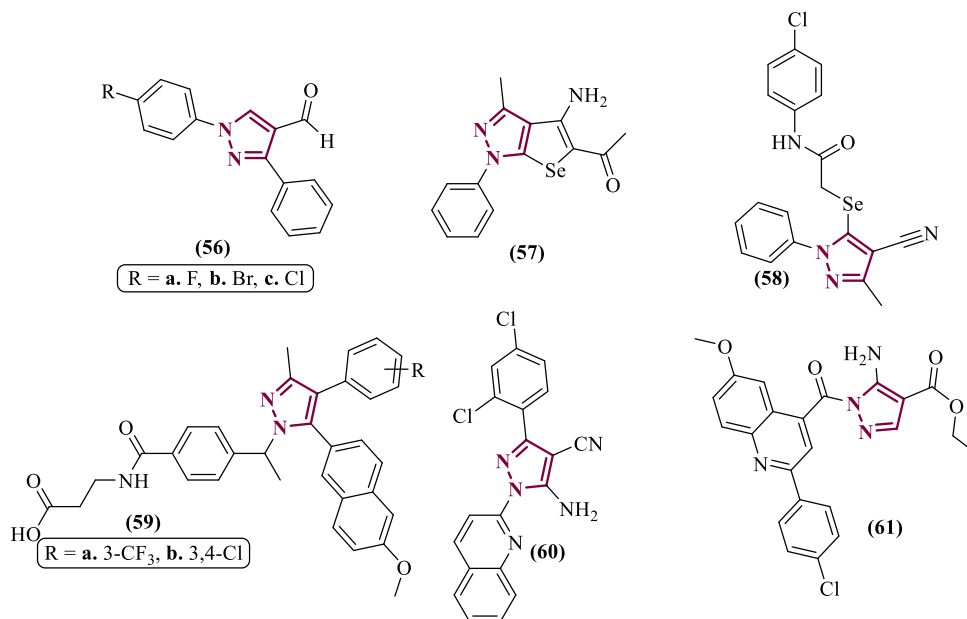


Otros derivados del pirazol de interés biológico incluyen el compuesto (**56**), reconocido por su actividad antiinflamatoria; (Selvam et al., 2011) los agentes anticancerígenos (**57**) y (**58**); (Remon et al., 2023) y las moléculas (**59a,b**), que actúan como antagonistas de los receptores de glucagón y tienen potencial para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. (Shu et al., 2018) Además, se han desarrollado híbridos moleculares quinolina-pirazol que destacan por su notable actividad biológica. Por ejemplo, el híbrido (**60**) demostró buena actividad antimicrobiana y

antifúngica, con valores de MIC entre 0.12 y 0.98 $\mu\text{g/mL}$, (El Shehry et al., 2018) mientras que el híbrido **(61)** actúa como un antiinflamatorio al enlazarse con la enzima COX-2 (Figura 10). (El-Feky et al., 2015)

Figura 10

Compuestos pirazólicos con actividad biológica relevante.



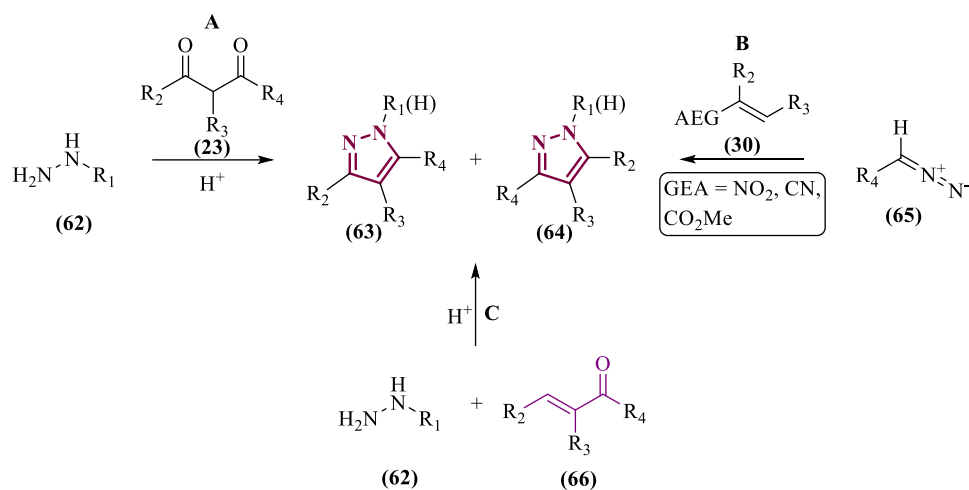
Considerando la variedad de propiedades biológicas y aplicaciones terapéuticas potenciales de los compuestos que contienen el núcleo del pirazol, se ha promovido el desarrollo de protocolos sintéticos efectivos para construir este anillo y utilizarlo posteriormente como bloque de construcción de nuevos candidatos a fármacos. (Ebenezer et al., 2022) Entre las metodologías más comunes para sintetizar los pirazoles tautómeros **(63)** y **(64)** se encuentran:

- La síntesis de pirazoles de *Knorr*, que consiste en una ciclocondensación entre hidrazinas **(62)** y compuestos 1,3-dicarbonílicos **(23)** (Esquema 9, variante a); (Knorr, 1883)
- La ciclo-adición 1,3-dipolar de diazo-alcanos **(65)** a los alquenos o alquinos activados **(30)** (Esquema 9, variante b); (Padwa & Pearson, 2003)

- La ciclo-condensación de compuestos carbonílicos α,β -insaturados (bieletrófilos) **(66)** con hidrazinas binucleófilas **(62)** (Esquema 9, variante c). (Nayak et al., 2023)

Esquema 9

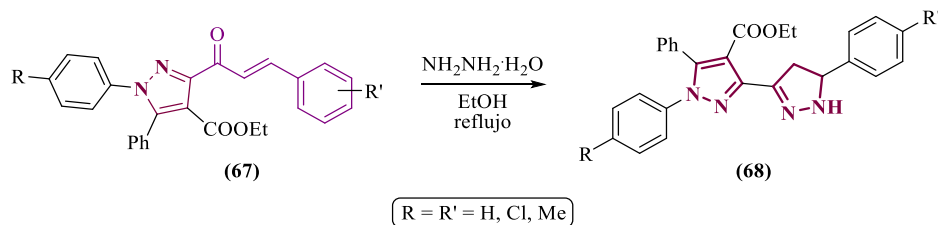
Metodologías sintéticas empleadas para la construcción del núcleo pirazólico.



Esta última metodología es especialmente relevante para esta investigación, ya que fue la empleada durante su desarrollo. Un ejemplo representativo es la síntesis de los bipirazoles **(68)**, descrita por *Masaret* (Masaret, 2018) mediante calentamiento convencional en etanol a reflujo entre las chalconas **(67)** y la hidrazina monohidratada (Esquema 10).

Esquema 10

Síntesis de los bipirazoles (68) reportada por Masaret.

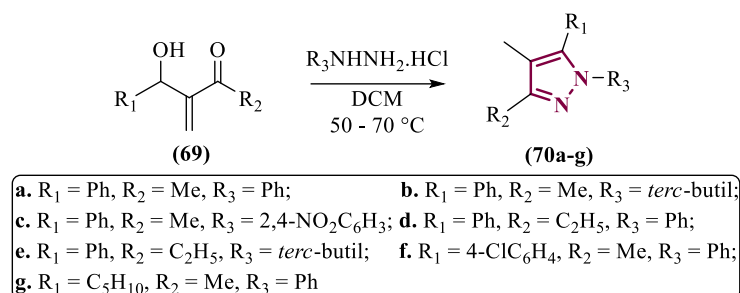


Por otra parte, *Kim y colaboradores* (Lee et al., 2003) reportaron la obtención de los pirazoles tetrasustituídos **(70a-g)** con rendimientos cercanos al 93%, reaccionando el aducto de

Baylis-Hillman (**69**) con diferentes clorhidratos de hidrazina (Esquema 11). La secuencia del proceso incluyó la formación de las hidrazonas, ciclación e isomerización del doble enlace.

Esquema 11

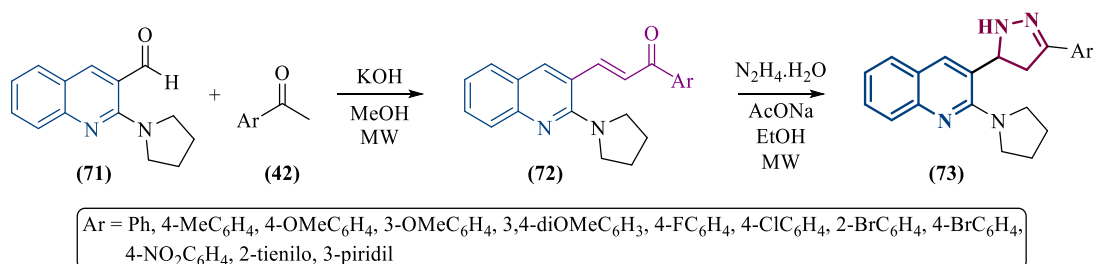
Síntesis de los pirazoles (70) reportada por Kim y colaboradores.



Este mismo enfoque sintético es comúnmente utilizado para construir híbridos moleculares del tipo quinolina-pirazol. Como ejemplo, se destaca la síntesis del compuesto híbrido (**73**), reportada por *Thalari y colaboradores*, partiendo de la 3-formilquinolina (**71**), siguiendo las transformaciones químicas mostradas en el Esquema 12. (Pradeep et al., 2021)

Esquema 12

Síntesis de los híbridos quinolina-pirazol (73) descrita por Thalari y colaboradores.

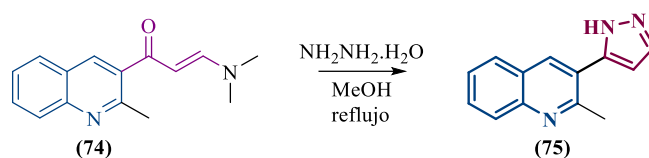


Otra variante consiste en el uso de la (*E*)-3-(dimetilamino)-1-(2-metilquinolin-3-il)prop-2-en-1-ona (**74**), como aceptor *Michael* en la reacción de ciclocondensación con hidrazina monohidratada para obtener el híbrido molecular quinolina-pirazol (**75**), según lo reportado por *Rachakonda y colaboradores* (Esquema 13). (V. Rachakonda et al., 2017)

En esta misma línea, *Bonacorso y colaboradores* (Bonacorso et al., 2016) reaccionaron las quinolinil-hidrazidas preformadas (**76**) con las 1,1,1-trifluoro-4-alkil-4-metoxibut-3-en-2-onas (**77**), logrando la síntesis regioselectiva de los híbridos quinolina-dihidropirazol (**78**) mediante un proceso controlado (Esquema 14).

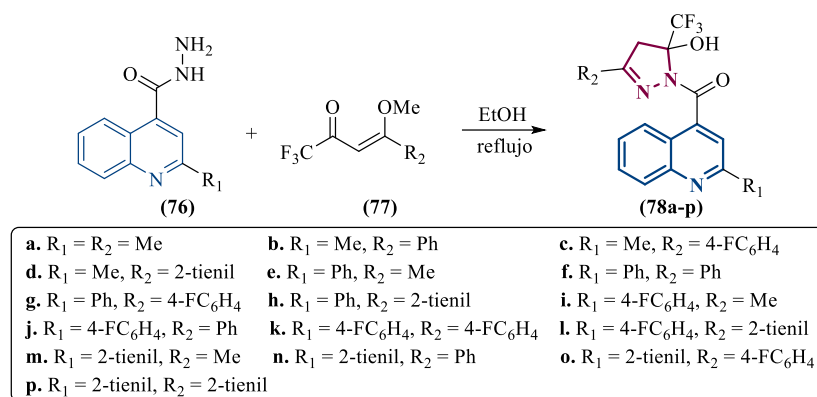
Esquema 13

Síntesis del híbrido molecular (75) descrita por Rachakonda y colaboradores.



Esquema 14

Síntesis de los híbridos quinolina-dihidropirazol (78a-p) descrita por Bonacorso y colaboradores.



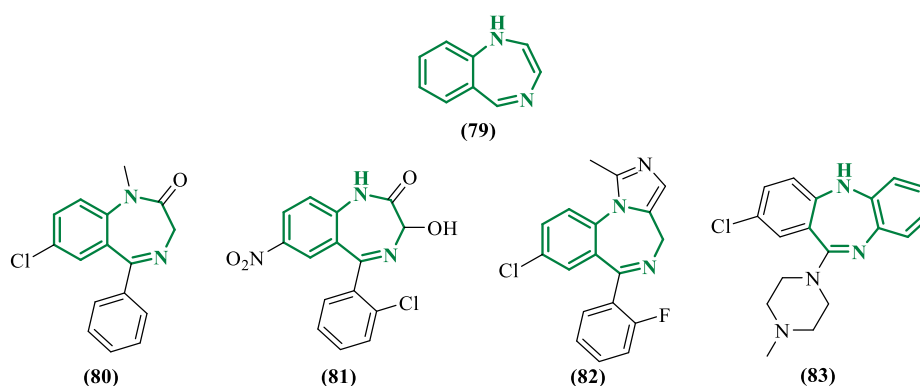
2.5 Aspectos biológicos y sintéticos de compuestos basados en el núcleo de la benzo-1,4-diazepina y de híbridos moleculares quinolina-benzodiazepina

Las benzo-1,4-diazepinas (**79**) constituyen una clase de heterociclos bicíclicos nitrogenados que son considerados estructuras privilegiadas debido a su amplio espectro de propiedades biológicas. (R. Kumar & Joshi, s/f; Stternbach, 1979) A partir de este núcleo se han desarrollado diversos fármacos actualmente utilizados para tratar diferentes trastornos del

sistema nervioso central (SNC), gracias a sus propiedades ansiolíticas e hipnóticas. (Kaufmann et al., 2018) Entre estos destacan el diazepam (**80**), utilizado como ansiolítico y relajante muscular; el clonazepam (**81**), un anticonvulsivo; y el midazolam (**82**), empleado como anestésico y sedante. Otros derivados, como la clozapina (**83**), también se emplean en el tratamiento de trastornos motores y psicosis (Figura 11). (Paton, 2002)

Figura 11

Fármacos de uso clínico basados en el núcleo de la benzo-1,4-diazepina.

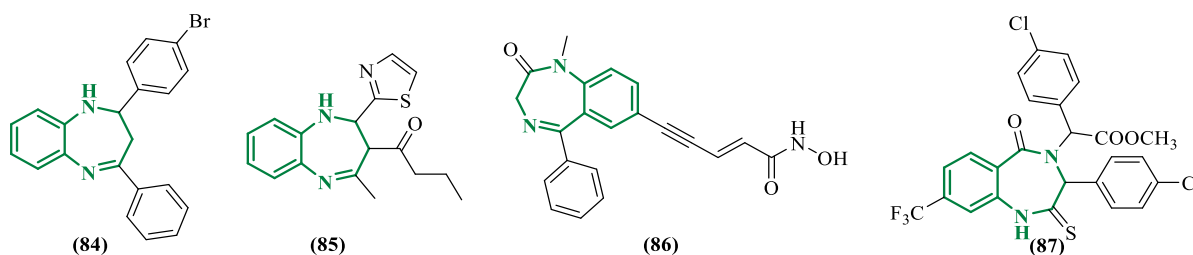


El amplio espectro de actividades biológicas exhibidas por las benzo-1,4-diazepinas ha inspirado el diseño y desarrollo de nuevas moléculas basadas en esta subunidad estructural, con potenciales aplicaciones terapéuticas. Como resultado, se han creado agentes antimaláricos, como el compuesto (**84**), que mostró inhibición frente a las cepas 3D7 y DXR de *Plasmodium falciparum* con valores de IC_{50} entre 1 y 5 μM ; (Sharma et al., 2022) agentes antimicrobianos, como la benzodiazepina (**85**), que presentó valores de MIC de 2.0 $\mu g/mL$ frente a *C. neoformans* y de 40 $\mu g/mL$ frente a *E. coli* y *S. aureus*; (L.-Z. Wang et al., 2015) compuestos antiproliferativos, como el (**86**), con IC_{50} de 0.46, 1.30 y 0.78 μM frente a las líneas celulares HCT116 (cáncer de color), A549 (cáncer de pulmón) y K562 (leucemia); (Guandalini et al., 2013) y agentes antitumorales, como el compuesto (**87**), que evidenció actividad *in vitro* contra

cuatro líneas celulares cancerosas (Saos-2, U-2OS, A549 y NCI-H1299) con valores de IC₅₀ entre 5.69 y 26.9 μM (Figura 12). (Guo et al., 2012)

Figura 12

Benzodiazepinas con actividad biológica relevante.



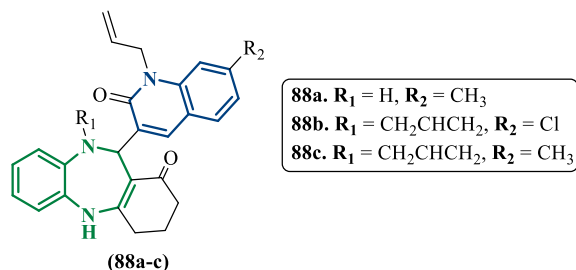
En cuanto a los híbridos moleculares del tipo quinolina-benzodiazepina, en la literatura especializada hay pocos reportes sobre su síntesis y evaluación biológica. Sin embargo, destaca la actividad de las 2-quinolonil-benzodiazepinas (**88a-c**), estudiadas por su actividad antibacteriana frente a bacterias Gram-positivas (*Streptococcus pneumoniae*, *Clostridium tetani* y *Bacillus subtilis*), Gram-negativas (*Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae* y *Escherichia coli*), *Mycobacterium tuberculosis* H37RV, así como su actividad antifúngica contra cepas de *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*. Los resultados demostraron que los derivados (**88a**) y (**88b**) presentaron buena actividad antibacteriana frente a *E. coli*, con valores de MIC = 62.5 μg/mL; además, los tres híbridos inhibieron más del 50% del crecimiento de *M. tuberculosis* H37RV; finalmente, solo el híbrido (**88c**) fue activo frente a las cepas de *C. albicans* y *A. fumigatus* (Figura 13). (Parmar et al., 2012)

El reconocido potencial biológico de los derivados benzodiazepínicos ha impulsado el desarrollo de protocolos sencillos y eficientes para su síntesis. (S. Verma & Kumar, 2017) La construcción de este núcleo generalmente se realiza empleando chalconas como sustratos de partida mediante reacciones de adición tipo *aza-Michael* con *o*-fenilendiamina, seguidas por

ciclo-condensación del aducto. Diversos trabajos en la literatura especializada han reportado esta estrategia sintética con éxito. (Bhathiwal et al., 2022)

Figura 13

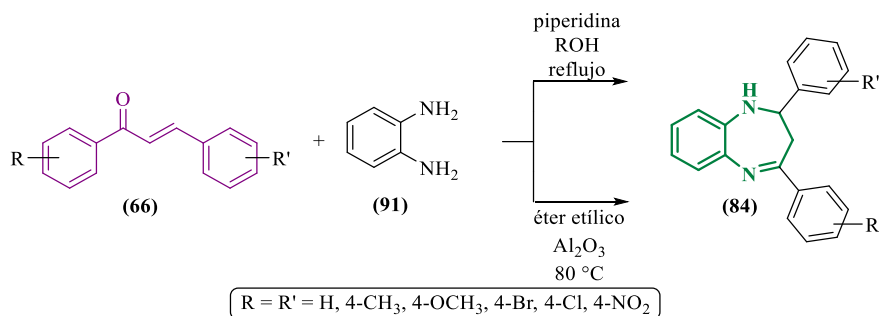
Híbridos quinolina-benzodiazepina con actividad antimicrobiana y antituberculosa.



En relación con los objetivos de esta investigación, cabe destacar la metodología desarrollada por *Yaremenko y colaboradores*, (Orlov et al., 1980) quienes promovieron la condensación entre la chalcona (**66**) y la *o*-fenilén-diamina (**91**) en presencia de piperidina como catalizador básico para obtener los derivados diazepínicos (**84**). Estos mismos compuestos fueron preparados por *Kodomari y colaboradores*, (Kodomari et al., 2004) usando condiciones libres de disolvente con alúmina neutra como catalizador, logrando rendimientos cercanos al 89% (Esquema 15).

Esquema 15

Síntesis de las benzodiazepinas (84).

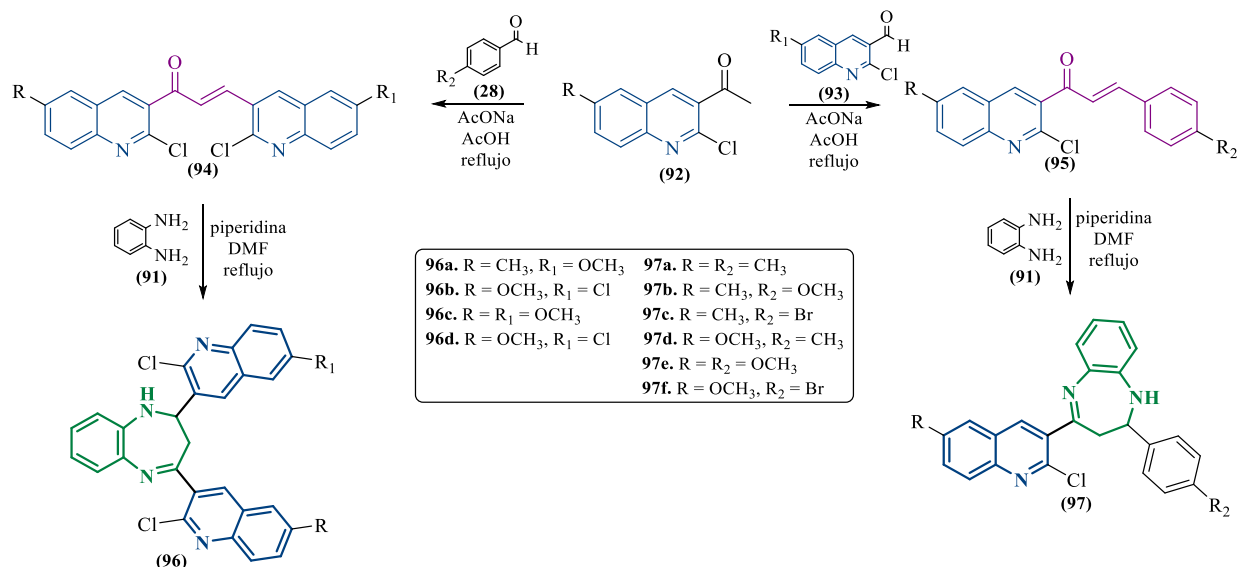


Respecto a la construcción de híbridos moleculares del tipo quinolina-benzodiazepina, en la literatura hay muy pocos ejemplos documentados. Uno destacado es el trabajo realizado por

El-Gaml, (El-Galm, 2014) quién utilizó un enfoque similar al mostrado en el esquema anterior para sintetizar los derivados benzodiazepínicos (**96**) y (**97**) mediante la ciclocondensación entre las quinolinil-chalconas previamente preparadas (**94**) y (**95**) y la *o*-fenilendiamina (**91**) (Esquema 16). Estos híbridos fueron evaluados por su actividad antimicrobiana, mostrando buena actividad contra bacterias Gram-positivas (*Bacillus subtilis* y *Staphylococci aureus*) y Gram-negativas (*Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*), además de ser activos frente a cepas de *Candida albicans*. En particular, el derivado (**96a**) presentó zonas de inhibición entre 17.0 y 19.5 mm frente a las bacterias estudiadas y una zona de 15.5 mm contra *C. albicans*. Por otro lado, el compuesto (**97a**) mostró zonas similares entre 15.0 y 17.3 mm frente a las mismas cepas bacterianas; los demás derivados presentaron actividad moderada.

Esquema 16

Síntesis de los híbridos (96) y (97) reportada por El-Gaml.



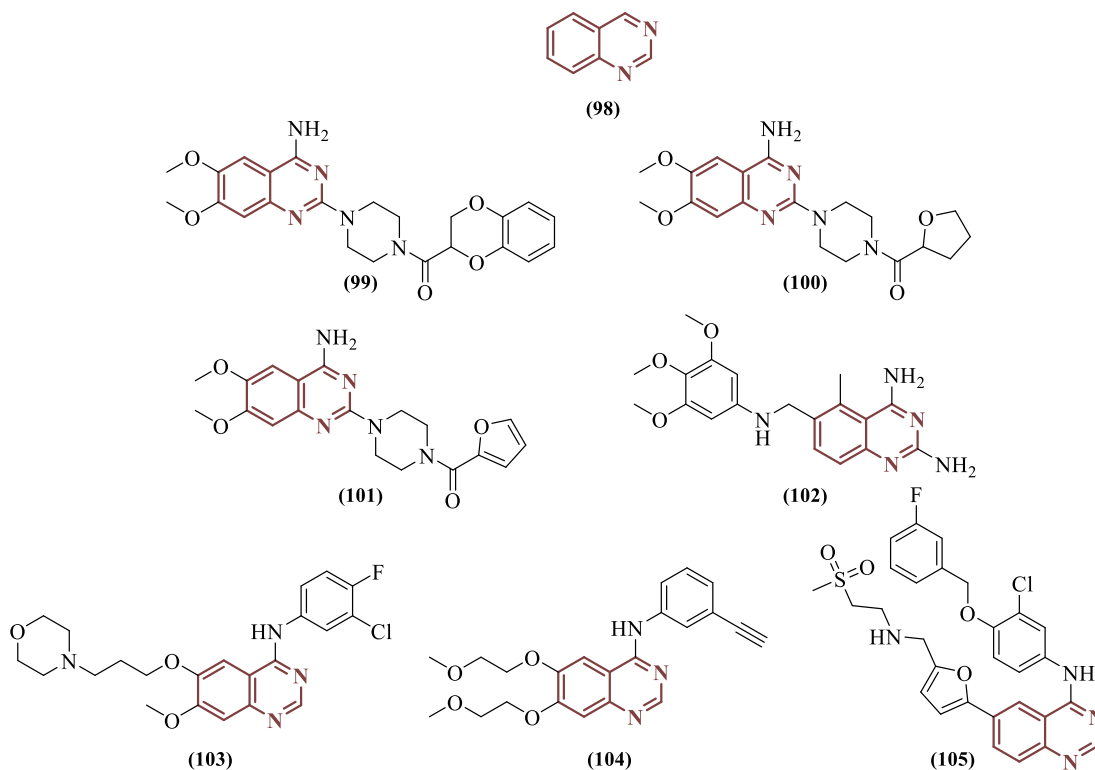
2.6 Manifestaciones biológicas y métodos de síntesis de (estiril)quinazolinas

La quinazolina (**98**) es uno de los heterociclos nitrogenados más estudiados en el campo de la química medicinal, debido a la amplia variedad de actividades farmacológicas que exhiben

sus derivados. Como resultado, numerosos compuestos quinazolínicos han sido desarrollados y aprobados como medicamentos. Entre estos se encuentran antihipertensivos como la doxazosina (**99**), la terazosina (**100**) y la prazosina (**101**), (Fulton et al., 1995; Jaillon, 1980; Wilt et al., 2002) así como el antiparasitario trimetrezato (**102**). (Karan et al., 2021) Otros derivados han destacado en terapias contra el cáncer como el gefitinib (**103**), erlotinib (**104**) y lapatinib (**105**), que actúan como inhibidores del receptor EGFR en tratamientos para cáncer de pulmón, páncreas y mama (Figura 14). (Montemurro et al., 2007; Yang et al., 2017) El descubrimiento y desarrollo de estos fármacos ha impulsado el diseño racional de nuevos candidatos terapéuticos basados en esta estructura.

Figura 14

Derivados de la quinazolina aprobados para usos medicinales.

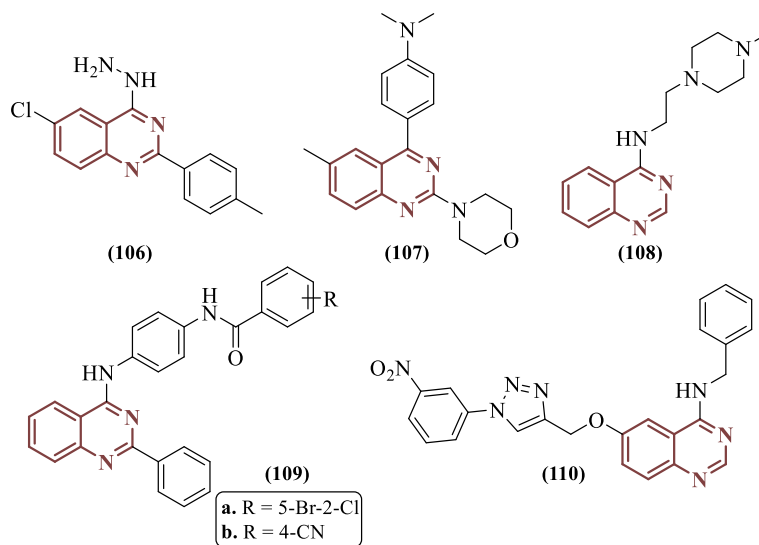


En la literatura especializada se encuentran numerosos ejemplos de derivados quinazolínicos con destacadas actividades biológicas. Por ejemplo, el agente antitumoral (**106**)

mostró valores de IC_{50} de 3.76, 3.98 y 4.17 $\mu\text{g/mL}$ frente a líneas celulares de cáncer de mama (MCF-7), cuello uterino (HELA) e hígado (HEPG2), respectivamente. (El-Azab et al., 2010) Asimismo, algunos compuestos presentan actividad antibacteriana; un ejemplo es el derivado **(107)**, que inhibió el crecimiento de *Staphylococcus aureus* con una zona de inhibición de 22 mm, además de mostrar actividad frente a *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* con zonas de inhibición de 20 mm cada uno. (Bedi et al., 2004) También destaca la actividad antimalárica del compuesto **(108)**, que presentó un valor de EC_{50} de 27 nM contra cepas resistentes de *Plasmodium falciparum*. (T. Gupta et al., 2018) Otros ejemplos incluyen la actividad antituberculosa de los compuestos **(109a,b)** con valores de MIC alrededor de 4 mg/mL, (Malasala et al., 2020) y la actividad anti-*Alzheimer* del derivado **(110)**. (Le-Nhat-Thuy et al., 2020)

Figura 15

Derivados quinazolinicos con destacada actividad biológica.

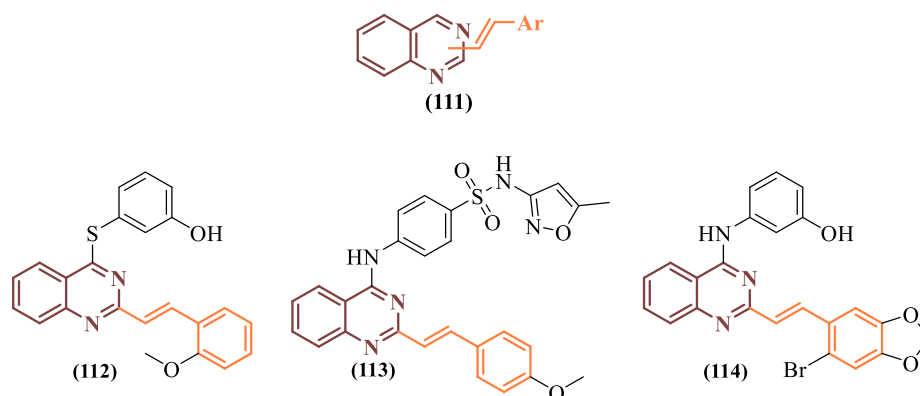


Una subclase importante de derivados quinazolinicos son las estilquinazolininas **(111)**, que destacan principalmente por su prometedora actividad anticancerígena. Por ejemplo, el derivado **(112)** mostró un IC_{50} de 1.088 μM frente a la línea celular K562 de leucemia; (Malarz

et al., 2023) el compuesto **(113)** presentó un IC_{50} de 8.62 μ M en células A549 no pequeñas (cáncer de pulmón); (Amin et al., 2020) y la molécula **(114)** evidenció valores de IC_{50} de 4.38, 4.59 y 7.41 μ M en líneas celulares MCF-7 (cáncer de mama), NHDF y A549 (cáncer de pulmón de células no pequeñas), respectivamente (Figura 16). (Mularski et al., 2019)

Figura 16

Estirilquinazolinas de interés biológico.



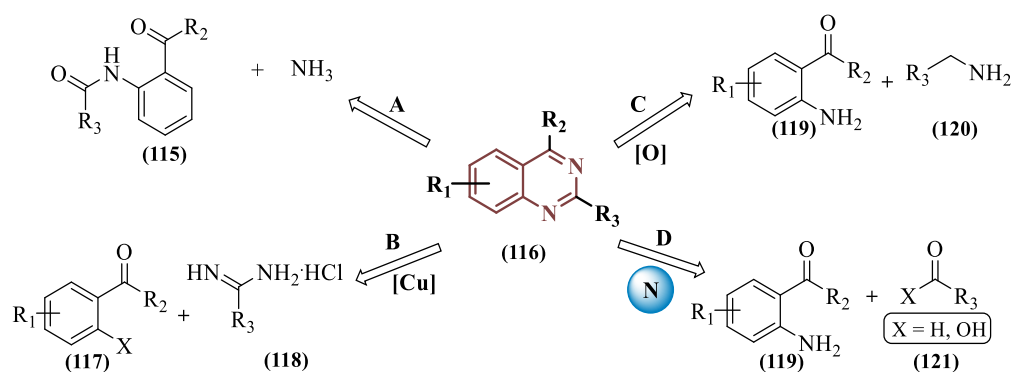
Respecto a los métodos sintéticos tradicionales para obtener derivados quinazolinicos, cabe destacar la metodología propuesta por *Bichler y Lang*, (M. Lang, 1895) quienes mediante la condensación seguida por la ciclación intramolecular de las N-(2-benzoilfenil)alquilamidas sustituidas (**115**, $R_2 = Ar$; $R_3 = Ph, Me, isopropilo, propilo$) en una solución alcohólica de amoníaco lograron acceder a las quinazolinas sustituidas (**116**, $R_1 = H$) (Esquema 17.A). Otra metodología involucra un proceso en cascada que inicia con la condensación entre las *o*-halógenofenilcetonas (**117**, $R_2 = Ar, alquilo$) o los *o*-halógenobenzaldehídos (**117**, $R_2 = H$) y las sales de amidinio (**118**) para formar las N-arilamidinas intermediarias —que no se muestran en el esquema— seguida por la ciclación intramolecular catalizada por sales de cobre para acceder a las quinazolinas (**116**) (Esquema 17.B). (Huang et al., 2008; Raut et al., 2017; Truong & Morrow, 2010)

También existen métodos más versátiles que permiten derivatizar fácilmente el anillo quinazolinico. (D. Wang & Gao, 2013) Entre ellos destacan la reacción entre las *o*-aminoarilcetonas (**119**, $R_2 = Ar$) u *o*-aminobenzaldehídos (**119**, $R_2 = H$) con las bencilaminas (**120**, $R_3 = Ar$) en presencia de agentes oxidantes (Esquema 17.C); (Deshmukh & Bhanage, 2018; Karnakar et al., 2011; S. Rachakonda et al., 2012) así como metodologías “one-pot” multicomponente que emplean las 2'-aminoacetofenonas (**119** $R_2 = Ar$, **alquilo**) junto con aldehídos o ácidos carboxílicos (**121**, $R_3 = Ar$, **alquilo**) como fuentes de carbono, usando acetato de amonio o amoniaco como fuente de nitrógeno para construir directamente el sistema bicíclico (**116**) (Esquema 17.D). (Bhat et al., 2015; Yan et al., 2012, 2016; Yan & Wang, 2011)

Dado que este último enfoque sintético guarda estrecha relación con el implementado en la presente investigación para obtener los productos finales y los intermedios clave, a continuación, se presentan algunos ejemplos adicionales relevantes.

Esquema 17

Aproximaciones sintéticas para construir el núcleo quinazolinico.

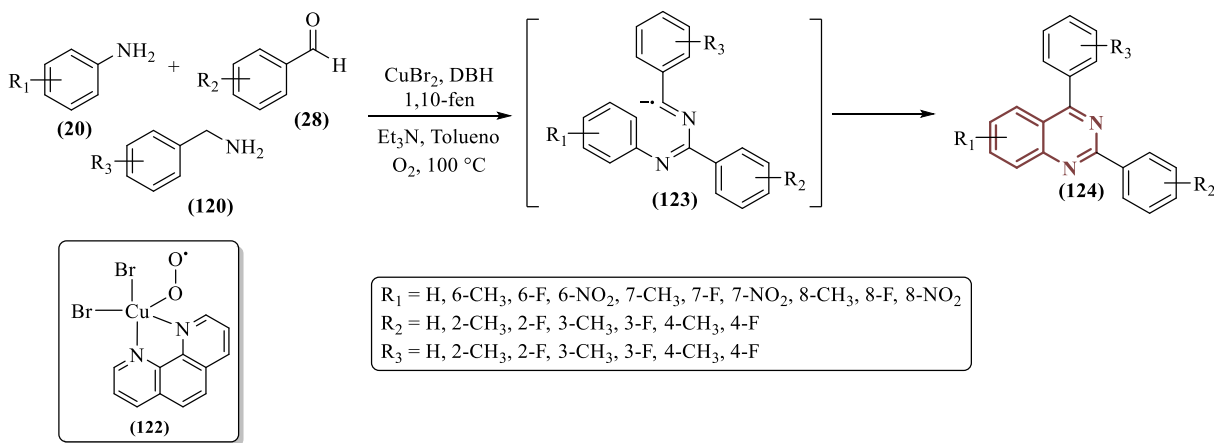


Wang y colaboradores (C. Wang et al., 2021) reportaron una reacción en cascada tri-componente entre diferentes anilinas (**20**), benzaldehídos (**28**) y bencilaminas (**120**) en presencia de bromuro de cobre como catalizador, oxígeno molecular (aire) y trietilamina como base en tolueno a reflujo para acceder al núcleo quinazolinico (**124**). Según los autores, la reacción puede

seguir dos caminos convergentes: uno con la condensación del aldehído con la anilina; otro con la bencilamina —ambos procesos con la participación directa de la 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (DBH), conducen a una imina intermediaria— que bajo condiciones oxidativas aeróbicas en presencia del complejo formado “*in-situ*” por la coordinación del bromuro de cobre con el ligando 1,10-fenantrolina y el oxígeno del medio (**122**) [radical peroxi-metalociclo de cobre de cinco miembros], vía dos deprotonaciones radicalarias, la segunda promovida por la base, se transforma en un radical-anión tipo di-imina (**123**). Esta especie es la que sufre la ciclación intramolecular oxidativa para dar finalmente los productos de interés (**124**) (Esquema 18).

Esquema 18

Metodología descrita por Wang y colaboradores para sintetizar las 2,4-diarilquinazolininas (**124**).

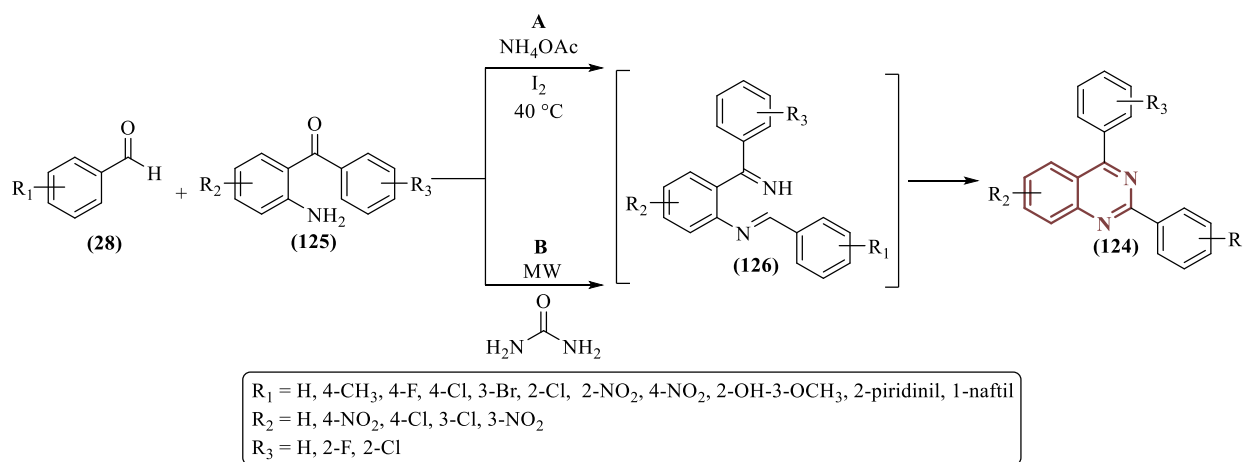


Este método también ha sido llevado a cabo sin disolventes en la versión “*one-pot*”, como lo demostraron Panja y colaboradores, (Panja et al., 2012) quienes sintetizaron las 2,4-diarilquinazolininas (**124**) a partir de las 2-amino-benzofenonas sustituidas (**125**) y distintos aldehídos aromáticos (**28**) usando acetato de amonio como fuente de nitrógeno y yodo molecular como catalizador/oxidante. La condensación inicial entre el aldehído y la 2'-aminoacetofenona forma un intermediario imínico —no mostrado— que se condensa con el amoniaco liberado del

acetato formando un nuevo intermediario de tipo di-imina (**126**), especie que sufre la ciclación intramolecular oxidativa para generar el núcleo quinazolinico sustituido (Esquema 19.A). De manera similar, *Sarma y colaboradores* (Sarma & Prajapati, 2011) lograron acceder a las quinazolininas (**124**) mediante irradiación de microondas empleando urea como fuente sencilla de nitrógeno —aunque con bajos rendimientos— sin necesidad de catalizador ni disolventes (Esquema 19.B).

Esquema 19

Metodologías descritas para sintetizar las 2,4-diarilquinazolininas (124).

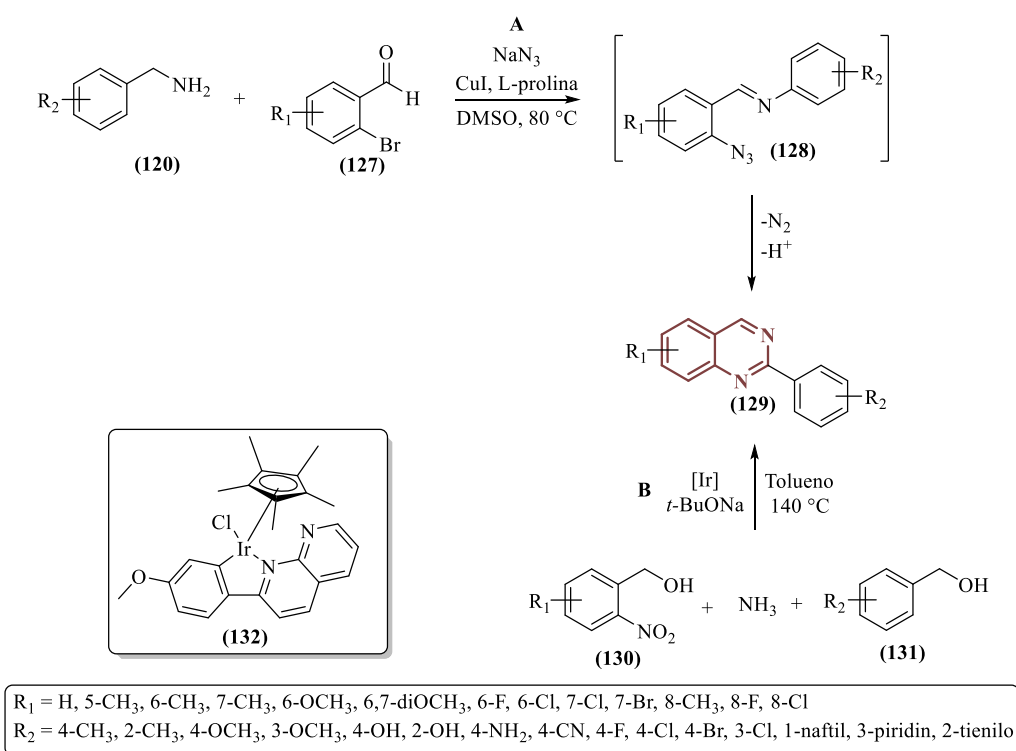


De manera alternativa, *Wu y colaboradores* (Xu et al., 2016) implementaron una secuencia en cascada catalizada por cobre (I) y L-prolina, que empleó 2-bromobenzaldehído (**127**), bencilamina (**120**) y azida sódica para sintetizar las 2-arylquinazolininas (**129**). La reacción comienza con la condensación entre las bencilaminas (**120**) y los 2-bromobenzaldehídos (**127**), formando “*in-situ*” la base de *Schiff*—que no se muestra en el esquema—. Esta especie reacciona con el azida mediante un proceso de sustitución nucleofílica aromática ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) catalizada por cobre (**128**). La presencia de Cu/O_2 (aire) favorece la oxidación del metileno bencílico y la subsiguiente ciclación intramolecular, lo que finalmente conduce a la formación del producto deseado, las 2-arylquinazolininas (**129**) (Esquema 20.A). Por otro lado, *Zhang y*

colaboradores (Tan et al., 2020) emplearon un complejo catalítico basado en iridio (**132**) para promover la oxidación/reducción in situ del 2-nitrobenzilalcohol (**130**) y del benzilalcohol (**131**) a los correspondientes aldehídos/orto-aminobenzaldehídos; estos aldehídos reaccionaron luego con amoníaco formando los productos de interés (**129**) mediante sustitución nucleofílica aromática, ciclo-condensaciones y aromatización sucesivas (Esquema 20.B).

Esquema 20

Síntesis de 2-arylquinazolinas (129).

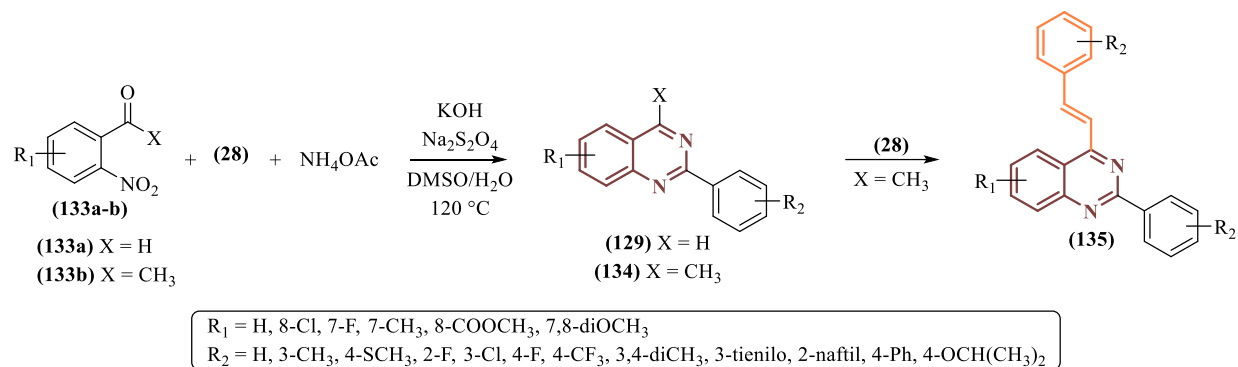


Las 2-arylquinazolinas (**129**) y sus análogos 4-metil-sustituidos (**134**) también fueron preparados por Zeng y *colaboradores* (Zeng et al., 2025) a partir de *o*-nitrobenzaldehído (**133a**) o *o*-nitroacetofenonas (**133b**), diferentes aldehídos aromáticos (**28**) y acetato de amonio, empleando KOH como catalizador básico e hidrosulfito de sodio como agente reductor del grupo nitro. Bajo estas condiciones, lograron también la obtención de las 4-estiril-quinazolinas (**135**) empleando *o*-nitroacetofenonas (**133b**) como material de partida. En estos casos, el grupo 4-

metilo en la estructura de **(134)** participa posteriormente en una condensación tipo *Knoevenagel* con el exceso del aldehído **(28)**, formando así el fragmento estirilo (Esquema 21).

Esquema 21

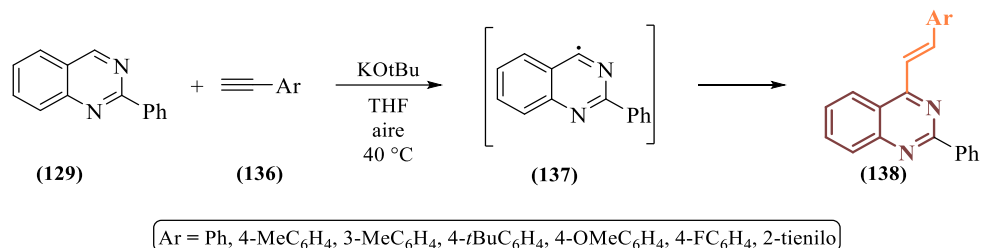
Metodología descrita por Zeng y colaboradores para la síntesis de **(129)**, **(134)** y **(135)**.



En general, la síntesis de estirilquinazolininas se realiza mediante reacciones de alquenilación de quinazolininas con las posiciones C2/C4 libres o sustituidas con grupos metilo (alquilo). Un ejemplo es el método reportado por *Li y colaboradores*, (D. Zhao et al., 2013) quienes partieron de la 2-fenilquinazolina **(129)** y el arilacetileno **(136)**, en presencia de KOtBu, aire y THF. Este proceso permitió obtener las 4-estiril-2-fenilquinazolininas **(138)** con rendimientos entre 55 y 85% en cuestión de minutos (Esquema 22). Según los autores, bajo estas condiciones ocurre inicialmente la reducción del oxígeno molecular atmosférico por parte del anión ter-butóxido al anión-radical superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$), que reacciona con trazas de agua del medio generando un radical hidropéroxilo ($\text{O}^{\bullet}\text{-O-H}$). Esta especie o el radical terc-butoxilo ($t\text{-BuO}^{\bullet}$) actúan como iniciadores, promoviendo la abstracción del hidrógeno de la posición C4 del núcleo de la quinazolinina para formar un intermediario radical tipo imidoilo **(137)**. Este radical se adiciona al arilacetileno formando un nuevo radical alquenilo estabilizado por resonancia—que no se muestra— que continúa el ciclo al abstraer hidrógenos del compuesto inicial **(129)** hasta completar la formación del producto final **(138)**.

Esquema 22

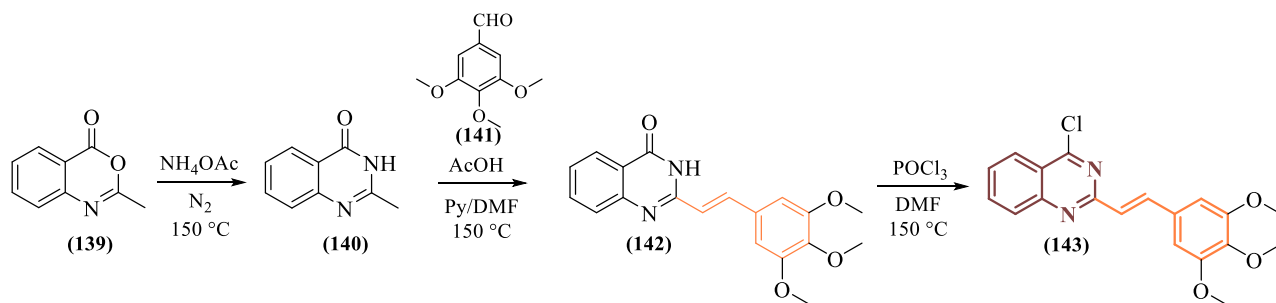
Síntesis de las 4-estiril-2-fenilquinazolininas (138) reportada por Li y colaboradores.



Por otra parte, *Modh y colaboradores* desarrollaron un protocolo multietapa para obtener la estirilquinazolina (143). La metodología inicia con la reacción entre la benzoxazinona (139) y acetato de amonio a 150 °C, produciendo la 2-metilquinazolin-4(3*H*)-ona (140). En un paso posterior aislado, este intermediario reacciona con el benzaldehído (141), formando el producto de alquencilación, la 2-estirilquinazolin-4(3*H*)-ona (142). A su vez, este reacciona con POCl₃ para producir la 4-cloro-2-estiril-quinazolina (143) con un rendimiento del 65% (Esquema 23). (*Modh et al.*, 2012)

Esquema 23

Síntesis de la 4-cloro-2-estirilquinazolina (143) reportada por Modh y colaboradores.

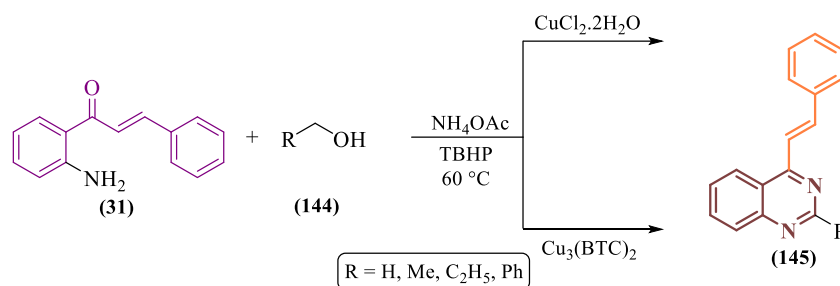


Una estrategia alternativa para incorporar fragmentos estirilo al núcleo quinazolinico consiste en usar 2'-aminochalconas como materiales de partida. *Ilangovan y colaboradores* (Satish, Polu, et al., 2019) llevaron a cabo la ciclocondensación entre las 2'-aminochalconas (31)

y diferentes aldehídos formados in situ a partir de los alcoholes (**144**), en presencia de acetato de amonio, hidroperóxido de *tert*-butilo y cloruro cúprico dihidratado. Bajo estas condiciones accedieron a las 4-estirilquinazolininas correspondientes (**145**). Posteriormente, *Dhakshinamoorthy* y *colaboradores* (Amarajothi Dhakshinamoorthy et al., 2022) optimizaron esta reacción usando un catalizador basado en iones de cobre (II) puenteado por benceno-1,3,5-tricarboxilato $\text{Cu}_3(\text{BTC})_2$ (Esquema 24).

Esquema 24

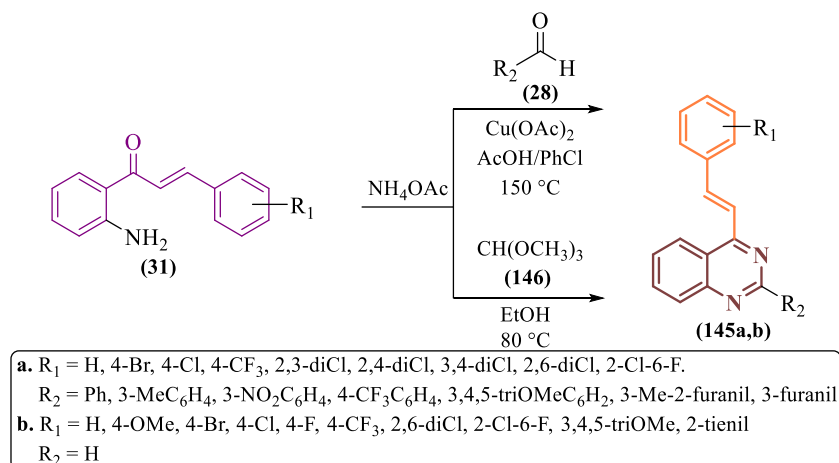
Síntesis de las 4-estirilquinazolininas (145) reportadas por Ilangovan y colaboradores y Dhakshinamoorthy y colaboradores.



Finalmente, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica también se abordó la síntesis de las 4-estirilquinazolininas (**145**) mediante ciclocondensación entre las 2'-aminochalconas (**31**) y diversos aldehídos aromáticos (**28**) en presencia de acetato de amonio, acetato cúprico, ácido acético y clorobenceno como medio de reacción. Estas condiciones permitieron obtener las 2-aryl-4-estirilquinazolininas (**145a**) con rendimientos entre 69 y 88%. Además, promoviendo su condensación con ortoformato trimetílico (**146**) en condiciones similares se obtuvieron las 4-estirilquinazolininas (**145b**) con rendimientos entre 79 y 85% (Esquema 25). (Rodríguez et al., 2024)

Esquema 25

Síntesis de las 4-estirilquinazolininas (145) desarrollada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica.



2.7 Propiedades fotofísicas de (estiril)quinazolinas

Además de sus diversas aplicaciones biológicas, el núcleo de quinazolina ha emergido como un andamio estructural de gran utilidad en el desarrollo de fluoróforos. Este interés se debe, en gran medida, a su carácter electroceptor, que lo convierte en un componente ideal para la construcción de sistemas con transferencia de carga intramolecular (ICT). Un ejemplo destacado de las notables propiedades biológicas y fotofísicas de estas moléculas fue reportado por *Held y colaboradores*, (Held et al., 2017) quienes desarrollaron una serie de quinazolinas con actividad antiviral, entre las que destacan los derivados (147) (Figura 17). La fluorescencia intrínseca de estos compuestos permitió visualizar su captación y localización subcelular mediante microscopía confocal; además, durante estos experimentos se observó la formación de microcristales fluorescentes, evidenciando su luminiscencia en estado agregado.

La fluorescencia en estado sólido es, de hecho, una de las propiedades más investigadas en esta familia de compuestos. En un estudio exhaustivo, *Wang y colaboradores* reportaron una serie de derivados de quinazolina con un diseño donador-aceptor (D-A) que no solo exhibieron altos rendimientos cuánticos en solución superiores al 80% para los compuestos (148a y 148b), sino que también mostraron una intensa emisión en estado sólido, alcanzando rendimientos cuánticos en polvo de hasta el 56.55% para el derivado (148a). (Z. Wang et al., 2020) Además,

el potencial de sistemas fusionados de quinazolina con otros anillos heterocíclicos también ha sido explorado; así lo informaron *Yadav y colaboradores*, quienes sintetizaron una serie de pirimido[5,4-*h*]quinazolinas fluoradas (**149**) que demostraron fluorescencia tanto en solución como en estado sólido. El desplazamiento hacia el rojo observado en estado sólido se atribuye al empaquetamiento molecular que favorece interacciones π - π (Figura 17). (Yadav et al., 2025)

Por su parte, el grupo de investigación de *Moshkina y colaboradores* ha realizado contribuciones destacadas al entendimiento de la relación entre estructura y propiedades en quinazolinas 2,4-disustituidas. A través de una serie de estudios, demostraron cómo la modificación sistemática del sistema D-A permite ajustar con precisión las propiedades fotofísicas. Entre estos trabajos se incluye el análisis del efecto del conector π (**compuestos 151, 152 y 153**), (Moshkina, Nosova, Permyakova, et al., 2022) la influencia de sustituyentes azinilo (**compuestos 154 y 155**), (Moshkina, Nosova, Kopotilova, et al., 2022) el impacto de reforzar el núcleo aceptor con grupos electroattractores fuertes, como -CN y -CF₃ (**156, 157**), (Moshkina et al., 2020) así como los efectos de la fluoración (**158**). (Kopotilova et al., 2024) Una constante en estos estudios es la confirmación de emisión en estado sólido para todos los compuestos analizados, con rendimientos cuánticos que alcanzan hasta un 26% en el caso del compuesto (**151**). Además, emplearon de manera sistemática cálculos mediante DFT para racionalizar los resultados experimentales a nivel orbital, especialmente en relación con los orbitales HOMO-LUMO. Finalmente, en un estudio más reciente, demostraron cómo la variación de los sustituyentes donadores y aceptores en el carbono C2 y en el fenilo ubicado en el carbono C4 permite modular la emisión en estado sólido desde azul hasta rojo, logrando eficiencias de hasta el 15% en derivados como el 9-etil-9*H*-carbazol-3-ilo (**159**) (ver Figura 18). (Moshkina et al., 2025)

Figura 17

Ejemplos de quinazolinas fluorescentes.

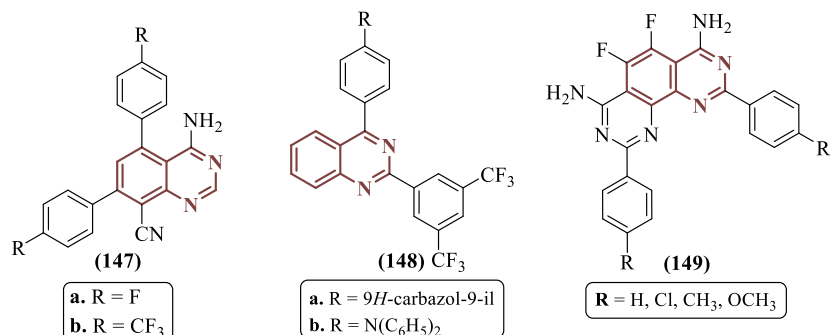
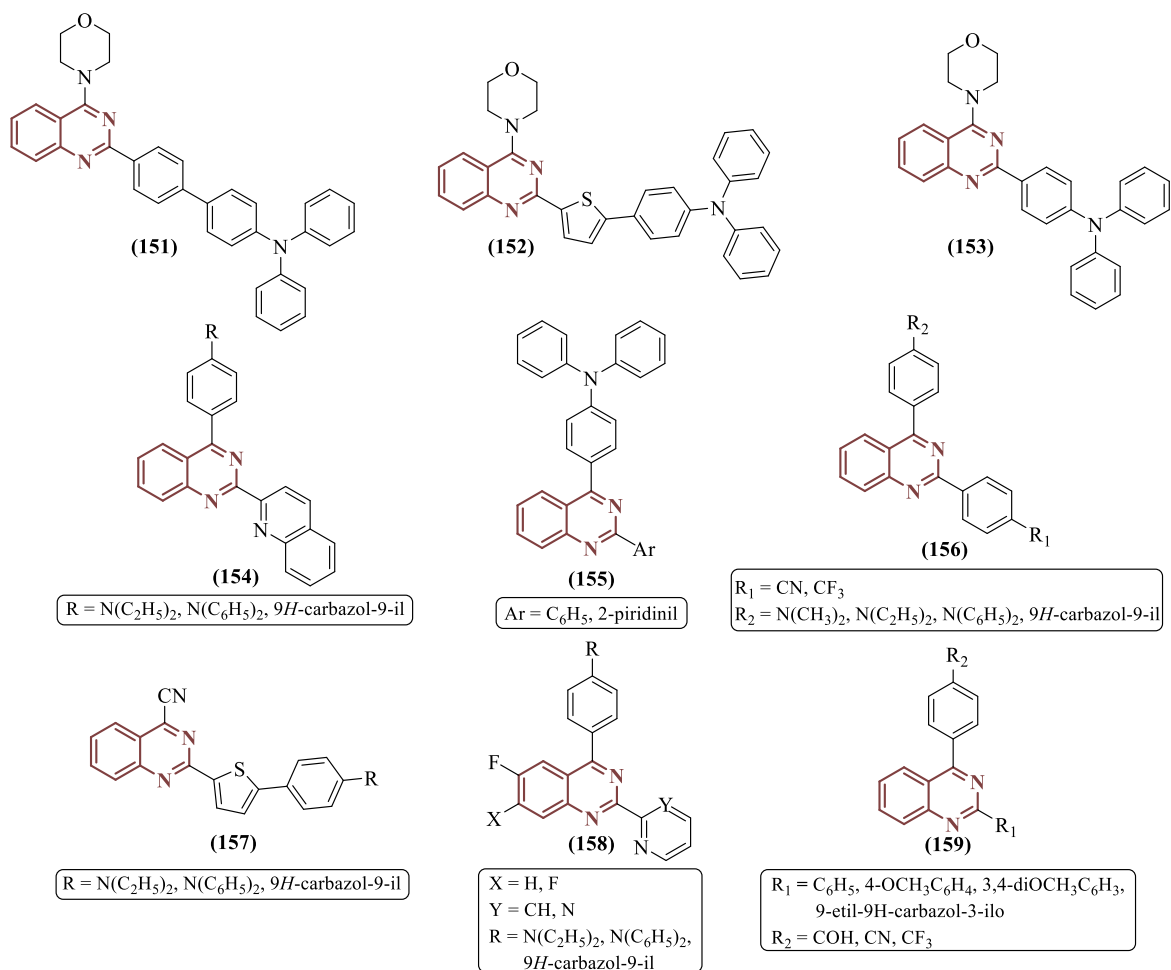


Figura 18

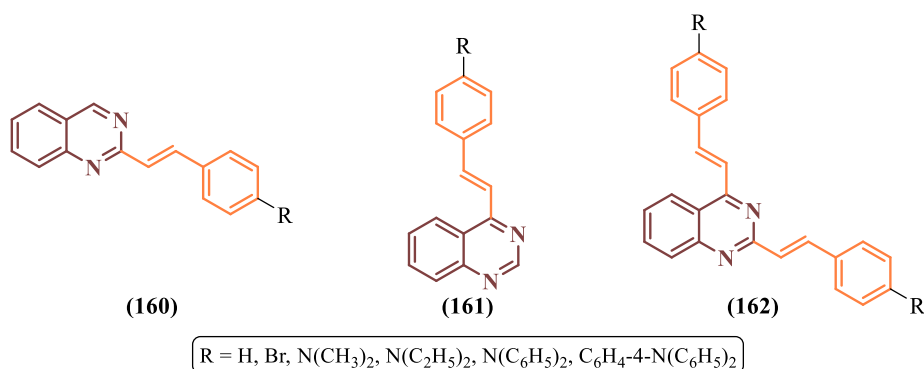
Derivados quinazolinicos con propiedades fluorescentes reportados por Moshkina y colaboradores.



Una subclase de compuestos de particular interés, estrechamente relacionada con esta investigación, son las estilquinazolinas, derivados quinazolínicos que también han demostrado tener un gran potencial como fluoróforos. El trabajo realizado por *Achelle y colaboradores* estableció las bases fotofísicas de una amplia serie de este tipo de moléculas (**160**, **161**, **162**), describiendo su solvatocromismo y su sensibilidad al pH del medio (halocromismo) (Figura 19). (Achelle et al., 2014) Más recientemente, la innovadora metodología sintética multicomponente desarrollada por *Zeng y colaboradores* permitió acceder a estructuras que exhiben estas propiedades, demostrando una fluorescencia notable en disolución en derivados como el compuesto (**135**) ($R_1 = H$; $R_2 = 4-S(CH_3)_2, 4-Ph, 4-OCH(CH_3)_2$). (Zeng et al., 2025) Aunque estos estudios se han centrado principalmente en los compuestos en solución, confirman la naturaleza intrínsecamente luminiscente de las estilquinazolinas. Este hecho respalda la exploración de sus prometedoras propiedades en estado sólido.

Figura 19

Estilquinazolinas fluorescentes descritas por Achelle y colaboradores.



3. Planteamiento del problema

De lo expuesto anteriormente en la sección del estado del arte, se confirma el interés sostenido de la química orgánica y medicinal en la síntesis y evaluación de las propiedades

biológicas de nuevos compuestos orgánicos, contruidos mediante la conjugación de sistemas heterocíclicos privilegiados como la quinolina, la quinazolina, el pirazol y la benzodiazepina. Además, se constata que el fragmento chalcona es frecuentemente utilizado como un bloque de construcción estratégico para los dos últimos anillos *aza*-heterocíclicos mencionados. En consecuencia, y en línea con los principios de la Hibridación Molecular y de la Síntesis Orientada a la Diversidad (DOS), en este Trabajo de Investigación se han seleccionado las estililquinolinil-chalconas previamente sintetizadas en el LSO (Alvarez, s/f) como materiales de partida idóneos para preparar racionalmente pequeñas pero representativas librerías de nuevos híbridos moleculares. Estos estarían constituidos por el sistema de la quinolina fusionado con núcleos de pirazol o benzodiazepina, los cuales, según la información recopilada en la literatura sobre compuestos relacionados estructuralmente, podrían presentar actividades biológicas relevantes.

Asimismo, según la literatura especializada, las estililquinazolinas son de gran interés en la química medicinal y sintética. Por ello, el desarrollo de un protocolo “*one-pot*” que permita acceder de manera sencilla y eficiente a este tipo de moléculas no solo sería novedoso, sino que también constituiría un avance significativo para la química orgánica.

La consecución de los objetivos inicialmente planteados dependía de una respuesta afirmativa a la siguiente pregunta: ¿Serán las chalconas del tipo (*E*)-1-aryl-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas los compuestos más adecuados para construir efectivamente quimiotecas representativas de nuevos híbridos moleculares de la quinolina conjugada con las unidades estructurales farmacofóricas del pirazol o la benzodiazepina? Debido a que durante la ejecución del trabajo se obtuvo una respuesta negativa a esta interrogante, se propuso una estrategia diferente basada en la síntesis de 4-metilquinazolinas para su posterior

funcionalización. Los ensayos realizados demostraron que es posible obtener 4-estirilquinazolininas directamente desde la 2'-aminoacetofenona mediante una metodología que, como se ha mencionado en el estado del arte, aún no ha sido explorada en profundidad según la literatura consultada.

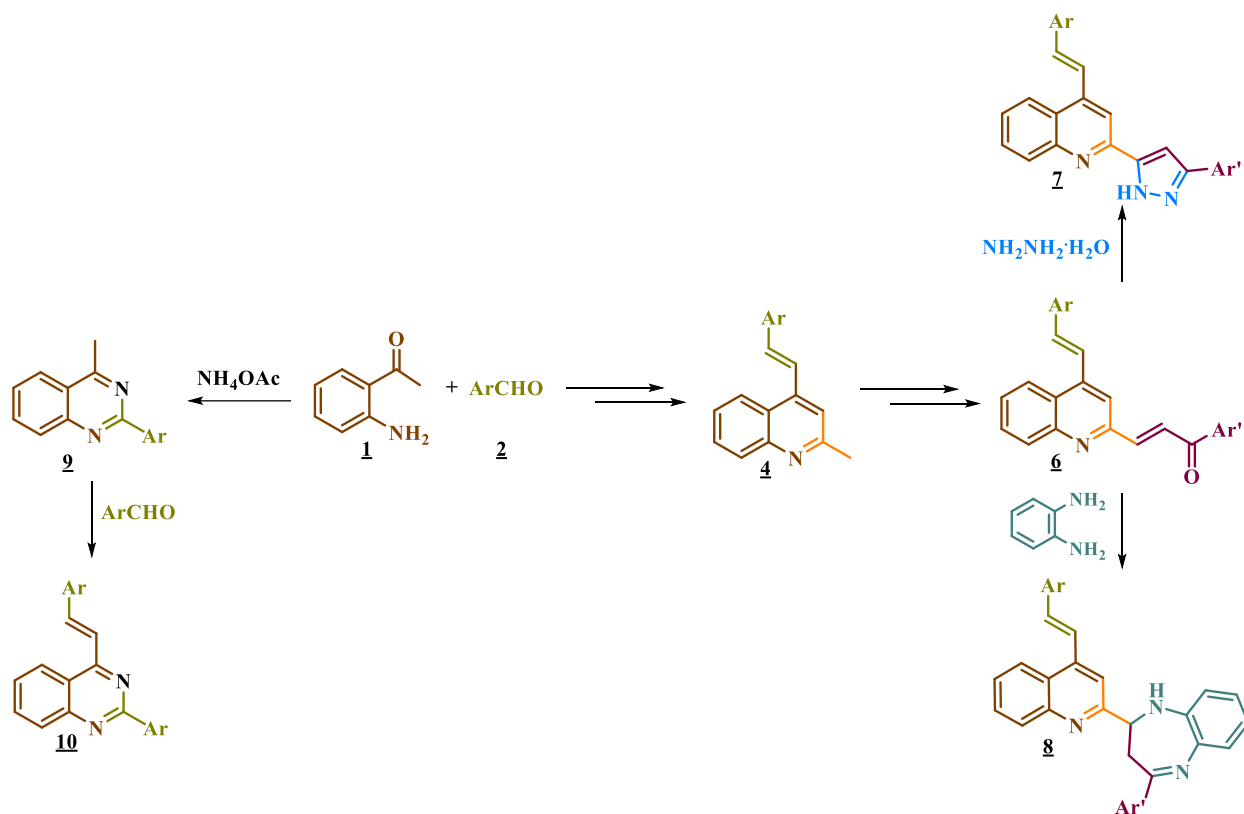
Para ello, se formuló la siguiente pregunta: ¿Es factible realizar una síntesis “*one-pot*” tipo dominó para obtener una serie de nuevas 2-aril-4-estirilquinazolininas a partir de la 2'-aminoacetofenona, diferentes aldehídos aromáticos y acetato de amonio como fuente de nitrógeno? Es importante destacar que hasta ahora no existe información en la literatura sobre muchos de estos compuestos objetivo; por tanto, su síntesis y caracterización fisicoquímica y espectroscópica serán altamente relevantes para la comunidad científica. Esto, de por sí, justifica plenamente el enfoque adoptado en esta investigación.

4. Hipótesis de la investigación

La hipótesis central se ilustra mediante el esquema simplificado de síntesis presentado en el Esquema 26. En éste se racionaliza cómo sería posible construir los compuestos objetivo mediante reacciones clásicas dentro del marco de la síntesis orgánica convencional. Se hipotetiza que, empleando reacciones tradicionales, es factible acceder a los nuevos híbridos moleculares de los tipos **7** y **8** a partir de las (*E*)-1-aril-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **6**. Además, se propone que también puede lograrse directamente la síntesis de las 4-estirilquinazolininas **10** partiendo desde la 2'-aminoacetofenona **1**.

Esquema 26

*Enfoque de síntesis planteado para acceder a los compuestos objetivo **7-10**.*



5. Parte Experimental

5.1 Generalidades

En la realización del presente Trabajo de Investigación, se emplearon reactivos y disolventes de grado de pureza del tipo “para síntesis” de las marcas Merck, Sigma-Aldrich, J. T. Baker y Alfa Aesar. El progreso de las reacciones fue monitoreado mediante cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromatofolios Merck AL TLC de gel de sílice 60 F254. Las láminas de gel de sílice se visualizaron en una cámara UV-VIS SPECTROLINE Model CM-10 ($\lambda = 366$ y 254 nm) o se revelaron con una solución etanólica de los ácidos fosfomolibdico y sulfúrico o con una solución etanólica de vainillina-ácido sulfúrico. La purificación de los compuestos intermediarios y finales se realizó mediante cromatografía en columna, usando gel de sílice (70–230 y 230–400 Mesh) como fase estacionaria y mezclas de n-heptano-acetato de etilo o n-

hexano–acetato de etilo como fase móvil. Las fracciones que contenían los productos aislados fueron concentradas en un roto-evaporador Büchi R–200 acoplado a un sistema de vacío Büchi V–700.

Los compuestos aislados en forma sólida se recrystalizaron de mezclas de n-heptano (n-hexano) y acetato de etilo; sus puntos de fusión (p.f.), no corregidos, se determinaron en el fusiómetro Mel–Temp 1201D, reportándose el valor promedio de tres determinaciones consecutivas.

Las 2-aril-4-estirilquinazolininas 10 fueron sintetizadas en un reactor de microondas Anton Parr Monowave 400, perteneciente al Laboratorio Instrumental de Análisis Químico de la UIS.

Los espectros de infrarrojo (FT-IR) de todos los compuestos obtenidos se registraron en un espectrofotómetro Bruker Tensor 27 con módulo de diamante ATR con rango de medición entre 400 y 3500 cm^{-1} ; este equipo es propiedad de la Escuela de Química de la UIS. Se han seleccionado las frecuencias más relevantes, asignando grupos funcionales y modos de vibración característicos cuando es posible de cada molécula.

Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se adquirieron en un espectrómetro QTOF Agilent 6530B acoplado a un sistema HPLC Agilent-1260 Infinity, equipado con columna Kinetex C18 (2.1 mm x 50 mm x 2.6 μm), operando bajo las siguientes condiciones: flujo móvil 0.3 mL/min; elución en gradiente desde 10% acetonitrilo/metanol (con 0.1% ácido fórmico) hasta 100% acetonitrilo en un período de 0-5 minutos. Ionización por electrospray en modo positivo (ESI+). Software de adquisición: MassHunter Workstation (version 2021.m LC/MS Data Acquisition, series 6200/6500 Q-TOF). Los espectros fueron tomados en las instalaciones de la Universidad de los Andes, sede Bogotá.

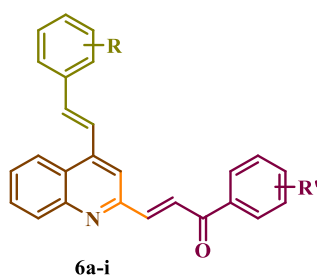
Los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensionales RMN ^1H y ^{13}C , así como los bidimensionales de correlación homonuclear (COSY) y heteronuclear (HMBC y HSQC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AVANCE III-400, empleando cloroformo (CDCl_3) y dimetilsulfóxido (DMSO-d_6) deuterados como disolventes y estándares internos. Los desplazamientos químicos (δ) de los hidrógenos y carbonos se reportan en partes por millón (ppm) y en hertzios (Hz), las constantes de acoplamiento (J). Las multiplicidades de los hidrógenos y carbonos se reportan de la siguiente manera: q = cuartete, t = triplete, d = doblete, s = singulete y m = multiplete. Este equipo es de propiedad del Laboratorio de RMN de la UIS.

El análisis mediante difracción de rayos-X (DRX) de los cristales obtenidos se realizó en el difractómetro de monocristal Agilent SuperNova, Dual con radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$), equipado con detector CCD plate. Este trabajo se realizó en conjunto con el grupo de Investigación Cristalografía y Química de Materiales (CrisQuimMat) de la Universidad de los Andes.

5.2 Síntesis de las (*E*)-1-aryl-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **6a-i**.

Figura 20

Estructura general de las 4-estirilquinolinilchalconas **6**.



- 6a.** R = H, R' = H
- 6b.** R = H, R' = 4-CH₃
- 6c.** R = 4-Cl, R' = 4-CH₃
- 6d.** R = 4-F, R' = 4-CH₃
- 6e.** R = 2-Cl-6-F, R' = 4-CH₃
- 6f.** R = H, R' = 3-OCH₃
- 6g.** R = 4-Cl, R' = 3-OCH₃
- 6h.** R = 4-F, R' = 3-OCH₃
- 6i.** R = 2-Cl-6-F, R' = 3-OCH₃

Metodología general. La síntesis de los híbridos quinolina-chalcona **6** se realizó mediante una condensación de *Claisen-Schmidt*, empleando los productos de oxidación de las 4-

estirilquinolinas **4**, específicamente los derivados formilados **5**. Para tal fin, en balones de fondo redondo de 50 mL, se mezclaron los formilderivados **5** (1.0 mmol) con las acetofenonas correspondientes (1.1 mmol) en una solución etanólica que contenía hidróxido de potasio (0.410 g KOH/10 mL EtOH, equivalentes a 1.5 mmol) y 3 mL adicionales de etanol. Las mezclas se agitaron durante 5 a 7 horas a temperatura ambiente.

Tras verificar mediante cromatografía en capa fina (CCF) el consumo completo de los formilderivados **5** y la formación del producto esperado (compuestos **6**), se añadió agua destilada (20 mL) y se acidificó hasta alcanzar un pH cercano a 5 con ácido acético. Los precipitados formados se filtraron en un embudo con capa filtrante, lavándose posteriormente con una mezcla etanol-agua en proporción 20:80 (2×10 mL), y finalmente con agua destilada (10 mL). Los sólidos crudos se secaron al vacío. Seguidamente, los compuestos sólidos obtenidos fueron purificados mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando mezclas gradualmente más polares de n-hexano-acetato de etilo (desde 5:1 hasta 1:1, v/v) como eluente.

La síntesis y caracterización previa de las quinolinil-chalconas **6a-i** ya han sido reportadas en trabajos realizados en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la UIS; (Alvarez, s/f) por ello, no se incluyen en este manuscrito los datos espectroscópicos ni las propiedades fisicoquímicas correspondientes.

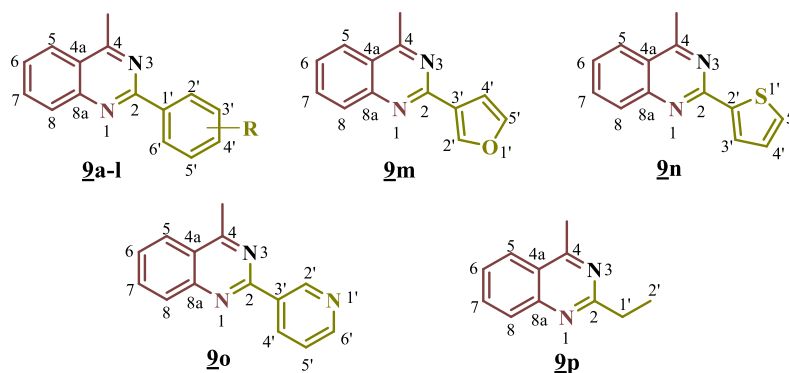
5.3 Síntesis de las 2-aril-4-metilquinazolininas **9a-p**.

Metodología general. La preparación de estos compuestos se realizó en un multireactor en paralelo. En cada tubo, se mezclaron la 2'-aminoacetofenona (1.2 mmol), el aldehído aromático o alifático correspondiente (1.0 mmol), acetato de amonio (2.5 mmol) y acetato de cobre (1.3 mmol) en clorobenceno (2.5 mL/mmol). Además, se añadieron 3 gotas de ácido

acético glacial para catalizar la reacción. Los tubos sellados se calentaron a 150 °C durante un período de 10 horas.

Figura 21

Estructuras generales de las 2-aryl-4-metilquinazolinas **9**.



Una vez consumido completamente el aldehído aromático, verificado mediante CCF, las reacciones se enfriaron a temperatura ambiente y se añadieron 20 mL de agua destilada para neutralizarlas con bicarbonato de sodio. Los productos crudos de las reacciones fueron extraídos con diclorometano (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron a presión atmosférica y reducida en un roto-evaporador. Los residuos orgánicos resultante fueron purificados mediante cromatografía en columna de gel de sílice, empleando mezclas gradualmente más polares de n-heptano–acetato de etilo (desde 100:1 hasta 60:1). Algunos productos también fueron recristalizados desde n-heptano para mejorar su pureza.

Los datos espectroscópicos y propiedades físico-químicas correspondiente a los derivados **9a-k** y **9n-o** ya han sido publicados previamente en la literatura especializada; por ello, no se incluyen en este manuscrito. (Alonso et al., 2010; He et al., 2024; Ju et al., 2012; Tang et al., 2015; H. Wang et al., 2014; Z.-H. Zhang et al., 2012)

4-metil-2-fenilquinazolina 9a. (Ju et al., 2012) **(a)** A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.0749 mL (0.734 mmol) de benzaldehído, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de clorobenceno, se obtuvieron 0.105 g (0.475 mmol, 70%) de la quinazolina **9a** con fórmula molecular $C_{15}H_{12}N_2$ y peso molecular de 220.275 g/mol. **(b)** A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.0832 mL (0.734 mmol) de 2-clorobenzaldehído, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de clorobenceno, se obtuvieron 0.137 g (0.622 mmol, 90%) de **9a**. **(c)** A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-amino acetofenona, 0.128 g (0.734 mmol) de 2,6-diclorobenzaldehído, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de clorobenceno, se obtuvieron 0.135 g (0.613 mmol, 89%) de **9a**. **(d)** A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.085 mL (0.734 mmol) de 2-bromobenzaldehído, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de clorobenceno, se obtuvieron 0.114 g (0.517 mmol, 76%) de **9a**.

2-(4-clorofenil)-4-metilquinazolina 9b. (Ju et al., 2012) A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.103 g (0.734 mmol) de 4-clorobenzaldehído, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de clorobenceno, se obtuvieron 0.128 g (0.503 mmol, 74%) de la quinazolina **9b** con fórmula molecular $C_{15}H_{11}ClN_2$ y peso molecular de 254.717 g/mol.

2-(4-fluorofenil)-4-metilquinazolina 9c. (Ju et al., 2012) A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.0785 mL (0.734 mmol) de 4-fluorobenzaldehído, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de

clorobenceno, se obtuvieron 0.119 g (0.499 mmol, 73%) de la quinazolina **9c** con fórmula molecular $C_{15}H_{11}FN_2$ y peso molecular 238.265 g/mol.

2-(4-bromofenil)-4-metilquinazolina 9d. (H. Wang et al., 2014) A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-amino-acetofenona, 0.135 g (0.734 mmol) de 4-bromobenzaldehído, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de clorobenceno, se obtuvieron 0.154 g (0.515 mmol, 75%) de la quinazolina **9d** con fórmula molecular $C_{15}H_{11}BrN_2$ y peso molecular de 299.171 g/mol.

4-metil-2-(p-tolil)quinazolina 9e. (Ju et al., 2012) A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.0865 mL (0.734 mmol) de p-tolilbenzalaldehído, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de clorobenceno, se obtuvieron 0.118 g (0.504 mmol, 74%) de la quinazolina **9e** con fórmula molecular $C_{16}H_{14}N_2$ y peso molecular de 234.302 g/mol).

2-(4-metoxifenil)-4-metilquinazolina 9f. (Ju et al., 2012) A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-amino-acetofenona, 0.0892 mL (0.734 mmol) de 4-metoxibenzaldehído, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de clorobenceno, se obtuvieron 0.139 g (0.555 mmol, 81%) de la quinazolina **9f** con fórmula molecular $C_{16}H_{14}N_2O$ y peso molecular de 250.301 g/mol.

4-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)quinazolina 9g. (Tang et al., 2015) A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-amino-acetofenona, 0.0995 mL (0.734 mmol) de 4-(trifluorometil)benzalaldehído, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de clorobenceno, se obtuvieron 0.148 g (0.515 mmol, 75%) de la quinazolina **9g** con fórmula molecular $C_{16}H_{11}F_3N_2$ y peso molecular de 288.273 g/mol.

2-(3-clorofenil)-4-metilquinazolina 9h. (Ju et al., 2012) A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.0832 mL (0.734 mmol) de 3-clorobenzaldehído, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de clorobenceno, se obtuvieron 0.118 g (0.463 mmol, 68%) de la quinazolina **9h** con fórmula molecular $C_{15}H_{11}ClN_2$ y peso molecular del 254.717 g/mol.

4-metil-2-(*m*-tolil)quinazolina 9i. (H. Wang et al., 2014) A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.0865 mL (0.734 mmol) de *m*-tolilbenzaldehído, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de clorobenceno, se obtuvieron 0.120 g (0.515 mmol, 75%) de la quinozalina **9i** con fórmula molecular $C_{16}H_{14}N_2$ y peso molecular del 234.302 g/mol.

4-metil-2-(3-nitrofenil)quinazolina 9j. (Z.-H. Zhang et al., 2012) A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.111 g (0.734 mmol) de 3-nitrobenzaldehído, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de clorobenceno, se obtuvieron 0.117 g (0.441 mmol, 65%) de la quinazolina **9j** con fórmula molecular $C_{15}H_{11}N_3O_2$ y peso molecular de 265.272 g/mol.

4-metil-2-(*o*-tolil)quinazolina 9k. (H. Wang et al., 2014) A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.0865 mL (0.734 mmol) de *o*-tolilbenzaldehído, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de clorobenceno, se obtuvieron 0.105 g (0.448 mmol, 66%) de la quinazolina **9k** con fórmula molecular $C_{16}H_{14}N_2$ y peso molecular de 234.302 g/mol.

2-(2-fluorofenil)-4-metilquinazolina 9l. (a) A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-amino-acetofenona, 0.107 mL (0.734 mmol) de 2-fluorbenzaldehído, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de clorobenceno, se

obtuvieron 0.129 g (0.541 mmol, 79%) de la quinazolina **9l** con fórmula molecular $C_{15}H_{11}FN_2$ y peso molecular de 238.265 g/mol. **(b)** A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.116 g (0.734 mmol) de 2-cloro-6-fluorobenzaldehído, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de clorobenceno, se obtuvieron 0.129 g (0.541 mmol, 79%) de **9l**. Sólido amarillo, p.f. 60–62 °C; $R_f = 0.37$ (20% acetato de etilo–n-heptano). **IR (ATR):** ν_{max} (cm^{-1}) 3068 (Csp²–H), 1609 (C=N), 1543 (C=C_{arom}), 1489 (C=C_{arom}), 1219 (C–F). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8.14–8.08 (m, 3H, H5/H8/H6'), 7.90 (dddd, $J = 8.3, 7.0, 1.5, 0.5$ Hz, 1H, H7), 7.64 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.5$ Hz, 1H, H6), 7.45 (dddd, $J = 8.2, 7.4, 4.9, 1.9$ Hz, 1H, H4'), 7.29 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H5'), 7.21 (ddd, $J = 11.0, 8.2, 1.2$ Hz, 1H, H3'), 3.03 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H, 4–CH₃). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 168.5 (C4), 161.1 (d, $J = 254$ Hz, C2'), 159.1 (d, $J = 4.3$ Hz, C2), 150.2 (C8a), 133.8 (C7), 132.4 (d, $J = 8.7$ Hz, C4'), 132.1 (C6'), 129.3 (C8), 127.5 (d, $J = 13.5$ Hz, C1'), 127.5 (C6), 125.0 (C5), 124.2 (d, $J = 3.7$ Hz, C5'), 122.7 (C4a), 116.8 (d, $J = 22.2$, C3'), 22.0 (4–CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 239.09790; encontrada: 239.09753.

2-(furan-3-il)-4-metilquinazolina 9m. A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.061 mL (0.734 mmol) de 3-furancarboxaldehído, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de clorobenceno, se obtuvieron 0.0832 g (0.396 mmol, 59%) de la quinazolina **9m** con fórmula molecular $C_{13}H_{10}N_2O$ y peso molecular de 210.236 g/mol. Sólido amarillo, p.f. 73–75 °C; $R_f = 0.33$ (10% acetato de etilo–n-heptano). **IR (ATR):** ν_{max} (cm^{-1}) 3060 (Csp²–H), 1615 (C=N), 1543 (C=C_{arom}), 1491 (C=C_{arom}). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37 (dd, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1H, H2'), 8.03 (ddd, $J = 8.3, 1.4, 0.7$ Hz, 1H, H5), 7.98 (ddd, $J = 8.4, 1.3, 0.7$ Hz, 1H, H8), 7.82 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H7), 7.53 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, H6), 7.52 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H5'),

7.21 (dd, $J = 1.9, 0.8$ Hz, 1H, H4'), 2.94 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H, 4-CH₃). **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 168.3 (C4), 156.9 (C2), 150.2 (C8a), 145.2 (C2'), 143.8 (C5'), 133.6 (C7), 128.7 (C8), 127.6 (C3'), 126.6 (C6), 125.0 (C5), 122.8 (C4a), 109.7 (C4'), 21.9 (4-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS**: m/z [M + H]⁺ calculada: 211.08659; encontrada: 211.08674.

4-metil-2-(tiofen-2-il)quinazolina 2n. (Alonso et al., 2010) A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.069 mL (0.734 mmol) de 2-tiofencarboxaldehído, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de clorobenceno, se obtuvieron 0.118 g (0.521 mmol, 76%) de la quinazolina **2n** con fórmula molecular C₁₃H₁₀N₂S y peso molecular de 226.297 g/mol.

4-metil-2-(piridin-3-il)quinazolina 2o. (Z.-H. Zhang et al., 2012) A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.070 mL (0.734 mmol) de 3-piridincarboxaldehído, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de clorobenceno, se obtuvieron 0.111 g (0.498 mmol, 73%) de la quinazolina **2o** con fórmula molecular C₁₄H₁₁N₃ y peso molecular de 221.263 g/mol.

2-etil-4-metilquinazolina 2p. (He et al., 2024) A partir de 0.107 mL (0.881 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.0533 mL (0.734 mmol) de propanal, 0.142 g (1.84 mmol) de acetato de amonio, 0.147 g (0.807 mmol) de acetato de cobre (II) en 1.8 mL de clorobenceno, se obtuvieron 0.117 g (0.679 mmol, 54%) de la quinazolina **2p** con fórmula molecular C₁₁H₁₂N₂ y peso molecular de 172.231 g/mol.

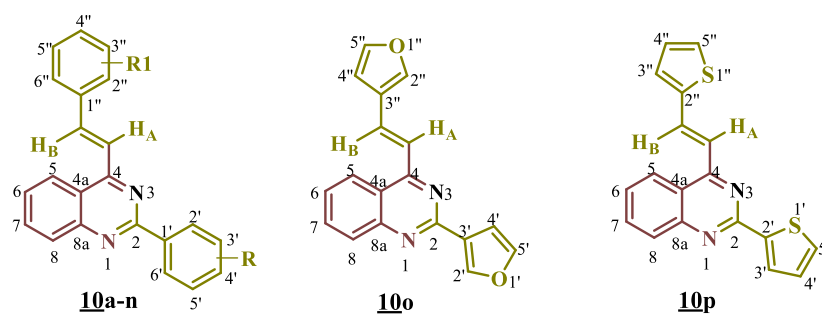
5.4 Síntesis de las (E)-2-aril-4-estirilquinazolinas **10a-p**.

Metodología general. La preparación de estos compuestos también se realizó en un multireactor en paralelo por calentamiento convencional y en el reactor de microondas Monowave 400. **(a)** En cada tubo, se mezclaron la 2'-aminoacetofenona (1.0 mmol), el aldehído

aromático o alifático correspondiente (4.0 mmol), acetato de amonio (3.0 mmol) y acetato de cobre (2.0 mmol) en clorobenceno (1.0 mL/mmol). Además, se añadieron 3 gotas de ácido acético glacial para catalizar la reacción. Los tubos sellados se calentaron a 150 °C durante un período de 30 a 40 horas. **(b)** Este mismo procedimiento se llevó a cabo en viales de reacción de tamaño G10 para el reactor de microondas Monowave, en los cuales se mezclaron todos los componentes en las mismas relaciones estequiométricas, empleando la misma temperatura durante un período de 3 horas.

Figura 22

Estructuras generales de las 2-aryl-4-estirilquinazolininas 10.



En ambos procedimientos, una vez consumida completamente la 2'-aminoacetofenona, verificado mediante CCF, las reacciones se enfriaron a temperatura ambiente y se añadieron 20 mL de agua destilada para neutralizarlas con bicarbonato de sodio. Los productos crudos de las reacciones fueron extraídos con diclorometano (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron a presión atmosférica y reducida en un roto-evaporador. Los residuos orgánicos resultante fueron purificados mediante cromatografía en columna de gel de sílice, empleando mezclas gradualmente más polares de n-heptano–acetato de etilo (desde 100:1 hasta 60:1, v/v) como eluente. Adicionalmente, los productos obtenidos se recrystalizaron desde n-heptano para mejorar su pureza.

Los datos espectroscópicos y propiedades físico-químicas correspondiente a los derivados **10a**, **10c**, **10g-i** y **10k** ya han sido publicados previamente en la literatura especializada; por ello, no se incluyen en este manuscrito. (Rodríguez et al., 2024; Zeng et al., 2025)

(E)-2-fenil-4-estirilquinazolina 10a. A partir de 0.050 mL (0.411 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.168 mL (1.64 mmol) de benzaldehído, 0.095 g (1.23 mmol) de acetato de amonio, 0.149 g (0.82 mmol) de acetato de cobre (II) en 1 mL de clorobenceno, tras 30 horas de calentamiento se obtuvieron 0.127 g (0.331 mmol, 83%) de la estirilquinazolina **10a** con fórmula molecular $C_{22}H_{16}N_2$ y peso molecular de 308.384 g/mol. Sólido amarillo, p.f. 140–142 °C; $R_f = 0.30$ (10% acetato de etilo-n-heptano). (Rodríguez et al., 2024) El rendimiento de **10a** fue del 86%, cuando se utilizó microondas.

(E)-2-(4-clorofenil)-4-(4-cloroestiril)quinazolina 10b. A partir de 0.05 mL (0.411 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.231 g (1.64 mmol) de 4-clorobenzaldehído, 0.095 g (1.23 mmol) de acetato de amonio, 0.149 g (0.82 mmol) de acetato de cobre (II) en 1 mL de clorobenceno, tras 30 horas de calentamiento se obtuvieron 0.155 g (0.358 mmol, 90%) de la estirilquinazolina **10b** con fórmula molecular $C_{22}H_{14}N_2Cl_2$ y peso molecular de 377.268 g/mol. Sólido amarillo, p.f. 210–212 °C; $R_f = 0.40$ (6.67% acetato de etilo-n-heptano). El rendimiento de **10b** fue del 91%, cuando se utilizó microondas. **IR (ATR):** ν_{max} (cm^{-1}) 3071 ($C_{sp^2}-H$), 1629 ($C=N$), 1560 ($C=C_{vinilo}$), 1543 y 1491 ($C=C_{arom}$), 967 ($=C-H_{trans}$), 684 ($C_{sp^2}-Cl$). **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.–8.63 (m, 2H, $H_{2'}/H_{6'}$), 8.38 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, $=CH_B$), 8.32–8.26 (m, 1H, H_5), 8.09 (ddd, $J = 8.5, 1.3, 0.7$ Hz, 1H, H_8), 7.90 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, $H_{AC=}$), 7.88 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H_7), 7.74–7.68 (m, 2H, $H_{2''}/H_{6''}$), 7.64 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.2$ Hz, 1H, H_6), 7.57–7.52 (m, 2H, $H_{3'}/H_{5'}$), 7.50–7.42 (m, 2H, $H_{3''}/H_{5''}$). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): δ

161.7 (C4), 159.1 (C2), 152.0 (C8a), 138.1 (=CH_B), 137.0 (C4'), 136.7 (C1'), 135.5 (C4''), 134.5 (C1''), 133.7 (C7), 129.9 (C3'/C5'), 129.4 (C8), 129.3 (C2''/C6'', C3''/C5''), 128.7 (C2'/C6'), 127.1 (C6), 123.8 (C5), 121.6 (C4a), 121.3 (H_AC=). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada [³⁵Cl, ³⁵Cl]: 377.06068, [³⁵Cl, ³⁷Cl]: 379.05773, [³⁷Cl, ³⁷Cl]: 381.05478; encontrada [³⁵Cl, ³⁵Cl]: 377.06102, [³⁵Cl, ³⁷Cl]: 379.05870, [³⁷Cl, ³⁷Cl]: 381.05572.

(E)-2-(4-fluorofenil)-4-(4-fluoroestiril)quinazolina 10c. A partir de 0.05 mL (0.411 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.177 mL (1.64 mmol) de 4-fluorobenzaldehído, 0.095 g (1.23 mmol) de acetato de amonio, 0.149 g (0.82 mmol) de acetato de cobre (II) en 1 mL de clorobenceno, tras 30 horas de calentamiento se obtuvieron 0.100 g (0.290 mmol, 74%) de la estirilquinazolina 10c con fórmula molecular C₂₂H₁₄N₂F₂ y peso molecular de 344.364 g/mol. Sólido amarillo, p.f. 185–187 °C; R_f = 0.26 (10% acetato de etilo–n-heptano). El rendimiento de 10c fue del 80%, cuando se utilizó microondas. (Zeng et al., 2025)

(E)-2-(4-bromofenil)-4-(4-bromoestiril)quinazolina 10d. A partir de 0.05 mL (0.411 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.304 g (1.64 mmol) de 4-bromobenzaldehído, 0.095 g (1.23 mmol) de acetato de amonio, 0.149 g (0.82 mmol) de acetato de cobre (II) en 1 mL de clorobenceno, tras 30 horas de calentamiento se obtuvieron 0.164 g (0.352 mmol, 89%) de la estirilquinazolina 10d con fórmula molecular C₂₂H₁₄N₂Br₂ y peso molecular de 466.176 g/mol. Sólido amarillo, p.f. 209–211 °C; R_f = 0.50 (6.67% acetato de etilo–n-heptano). El rendimiento de 10d fue del 91%, cuando se utilizó microondas. **IR (ATR):** ν_{max} (cm⁻¹) 3066 (Csp²-H), 1629 (C=N), 1560 (C=C_{vinilo}), 1533 y 1489 (C=C_{arom}), 968 (=C-H_{trans}), 754 (Csp²-Br). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8.60–8.57 (m, 2H, H2'/H6'), 8.34 (d, J = 15.5 Hz, 1H, =CH_B), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H5), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H8), 7.93 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H_AC=), 7.88 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.69–7.66 (m, 2H, H3'/H5'), 7.64–7.62 (m, 2H, H2''/H6''), 7.62–7.58 (m,

1H, H6), 7.60–7.58 (m, 3H, H6, H3''/H5''). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 161.7 (C4), 159.2 (C2), 152.0 (C8a), 138.2 (=CH_B), 137.4 (C1'), 134.9 (C1''), 133.7 (C7), 132.2 (C3''/C5''), 131.7 (C3'/C5'), 130.2 (C2'/C6'), 129.5 (C2''/C6''), 129.4 (C8), 127.2 (C6), 125.2 (C4'), 123.9 (C4''), 123.8 (C5), 121.7 (C4a), 121.4 (H_AC=). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada [⁷⁹Br, ⁷⁹Br]: 464.95965, [⁷⁹Br, ⁸¹Br]: 466.95760, [⁸¹Br, ⁸¹Br]: 468.95556; encontrada [⁷⁹Br, ⁷⁹Br]: 464.95922, [⁷⁹Br, ⁸¹Br]: 466.95663, [⁸¹Br, ⁸¹Br]: 468.95496.

(E)-2-(4-metilfenil)-4-(4-metilestiril)quinazolina 10e. A partir de 0.05 mL (0.411 mmol) de la 2'-amino-acetofenona, 0.200 mL (1.64 mmol) de 4-metilbenzaldehído, 0.095 g (1.23 mmol) de acetato de amonio, 0.149 g (0.82 mmol) de acetato de cobre (II) en 1 mL de clorobenceno, tras 30 horas de calentamiento se obtuvieron 0.104 g (0.309 mmol, 78%) de la estirilquinazolina **10e** con fórmula molecular C₂₄H₂₀N₂ y peso molecular de 336.438 g/mol. Sólido amarillo, p.f. 149–151 °C; *R_f* = 0.33 (5% acetato de etilo–n-heptano). El rendimiento de **10e** fue del 81%, cuando se utilizó microondas. **IR (ATR):** ν_{max} (cm⁻¹) 3021 (Csp²-H), 1624 (C=N), 1557 (C=C_{vinilo}), 1529 y 1490 (C=C_{arom}), 971 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8.63–8.60 (m, 2H, H2'/H6'), 8.43 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, =CH_B), 8.28 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H, H5), 8.07 (dt, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H, H8), 7.92 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H_AC=), 7.85 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.68–7.66 (m, 2H, H2''/H6''), 7.57 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.2 Hz, 1H, H6), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H3'/H5'), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H3''/H5''), 2.47 (s, 3H, 4'-CH₃), 2.42 (s, 3H, 4''-CH₃). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 162.0 (C4), 160.3 (C2), 152.1 (C8a), 140.5 (C4'), 139.9 (C4''), 139.4 (=CH_B), 135.9 (C1'), 133.5 (C1''), 133.3 (C7), 129.7 (C3''/C5''), 129.3 (C3'/C5'), 129.2 (C8), 128.6 (C2'/C6'), 128.1 (C2''/C6''), 126.5 (C6), 123.9 (C5), 121.6 (C4a), 120.0 (H_AC=), 21.6 (4'-CH₃), 21.5 (4''-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺

calculada: 337.16993; encontrada: 337.16959. **DRX:** Grupo espacial: I 2/a; Celda: **a** 12.5562(17) Å, **b** 13.2152(19) Å, **c** 22.430(3) Å, α 90°, β 101.702(12)°, γ 90°; R(%): 5.10.

(E)-2-(4-metoxifenil)-4-(4-metoxiestiril)quinazolina 10f. A partir de 0.05 mL (0.411 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.200 mL (1.64 mmol) de 4-metoxibenzaldehído, 0.095 g (1.23 mmol) de acetato de amonio, 0.149 g (0.82 mmol) de acetato de cobre (II) en 1 mL de clorobenceno, tras 30 horas de calentamiento se obtuvieron 0.102 g (0.277 mmol, 71%) de la estirilquinazolina **10f** con fórmula molecular C₂₄H₂₀N₂O₂ y peso molecular de 368.436 g/mol. Sólido amarillo, p.f. 187–189 °C; $R_f = 0.50$ (20% acetato de etilo–n-heptano). El rendimiento de **10f** fue del 73%, cuando se utilizó microondas. **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 3039 (Csp²-H), 1625 (C=N), 1601 (C=C_{vinilo}), 1554 y 1509 (C=C_{arom}), 971 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8.69–8.66 (m, 2H, H₂'/H₆'), 8.40 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, =CH_B), 8.26 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H, H₅), 8.03 (ddd, $J = 8.4, 1.4, 0.6$ Hz, 1H, H₈), 7.83 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H₇), 7.82 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H_{AC=}), 7.73–7.70 (m, 2H, H₂''/H₆''), 7.55 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, H₆), 7.09–7.05 (m, 2H, H₃'/H₅'), 7.00–6.96 (m, 2H, H₃''/H₅''). 3.91 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.88 (s, 3H, 4''-OCH₃). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 162.1 (C₄), 161.7 (C₄'), 160.9 (C₄''), 159.9 (C₂), 152.1 (C_{8a}), 138.9 (=CH_B), 133.3 (C₇), 131.4 (C₁'), 130.2 (C₂'/C₆'), 129.6 (C₂''/C₆''), 129.1 (C₈), 129.0 (C₁''), 126.3 (C₆), 123.9 (C₅), 121.4 (C_{4a}), 118.7 (H_{AC=}), 114.4 (C₃''/C₅''), 113.9 (C₃'/C₅'), 55.4 (4'-OCH₃/4''-OCH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 369.15975; encontrada: 369.15948.

(E)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4-(4-(trifluorometil)estiril)quinazolina 10g. A partir de 0.05 mL (0.411 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.225 mL (1.64 mmol) de 4-trifluorometilbenzalaldehído, 0.095 g (1.23 mmol) de acetato de amonio, 0.149 g (0.82 mmol) de acetato de cobre (II) en 1 mL de clorobenceno, tras 30 horas de calentamiento se obtuvieron

0.114 g (0.257 mmol, 65%) de la estirilquinazolina **10g** con fórmula molecular $C_{24}H_{14}N_2F_6$ y peso molecular de 444.380 g/mol. Sólido blanco, p.f. 172–174 °C; $R_f = 0.23$ (10% acetato de etilo–n-heptano). El rendimiento de **10g** fue del 75%, cuando se utilizó microondas. (Zeng et al., 2025)

(E)-2-(3-clorofenil)-4-(3-cloroestiril)quinazolina 10h. A partir de 0.05 mL (0.411 mmol) de la 2'-amino-acetofenona, 0.200 mL (1.64 mmol) de 3-clorobenzaldehído, 0.095 g (1.23 mmol) de acetato de amonio, 0.149 g (0.82 mmol) de acetato de cobre (II) en 1 mL de clorobenceno, tras 30 horas de calentamiento se obtuvieron 0.104 g (0.276 mmol, 70%) de la estirilquinazolina **10h** con fórmula molecular $C_{22}H_{14}N_2Cl_2$ y peso molecular de 377.268 g/mol. Sólido amarillo, p.f. 163–165 °C; $R_f = 0.33$ (10% acetato de etilo–n-heptano). El rendimiento de **10h** fue del 73%, cuando se utilizó microondas. (Zeng et al., 2025)

(E)-2-(3-metilfenil)-4-(3-metilestiril)quinazolina 10i. A partir de 0.05 mL (0.411 mmol) de la 2'-amino-acetofenona, 0.200 mL (1.64 mmol) de 3-metilbenzaldehído, 0.095 g (1.23 mmol) de acetato de amonio, 0.149 g (0.82 mmol) de acetato de cobre (II) en 1 mL de clorobenceno, tras 30 horas de calentamiento se obtuvieron 0.086 g (0.256 mmol, 65%) de la estirilquinazolina **10i** con fórmula molecular $C_{24}H_{20}N_2$ y peso molecular de 336.438 g/mol. Sólido amarillo, p.f. 121–123 °C; $R_f = 0.37$ (10% acetato de etilo–n-heptano). El rendimiento de **10i** fue del 73%, cuando se utilizó microondas. (Zeng et al., 2025)

(E)-2-(3-nitrofenil)-4-(3-nitroestiril)quinazolina 10j. A partir de 0.05 mL (0.411 mmol) de la 2'-amino-acetofenona, 0.248 g (1.64 mmol) de 3-nitrobenzaldehído, 0.095 g (1.23 mmol) de acetato de amonio, 0.149 g (0.82 mmol) de acetato de cobre (II) en 1 mL de clorobenceno, tras 40 horas de calentamiento se obtuvieron 0.064 g (0.161 mmol, 42%) de la estirilquinazolina **10j** con fórmula molecular $C_{22}H_{14}N_4O_4$ y peso molecular de 398.378 g/mol.

Sólido blanco, p.f. 220–222 °C; $R_f = 0.37$ (33.3% acetato de etilo–n-heptano). El rendimiento de **10j** fue del 47%, cuando se utilizó microondas. **IR (ATR):** ν_{\max} (cm^{-1}) 3084 ($\text{Csp}^2\text{-H}$), 1635 (C=N), 1613 ($\text{C=C}_{\text{vinilo}}$), 1562 y 1492 (C=C_{arom}), 1518 (N-O_{asim}), 1345 (N-O_{sim}), 966 ($=\text{C-H}_{\text{trans}}$). **RMN ^1H** (400 MHz, DMSO): δ 9.34 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H2'), 9.17 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, H6'), 8.88 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H2''), 8.86 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, H5), 8.57 (s, 2H, $=\text{CH}_B$, $\text{H}_A\text{C=}$), 8.48 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H, H6''), 8.41 (ddd, $J = 8.2, 2.5, 1.2$ Hz, 1H, H4'), 8.27 (ddd, $J = 8.1, 2.4, 1.2$ Hz, 1H, H4''), 8.13 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, H8), 8.06 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H7), 7.89 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H5'), 7.80 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H6), 7.79 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H5''). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 162.5 (C4), 157.4 (C2), 151.7 (C8a), 149.0 (C3''), 148.9 (C3'), 139.9 (C1'), 138.0 (C1''), 137.9 ($=\text{CH}_B$), 135.4 (C6''), 135.1 (C7), 135.0 (C6'), 130.9 (C5'), 130.8 (C5''), 129.1 (C6), 128.7 (C8), 125.9 (C5), 125.7 (C4'), 124.5 (C4''), 124.5 ($\text{H}_A\text{C=}$), 123.5 (C2''), 122.8 (C2'), 122.2 (C4a). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada: 399.10878; encontrada: 399.10956.

(E)-4-(2-cloroestiril)-2-fenilquinazolina 10k. A partir de 0.05 mL (0.411 mmol) de la 2'-amino-acetofenona, 0.200 mL (1.64 mmol) de 2-clorobenzaldehído, 0.095 g (1.23 mmol) de acetato de amonio, 0.149 g (0.82 mmol) de acetato de cobre (II) en 1 mL de clorobenceno, tras 30 horas de calentamiento se obtuvieron 0.067 g (0.420 mmol, 51%) de la estirilquinazolina **10k** con fórmula molecular $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Cl}$ y peso molecular de 342.826 g/mol. Sólido amarillo, p.f. 141–143 °C; $R_f = 0.30$ (6.67% acetato de etilo–n-heptano). El rendimiento de **10k** fue del 63%, cuando se utilizó microondas. (Rodríguez et al., 2024)

(E)-2-(2-metilfenil)-4-(2-metilestiril)quinazolina 10l. A partir de 0.05 mL (0.411 mmol) de la 2'-amino-acetofenona, 0.200 mL (1.64 mmol) de 2-metilbenzaldehído, 0.095 g (1.23 mmol) de acetato de amonio, 0.149 g (0.82 mmol) de acetato de cobre (II) en 1 mL de

clorobenceno, tras 30 horas de calentamiento se obtuvieron 0.121 g (0.360 mmol, 90%) de la estirilquinazolina **10l** con fórmula molecular $C_{24}H_{20}N_2$ y peso molecular de 336.438 g/mol. Sólido amarillo, p.f. 116–118 °C; $R_f = 0.47$ (6.67% acetato de etilo–n-heptano). El rendimiento de **10l** fue del 90%, cuando se utilizó microondas. **IR (ATR):** ν_{\max} (cm^{-1}) 3057 ($C_{sp^2}-H$), 1626 ($C=N$), 1556 ($C=C_{\text{vinilo}}$), 1533 y 1488 ($C=C_{\text{arom}}$), 971 ($=C-H_{\text{trans}}$). **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.67 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, $=CH_B$), 8.34 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H, H5), 8.11 (dq, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H, H8), 8.05–8.03 (m, 1H, H6'), 7.92–7.88 (m, 1H, H7), 7.90 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, $H_{AC=}$), 7.83–7.81 (m, 1H, H6''), 7.65 (ddt, $J = 8.2, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, H6), 7.41–7.35 (m, 3H, H3'/H4'/H5'), 7.33–7.28 (m, 2H, H4''/H5''), 7.28–7.25 (m, 1H, H3''), 2.72 (s, 1H, 2'-CH₃), 2.54 (s, 1H, 2''-CH₃). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 163.4 (C2), 161.7 (C4), 152.7 (C8a), 139.1 (C1'), 137.7 (C2'), 137.6 (C2''), 137.5 ($=CH_B$), 135.2 (C1''), 131.3 (C3'), 130.9 (C6'), 133.5 (C7), 130.8 (C3''), 129.4 (C4''), 129.2 (C8), 129.3 (C4'), 127.1 (C6), 126.4 (C5''), 126.3 (C6''), 126.0 (C5'), 123.9 (C5), 122.0 ($H_{AC=}$), 121.0 (C4a), 21.4 (2'-CH₃), 20.0 (2''-CH₃). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z $[M + H]^+$ calculada: 337.16993; encontrada: 337.17002.

(E)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(2,6-dicloroestiril)quinazolina 10m. A partir de 0.05 mL (0.411 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.289 g (1.64 mmol) de 2,6-diclorobenzaldehído, 0.095 g (1.23 mmol) de acetato de amonio, 0.149 g (0.82 mmol) de acetato de cobre (II) en 1 mL de clorobenceno, tras 30 horas de calentamiento se obtuvieron 0.126 g (0.282 mmol, 72%) de la estirilquinazolina **10m** con fórmula molecular $C_{22}H_{12}Cl_4N_2$ y peso molecular de 446.152 g/mol. Sólido amarillo, p.f. 229–231 °C; $R_f = 0.43$ (10% acetato de etilo–n-heptano). El rendimiento de **10m** fue del 78%, cuando se utilizó microondas. **IR (ATR):** ν_{\max} (cm^{-1}) 3066 ($C_{sp^2}-H$), 1626 ($C=N$), 1560 ($C=C_{\text{vinilo}}$), 1536 y 1486 ($C=C_{\text{arom}}$), 969 ($=C-H_{\text{trans}}$), 710 ($C_{sp^2}-Cl$). **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.33 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, $=CH_B$), 8.33–8.31 (m, 1H, H5), 8.18 (d, $J = 15.8$ Hz,

1H, H_AC=), 8.16–8.14 (m, 1H, H₈), 7.96 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H₇), 7.73 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, H₆), 7.46 (dd, $J = 8.1, 0.6$ Hz, 2H, H₃'/H₅'), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H₃''/H₅''), 7.34 (dd, $J = 8.5, 7.5$ Hz, 1H, H₄'), 7.20 (ddd, $J = 8.3, 7.7, 0.5$ Hz, 1H, H₄''). **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 162.4 (C₄), 159.9 (C₂), 151.5 (C_{8a}), 138.2 (C₁'), 135.2 (C₂''/C₆''), 134.5 (C₂'/C₆'), 134.3 (=CH_B), 134.0 (C₇), 133.4 (C₁''), 130.0 (C₄'), 129.4 (C₄''), 129.3 (H_AC=), 129.2 (C₈), 128.9 (C₃''/C₅''), 128.3 (C₃'/C₅'), 128.2 (C₆), 124.2 (C₅), 121.6 (C_{4a}). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada [³⁵Cl, ³⁵Cl, ³⁵Cl, ³⁵Cl]: 444.98274, [³⁵Cl, ³⁵Cl, ³⁵Cl, ³⁷Cl]: 446.97979, [³⁵Cl, ³⁵Cl, ³⁷Cl, ³⁷Cl]: 448.97684, [³⁵Cl, ³⁷Cl, ³⁷Cl, ³⁷Cl]: 450.97389; encontrada [³⁵Cl, ³⁵Cl, ³⁵Cl, ³⁵Cl]: 444.98282, [³⁵Cl, ³⁵Cl, ³⁵Cl, ³⁷Cl]: 446.98063, [³⁵Cl, ³⁵Cl, ³⁷Cl, ³⁷Cl]: 448.97751, [³⁵Cl, ³⁷Cl, ³⁷Cl, ³⁷Cl]: 450.97458.

(E)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(2-cloro-6-fluoroestiril)quinazolina 10n. A partir de 0.05 mL (0.411 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.260 g (1.64 mmol) de 2-cloro-6-fluorobenzaldehído, 0.095 g (1.23 mmol) de acetato de amonio, 0.149 g (0.82 mmol) de acetato de cobre (II) en 1 mL de clorobenceno, tras 30 horas de calentamiento se obtuvieron 0.156 g (0.377 mmol, 95%) de la estirilquinazolina **10n** con fórmula molecular C₂₂H₁₂Cl₂F₂N₂ y peso molecular de 413.249 g/mol. Sólido amarillo, p.f. 212–214 °C; $R_f = 0.33$ (10% acetato de etilo–n-heptano). El rendimiento de 10n fue del 94%, cuando se utilizó microondas. **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 3063 (Csp²–H), 1621 (C=N), 1559 (C=C_{vinilo}), 1532 y 1485 (C=C_{arom}), 1200 (Csp²–F), 971 (=C–H_{trans}), 705 (Csp²–Cl). **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.63 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, =CH_B), 8.33–8.29 (m, 1H, H₄'), 8.28 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H_AC=), 8.28 (dt, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H, H₅), 8.13 (dt, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H, H₈), 7.91 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H₇), 7.66 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, H₆), 7.35–7.30 (m, 2H, H₃'/H₃''), 7.30–7.23 (m, 2H, H₅'/H₄''), 7.14–7.09 (m, 1H, H₅''). **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 162.1 (d, $J = 255.0$ Hz, C₆''), 162.0 (C₄), 161.6

(d, $J = 255.3$ Hz, C6'), 159.2 (d, $J = 5.0$ Hz, C2), 152.0 (C8a), 136.2 (d, $J = 5.8$ Hz, C2''), 133.7 (C7), 132.2 (d, $J = 2.2$ Hz, C2'), 131.5 (d, $J = 8.7$ Hz, C4'), 130.3 (d, $J = 2.2$ Hz, =CH_B), 129.9 (d, $J = 10.5$ Hz, C4''), 129.4 (C8), 127.8 (d, $J = 14.2$ Hz, H_AC=), 127.6 (C6), 127.4 (d, $J = 9.6$ Hz, C1'), 126.1 (d, $J = 3.6$ Hz, C3''), 124.1 (d, $J = 3.8$ Hz, C5'), 123.9 (C5), 123.2 (d, $J = 13.7$ Hz, C1''), 121.5 (C4a), 117.0 (d, $J = 22.6$ Hz, C3'), 114.9 (d, $J = 23.5$ Hz, C5''). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada [³⁵Cl, ³⁵Cl]: 413.04184, [³⁵Cl, ³⁷Cl]: 415.03889, [³⁷Cl, ³⁷Cl]: 417.03594; encontrada [³⁵Cl, ³⁵Cl]: 413.04184, [³⁵Cl, ³⁷Cl]: 415.03912, [³⁷Cl, ³⁷Cl]: 417.03705.

(E)-2-(furan-3-il)-4-(2-(furan-3-il)vinil)quinazolina 10o. A partir de 0.05 mL (0.411 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.140 mL (1.64 mmol) de 3-furancarboxaldehído, 0.095 g (1.23 mmol) de acetato de amonio, 0.149 g (0.82 mmol) de acetato de cobre (II) en 1 mL de clorobenceno, tras 30 horas de calentamiento se obtuvieron 0.051 g (0.177 mmol, 46%) de la estililquinazolina 10o con fórmula molecular C₁₈H₁₂N₂O₂ y peso molecular de 288.306 g/mol. Sólido amarillo, p.f. 199–201 °C; $R_f = 0.30$ (20% acetato de etilo–n-heptano). El rendimiento de 10o fue del 53%, cuando se utilizó microondas. **IR (ATR):** ν_{\max} (cm⁻¹) 3058 (Csp²-H), 1619 (C=N), 1549 (C=C_{vinilo}), 1528 y 1490 (C=C_{arom}), 1168 (Csp²-O), 962 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8.43 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H, H2'), 8.24 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, =CH_B), 8.22 (dt, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H, H5), 7.99 (dt, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 1H, H8), 7.84 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H7), 7.79 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H2''), 7.62 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H_AC=), 7.56 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, H6), 7.55–7.54 (m, 1H, H5'), 7.51 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H, H5''), 7.26 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H, H4'), 6.83 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H4''). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 162.0 (C4), 157.0 (C2), 151.8 (C8a), 145.1 (C2'), 144.4 (C5''), 144.3 (C2''), 141.8 (C5'), 133.5 (C7), 129.4 (=CH_B), 128.8 (C8), 127.8 (C3'), 126.5 (C6), 124.1 (C3''), 123.9 (C5), 121.3 (C4a), 120.4

(=H_AC), 109.9 (C4'), 107.5 (C4''). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 289.09715; encontrada: 289.09721.

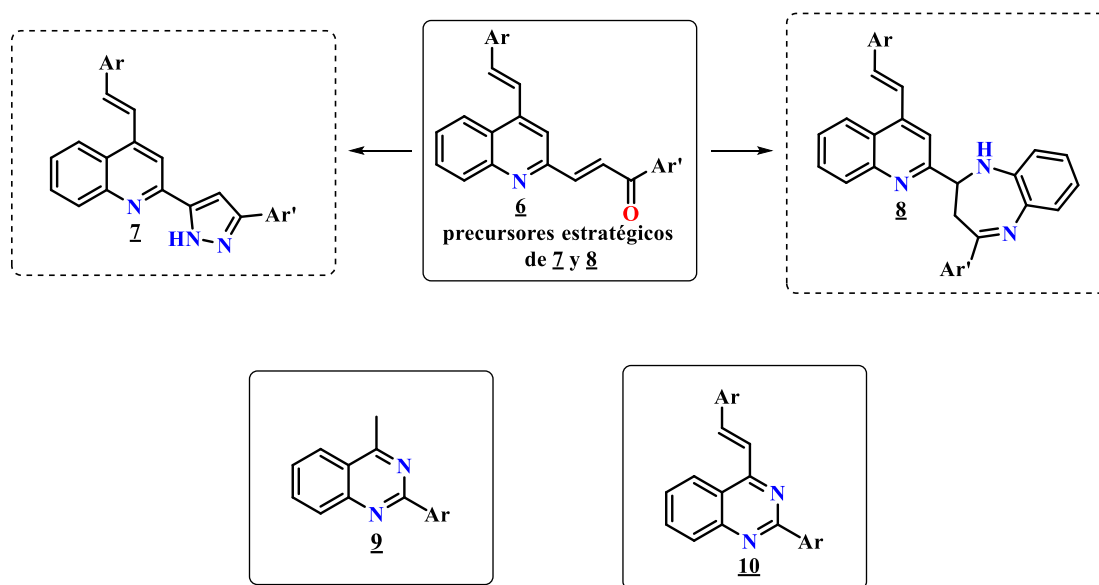
(E)-2-(tiofen-2-il)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)quinazolina 10p. A partir de 0.05 mL (0.411 mmol) de la 2'-aminoacetofenona, 0.150 mL (1.64 mmol) de 2-tiofencarboxaldehído, 0.095 g (1.23 mmol) de acetato de amonio, 0.149 g (0.82 mmol) de acetato de cobre (II) en 1 mL de clorobenceno, tras 30 horas de calentamiento se obtuvieron 0.087 g (0.272 mmol, 66%) de la estililquinazolina **10p** con fórmula molecular C₁₈H₁₂N₂S₂ y peso molecular de 320.430 g/mol. Sólido amarillo, p.f. 138–140 °C; R_f = 0.23 (6.67% acetato de etilo–n-heptano). El rendimiento de **10p** fue del 74%, cuando se utilizó microondas. **IR (ATR):** ν_{max} (cm⁻¹) 3068 (Csp²-H), 1618 (C=N), 1557 (C=C_{vinilo}), 1521 y 1484 (C=C_{arom}), 954 (=C-H_{trans}). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (d, J = 15.1 Hz, 1H, =CH_B), 8.21 (dd, J = 3.7, 1.2 Hz, 1H, H3'), 8.21–8.19 (m, 1H, H5), 7.99 (ddd, J = 8.4, 1.3, 0.7 Hz, 1H, H8), 7.83 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H7), 7.69 (d, J = 15.1 Hz, 1H, H_AC=), 7.55 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H6), 7.51 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H, H5'), 7.42–7.40 (m, 2H, H3'', H5''), 7.21 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H, H4'), 7.12 (dd, J = 4.9, 3.8 Hz, 1H, H4''). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 161.7 (C4), 157.1 (C2), 151.9 (C8a), 144.6 (C2'), 141.6 (C2''), 133.7 (C7), 132.4 (=CH_B), 130.4 (C3''), 129.6 (C5'), 128.9 (C8, C3'), 128.3 (C4'), 128.2 (C4''), 127.7 (C5''), 126.6 (C6), 123.9 (C5), 121.3 (C4a), 119.6 (=H_AC). **UHPLC-ESI-Orbitrap-MS:** m/z [M + H]⁺ calculada: 321.05147; encontrada: 321.05152. **DRX:** Grupo espacial: I 2/a; Celda: **a** 20.589(3) Å, **b** 5.2247(8) Å, **c** 28.101(4) Å, **α** 90°, **β** 97.140(13)°, **γ** 90°; R(%): 6.92.

6. Resultados y discusión

A continuación, se presenta la discusión de los resultados obtenidos durante esta investigación, que abarca principalmente la síntesis y caracterización molecular y estructural de los intermediarios estratégicos, las 2-aryl-4-metilquinazolininas **9**, así como de los productos finales, las 2-aryl-4-estirilquinazolininas **10**. Además, se reportan los diversos intentos (fallidos) de convertir las quinolinil-chalconas **6** en nuevos híbridos moleculares de los tipos pirazol-quinolina **7** y benzodiazepina-quinolina **8**. Las estructuras generales de todos estos compuestos se ilustran en la Figura 23. La discusión comienza con una evaluación de las aproximaciones sintéticas empleadas para intentar acceder a los compuestos de interés inicialmente propuestos, **7** y **8**.

Figura 23

Estructuras generales de los compuestos objeto de estudio del presente Trabajo de Investigación.



6.1 Evaluación de las aproximaciones sintéticas basadas en el uso de las (*E*)-1-aril-3-(4-((*E*)-estiril)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas 6 como precursores.

Aunque pueda parecer redundante, es importante recordar que, en la sección de objetivos, el propósito principal inicialmente planteado en este trabajo de investigación era evaluar la posible transformación química de las 4-estirilquinolinil-chalconas 6 en nuevos híbridos moleculares que incorporarán el fragmento de la 4-estirilquinolina con los anillos del pirazol (híbridos 7) y la benzodiazepina (híbridos 8). Asimismo, cabe destacar que los compuestos 6 fueron nuevamente sintetizados (9 en total) mediante las transformaciones química descritas en los Esquemas 4 y 8 del Estado del arte. Por ello, no se abordará ninguna discusión sobre su caracterización ni sus propiedades fisicoquímicas. Sin embargo, su actividad antiproliferativa será analizada en una sección posterior.

Con el objetivo de alcanzar la meta propuesta y aprovechando la presencia del apéndice chalcona en los precursores estratégicos 6, se diseñaron y evaluaron diversas aproximaciones sintéticas. Estas aproximaciones se fundamentaron en reacciones de adición nucleofílica tipo Michael, seguidas de ciclocondensaciones intramoleculares que pueden ocurrir cuando las chalconas interactúan con binucleófilos como la hidrazina y la *orto*-fenilendiamina, ambos de fácil acceso comercial. Para ello, se emplearon condiciones de reacción reportadas en la literatura especializada, orientadas a la síntesis de pirazoles y dihidrobenzoazepinas funcionalizados (ver apartado del estado del arte).

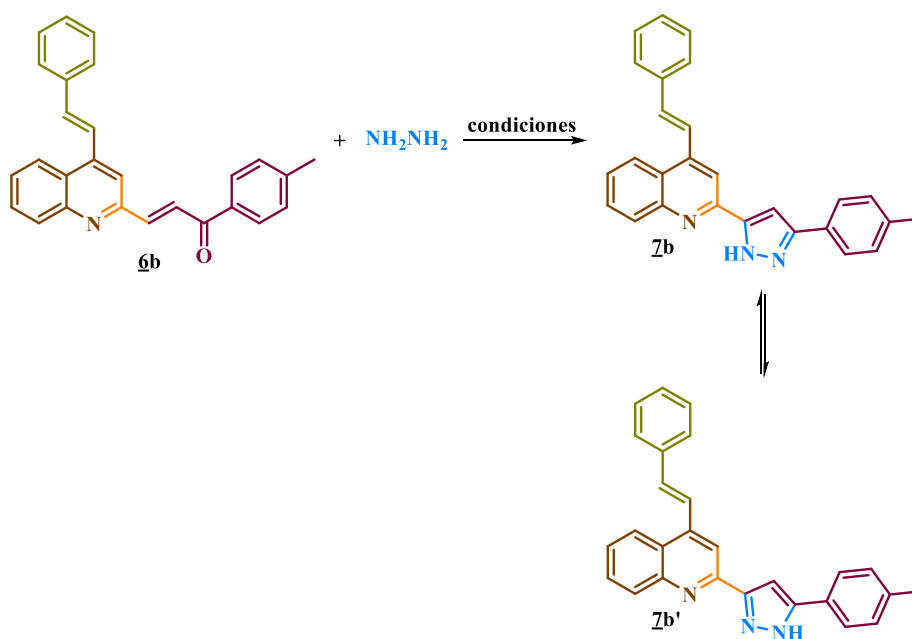
6.1.1 Intento de síntesis de los híbridos moleculares (*E*)-2-(3-aril-1H-pirazol-5-il)-4-estirilquinolina 7.

El enfoque de síntesis empleado para obtener los nuevos híbridos moleculares 7 se basó en una reacción de adición de tipo *Michael* seguida de una ciclocondensación intramolecular del

aducto de *Michael* formado, característica de las chalconas en presencia de binucleófilos, como se muestra en el Esquema de reacción 27. Para ello, se eligió la 4-estirilquinolinil-chalcona **6b** como sustrato modelo y se sometió a reacción con hidrazina monohidratada, utilizando distintas condiciones, que se resumen en la Tabla 1.

Esquema 27

*Intentos de síntesis del híbrido estililquinolina-pirazol **7b**.*



En primer lugar, se llevaron a cabo experimentos sin catalizador, utilizando etanol como disolvente y una relación estequiométrica de 1:1.5 entre el precursor **6b** y la hidrazina monohidratada. La reacción se realizó mediante calentamiento convencional a 80 °C. El monitoreo por TLC mostró que el precursor **6b** se consumió completamente en aproximadamente una hora, formando un único producto. Este fue sometido a purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con mezclas de heptano y acetato de etilo como eluentes. Sin embargo, durante la purificación se observaron múltiples subproductos,

probablemente debido a una posible descomposición en la columna. Por esta razón, se decidió repetir las mismas condiciones y, tras finalizar la reacción, eliminar el disolvente y el exceso de hidrazina por presión reducida para analizar directamente el crudo obtenido.

Tabla 1

*Diferentes condiciones de reacción empleadas para la síntesis de las estilquinolina-pirazol **7b**.*

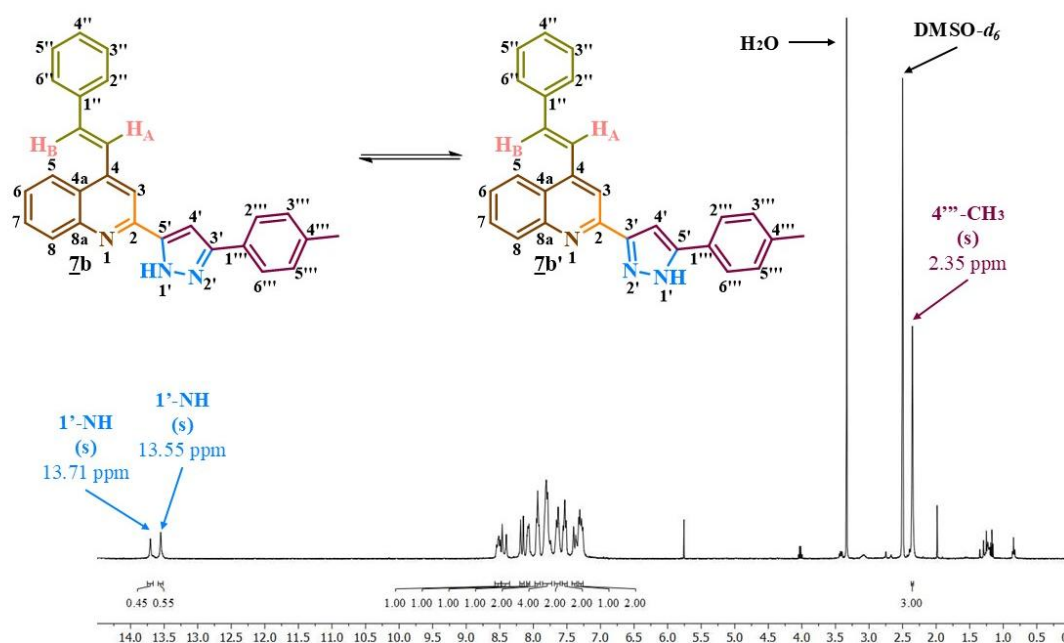
Experimento	6b (mmol)	NH ₂ NH ₂ .H ₂ O (mmol)	Catalizador	Disolvente	T (°C)	Observaciones
1	1.0	1.5	-	EtOH	80	Posible formación de los tautómeros 7b y 7b' .
2	1.0	2.0	-	EtOH	80	
3	1.0	1.5	AcOH	AcOH	120	
4 (Insuasty et al., 2013)	1.0	1.5	BF ₃ .OEt ₂	1. DMF 2. HCOOH	150	
5 (Bahrami et al., 2008)	1.0	1.0	CAN (10 mol%)	EtOH	80	
6	1.0	2.0	CAN (10 mol%)	EtOH	80	
7 (Mohammed et al., 2015)	1.0	1.5	I ₂ (10 mol%)	DMSO	120	
8	1.0	2.0	I ₂ (10 mol%)	DMSO	120	

El análisis del espectro de ¹H RMN del crudo, obtenido en DMSO-*d*₆ (Figura 24), aunque con resolución limitada en la región aromática, revela claramente la presencia de dos singuletes en campo bajo, ubicados en δ 13.71 y δ 13.55. En la zona alifática, sólo se detecta una señal

correspondiente a los hidrógenos del grupo metilo del sustituyente *p*-tolilo (δ 2.35). Además, la integración de las señales en la zona aromática indica la presencia de aproximadamente 17 hidrógenos, incluyendo los dos hidrógenos vinílicos. Estos datos sugieren que el producto aislado corresponde al híbrido esperado **7b**, pero no como un compuesto único, sino como una mezcla de tautómeros. Lamentablemente, la escasa solubilidad de esta mezcla tautomérica en CDCl_3 y $\text{DMSO-}d_6$ impidió su elucidación completa y definitiva. Por otro lado, los intentos de purificación mediante recristalización resultaron en su descomposición, dificultando aún más su caracterización precisa.

Figura 24

*Espectro de ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) del posible híbrido quinolina-pirazol **7b**.*



Los experimentos adicionales (2-8), realizados con el fin de sintetizar eficientemente el híbrido deseado mediante la adaptación de protocolos reportados en la literatura, arrojaron resultados similares y presentaron las mismas dificultades, tanto en su elucidación como en su purificación.

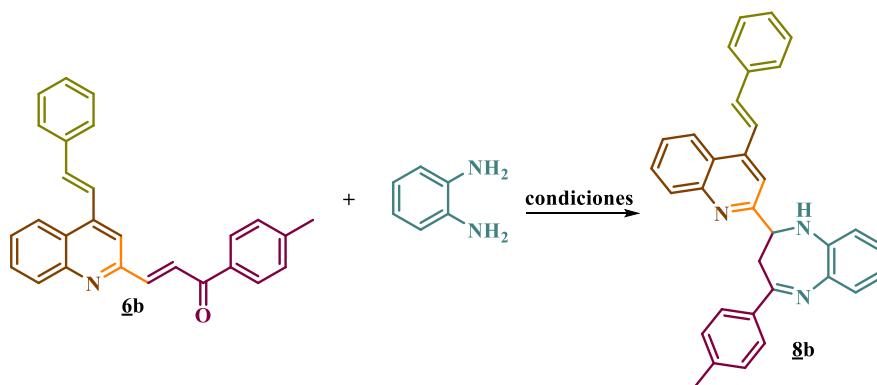
Ante esta lamentable situación, se decidió abandonar este objetivo y enfocar los esfuerzos en las demás metas pendientes.

6.1.2 Intento de síntesis de los híbridos moleculares (*E*)-4-*aryl*-2-(4-estirilquinolin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*b*][1,4]diazepinas **8**.

Siguiendo con los objetivos establecidos en esta investigación, se llevaron a cabo intentos de síntesis de las estirilquinolinil-benzodiazepinas **8** mediante una reacción de ciclocondensación entre las 4-estiril-quinolinilchalconas **6** y la *orto*-fenilendiamina, eligiendo nuevamente el derivado **6b** como sustrato modelo. Para ello, se exploraron distintas condiciones experimentales, incluyendo diferentes catalizadores, disolventes y temperaturas, cuyos detalles se muestran en el Esquema 28 y en la Tabla 2.

Esquema 28

Metodología sintética general planeada para la obtención de los híbridos benzodiazepina-quinolina **8b**.



Inicialmente se intentó promover la reacción de ciclocondensación entre **6b** y la *o*-fenilendiamina en relaciones equimolares, utilizando alúmina neutra en cantidades catalíticas en dietiléter. (Kodomari et al., 2004) La mezcla se calentó gradualmente hasta la evaporación completa del disolvente, y posteriormente se continuó el calentamiento a 50 °C. Después de tres horas, el control por CCF indicó la presencia del precursor **6b** y la formación de un producto

nuevo. Al realizar un control adicional dos horas después, no se observaron cambios significativos, por lo que se incrementó la temperatura a 70 °C con la esperanza de lograr el consumo total de **6b** (experimento 1). Sin embargo, tras nueve horas de reacción, el precursor aún era detectable por CCF. Por ello, se decidió tratar la reacción y aislar el producto formado mediante cromatografía en columna. Este compuesto se aisló como un aceite marrón muy viscoso con un rendimiento de 48%.

Tabla 2

*Diferentes condiciones de reacción empleadas para la síntesis del híbrido estirilquinolina-benzodiazepina **8b**.*

Experimento	6b (mmol)	C ₆ H ₄ (NH ₂) ₂ (mmol)	Catalizador	Disolvente	T (°C)	Observaciones
1	1.0	1.0–2.0	Al ₂ O ₃ neutra	(C ₂ H ₅) ₂ O	50–70	No se consumió completamente el precursor.
2	1.0	1.5	CAN (5–10 mol%)	EtOH	t.a.–80	Formación de 4a y A
2a	1.0	1.5	CAN (5–10 mol%)	EtOH	80	
3	1.0	1.5	Piperidina	EtOH	80	
4	1.0	1.5	Piperidina	DMF	150	
5	1.0	1.5	I ₂ (10 mol%)	DMSO	120	

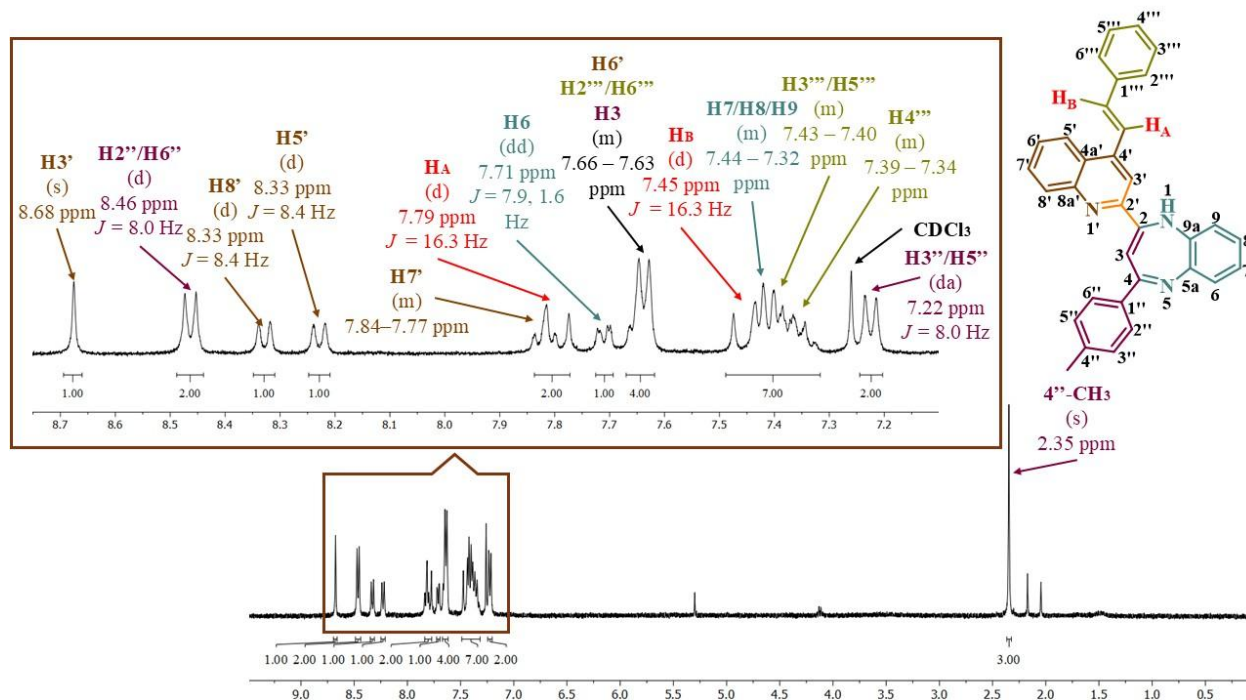
6	1.0	1.5	AcOH	AcOH	80	
7	1.0	1.5	AcOH	DMF	80	Descomposición

El espectro de ^1H RMN del producto (Figura 25), aunque con resolución no óptima en las señales de los hidrógenos presentes en la estructura, muestra claramente la presencia de 21 hidrógenos aromáticos y la señal correspondiente a los hidrógenos del grupo metilo. La ausencia de señales adicionales en la región alifática sugiere que no hay hidrógenos en cadenas lineales, ramificadas o cíclicas en esa zona, lo cual respalda la posible formación de un anillo benzodiazepínico en lugar del dihidrobenzodiazepínico esperado. Estas condiciones se emplearon nuevamente, iniciando el calentamiento a 70 °C e incrementando la relación molar de la *o*-fenilendiamina a 1.5 y 2. Sin embargo, en ninguno de los casos se logró reproducir el resultado anterior ni obtener un espectro de ^1H RMN con mejor resolución del producto nuevo.

Explorando otras condiciones, se emplearon relaciones molares de 1:1.5 entre los reactantes, utilizando CAN en cantidades catalíticas en etanol a distintas temperaturas. Se realizaron controles periódicos cada cuatro horas mediante CCF para monitorear el progreso de la reacción. En cada ensayo, la reacción se inició a temperatura ambiente, pero como se observó que no ocurría cambio alguno en el medio, se procedió a incrementar la temperatura gradualmente. De esta manera, en el experimento 2 se adicionaron 5 mol% del catalizador y la mezcla se mantuvo en agitación constante incrementando progresivamente la temperatura hasta 40 °C. Sin embargo, tras 12 horas no se detectó cambio alguno según CCF. Por ello, se aumentó la concentración del catalizador a 10 mol% y se continuó calentando de manera gradual entre 40 °C y 60 °C. Bajo estas condiciones, el análisis por CCF indicó que, después de 12 horas adicionales, el precursor **6b** había sido completamente consumido y se habían generado dos productos.

Figura 25

Espectro de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del posible híbrido quinolina-benzodiazepina **8b**.



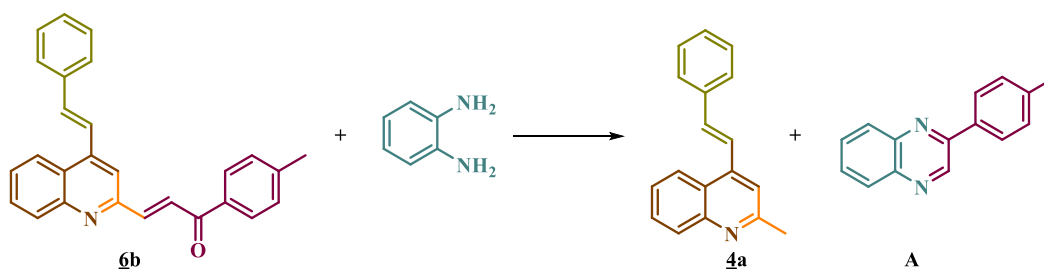
El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna, lo que permitió aislar los dos productos observados por CCF. Estos, tras el análisis de sus respectivos espectros de ^1H RMN (Figura 26), fueron identificados como la 4-estiril-2-metilquinolina **4a** (73%), descrita previamente en un trabajo del LSO, (Alvarez, s/f) y la quinoxalina **A** (61%), (Esquema 29). Una réplica en tubos herméticamente sellados, realizada a 80 °C en etanol durante cinco horas (experimento 2a), también evidenció la formación de los mismos productos.

Dado que la piperidina ha sido ampliamente empleada como catalizador básico en la síntesis de 1,4-benzodiazepinas en presencia de disolventes próticos y apróticos, (Desai et al., 2020; Kar Mahapatra et al., 2018; Orlov et al., 1980; Pathade & Jagdale, 2020; Verma et al., 2020) se decidió utilizarla también como catalizador en la reacción de ciclocondensación bajo estudio (experimentos 3 y 4). Con el mismo objetivo, y basándose en trabajos recientes realizados en el

LSO, (Bernal, s/f) se empleó yodo molecular en DMSO como sistema catalítico (experimento 5). Sin embargo, ambas alternativas condujeron a la formación de los mismos productos, **4a** y **A**. Idéntico resultado se obtuvo cuando la reacción se llevó a cabo usando ácido acético como catalizador y medio de reacción (1 mL/1 mmol de **6b**), (experimento 6). Finalmente, al realizar la reacción con cantidades catalíticas de ácido acético en DMF, se observó la formación de muchos productos de descomposición (experimento 7).

Esquema 29

*Productos de la reacción de **6b** y la *o*-fenilendiamina bajo las condiciones experimentales empleadas.*



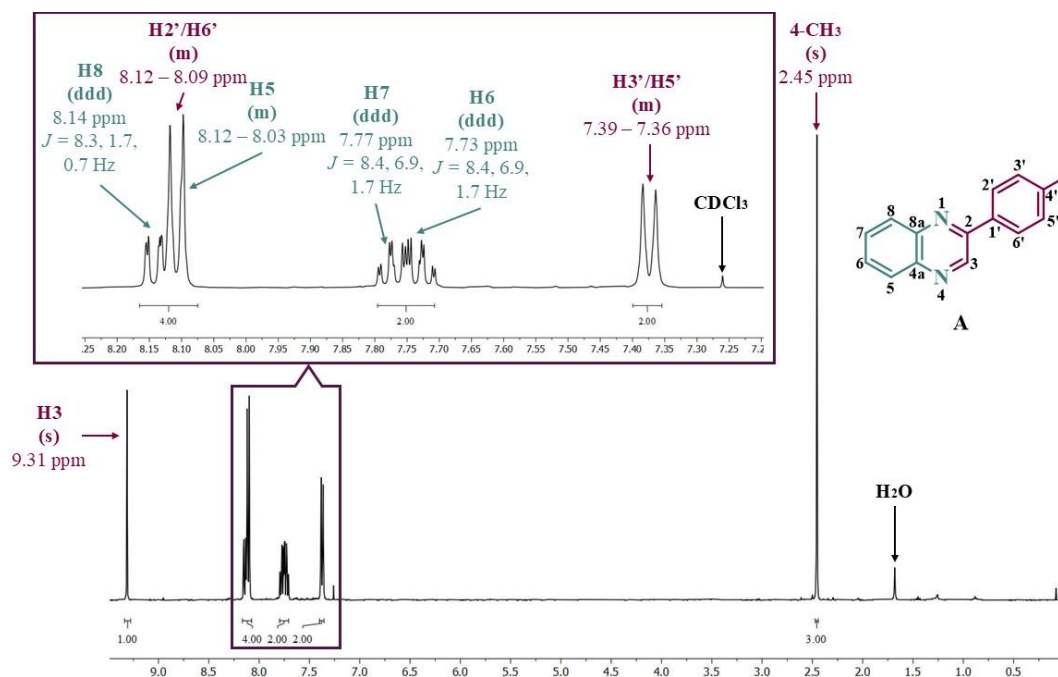
Lamentablemente, una revisión detallada sobre la existencia de **A** reveló que este compuesto ya había sido reportado en la literatura, (Das et al., 2007) por lo que el interés por continuar investigando o profundizando en su estudio, en los marcos de esta investigación, se disipó.

Los intentos fallidos para lograr la síntesis del híbrido **8b**, considerado fundamental como premisa para continuar desarrollando la librería representativa propuesta de esta clase de compuestos conjugados, junto con la imposibilidad de acceder certeramente a los híbridos **7**, motivaron la finalización de la investigación en relación con los objetivos inicialmente planteados. Para contrarrestar este revés, se optó por explorar alternativas sintéticas que permitieran acceder a otros compuestos de interés biológico, partiendo de la 2'-

aminoacetofenona, una materia prima fácilmente disponible. La siguiente sección abordará en detalle el enfoque sintético propuesto para alcanzar estos nuevos objetivos.

Figura 26

*Espectro ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de la quinoxalina **A**.*



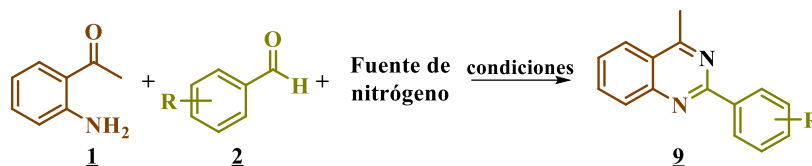
6.2 Síntesis de la 2-aril-4-metilquinoxalina **9**.

Dado que las rutas sintéticas inicialmente propuestas no arrojaron resultados positivos ni reproducibles en la obtención de los híbridos moleculares **7** y **8**, se propuso optimizar las condiciones experimentales para facilitar un acceso rápido y eficiente a las 2-aril-4-metilquinoxalinas del tipo **9**. Para ello, se emplearon 2'-aminoacetofenona, diversos aldehídos aromáticos y una fuente de nitrógeno, en presencia de diferentes catalizadores (Esquema 30). Es relevante señalar que esta clase de compuestos ya ha sido descrita en la literatura (ver Parte Experimental), aunque mediante enfoques de síntesis distintos al empleado en esta investigación. Además, es importante destacar que ellos servirán como precursores clave para la construcción

de sistemas heterocíclicos de mayor complejidad, en el marco de una tesis doctoral que actualmente desarrolla la codirectora de este Trabajo de Investigación.

Esquema 30

*Síntesis de las 2-aryl-4-metilquinazolininas **9**.*

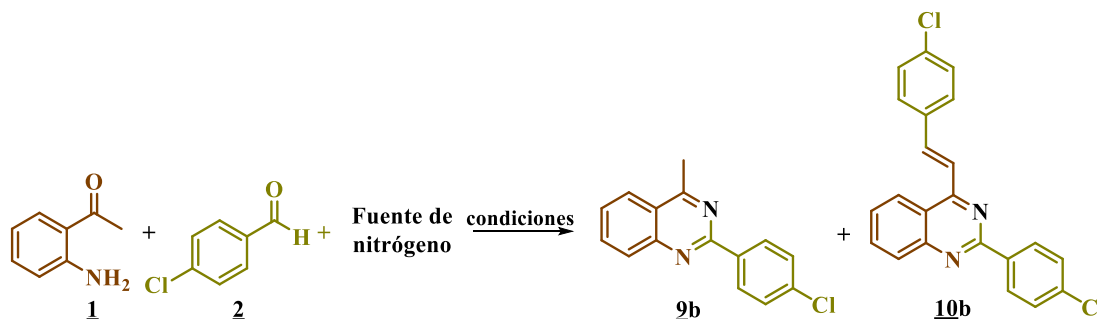


Para determinar las condiciones más adecuadas que permitieran llevar a cabo de manera eficiente la transformación recién propuesta, se realizaron diversas pruebas bajo diferentes condiciones. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 3. En primer lugar, se seleccionaron como precursores la 2'-amino-acetofenona **1** y el 4-clorobenzaldehído **2b**, en relaciones estequiométricas equimolares. Inicialmente, se utilizó acetato de amonio en exceso (2.5 mmol respecto a los precursores) como fuente de nitrógeno, en presencia de yodo molecular como catalizador y etanol como medio de reacción a 40 °C (experimento 1). La cromatografía en capa fina (CCF) indicó que, tras cuatro horas, los precursores habían sido completamente consumidos, formándose el producto deseado, la 2-(4-clorofenil)-4-metilquinazolina **9b** (confirmado por RMN), que fue purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con un rendimiento del 20%. En un segundo experimento, se empleó DMSO como medio reacción, iniciando a 30 °C y elevando la temperatura hasta 50 °C debido a que no se observaba reacción alguna a temperaturas menores. Sin embargo, el rendimiento obtenido de **9b** no mostró mejoras significativas (26%), tras cinco horas. En una tercera prueba, se utilizó acetonitrilo como medio de reacción sin catalizador; en este caso, tras 17 horas, se obtuvo una mezcla del producto deseado y su producto de alquenilación, específicamente la (*E*)-2-(4-clorofenil)-4-(4-

cloroestiril)quinazolina **10b** (confirmado por RMN), con un rendimiento general del 20% (Esquema 31).

Esquema 31

*Productos de la reacción tricomponente entre **1**, **2b** y acetato de amonio bajo las diferentes condiciones de reacción empleadas.*



Al emplear peróxido de hidrógeno en DMSO (experimento 4), tras diez horas, se obtuvo la misma mezcla con un rendimiento general del 50%. Se intentó entonces utilizar como fuente de nitrógeno el yoduro de amonio, usando DMF como medio de reacción sin catalizador; sin embargo, tras 20 horas de calentamiento no se evidenció formación de ningún producto (experimento 5). Por otro lado, al emplear solo DMSO bajo estas condiciones, se logró aislar el producto deseado con un rendimiento del 15%, tras cinco horas de calentamiento (experimento 6).

A partir de estos resultados, se decidió realizar otro experimento utilizando acetato de amonio como fuente de nitrógeno, en presencia de acetato de cobre (II) como catalizador y pequeñas cantidades de clorobenceno como medio de reacción (experimento 7). Bajo estas condiciones, tras 20 horas de calentamiento a 150 °C, se logró aislar el producto deseado **9b** con un rendimiento del 42%, además de obtener una mezcla de **9b/10b** con un rendimiento del 36%. Para intentar minimizar o prevenir la formación del producto de alquenilación **10b**, que resulta de una posible condensación tipo *Knoevenagel* entre una porción de la 4-metilquinazolina recién

formada y una parte del aldehído no consumido, en un último ensayo se utilizó un ligero exceso de la 2'-aminoacetofenona **1**. Bajo estas condiciones, se observó un aumento significativo en el rendimiento del compuesto **9b**, alcanzando un 74%.

Tabla 3

*Condiciones de reacción evaluadas para la síntesis de la 2-aril-4-metilquinazolina **9b**.*

Exp.	1 (mmol)	2b (mmol)	Fuente de N (2.5 mmol)	Catalizador	Solvente	T (°C)	t (h)	9 (%)	9 + 10 (%)
1	1.0	1.0	AcO ⁻ NH ₄ ⁺	I ₂ (10 mol%)	EtOH	40	4	20	-
2	1.0	1.0	AcO ⁻ NH ₄ ⁺	I ₂ (10 mol%)	DMSO	30–50	5	26	-
3	1.0	1.0	AcO ⁻ NH ₄ ⁺	-	ACN	25–80	17	-	20
4	1.0	1.0	AcO ⁻ NH ₄ ⁺	H ₂ O ₂ (4.0 mmol)	DMSO	60	10	-	50
5	1.0	1.0	I ⁻ NH ₄ ⁺	-	DMF	60	20	-	-
6	1.0	1.0	I ⁻ NH ₄ ⁺	-	DMSO	45	5	15	-
7	1.0	1.0	AcO ⁻ NH ₄ ⁺	Cu(OAc) ₂ (1.3 mmol)	PhCl	150	20	42	36
8	1.2	1.0	AcO⁻NH₄⁺	Cu(OAc)₂ (1.3 mmol)	PhCl	150	18	74	20

En consecuencia, las condiciones del ensayo 8 (1.2 mmol de **1**, 1.0 mmol de 4-clorobenzaldehído **2b**, 2.5 mmol de AcONH₄ y 1.3 mmol de Cu(OAc)₂) se seleccionaron para ser aplicadas con el resto de aldehídos aromáticos seleccionados **2**, con el objetivo de evaluar el alcance sintético de la metodología desarrollada (ver Figura 27). Los productos de esta serie se

obtuvieron en altos y moderados rendimientos, incluso al emplear aldehídos heteroaromáticos (derivados **9m-o**) y alifáticos (derivado **9p**).

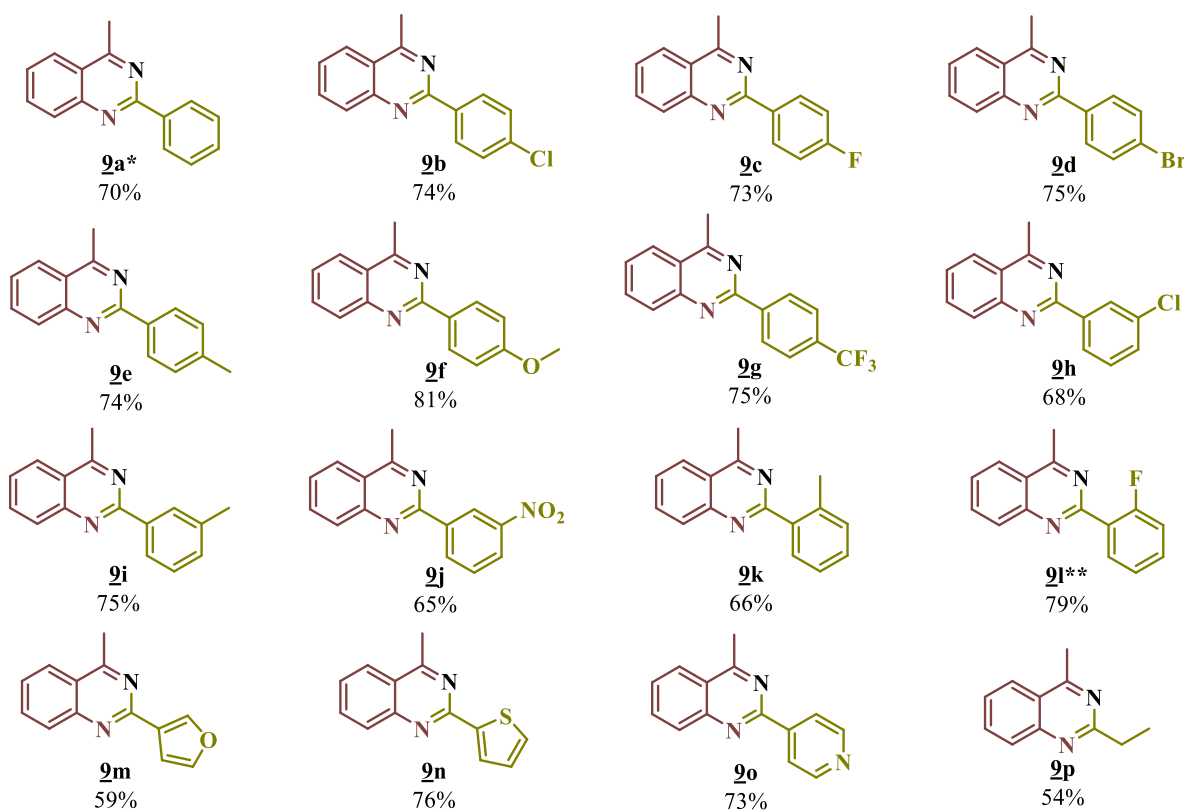
Adicionalmente, durante la optimización del protocolo, se confirmó mediante técnicas de RMN y HRMS que, al emplear benzaldehídos *o(o,o')*-cloro- y *o*-bromosustituídos, como el 2-clorobenzaldeído, el 2,6-diclorobenzaldeído, el 2-cloro-6-fluorobenzaldeído y el 2-bromobenzaldeído, en esta reacción tricomponente, se produce la pérdida de los átomos de cloro y bromo, pero no el de flúor. En estos casos, los productos obtenidos correspondieron a la 2-fenil-4-metilquinazolina **9a** y a la 2-(2-fluorofenil)-4-metilquinazolina **9l**. Con base en reportes de la literatura, (Ullmann, 1903; Ullmann & Bielecki, 1901)(Sperotto et al., 2010) se infiere que estos productos se originan a través de un proceso de deshalogenación promovido por el catalizador de cobre (II) presente en el medio de reacción. En esta transformación, el cobre (II) coordina con uno de los átomos de nitrógeno del anillo de la quinazolina, lo que aumenta la electrodeficiencia del átomo (de los átomos) de carbono 2 (2,6) enlazado(s) a cloros o bromos. Esta mayor electrodeficiencia en esos átomos de carbono del anillo de benceno, junto con la proximidad espacial del cobre (II) coordinado al nitrógeno, favorece la inserción del metal entre el carbono bencénico y el halógeno. Como resultado, se forma un cloruro (bromuro) de aril cobre. Como ocurre con los reactivos de Grignard, este compuesto organometálico se descompone rápidamente en medio ácido, lo que conduce a la formación simultánea de los productos aislados **9a** y **9l**.

Aunque este tipo de reacciones ha sido ampliamente promovido por catalizadores de cobre (I), (Hurtley, 1918) resalta también el uso de cantidades catalíticas de Cu(OAc)₂ en medios ácidos para realizar la desbromación de bromoarilos. Se ha establecido que, en estas reacciones de deshalogenación, la reactividad de los haloarilos sigue el orden: ArCl < ArBr < ArI. Por otro

lado, no se ha observado esta transformación en ArF, (Goshaev et al., 1972) hecho que fue corroborado en esta investigación, ya que al utilizar 2-fluorbenzaldehído y 2-cloro-6-fluorbenzaldehído, el átomo de flúor permaneció intacto en las estructuras finales de las correspondientes quinazolininas.

Figura 27

*Serie de las 2-aryl-4-metilquinazolininas 9 sintetizadas bajo la metodología desarrollada. *Este derivado se obtuvo con un rendimiento del 90, 89 y 76% al emplear 2-clorobenzaldehído, 2,6-diclorobenzaldehído y 2-bromobenzaldehído, respectivamente. **Este derivado se obtuvo con un rendimiento del 79% al emplear 2-cloro-6-fluorobenzaldehído.*

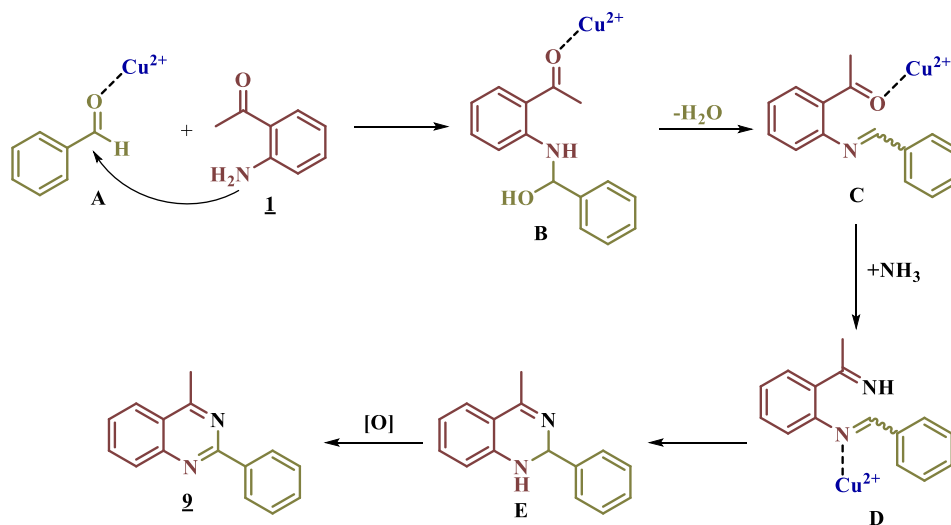


Pese a que no se cuenta con evidencias experimentales o espectroscópicas directas, y en base a reportes de la literatura, en el Esquema 32 se propone un posible mecanismo para explicar la formación de las 2-aryl-4-metilquinazolininas **9** y el papel que desempeña el acetato de cobre

(II). El proceso comienza con la activación del grupo carbonilo del aldehído aromático mediante su coordinación con el catión $\text{Cu}(\text{II})$, formando la especie **A**. Esta especie activada condensa con el grupo amino de la 2'-aminoacetofenona **1**, generando el aminol **B**, que rápidamente se deshidrata para dar lugar a la imina **C**. A continuación, el amoniaco producido por la descomposición térmica del acetato de amonio condensa con el carbonilo activado en la imina **C**, formando la diimina **D**. Mediante una adición nucleofílica intramolecular en modo 6-*exo-trig*, esta diimina se cicla para dar lugar a la dihidroquinazolina **E**. Finalmente, este intermediario, posiblemente por acción del oxígeno molecular presente en el medio de reacción, se deshidrogena para formar el producto aromatzado deseado, las quinazolininas **2**.

Esquema 32

Mecanismo de reacción propuesto para la formación de los compuestos 2.



Al comparar los rendimientos de las quinazolininas **2**, no se detecta una tendencia general que dependa fuertemente de la naturaleza o la posición de los sustituyentes en el anillo bencénico. Sin embargo, al emplear el 3-furanocarboxaldehído y el propanal como componentes carbonílicos en la reacción tricomponente, se obtuvieron las quinazolininas **2m** y **2p** con los rendimientos más bajos. Esto se atribuye al alto grado de descomposición observado durante la

reacción en estos casos. Afortunadamente, este problema de descomposición no ocurrió con el 2-tiofenocarboxaldehído ni con el 3-piridincarboxaldehído. En este punto, es importante aclarar que los rendimientos reportados en la Figura 27 pertenecen a los productos individuales aislados. En realidad, estos valores podrían ser mayores, ya que siempre se obtuvo una mezcla adicional de la quinazolina **9** junto con su correspondiente producto de alquenilación **10**, la cual, lamentablemente, no fue posible separar en sus componentes individuales.

La caracterización estructural de las 2-aril-4-metilquinazolininas **9** se realizó mediante técnicas analíticas como espectroscopia infrarroja (IR), espectrometría de masas de alta resolución (HRMS), y resonancia magnética nuclear unidimensional (^1H RMN y ^{13}C RMN), así como bidimensional (COSY, HSQC y HMBC). Como se mencionó en la sección de Parte Experimental, la discusión detallada sobre la caracterización de las 2-aril-4-metilquinazolininas **9a-k** y **9n-p** no se incluye en este manuscrito, ya que estos datos han sido reportados previamente. En cambio, se presenta con mayor detalle la caracterización de los nuevos derivados **9l** y **9m**.

La identidad estructural de estos dos compuestos se confirmó inicialmente mediante sus espectros de IR. En primer lugar, se verificó la ausencia de las bandas de absorción correspondientes a las vibraciones de tensión tanto simétrica como asimétrica del enlace N–H del grupo amino primario presente en la 2'-aminoacetofenona **1** precursora. Además, la aparición de nuevas bandas en 1609 cm^{-1} (**9l**) y 1615 cm^{-1} (**9m**), relacionada con las vibraciones de tensión del enlace imínico (C=N) endocíclico, confirma la formación del anillo de quinazolina. Asimismo, en la región entre 1543 y $1489\text{--}1491\text{ cm}^{-1}$, se identificaron bandas que corresponden a las vibraciones de tensión y flexión de los enlaces C=C aromáticos (ver Anexo A).

Para el análisis de estos compuestos mediante espectrometría de masas, se utilizó la técnica de ionización por electrospray (ESI-MS). Los espectros se adquirieron en modo positivo, detectando las formas protonadas de los analitos, es decir, los iones quasimoleculares $[M+H]^+$. En la Tabla 4 se detallan las masas exactas, las fórmulas moleculares correspondientes y las relaciones isotópicas de los iones quasimoleculares de estos compuestos. Además, se reportan los tiempos de retención, que representan el tiempo que tarda cada analito en atravesar la columna cromatográfica e ingresar a la cámara de ionización; estos valores son característicos para cada compuesto y se pueden consultar en la parte superior izquierda de los espectros de masas (ver Anexo B).

Tabla 4

Masas exactas calculadas y experimentales para cada una de las combinaciones isotópicas.

Compuesto	Fórmula	Calculada	Experimental	ppm	Abundancia
	$[M+H]^+$				%
9l	$C_{15}H_{12}FN_2$	239.09790	239.09845	-0.00055	100.0
	$C_{14}^{13}CH_{12}FN_2$	240.10126	240.10128	-0.00002	18.44
9m	$C_{13}H_{11}N_2O$	211.08659	211.08674	-0.00015	100.0
	$C_{12}^{13}CH_{11}N_2O$	212.08994	212.08876	0.00114	21.41

El análisis exhaustivo de los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensionales ($^1H/^{13}C$ RMN) y bidimensionales (COSY, HMBC y HSQC) permitió la asignación inequívoca de todos los hidrógenos y carbonos que conforman la estructura de los compuestos **9l** y **9m**. Las evidencias más relevantes que respaldan su formación son: la desaparición de la señal (singlete ancho) correspondiente a los hidrógenos del grupo amino primario ($-NH_2$), claramente observable en el espectro de 1H RMN del precursor **1**; la aparición de una nueva señal en forma

de doblete en campo alto, ubicado en δ 3.03 y δ 2.94 con constante de acoplamiento $^5J = 0.5$ y 0.7 Hz, atribuible al grupo metilo en la posición C4 del núcleo quinazolinico; además, se identificaron señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos en el anillo situado en la posición C2 de la quinazolina. En el caso del espectro de **9l**, se registran cuatro señales: un multiplete entre δ 8.14–8.08 asignado al hidrógeno H6'; un doblete de doblete de doblete de dobletes centrado en δ 7.45 correspondiente a H4'; un triplete de dobletes en δ 7.29 para H5', y un doblete de doblete de dobletes en δ 7.21 asignado a H3'. En el espectro de **9m**, los tres hidrógenos del anillo furánico se presentan como dobletes de dobletes centrados en δ 8.37 (H2'), δ 7.21 (H4') y como un doblete en δ 7.52 (H5'). En la región aromática también se identifican las cuatro señales correspondientes a los hidrógenos de la quinazolina, que resuenan como dobletes de dobletes de dobletes centrados en δ 8.03 (H5), δ 7.53 (H6), δ 7.82 (H7) y δ 7.98 (H8), con constantes de acoplamiento que oscilan entre 6.9 y 8.3–8.4 Hz para las 3J , aproximadamente 1.3–1.4 Hz para las 4J , y cerca de 0.7 Hz para las 5J . Por otra parte, en el espectro de **9l**, los hidrógenos H5 y H8 aparecen como un multiplete en el rango de δ 8.14–8.08; H6 se presenta como un doblete de dobletes de dobletes centrado en δ 7.64, con constantes $^3J = 7.0$ –8.4 Hz y $^4J = 1.5$ Hz; mientras que H7 se observa como un doblete de dobletes de dobletes de dobletes centrado en torno a δ 7.90, con constantes $^3J = 7.0$ –8.3 Hz, $^4J = 1.5$ Hz y $^5J = 0.5$ Hz.

Como respaldo a este análisis, en la Figura 28 se muestra el espectro de ^1H RMN del derivado **9m**, donde una expansión de la zona aromática permite distinguir claramente las señales generadas por cada uno de los hidrógenos que conforman su estructura química, junto con sus correspondientes asignaciones.

Las asignaciones anteriores fueron confirmadas mediante el análisis del espectro bidimensional ^1H - ^1H COSY, como se ilustra en la expansión de la región aromática del espectro

presentada en la Figura 29. En esta región, se identifican claramente las correlaciones a tres enlaces entre los hidrógenos adyacentes del núcleo de la quinazolina: H5/H6, H6/H7, y H7/H8, diferenciadas mediante líneas de colores azul, naranja y verde, respectivamente. Además, se observa una correlación a cuatro enlaces entre los hidrógenos del anillo furánico H2'/H5', resaltada con una línea amarilla, y otra a tres enlaces entre H4' y H5', resaltada con una línea morada.

En los espectros de ^{13}C RMN (Anexo C), se identificaron todas las señales correspondientes a los carbonos presentes en la estructura química de estos derivados: 15 señales para el compuesto **9l** y 13 para el **9m**. De éstas, una señal se localiza en la región alifática y corresponde al carbono metílico 4-CH₃ [d 22.0 (para **9l**) y d 21.9 (para **9m**)]. Ocho señales fueron asignadas a los carbonos del nuevo anillo de la quinazolina: cuatro corresponden a los carbonos metínicos C5 (d 125.0), C6 (d 127.5 en **9l** y d 126.6 en **9m**), C7 (d 133.8 en **9l** y d 133.6 en **9m**) y C8 (d 129.3 en **9l** y d 128.7 en **9m**). Las otras cuatro señales corresponden a los carbonos cuaternarios C2 (d 159.1, $J = 4.3$ Hz en **9l** y d 156.9 en **9m**), C4 (d 168.5 en **9l** y d 168.3 en **9m**), C4a (d 122.7 en **9l** y d 122.8 en **9m**), y C8a (d 150.2 ppm). Las seis señales restantes en el espectro de **9l**, con forma de dobletes, corresponden al anillo bencénico unido a la posición C2 de la quinazolina, donde una señal corresponde al carbono cuaternario C1' (d 127.5, $^3J = 13.5$ Hz) y las otras cinco a los carbonos metínicos C2' (d 161.1, $J = 254.0$ Hz), C3' (d 116.8, $^2J = 22.2$ Hz), C4' (d 132.4, $^3J = 8.7$ Hz), C5' (d 124.2, $^4J = 3.7$ Hz) y C6' (d 132.1, $^3J = 2.1$ Hz). Por otro lado, las cuatro señales restantes en el espectro de **9m** corresponden a los carbonos del sustituyente furanilo: una señal fue asignada al carbono cuaternario C3' (d 127.6), y las otras tres a los carbonos metínicos C2' (d 145.2), C4' (d 109.7) y C5' (d 143.8).

Figura 28

Espectro de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de **9m** y una expansión de la región aromática.

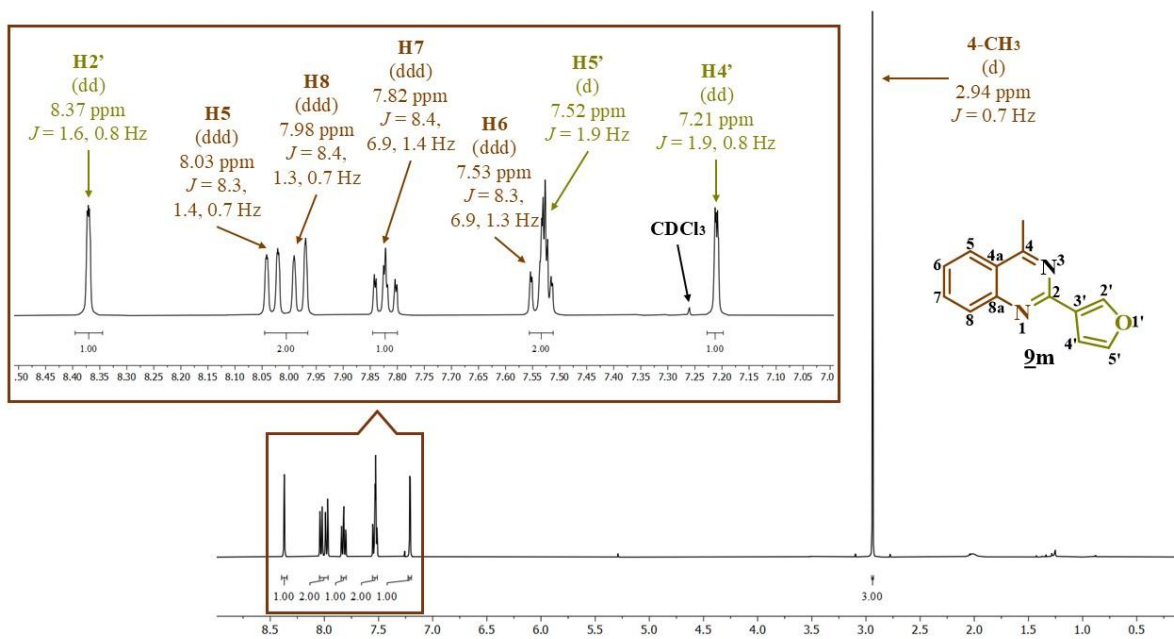
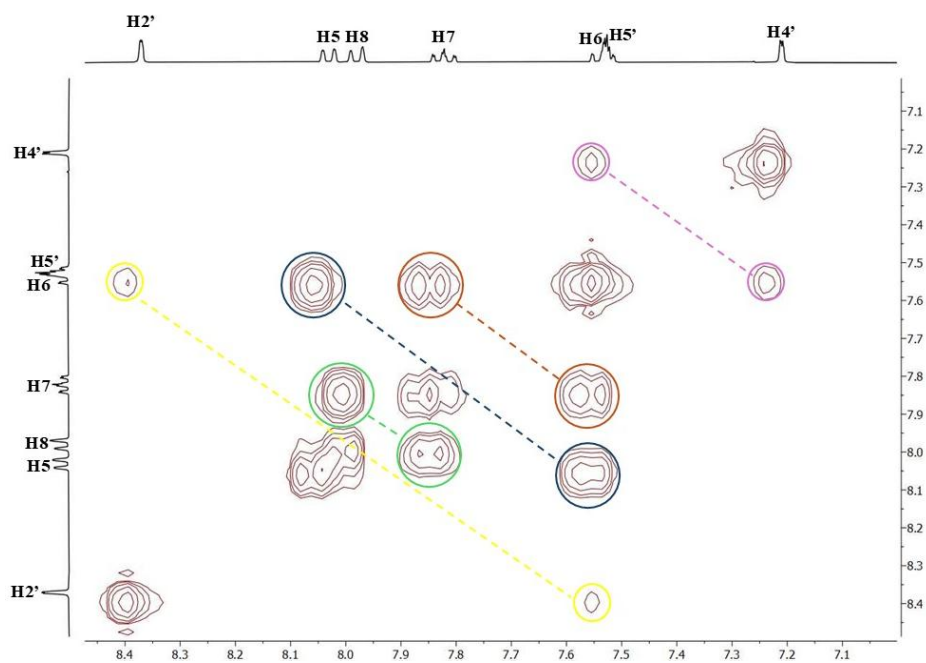


Figura 29

Expansión de la región aromática del espectro COSY ^1H - ^1H de **9m**.



Las asignaciones precisas de todos los átomos de hidrógeno y carbono en estas moléculas se realizaron mediante un análisis exhaustivo de sus espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HMBC. En la Figura 30a se presenta el espectro de HMBC del derivado **9m**, donde se confirma la presencia del grupo metilo en la posición C4 del anillo de la quinazolina. Esto se evidencia por las correlaciones (picos cruzados) a dos y tres enlaces entre las señales de los hidrógenos de este grupo y las señales de los carbonos cuaternarios C4 y C4a. En la Figura 30b se muestra una expansión de la región aromática del espectro, en la que se destacan con líneas punteadas de diferentes colores las correlaciones que confirman la formación del núcleo de la quinazolina y su conectividad con el fragmento furanilo unido a través del carbono C2. La línea azul indica las correlaciones a tres enlaces entre la señal del hidrógeno H5 (δ 8.03) y las señales de los carbonos C7 (δ 133.6) y C8a (δ 150.2); la línea verde representa la correlación a tres enlaces entre H8 (δ 7.98) y C6 (δ 126.6); la línea morada muestra la correlación a tres enlaces entre H6 (δ 7.53) y los carbonos C4a (δ 122.8) y C8 (δ 128.7); finalmente, la línea naranja señala el pico cruzado entre H7 (δ 7.82) y los carbonos C5 (δ 125.0) y C8a (δ 150.2), también a tres enlaces.

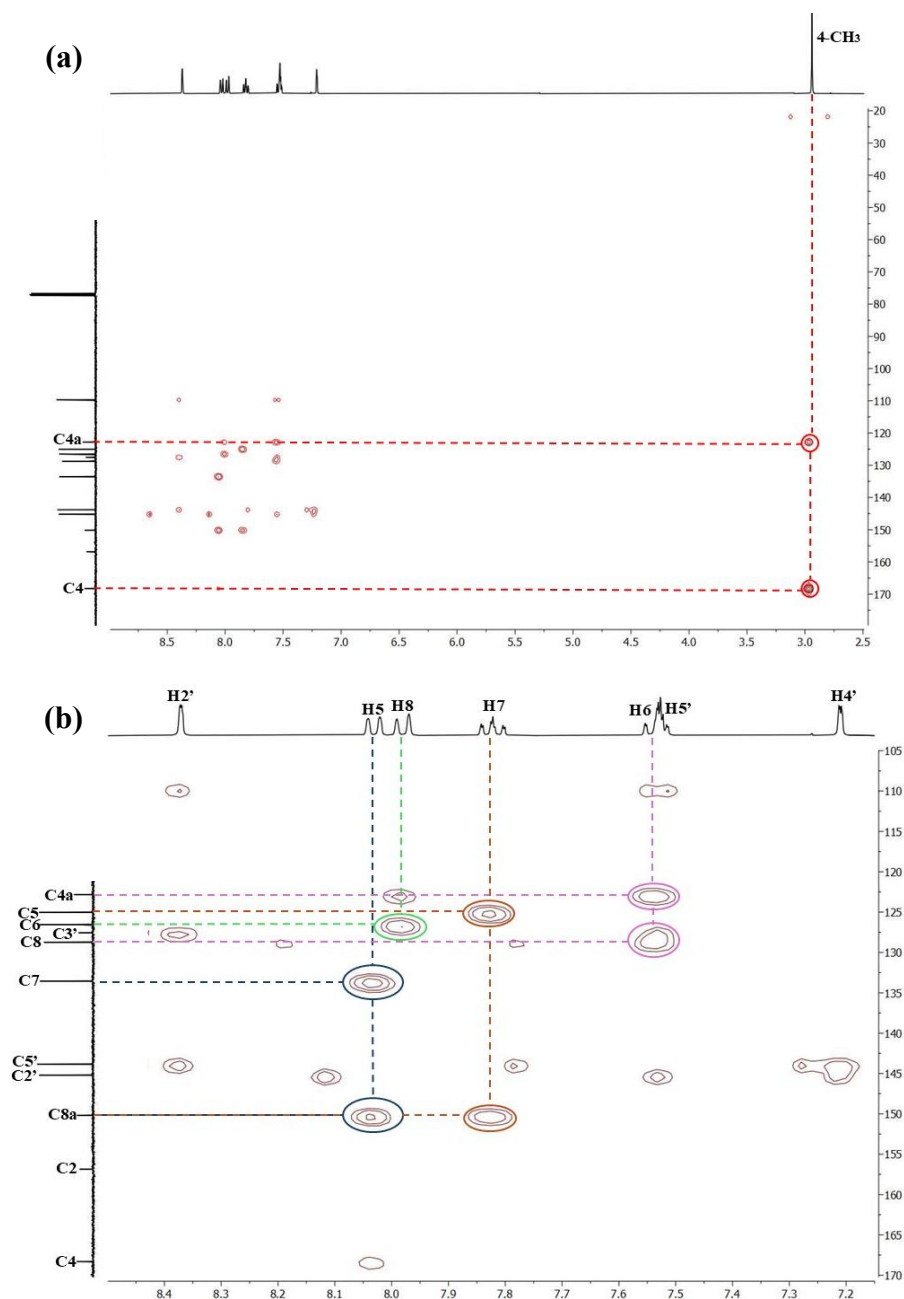
En conjunto, estas correlaciones confirman inequívocamente la formación del nuevo núcleo de quinazolina en la molécula **9m**.

La elucidación estructural de estas 4-metilquinazolinas culminó con la asignación inequívoca de cada átomo de hidrógeno a su correspondiente átomo de carbono, lograda mediante un análisis exhaustivo de sus espectros de correlación heteronuclear HSQC. En la Figura 31 se presenta una expansión de la región aromática del espectro, donde se distinguen claramente los picos cruzados que evidencian las conexiones directas entre las señales de los carbonos y las de sus propios hidrógenos. Para facilitar la interpretación, se han resaltado con

líneas de diferentes colores (morado, rojo, azul y verde) las correlaciones entre las señales de los hidrógenos quinazolínicos H5, H6, H7 y H8 y sus respectivos carbonos. Además, se identifican las correlaciones directas entre los hidrógenos y carbonos furánicos: H2'-C2' (línea gris), H4'-C4' (línea negra) y H5'-C5' (línea rosada).

Figura 30

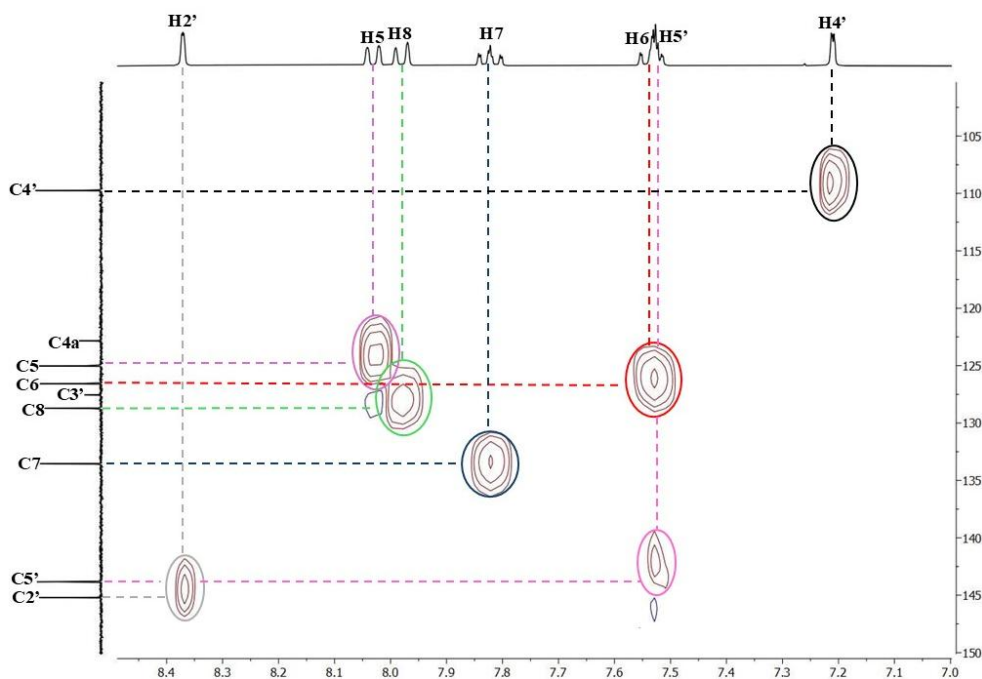
*Expansión de la región aromática del espectro COSY $^1H-^1H$ de **9m**.*



Este análisis detallado confirma con precisión la correcta asignación molecular y la conectividad específica en estas moléculas.

Figura 31

*Expansión de la región aromática del espectro HSQC del compuesto **9m**.*



6.3 Síntesis *one-pot* de las (*E*)-2-aryl-4-estirilquinazolinas **10** a partir de la 2'-aminoacetofenona.

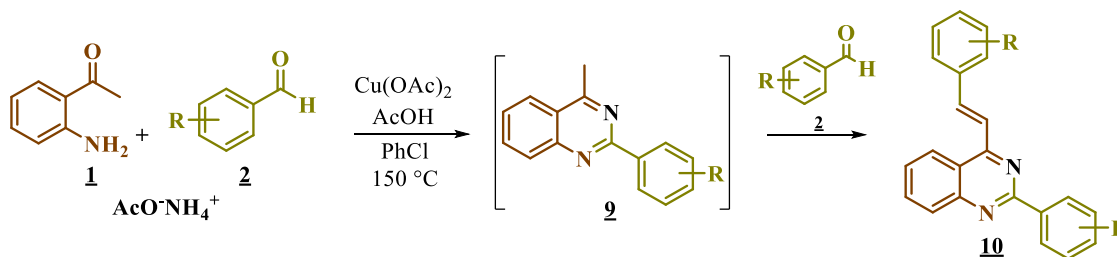
Debido a que, durante la optimización del protocolo de síntesis de la quinazolina **9b**, se observó de manera reiterada la formación simultánea de su producto de alquenilación, la (*E*)-2-aryl-4-estirilquinazolina **10b**, incluso cuando se emplearon cantidades equimolares de los reactivos, surgió la idea de enfocar los esfuerzos en optimizar las condiciones experimentales que permitieran obtener de forma selectiva una batería representativa de 2-aryl-4-estirilquinazolinas **10** mediante la misma metodología *one-pot* de tres componentes tipo dominó (Esquema 33). En concreto, se consideró utilizar la 2'-aminoacetofenona, un compuesto

comercialmente accesible, en presencia de un exceso de diferentes aldehídos aromáticos **2** y de acetato de amonio como fuente de nitrógeno.

El proceso propuesto consiste en una reacción en cascada que combina una ciclocondensación oxidativa catalizada por acetato de cobre (II) y ácido acético. Como se indicó en la sección anterior, esta reacción da lugar a la formación de una 4-metil-2-arylquinazolina **9**. En las condiciones de reacción, este intermediario no se aísla; en su lugar, se induce *in situ* su condensación tipo *Knoevenagel* mediante el exceso de aldehído. Se plantea que, de esta manera, se logra una incorporación eficiente del fragmento estililo en las estructuras de los compuestos de interés **10**.

Esquema 33

*Síntesis one-pot de las 2-aryl-4-estirilquinazolininas **10** a partir de la 2'-aminoacetofenona **1**.*



Para determinar las condiciones más adecuadas para llevar a cabo eficientemente esta transformación, se seleccionaron la 2'-aminoacetofenona **1**, el 4-clorobenzaldehído **2b** y el acetato de amonio como fuente de nitrógeno. Se evaluaron diferentes relaciones estequiométricas entre estos reactivos, así como distintas cantidades de acetato de cobre (II) para promover tanto la ciclocondensación oxidativa como la posterior alquenilación. Los detalles experimentales y los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 5.

Con base en estos resultados preliminares, se intentó incrementar gradualmente el exceso de aldehído en los ensayos subsiguientes (ensayos 2 y 3), pero no se observó un aumento

significativo en el rendimiento del producto objetivo **10b**. Por ello, se decidió emplear una relación estequiométrica mucho mayor, específicamente 1:4 (ensayo 4), lo que permitió aislar el producto deseado con un rendimiento notablemente superior del 84%. A pesar del alto rendimiento obtenido, se evaluó el efecto de reducir el exceso de aldehído, aumentando simultáneamente las cantidades de acetato de amonio y de acetato de cobre (II). Para ello, se llevaron a cabo los ensayos 5 y 6. En el ensayo 5, se observó una disminución del 14% en el rendimiento de **10b**, mientras que en el ensayo 6 el rendimiento fue muy similar al obtenido en el ensayo 4. Además, en ambos experimentos se constató la completa conversión del intermediario **9b**.

Tabla 5

*Condiciones de reacción evaluadas para la síntesis de la 2-aril-4-estirilquinazolina **10b**.*

Experimento	1 (mmol)	2 (mmol)	AcO ⁻ NH ₄ ⁺ (mmol)	Cu(OAc) ₂ (mmol)	T (° C)	9b (%)	10b (%)
1	1.0	2.0	2.5	1.3	150	24	45
2	1.0	2.3	2.5	1.3	150	22	45
3	1.0	2.6	2.5	1.3	150	26	49
4	1.0	4.0	2.5	1.3	150	14	84
5	1.0	3.0	3.0	1.5	150	trazas	70
6	1.0	3.0	3.0	2.0	150	-	83
7	1.0	4.0	3.0	2.0	150	-	90
8	1.0	4.0	3.0	2.0	170	-	68

Con base en estos resultados, y sin modificar las relaciones estequiométricas de acetato de amonio y cobre (II), pero aumentando nuevamente la cantidad de aldehído a 4 mmol, se

realizó el ensayo 7. Bajo estas condiciones, se logró aislar el producto deseado con un rendimiento ligeramente superior del 90%, sin detectar presencia alguna del intermediario **9b**. Finalmente, se evaluó la influencia de la temperatura para reducir el tiempo de reacción. Utilizando las mismas proporciones molares del experimento anterior, en el ensayo 8 la reacción se llevó a cabo a 170 °C. El control mediante CCF indicó que, tras 20 horas, solo se observaba la presencia del producto **10b**, que fue aislado con un rendimiento del 68%.

En consecuencia, las condiciones del ensayo 7 (1.0 mmol de **1**, 4.0 mmol de **2b**, 3.0 mmol de AcONH₄ y 2.0 mmol de Cu(OAc)₂ se seleccionaron para ser aplicadas a los otros aldehídos aromáticos seleccionados (Figura 24), con el fin de evaluar la versatilidad y el alcance sintético del método desarrollado (Figura 32).

Complementariamente, una vez establecidas las condiciones experimentales para sintetizar los compuestos **10** mediante calentamiento convencional y con la intención de reducir significativamente el tiempo de reacción, se exploró la posibilidad de promover la ciclocondensación oxidativa-alquenilación mediante irradiación por microondas. Para ello, se revisó nuevamente la reacción modelo utilizada en la optimización previa para sintetizar **9b**, evaluando diferentes relaciones estequiométricas entre **1** y **2b** y manteniendo intacta las proporciones molares de acetato de amonio y de cobre (II). Los detalles experimentales y los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 6.

A partir de los siete experimentos realizados, se determinó que las condiciones óptimas correspondieron al experimento 6, en el cual se emplearon 1.0 mmol de **1**, 4.0 mmol de **2b**, 3.0 mmol de AcONH₄ y 2.0 mmol de Cu(OAc)₂. Bajo estas condiciones, se logró obtener el producto de interés **10b** con un rendimiento del 91% tras en 3 horas de calentamiento a 150 °C.

Tabla 6

*Condiciones de reacción evaluadas para la síntesis de la 2-aryl-4-estirilquinazolina **10b** bajo irradiación por microondas.*

Experimento	1 (mmol)	2b (mmol)	T (°C)	t (h)	10b (%)
1	1.0	2.0	150	3	43
2	1.0	2.0	170	3	19
3	1.0	3.0	150	3	51
4	1.0	3.0	170	3	29
5	1.0	3.0	150	4	60
6	1.0	4.0	150	3	91
7	1.0	4.0	150	4	84

En consecuencia, dichas condiciones se seleccionaron para su aplicación a otros aldehídos aromáticos seleccionados (Figura 32), con el fin de evaluar la versatilidad y el alcance sintético de esta metodología alternativa. Al comparar los resultados obtenidos mediante ambas metodologías desarrolladas, se concluye que la técnica basada en irradiación por microondas proporciona rendimientos ligeramente superiores y tiempos de reacción considerablemente menores en comparación con la metodología convencional por calentamiento.

Basándose en reportes de la literatura,(Jamal & Teo, 2014, 2015) en el Esquema 34 se presenta un mecanismo simplificado para explicar la conversión de las 4-metilquinazolinas **9** en sus correspondientes 4-estirilquinazolinas **10**, resaltando el papel del acetato de cobre. El mecanismo inicia con la coordinación del catión Cu(II), que actúa como ácido de Lewis, con el nitrógeno en la posición 3, lo que aumenta la acidez de los hidrógenos del grupo metilo adyacente y produce la especie **A**. Esta especie activada, bajo la acción de un anión acetato, se

desprotona y forma el complejo de cobre-enamina **B**. Este complejo, al actuar como nucleófilo, condensa con el aldehído aromático, generando un aducto de adición, el alcoholato **C**. En medio ácido, **C** es protonado para formar un alcohol intermediario (especie **D**). Similar a la deshidratación en la condensación aldólica cruzada, **D** sufre una pérdida de agua, dando lugar a los productos finales **10**.

En cuanto a los rendimientos de los productos obtenidos (Figura 32), se concluye que, bajo la influencia de las microondas, la reactividad del aldehído resulta ser aún más determinante para la eficiencia del proceso. En general, los aldehídos sustituidos en las posiciones *orto* y *para* presentan mejores rendimientos en comparación con sus congéneres sustituidos en la posición *meta*. Esta diferencia puede explicarse mediante las estructuras de resonancia de la especie intermedia involucrada en la activación del centro electrofílico del carbono carbonílico (Esquema 35). La estabilización de la deficiencia electrónica por el anillo aromático provoca una mayor concentración de carga en las posiciones *orto* y *para*, lo que facilita la reacción en estos casos.

Por otro lado, al comparar la naturaleza de los sustituyentes en los compuestos **10b-g**, se concluye que los grupos electroattractores débiles en las posiciones *para* (compuestos **10b-d**) y *meta* (compuesto **10h**), en general, ejercen una influencia predominante sobre los grupos electrodonantes (compuestos **10e**, **10f** y **10i**) y sobre electroattractores fuertes como el CF_3 y el NO_2 (compuestos **10g** y **10j**). Para los derivados *orto*- y *orto,orto*-disustituidos **10l-n**, se observan rendimientos superiores, incluso con un grupo electrodonador débil como el 2-CH_3 (compuesto **10l**), lo que sugiere que en el proceso de alquenilación prevalecen los efectos electrónicos sobre las consideraciones estéricas. Sin embargo, al comparar los derivados **10m** (2,6-di-Cl) y **10n** (2-Cl-6-F), se evidencia un aumento significativo en el rendimiento al sustituir

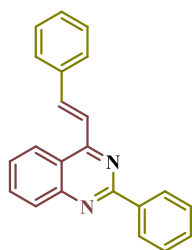
un átomo de Cl por uno de F, probablemente debido a la interacción de factores electrónicos y a las diferencias estéricas relacionadas con el tamaño de estos átomos. Además, el rendimiento significativamente bajo del derivado *meta*-nitrosustituido **10j** puede explicarse por la coordinación de los oxígenos del grupo nitro con el catión Cu(II), lo que reduce su efecto catalítico (promotor) en la reacción.

En esta investigación, también se emplearon aldehídos heteroaromáticos, como los 3(2)-furanocarboxaldehídos, el 5-nitro-2-furanocarboxaldehído, el 2-tiofencarboxaldehído y los 2(3)-piridinacarboxaldehídos. De estos, solo el 3-furanocarboxaldehído y el 2-tiofencarboxaldehído demostraron ser adecuados para la transformación en estudio, dando lugar a las correspondientes 4-estirilquinazolininas: el derivado **10o** (*46% y **53%), cuyo bajo rendimiento se atribuyó a procesos de descomposición significativa observados durante las reacciones, y el derivado **10p** (*66% y **74%). Los otros aldehídos sólo produjeron múltiples productos de descomposición, por lo que fueron descartados en este trabajo.

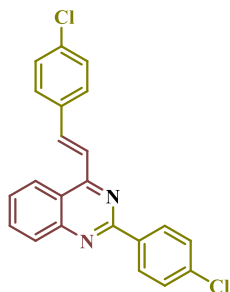
Asimismo, se utilizaron aldehídos alifáticos como el propanal y el fenilacetaldehído. Con el primero, mediante control por CCF, se confirmó el consumo completo del precursor **1** y la formación de un único producto correspondiente a la 4-metilquinazolina **9r** tras 10 horas de reacción. Sin embargo, diez horas después se observó su descomposición total. Con el fenilacetaldehído, tras 30 horas, también se verificó el consumo completo del precursor **1** y la formación de un único producto; no obstante, al extraerlo sin purificación adicional, su masa representaba aproximadamente solo el 13% de la cantidad teórica esperada, por lo que también fue descartado.

Figura 32

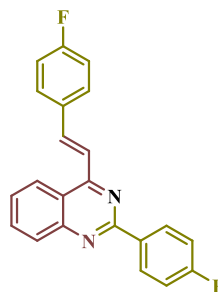
Nueva serie de (*E*)-2-aryl-4-estirilquinazolinas **10**, sintetizadas mediante las metodologías desarrolladas. *Calentamiento convencional. **Irradiación por microondas.



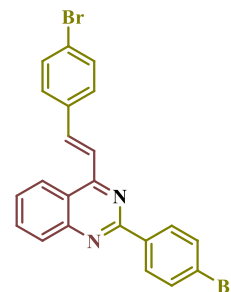
10a
*83%
**86%



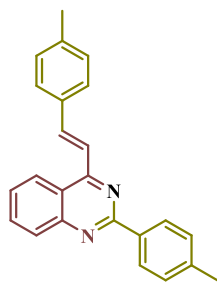
10b
*90%
**91%



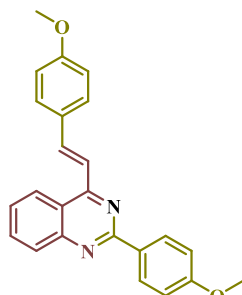
10c
*74%
**80%



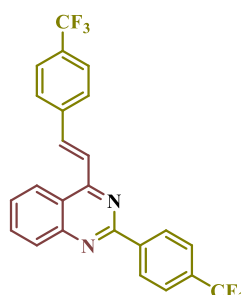
10d
*89%
**91%



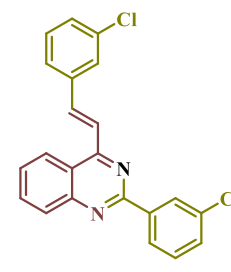
10e
*78%
**81%



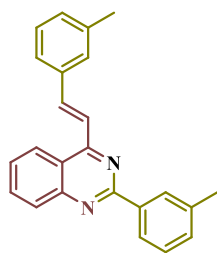
10f
*71%
**73%



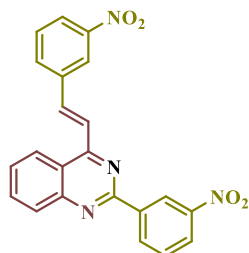
10g
*65%
**75%



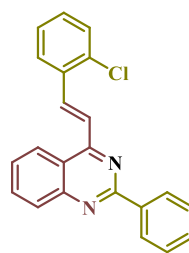
10h
*70%
**73%



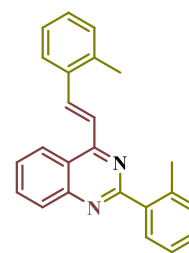
10i
*65%
**73%



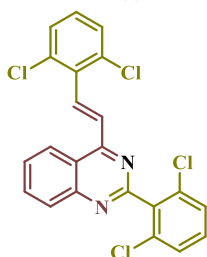
10j
*42%
**47%



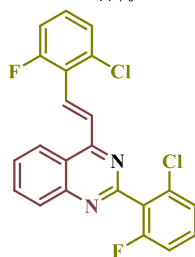
10k
*51%
**63%



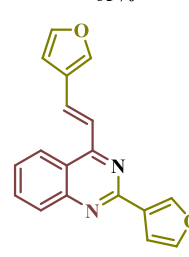
10l
*90%
**90%



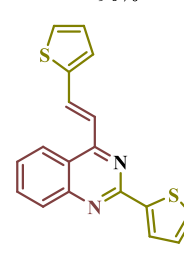
10m
*72%
**78%



10n
*95%
**94%



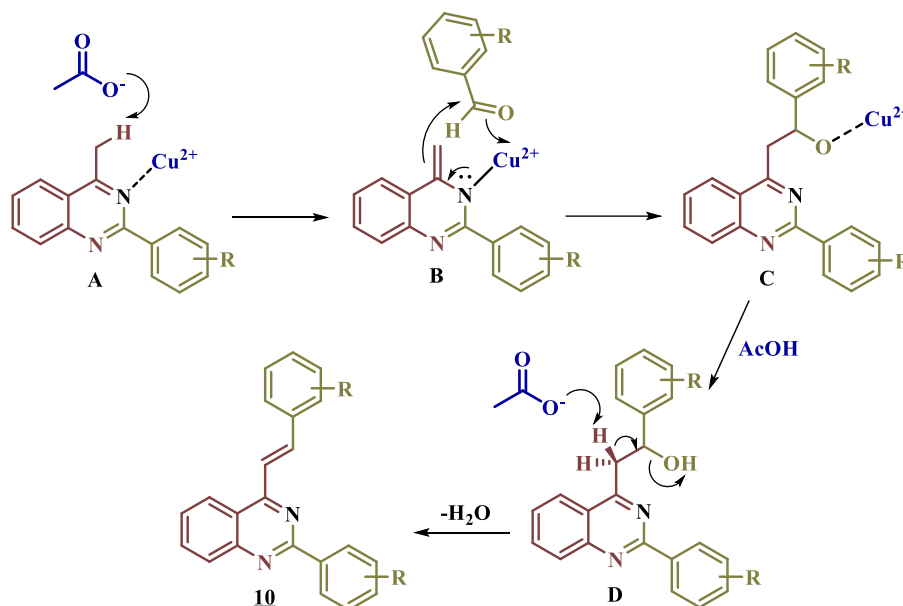
10o
*46%
**53%



10p
*66%
**74%

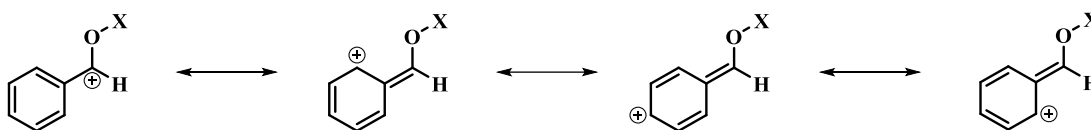
Esquema 34

Mecanismo simplificado propuesto para la formación de las 2-aryl-4-estirilquinazolinas **10**.



Esquema 35

Estructuras de resonancia del benzaldehído activado.



Adicionalmente, al emplear 2-clorobenzaldehído, se observó un comportamiento similar al de la síntesis de las 2-aryl-4-metilquinazolinas **9**: la pérdida del átomo de cloro en el anillo bencénico conectado a la posición C2 del anillo de la quinazolina. El producto final obtenido fue la 2-cloroestiril-2-fenilquinazolina **10k**, aislada con rendimientos del 51% mediante calentamiento convencional y del 63% mediante irradiación con microondas. Estos resultados respaldan parcialmente la hipótesis de que la pérdida del átomo de cloro o bromo se debe a su proximidad al complejo de coordinación formado entre el catión de cobre (II) y el nitrógeno quinazolinico en la posición 1, una cercanía que no está presente durante la alquienilación de la

incipiente 4-estiril-2-metilquinazolina *orto*-cloro(bromo)arilsustituida. En este punto, cabe destacar que este comportamiento no se observó al emplear el 2,6-diclorobenzaldehído ni el 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído. Ambos aldehídos dieron lugar a sus correspondientes 4-estirilquinazolinas **10m** y **10n** con rendimiento que variaron entre buenos y excelentes (ver Figura 32). Este resultado difiere notablemente de lo observado en la síntesis de las quinazolinas **9**, donde se evidenció la pérdida del átomo de cloro en los dos aldehídos.

Los productos de la serie **10** se aislaron en estado sólido, presentando puntos de fusión bien definidos. La caracterización molecular se llevó a cabo mediante técnicas convencionales, como espectroscopia de infrarrojo (IR), espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) y resonancia magnética nuclear (RMN). Como se especificó en la sección experimental, las propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas de las 4-estirilquinazolinas **10a**, **10c** y **10g-i,k** ya habían sido reportadas previamente; por lo tanto, no se abordará nuevamente su elucidación estructural.

La primera evidencia de la identidad de los compuestos **10** provino del análisis de sus espectros IR (ATR). En estos espectros, se observó inicialmente la desaparición de las dos bandas de absorción características del grupo amino primario en la vibración de tensión del enlace N-H, presentes en la 2'-aminoacetofenona precursora **1** ($3400-3300\text{ cm}^{-1}$). La formación del anillo quinazolínico se confirmó por la presencia de una banda de baja intensidad entre $1629-1618\text{ cm}^{-1}$, atribuida a la vibración de flexión del enlace imínico (C=N) endocíclico. Además, se detectaron dos bandas de intensidad media entre $1554-1521\text{ cm}^{-1}$ y $1509-1484\text{ cm}^{-1}$, correspondientes a las vibraciones de tensión y flexión del enlace C=C en el anillo aromático. El fragmento estirilo fue caracterizado mediante tres bandas principales: una banda de baja intensidad entre $3084-3021\text{ cm}^{-1}$, asociada a las vibraciones de tensión en los enlaces $\text{Csp}^2\text{-H}$;

otra banda de intensidad media en el rango de 1601-1556 cm^{-1} , correspondiente a la tensión del enlace C=C vinílico; y una banda intensa entre 971-954 cm^{-1} , que corresponde a la vibración de flexión fuera del plano característica para alquenos disustituídos con estereoquímica *E*. Adicionalmente, las bandas relacionadas con los sustituyentes halógeno y nitro en el fragmento estirilo y el arilo en la posición C2 aparecen en los siguientes rangos: entre 710-686 cm^{-1} para los enlaces Csp²-Cl (compuestos **10b**, **10m** y **10n**), aproximadamente a 754 cm^{-1} para el enlace Csp²-Br (compuesto **10d**), cerca de 705 cm^{-1} para el enlace Csp²-F (compuesto **10n**), y dos bandas de intensidad alta entre 1518 cm^{-1} y 1345 cm^{-1} , correspondientes a las vibraciones de tensión de los estiramientos simétrico y asimétrico del enlace N-O presentes en el nitroderivado **10j** (ver Anexo D).

Para el análisis de estos compuestos mediante espectrometría de masas, se empleó la técnica de ionización por electrospray (ESI-MS). Los espectros se adquirieron en modo positivo, detectando en modo *full-scan* las formas protonadas de los compuestos **10b**, **10d-f**, **10j** y **10l-p**, es decir, los iones quasimoleculares [M+H]⁺. En la Tabla 7 se presentan las masas exactas, las fórmulas moleculares correspondientes y las relaciones isotópicas de estos iones. Además, los tiempos de retención, que indican el tiempo que tarda cada analito en atravesar la columna cromatográfica y llegar a la cámara de ionización, son específicos para cada compuesto y se pueden consultar en esquina superior izquierda de los espectros de masas (ver Anexo E).

El análisis conjunto y detallado de los espectros de RMN unidimensionales (¹H/¹³C RMN) y bidimensionales (COSY, HMBC y HSQC) de **10** confirmó de manera inequívoca sus estructuras químicas. A continuación, se presenta una descripción integral de las señales asociadas a los hidrógenos y carbonos que conforman el esqueleto carbonado de los compuestos **10**.

Tabla 7

Masas exactas calculadas y experimentales para cada una de las combinaciones isotópicas de los analitos analizados.

Compuesto	Fórmula [M+H]⁺	Calculada	Experimental	ppm	Abundancia %
<u>10b</u>	C ₂₂ H ₁₅ Cl ₂ N ₂	377.06068	377.06102	-0.00034	100.0
	C ₂₁ ¹³ CH ₁₅ Cl ₂ N ₂	378.06404	378.06388	0.00016	24.76
	C ₂₂ H ₁₅ Cl ³⁷ ClN ₂	379.05773	379.05870	-0.00097	64.72
	C ₂₁ ¹³ CH ₁₅ Cl ³⁷ ClN ₂	380.06109	380.06056	0.00053	14.59
	C ₂₂ H ₁₅ ³⁷ Cl ₂ N ₂	381.05478	381.05572	-0.00094	10.62
<u>10d</u>	C ₂₂ H ₁₅ Br ₂ N ₂	464.95965	464.95922	0.00043	48.42
	C ₂₁ ¹³ CH ₁₅ Br ₂ N ₂	465.96300	465.96121	0.00179	11.25
	C ₂₂ H ₁₅ Br ⁸¹ BrN ₂	466.95760	466.95663	0.00097	100.0
	C ₂₁ ¹³ CH ₁₅ Br ⁸¹ BrN ₂	467.96096	467.95848	0.00248	24.36
	C ₂₂ H ₁₅ ⁸¹ Br ₂ N ₂	468.95556	468.95496	0.00060	49.07
	C ₂₁ ¹³ CH ₁₅ ⁸¹ Br ₂ N ₂	469.95891	469.95904	-0.00013	11.08
<u>10e</u>	C ₂₄ H ₂₁ N ₂	337.16993	337.16959	0.00034	100.0
	C ₂₃ ¹³ CH ₂₁ N ₂	338.17328	338.17302	0.00026	24.52
<u>10f</u>	C ₂₄ H ₂₁ N ₂ O ₂	369.15975	369.15948	0.00027	100.0
	C ₂₃ ¹³ CH ₂₁ N ₂ O ₂	370.16311	370.16287	0.00024	28.09
<u>10j</u>	C ₂₂ H ₁₅ N ₄ O ₄	399.10878	399.10956	-0.00078	100.0
	C ₂₁ ¹³ CH ₁₅ N ₄ O ₄	400.11214	400.11351	-0.00137	22.27
<u>10l</u>	C ₂₄ H ₂₁ N ₂	337.16993	337.17002	-0.00009	100.0
	C ₂₃ ¹³ CH ₂₁ N ₂	338.17328	338.17312	0.00016	26.41

	$C_{22}H_{13}Cl_4N_2$	444.98274	444.98282	-0.00008	75.85
	$C_{21}^{13}CH_{13}Cl_4N_2$	445.98609	445.98578	0.00031	17.03
	$C_{22}H_{13}Cl_3^{37}ClN_2$	446.97979	446.98053	-0.00074	100.0
10m	$C_{21}^{13}CH_{13}Cl_3^{37}ClN_2$	447.98314	447.98375	-0.00061	22.29
	$C_{22}H_{13}Cl_2^{37}Cl_2N_2$	448.97684	448.97751	-0.00067	47.92
	$C_{21}^{13}CH_{13}Cl_2^{37}Cl_2N_2$	449.98019	449.98039	-0.00002	11.38
	$C_{22}H_{13}Cl^{37}Cl_3N_2$	450.97389	450.97458	-0.00069	10.80
	$C_{22}H_{13}Cl_2F_2N_2$	413.04184	413.04184	0.00000	100.0
	$C_{21}^{13}CH_{13}Cl_2F_2N_2$	414.04519	414.04496	0.00023	23.80
10n	$C_{22}H_{13}Cl^{37}ClF_2N_2$	415.03889	415.03912	-0.00023	64.47
	$C_{21}^{13}CH_{13}Cl^{37}ClF_2N_2$	416.04224	416.04262	-0.00038	14.70
	$C_{22}H_{13}^{37}Cl_2F_2N_2$	417.03594	417.03705	-0.00111	10.97
10o	$C_{18}H_{13}N_2O_2$	289.09715	289.09721	-0.00006	100.0
	$C_{17}^{13}CH_{13}N_2O_2$	290.10051	290.10141	-0.00009	23.15
10p	$C_{18}H_{13}N_2S_2$	321.05147	321.05152	-0.00005	100.0
	$C_{17}^{13}CH_{13}N_2S_2$	322.05482	322.05472	0.00001	19.73

En los espectros de 1H RMN, como primer indicio de la formación de estos compuestos, se observó la desaparición de las señales correspondientes a los hidrógenos del grupo amino primario, características en el espectro de la 2'-aminoacetofenona **1**. Otro signo claro del éxito en la reacción de ciclocondensación fue la aparición de nuevas señales atribuibles a los hidrógenos aromáticos del grupo arilo conectado en la posición C2 del anillo de quinazolina. Para el compuesto **10n**, se identificaron tres conjuntos de multipletes asignados a los hidrógenos H3', H4' y H5', localizados en δ 7.35–7.30, δ 8.33–8.29 y δ 7.30–7.23, respectivamente. En cambio, para los compuestos **10b**, **10d** y **10f** se observaron únicamente dos conjuntos de multipletes en

los intervalos de δ 8.69–8.57 y δ 7.69–7.05, asignados a los dos pares de hidrógenos magnéticamente equivalentes H2'/H6' y H3'/H5', respectivamente. Para el compuesto **10l** se registraron también dos conjuntos de multipletes: uno en δ 7.41–7.35 correspondiente a H2', H3' y H4', y otro en δ 8.05–8.03 asignado a H5'. En el caso del compuesto **10e**, se detectó un multiplete en δ 8.63–8.60 para los hidrógenos H2'/H6', mientras que la señal para H3'/H5' apareció como un doblete en δ 7.36 ppm con una constante de acoplamiento de 8.1 Hz.

En el espectro del compuesto **10j** (con sustituyente nitro en la posición *meta*), se evidenciaron cuatro señales correspondientes a cada uno de los hidrógenos aromáticos: H2' y H5' como tripletes en δ 9.34 y δ 9.17 con constantes *J* aproximadas de 2 Hz y 8 Hz, resultado del acoplamiento con H4' y H6'. Los hidrógenos H4' y H6' mostraron un doblete de dobletes (en torno a δ 8.41 para H4') y un doblete de tripletes (en torno a δ 9.17 para H6'). Finalmente, en el espectro del compuesto 2',6'-diclorosustituido **10m**, los hidrógenos magnéticamente equivalentes H3'/H5' y el hidrógeno H4' aparecieron como doblete de dobletes en aproximadamente δ 7.46 y δ 7.64.

Para las quinazolininas sustituidas con un heterociclo en la posición C2 (compuestos **10o** y **10p**), las señales fueron: para **10o** dos dobletes de dobletes en torno a δ 8.43 (H2') y δ 7.26 (H4'), y un multiplete en el intervalo de δ 7.55–7.54 correspondiente a H5'. En particular, para el compuesto **10p** se observaron tres dobletes de dobletes ubicados aproximadamente en: δ 8.21 (H3'), δ 7.51 (H5') y δ 7.21 (H4').

Este análisis exhaustivo confirma la correcta incorporación del grupo arilo y heteroarilo en la posición C2 del anillo quinazolina, además de proporcionar información precisa sobre la distribución espacial e interacciones entre los protones aromáticos del fragmento incorporado.

Otra evidencia irrefutable que confirma la formación de los productos de interés **10** es la aparición de dos nuevas señales en los espectros de ^1H RMN, localizadas en desplazamientos químicos específicos dentro de los intervalos de δ 8.28–7.62 y δ 8.83–8.24, correspondientes a los hidrógenos vinílicos H_A y H_B del nuevo fragmento estirilo. Estas señales presentan constantes de acoplamiento vicinal (3J) entre 15.1 y 15.8 Hz, valores característicos de alquenos disustituídos en configuración *trans*. La única excepción se observa en el espectro del compuesto **10j**, donde se detecta una señal singular como singulete (δ 8.57) que integra para 2 hidrógenos.

Respecto a las señales de los hidrógenos aromáticos del fragmento estirilo, sus desplazamientos químicos y multiplicidades también estuvieron determinados por el grado de sustitución y la naturaleza de los sustituyentes presentes en los anillos bencénico y heteroaromático. Así, en el espectro de **10n** se identificaron tres conjuntos de multipletes en δ 7.35–7.30, δ 7.30–7.23 y δ 7.14–7.09, asignados a $\text{H}3''$, $\text{H}4''$ y $\text{H}5''$, respectivamente. En el caso del derivado **10l**, $\text{H}3''$ se registró como multiplete en δ 7.28–7.25; $\text{H}4''/\text{H}5''$ como multiplete en δ 7.33–7.28; y $\text{H}6''$ también como multiplete en δ 7.83–7.8. Para los compuestos **10b**, **10d** y **10f**, se observaron dos conjuntos de multipletes correspondientes a las dos parejas de hidrógenos magnéticamente equivalentes $\text{H}2''/\text{H}6''$ y $\text{H}3''/\text{H}5''$, localizados en δ 7.73–7.62 y δ 7.60–7.42, respectivamente; mientras que en el espectro del derivado **10e**, las señales correspondientes a $\text{H}2''/\text{H}6''$ aparecieron como multiplete en δ 7.68–7.66, y las de $\text{H}3''/\text{H}5''$ como un doblete centrado en δ 7.27. Las señales asignadas a los cuatro hidrógenos del derivado **10j** mostraron diferentes patrones: un triplete en δ 8.88 para $\text{H}2''$, un doblete de dobletes en δ 8.27 para $\text{H}4''$, un triplete en δ 7.79 para $\text{H}5''$, y un doblete de dobletes en δ 8.48 para $\text{H}6''$. En el espectro del compuesto **10m**, los hidrógenos magnéticamente equivalentes

H3''/H5'' se registraron como un doblete en δ 7.40 con una constante 3J aproximadamente de 8.1 Hz; mientras que H4'' apareció como un doblete de dobletes centrado en δ 7.20.

Finalmente, en el espectro del derivado **10o** se observaron: dos dobletes centrados aproximadamente en δ 7.79 (H2'') y δ 6.83 (H4''), además de un triplete alrededor de δ 7.51 (H5''), mientras que en el espectro del derivado **10o** se detectó un multiplete entre δ 7.42–7.40 para H3'' y H5'', así como un doblete de dobletes centrado cerca de δ 7.12 para H4'', con constantes de acoplamiento (4.9 Hz y 3.8 Hz) atribuibles a los acoplos 3J con H3'' y H5''.

Estas observaciones constituyen evidencia adicional sobre la incorporación exitosa del fragmento estirilo, permitiendo comprender mejor la distribución espacial e interacciones entre los protones aromáticos y vinílicos presentes en estos productos sintetizados.

Adicionalmente, en la región aromática de los espectros de todas las quinazolinas sintetizadas se observan las señales correspondientes a los cuatro hidrógenos del anillo quinazolínico: H5, H6, H7 y H8. La caracterización inequívoca de estas señales se presenta a continuación. En los espectros de los derivados **10b**, **10m** y **10p**, H5 se resolvió presentó como multipletes en un rango de δ 8.33–8.25. En los espectros de **10e**, **10f**, **10j** y **10l**, H5 se resolvió como un doblete de dobletes con centros entre δ 8.26 y δ 8.86, mostrando constantes de acoplamiento (3J) aproximadamente de 8.3 a 8.4 Hz con H6 y de 1.3 a 1.5 Hz (4J) con H7. Para los derivados **10d** y **10n** y **10o**, la señal correspondiente a H5 apareció como un doblete en δ 8.27 con una constante de acoplamiento de 8.4 Hz, así como un doblete de tripletes en el rango de δ 8.28 a δ 8.22, con constantes de acoplamiento de 8.3 y 1.2 Hz, respectivamente. Los hidrógenos H6, en los espectros de **10b**, **10e**, **10f**, **10j**, **10m**, **10n**, **10o** y **10p**, resonaron como un doblete de dobletes de dobletes en un rango entre δ 7.80 y δ 7.55, con constantes J que oscilan entre 8.2–8.3 Hz (acoplamientos 3J con H5), aproximadamente 6.9 Hz (3J con H7) y entre 1.0–1.4 Hz (4J con

H8). En el espectro del derivado **10d**, la señal de H6 aparece como un multiplete centrado entre aproximadamente d 7.62 y d 7.58, mientras que en el espectro del compuesto **10l** se observa como un doblete de dobletes de tripletes en aproximadamente d 7.65, con constantes J similares: 3J alrededor de 8.2 Hz y 3J cerca de 7.0 Hz, además de un 4J cercano a 1.0 Hz. Con excepción del espectro del compuesto **10l**, las señales correspondientes a H7 también se registran como dobletes de dobletes de dobletes centrados en regiones específicas en el rango de aproximadamente d 8.06 a d 7.83, presentando constantes J aproximadas: $^3J = 8.4$ Hz (con H6), $^3J = 6.9$ Hz (con H8) y 4J entre 1.3–1.4 Hz (con H5). En el caso del espectro del compuesto **10l**, esta señal aparece como un multiplete centrado entre aproximadamente d 7.92 y d 7.88.

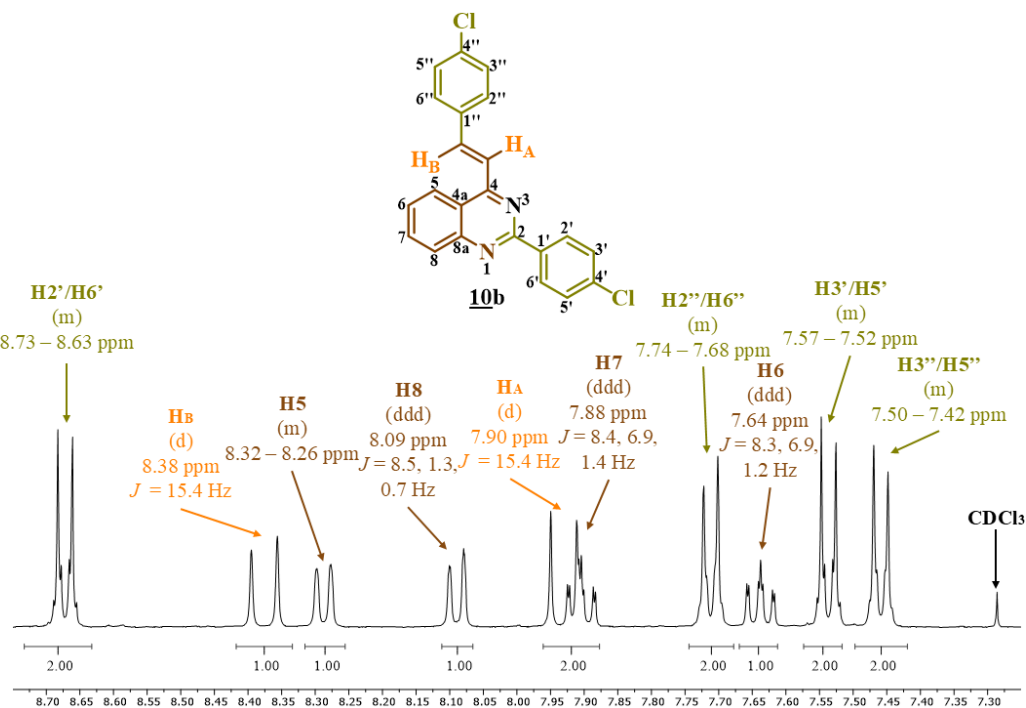
Por último, en los en los espectros de **10b**, **10f** y **10p**, el hidrógeno H8 se identificó como dobletes de dobletes de dobletes centrados en regiones específicas entre d 8.11 y d 7.99. Estos presentaron constantes de acoplamiento (3J) de 8.4 a 8.5 Hz con H7, 4J de 0.7 a 1.4 Hz con H6 y 5J de 0.6 a 0.7 Hz con H5. En los espectros de los compuestos **10e** y **10n** y **10o**, H8 fue asignado a dobletes de tripletes ubicados en regiones concretas entre d 8.13 y d 7.99, con constantes similares: 3J de aproximadamente 8.3 a 8.5 Hz con H7 y 4J de 1.0 a 1.2 Hz con H6. En el espectro del derivado **10d**, esta señal aparece como un doblete centrado en d 8.07, con una constante de acoplamiento $^3J = 8.4$ Hz con H7, mientras que en el espectro de **10j**, se observó como un doblete de dobletes centrado en d 8.13, con constantes $^3J = 8.4$ Hz (con H7) y $^4J = 1.4$ Hz (con H6). Finalmente, en el espectro del derivado **10l**, H8 resonó como un doblete de cuartetos centrado en aproximadamente d 8.11, con constantes de acoplamiento cercanas a 8.5 y 1.0 Hz; en el caso del derivado **10m** se observó como un multiplete entre d 8.16 y d 8.14.

Las características espectroscópicas recién descritas permiten identificar claramente la distribución espacial y las relaciones acoplantes entre los hidrógenos aromáticos en cada uno de los derivados analizados, confirmando su estructura global.

Como ejemplo ilustrativo, en la Figura 33 se presenta una expansión de la región aromática del espectro de ^1H RMN del derivado **10b**, donde se pueden distinguir claramente las señales correspondientes a cada uno de los hidrógenos que conforman su estructura química, junto con sus asignaciones respectiva. Esto valida la interpretación previa acerca de los hidrógenos presentes en las nuevas 2-aril-4-estirilquinazolininas **10a-p**.

Figura 33

Una expansión de la región aromática del espectro de ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) del derivado **10b**.

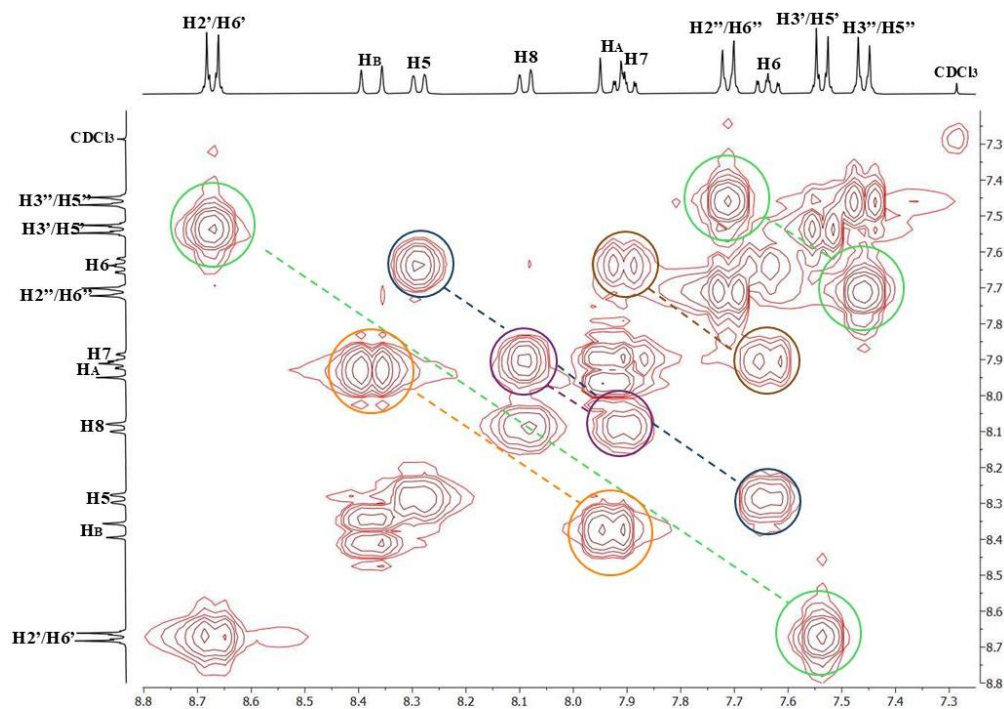


En la Figura 34 se presenta una expansión de la región aromática del espectro de ^1H - ^1H COSY del compuesto **10b**, seleccionado como ejemplo representativo para facilitar la

visualización de los acoplamientos entre los distintos hidrógenos aromáticos presentes en las nuevas moléculas **10a-p**. Con una línea naranja se destaca la correlación vecinal entre los hidrógenos vinílicos H_A y H_B; con líneas verdes se muestran las correlaciones entre los hidrógenos del anillo bencénico en la posición C2 de la quinazolina (H2'/H6') y (H3'/H5'), así como entre los hidrógenos del fragmento estirilo (H2''/H6'') y (H3''/H5''). Finalmente, las correlaciones entre los hidrógenos del núcleo de la quinazolina (H5 y H6, H6 y H7, y H7 y H8), están resaltadas con líneas de color azul, marrón y morado, respectivamente.

Figura 34

Una expansión de la región aromática del espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY del derivado **10b**.



En la región de campo bajo de los espectros de ^{13}C RMN de las quinazolinas **10a-p** (Anexo F), se detectaron dos señales en los rangos de δ 163.4–157.0 y δ 162.5–161.5, las cuales corresponden a los carbonos cuaternarios C2 y C4 de la quinazolina. La aparición de estas

señales confirma que la reacción de ciclocondensación oxidativa se llevó a cabo con éxito. Asimismo, las señales atribuidas a los carbonos metínicos C5 a C8 del anillo quinazolina aparecen en desplazamientos específicos: entre δ 125.9–123.8 (C5), δ 129.1–126.3 (C6), δ 135.1–133.3 (C7) y δ 129.6–128.7 (C8). Por otro lado, los carbonos cuaternarios C4a y C8a se detectan en los intervalos de δ 122.2–121.0 y δ 152.8–151.7, respectivamente.

Otra evidencia inequívoca de la identidad de estos compuestos es la presencia de señales correspondientes a los carbonos aromáticos del fragmento estirilo (C1', C2', C3', C4', C5' y C6'). Estas señales se registran en desplazamientos químicos específicos dentro de amplios intervalos: δ 139.9 y δ 127.4 para C1'; δ 161.6 y δ 122.8 para C2'; δ 148.9 y δ 113.9 para C3'; δ 161.7 y δ 125.2 para C4'; δ 131.7 y δ 113.9 para C5'; y δ 135.0 y δ 128.6 para C6' en los espectros de los derivados **10a-n**. En los espectros de los compuestos **10o/10p**, estas señales aparecen en: δ 145.1/144.6 (C2'), δ 127.8/128.9 (C3'), δ 109.9/128.3 (C4') y δ 143.8/129.6 (C5').

Respecto a las señales de los carbonos vinílicos $H_A C=$ y $=CH_B$ del fragmento estirilo, en la mayoría de los espectros éstas se localizaron en los rangos δ 129.3–119.6 y δ 139.4–130.3, respectivamente. En el espectro del fluoroderivado **10n**, las señales de estos carbonos se desdoblaron debido a la interacción con el átomo de flúor ubicado en C6'' del anillo bencénico, apareciendo como dobletes en δ 127.8 (con una constante $^5J = 14.2$ Hz $H_A C=$) y δ 130.3 (con $^4J = 2.2$ Hz para $=CH_B$). Este comportamiento es coherente con la interacción escalar que ejerce el átomo de flúor, dado que, al poseer un espín impar, puede acoplarse con los átomos de carbono incluso a grandes distancias. En todos los espectros de los compuestos **10**, la señal del carbono $=CH_B$ se encuentra desplazada hacia campos más bajos en comparación con la de $H_A C=$, lo cual

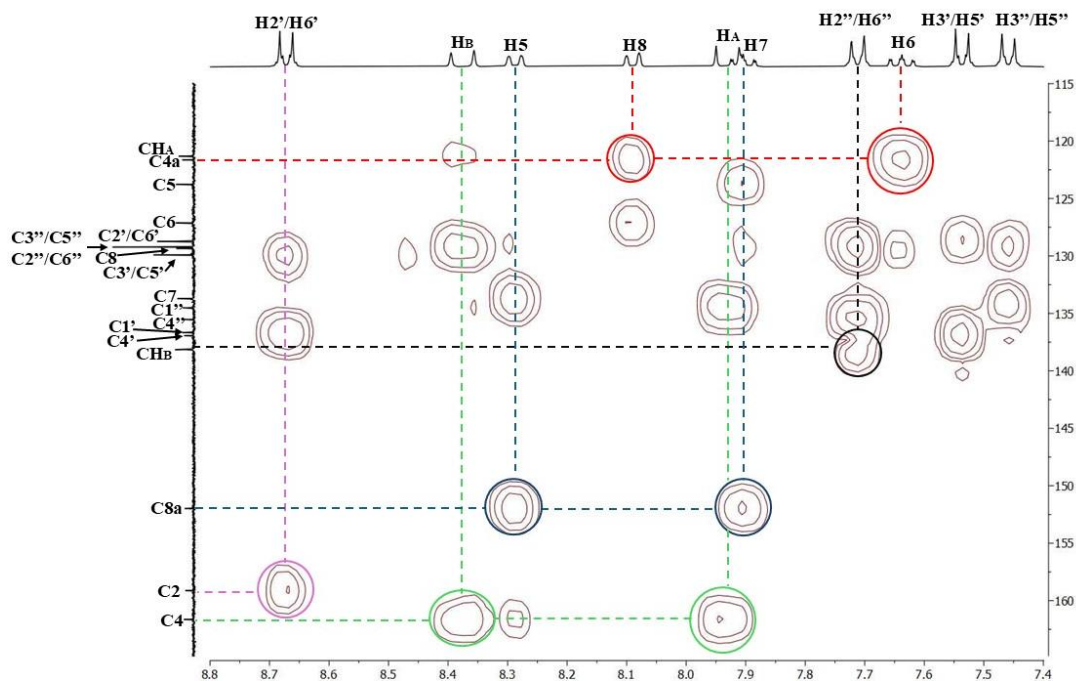
indica que el anillo de la quinazolina, mediante efectos resonantes, disminuye la densidad electrónica en dicho carbono, volviéndolo más electrodeficiente.

Las señales asignadas a los carbonos aromáticos del fragmento estirilo (C1'', C2'', C3'', C4'', C5'' y C6'') se observaron también en desplazamientos químicos específicos dentro de amplios intervalos: d 138.0 y d 123.2 para C1''; d 137.6 y d 123.5 para C2''; d 149.0 y d 114.4 para C3''; d 149.9 y 123.9 para C4''; d 132.2 y d 114.4 para C5''; y d 162.1 y d 126.3 para C6'' en los espectros de **10a-n**. En los espectros de las quinazolinas con sustituyentes heteroaromáticos **10o/10p**, estas señales aparecen en: d 144.3/141.6 (C2''), d 124.1/130.4 (C3''), d 107.5/128.2 (C4'') y d 144.4/127.7 (C5'').

Las asignaciones precisas de todos los hidrógenos y carbonos en estas moléculas se realizaron mediante un análisis exhaustivo de sus espectros bidimensionales de correlación heteronuclear HMBC. En la Figura 35, como ejemplo representativo, se presenta una expansión de la región aromática del espectro de HMBC del derivado **10b**, donde se confirma claramente la conectividad del grupo estirilo con la posición C4 del núcleo de la quinazolina. Esto se evidencia por las correlaciones a tres y dos enlaces entre las señales del carbono cuaternario C4 y las señales de los hidrógenos vinílicos =CH_B y H_AC= (líneas verdes), así como por la correlación a tres enlaces entre las señales de H2'' y H6'' y la señal del carbono =CH_B (líneas negras). La conectividad entre el carbono C2 de la quinazolina y el grupo arilo se demuestra mediante las correlaciones a tres enlaces entre la señal de C2 y las señales de H2' y H6' (líneas moradas). Finalmente, con líneas azules y rojas se destacan las asignaciones inequívocas de H5 y H7, mediante correlaciones a tres enlaces con la señal del carbono cuaternario cabeza de puente C8a; asimismo, H6 y H8 están correctamente asignados gracias a las correlaciones a tres enlaces con la señal del carbono cuaternario cabeza de puente C4a.

Figura 35

Una expansión de la región aromática del espectro de correlación heteronuclear HMBC del derivado **10b**.

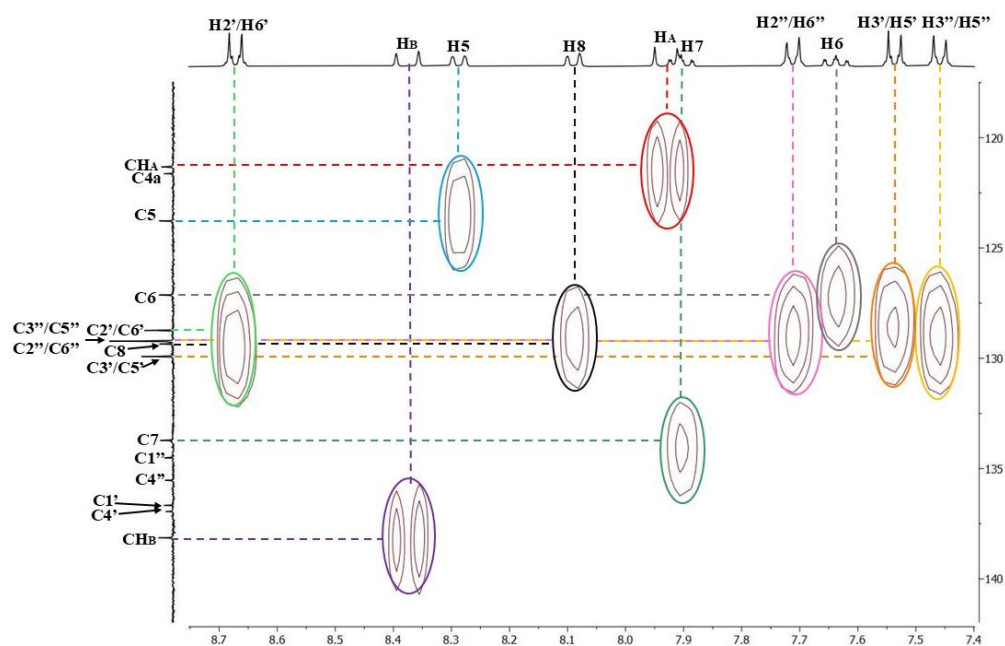


La elucidación estructural de las estilquinazolinas **10** se completó con la asignación inequívoca de cada átomo de hidrógeno a su correspondiente átomo de carbono, mediante un análisis exhaustivo de sus espectros de correlación heteronuclear HSQC. En la Figura 36, como ejemplo representativo, se presenta una expansión de la región aromática del espectro de HSQC del híbrido **10b**, donde se distinguen claramente los picos cruzados que evidencian las conexiones directas entre las señales de los carbonos y las de sus propios hidrógenos. Para facilitar la interpretación, se han resaltado con líneas de diferentes colores las correlaciones entre las señales de los hidrógenos del fragmento estirilo y sus respectivos carbonos: $H_A/H_{AC=}$ y $H_B/=CH_B$ (líneas rojas y moradas), así como $H_{2''}/H_{6''}-C_{2''}/C_{6''}$ y $H_{3''}/H_{5''}-C_{3''}/C_{5''}$ (líneas rosadas y amarillas). Las correlaciones directas entre los hidrógenos y carbonos del sustituyente arilo en C2, $H_{2'}/H_{6'}-C_{2'}/C_{6'}$, así como $H_{3'}/H_{5'}-C_{3'}/C_{5'}$, se resaltan con líneas verdes y

naranjas. Además, se identifican las correlaciones entre los hidrógenos y carbonos quinazolínicos: H5-C5 (línea azul), H6-C6 (línea gris), H7-C7 (línea verde oscuro) y H8-C8 (línea negra).

Figura 36

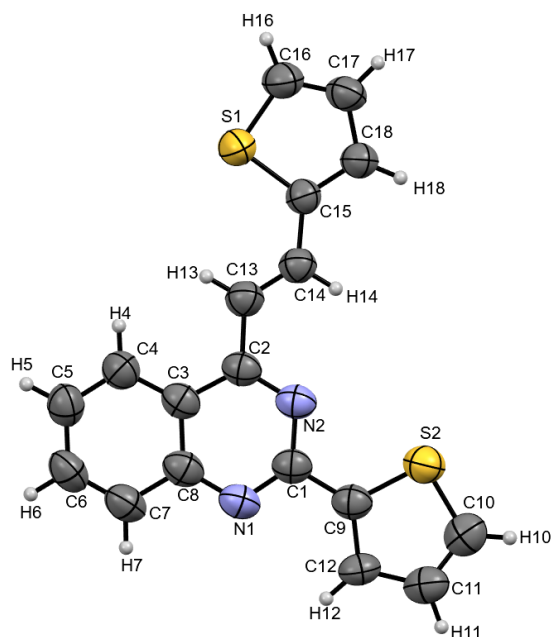
Una expansión de la región aromática del espectro de correlación heteronuclear HSQC del derivado **10b**.



Para finalizar esta discusión, en la Figura 37 se muestra el diagrama ORTEP obtenido mediante difracción de rayos X de monocristal del derivado **10p**. Este análisis confirma de manera concluyente su estructura, así como la formación de las 2-aril-4-estirilquinazolininas **10a-p** en general. Además, valida completamente el proceso de elucidación estructural llevado a cabo a partir de los datos de RMN, espectrometría de masas de alta resolución y espectroscopia de infrarrojo.

Figura 37

Diagrama ORTEP del compuesto **10p**.



7. Actividad antiproliferativa *in vitro* de las estilquinolinil-chalconas **6**

7.1 Generalidades

En un cuerpo sano y normal, las células viven en un entorno complejo e interdependiente que regula su proliferación. La activación de la reproducción celular está controlada por diversas vías de señalización y factores externos, lo que garantiza que la división celular ocurra de manera adecuada, manteniendo un tamaño y una estructura compatibles con las necesidades del organismo. En contraste, las células cancerosas violan este esquema y poseen la capacidad de migrar desde su lugar de origen, invadiendo tejidos cercanos y formando masas en sitios distantes del cuerpo. Los tumores constituidos por estas células malignas se vuelven progresivamente más agresivos con el tiempo y pueden ser letales al alterar tejidos y órganos esenciales para la supervivencia del organismo en su conjunto. (Weinberg, 1996)

La transformación maligna de una célula se produce por la acumulación de mutaciones en genes específicos. Estos genes se encuentran en las moléculas de ADN de los cromosomas del núcleo celular y determinan la secuencia de aminoácidos que conforman una proteína particular. Cuando un gen se activa, la célula responde sintetizando la proteína correspondiente; por lo tanto, las mutaciones en un gen pueden alterar la función celular modificando las cantidades o actividades del producto proteico. Dos clases principales de genes desempeñan roles fundamentales en el desarrollo del cáncer: los protooncogenes, que promueven el crecimiento celular, y los genes supresores de tumores, que lo inhiben. Para que se forme un tumor maligno, generalmente deben ocurrir mutaciones en al menos media docena de estos genes que controlan el crecimiento de la célula inicial. Además, alteraciones en otros tipos de genes pueden facilitar que una célula proliferante se vuelva invasiva o capaz de metastatizar; es decir, extenderse a otras partes del cuerpo. (Kontomanolis et al., 2020; Weinberg, 1996)

En realidad, el término *cáncer* abarca más de 100 formas diferentes de enfermedad. Casi todos los tejidos del organismo pueden desarrollar tumores malignos: carcinomas, sarcomas, leucemias, linfomas, mielomas y melanomas; algunos tejidos incluso pueden presentar varios tipos simultáneamente. Aunque cada tipo tiene características particulares, los procesos básicos que conducen a su formación parecen ser similares. El carcinoma, el tipo más frecuente en humanos, se origina en células epiteliales que recubren la superficie de la piel, órganos internos y glándulas. (Hanahan, 2022) El sarcoma surge en tejidos conectivos como huesos, músculos, grasa, vasos sanguíneos o cartílago; es menos común que el carcinoma y puede aparecer en cualquier parte del cuerpo. (Lupo et al., 2021) Por otro lado, neoplasias hematológicas (leucemia, linfoma y mieloma) afectan a las células sanguíneas y al sistema linfático: la leucemia involucra médula y sangre; (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017) el linfoma afecta los ganglios linfáticos;

(Assessment, 2009) y el mieloma se origina en las células plasmáticas productoras de anticuerpos. (Rajkumar, 2020) Finalmente, el melanoma es un tipo agresivo de cáncer de piel que surge en los melanocitos, las células responsables de producir melanina, el pigmento que da color a la piel. Aunque es menos frecuente que otros cánceres cutáneos, presenta mayor potencial para diseminarse y causar mortalidad. (Lopes et al., 2022)

Según el informe GLOBOCAN 2022 de la IARC, en ese año se registraron aproximadamente 19,976,499 nuevos casos de cáncer a nivel mundial. De estos, 10,311,610 correspondieron a hombres (52%) y 9,664,889 a mujeres (48%). Aunque sólo el 9.1% de la población global tiene 65 años o más, esta enfermedad concentra su carga principalmente en los grupos etarios mayores, lo que resalta su vulnerabilidad en estas edades. Los tipos de cáncer más frecuentes varían según el sexo son: en hombres, los tres más comunes fueron el cáncer de pulmón, próstata y cáncer colorrectal; en las mujeres predominaron el cáncer de mama, pulmón y colorrectal. Además, se reportaron aproximadamente 9,743,832 muertes por cáncer en todo el mundo, con una mayor proporción en hombres (5,430,284 muertes, equivalente al 55.7%) frente a las mujeres (4,313,548 muertes, 44.3%). Los cánceres que causaron el mayor número de fallecimientos en los hombres fueron los de pulmón, hígado y colorrectal; en las mujeres, predominaron el cáncer de mama, pulmón y colorrectal, siendo el cáncer de pulmón el más mortal en ambos sexos. (Cancer (IARC), s/f)

Con el objetivo de combatir el cáncer, diversas instituciones tanto gubernamentales como privadas han unido esfuerzos para diseñar y desarrollar candidatos a fármacos anticancerígenos. Una de estas entidades es el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América (NCI), que desde su fundación en 1955 ha promovido la creación de nuevos agentes terapéuticos contra esta enfermedad. En particular, ha implementado el programa de cribado conocido como

NCI-60 Human Tumor Cell Lines Screen, que consiste en evaluar potenciales compuestos sobre un panel de 60 líneas celulares tumorales humanas. Este programa ofrece a investigadores de todo el mundo la oportunidad de proponer moléculas de origen sintético, hemisintético o natural para su evaluación. Las sustancias propuestas son sometidas a pruebas en nueve sub-paneles que comprenden diferentes tipos de cáncer, incluyendo leucemia, melanoma, pulmón, colon, ovario, próstata, mama, sistema nervioso central (SNC) y riñón. En total, se evalúan 60 líneas celulares tumorales humanas distintas. (*NCI-60 Screening Methodology | NCI-60 Human Tumor Cell Lines Screen | Discovery & Development Services | Developmental Therapeutics Program (DTP)*, s/f) Las etapas del proceso para determinar la actividad anticancerígena en este programa se resumen en el diagrama de flujo ilustrado en la Figura 38.

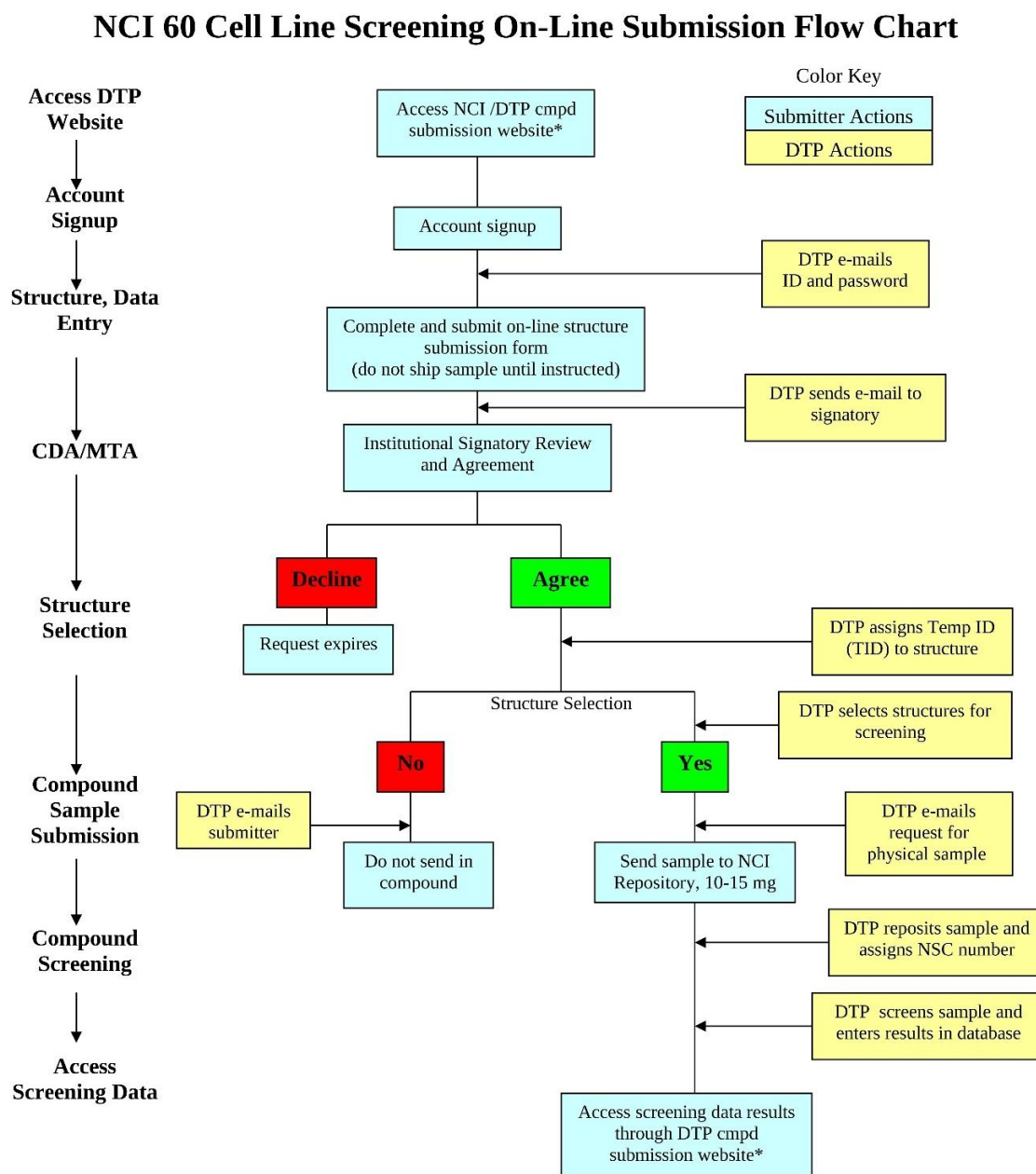
De acuerdo con este diagrama, para que un compuesto pueda ser analizado en el marco del programa del NCI, primero se debe proponer su estructura molecular a través del portal web de la institución. Una vez seleccionado, se notifica al investigador (proveedor) que el compuesto puede ser enviado físicamente a las instalaciones del instituto en los Estados Unidos para su evaluación. Siguiendo estos lineamientos, las estructuras de las nueve moléculas de los híbridos moleculares (*E*)-1-*aril*-3-(4-((*E*)-*estiril*)quinolin-2-il)prop-2-en-1-onas **6a-i** fueron consideradas para el proceso de preselección y posteriormente aceptadas por la institución.

Con los compuestos en su poder, el instituto realizó una evaluación *in vitro* de la actividad anticancerígena en dos fases. La primera consistió en un ensayo con una única dosis de 10 μM sobre el panel completo de 60 líneas celulares. Según los criterios establecidos por el NCI, aquellas moléculas que hayan mostrado un porcentaje de inhibición promedio del crecimiento superior al 68% en todos los subpaneles avanzarán a una segunda fase; en esta etapa,

las moléculas se evaluarán en el mismo panel de 60 líneas celulares, pero a cinco concentraciones diferentes: 0.01, 0.1, 1.0, 10.0, 100.0 μ M.

Figura 38

Protocolo de análisis del programa de los ensayos de actividad anticancerígena del NCI.



*DTP Website: <http://dtp.nci.nih.gov/>

Compound Submissions: <http://dtp.nci.nih.gov/compsub/index.html>

7.2 Protocolo y parámetros empleados para la evaluación de la actividad anticancerígena

Los compuestos seleccionados se solubilizaron en una mezcla de DMSO y glicerol en proporciones 9:1, a concentraciones de 4.0 mM para el primer ensayo, que emplea una única dosis de 10 μM , y de 40 mM para el segundo ensayo, que evalúa cinco dosis diferentes. En ambos casos, al momento de realizar los ensayos, la solución madre se diluyó en una proporción de 1:400 para alcanzar las concentraciones máximas previstas (10 o 100 μM). A partir de estas soluciones, se realizaron re-diluciones para obtener las concentraciones necesarias en el ensayo a cinco dosis (0.01, 0.1, 1.0 μM).

Las 60 líneas celulares tumorales humanas del panel se cultivan en medio RPMI 1640 suplementado con un 5% de suero fetal bovino y 2 mM de L-glutamina. Las células se inoculan en los pozos y se incuban durante 24 horas a 37 °C en condiciones de 5% de CO_2 , 95% de aire y humedad relativa del 100%. Antes de añadir los compuestos a evaluar, dos pozos por línea celular son fijados con ácido tricloroacético (TCA) para determinar la población celular en el tiempo cero (T_z). Posteriormente, se añaden alícuotas de 100 μL del doble de la concentración deseada de las soluciones de los nuevos compuestos a cada uno de los pozos que ya contienen otros 100 μL del medio de cultivo. La solución del compuesto incluye el antibiótico gentamicina a una dosis final de 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Inmediatamente después de la adición del fármaco, las células se incuban durante 48 horas a 37 °C en condiciones de 5% de CO_2 , 95% de aire y humedad relativa del 100%. Tras este período, se fijan nuevamente con TCA, y se añade una solución de sulforodamina B en 1% de ácido acético. Las muestras se incuban otros 10 minutos a temperatura ambiente. Después del proceso de tinción, se mide la absorbancia en un lector de placas a una longitud de onda de 515 nm. Con estos valores de absorbancia, se calcula el porcentaje de crecimiento celular (PC)

considerando las mediciones en el tiempo cero (T_z), el control de crecimiento (C) y el crecimiento en presencia de los nuevos compuestos evaluados (T_i), utilizando las siguientes fórmulas matemáticas:

$$PC = \frac{T_i - T_z}{C - T_z} \times 100 \quad (\text{si } T_i \geq T_z) \text{ Ecuación 1}$$

$$PC = \frac{T_i - T_z}{T_z} \times 100 \quad (\text{si } T_i < T_z) \text{ Ecuación 2}$$

En algunos casos, se puede observar que el porcentaje de crecimiento celular es inferior a cero, lo que indica que dichos compuestos ejercieron un efecto letal sobre la población celular. Además, para los compuestos evaluados que lograron avanzar a la segunda fase de los ensayos (con cinco dosis), se calculan tres parámetros a partir de las curvas de dosis-respuesta. El primero de estos parámetros es la inhibición del 50% del crecimiento (en inglés, growth inhibition 50, GI₅₀), que corresponde a la concentración del fármaco en la cual se produce una reducción del 50% en el crecimiento de una línea celular específica en comparación con el control. La determinación del GI₅₀ se realiza mediante la resolución de la Ecuación 3.

$$GI_{50} = \frac{T_i - T_z}{C - T_z} \times 100 = 50 \text{ Ecuación 3}$$

El segundo parámetro es la inhibición total del crecimiento (total growth inhibition, TGI), que corresponde a la concentración del compuesto en la cual se detiene por completo el crecimiento de una línea celular específica. En este punto, se cumple que $T_i = T_z$. Finalmente, el tercer parámetro experimental es la concentración letal 50 (lethal concentration 50, LC₅₀), que indica la concentración del fármaco que provoca una reducción del 50% en la población celular en comparación con la cantidad inicial T_z . La determinación de esta concentración se realiza mediante el cumplimiento de la Ecuación 4.

$$LC_{50} = \frac{T_i - T_z}{T_z} \times 100 = -50 \text{ Ecuación 4}$$

Estos tres parámetros (concentraciones) se determinan únicamente cuando sus valores se encuentren dentro del rango de concentraciones evaluadas. En caso contrario, el parámetro se expresa como mayor o menor que el valor máximo o mínimo de las concentraciones analizadas (>100 μM o <0.01 μM).

7.3 Resultados del ensayo a una dosis (10 μM) de los compuestos seleccionados

Los datos obtenidos del ensayo a una única dosis (del inglés, one-dose data) se presentan en un gráfico de la media (mean-graph), que muestra el porcentaje de crecimiento de cada línea celular cancerígena tratada con 10 μM del compuesto en estudio. El valor reportado en este gráfico es relativo al control sin fármaco y al tiempo cero del cultivo celular. Esto permite calcular el porcentaje de crecimiento (PC) (valores entre 0 y 100) o la letalidad (valores inferiores a cero). El porcentaje de inhibición del crecimiento (GI) se obtiene restando de 100 el porcentaje de crecimiento observado. Por ejemplo: un valor de PC igual 100 indica que no hay inhibición alguna del crecimiento celular; un valor de 50 significa una inhibición del 50%; un valor de 0 indica que no hubo crecimiento neto durante el experimento; y un valor de -100 implica que todas las células han muerto.

Los resultados de la actividad antiproliferativa de los híbridos **6a-i** a una dosis se presentan en la Tabla 8. De los nueve compuestos evaluados, ocho fueron clasificados como activos y seleccionados para la segunda fase de ensayos in vitro. Estos compuestos no solo demostraron una inhibición completa del crecimiento celular (efecto citostático), sino que también ejercieron un efecto letal neto (efecto citotóxico), eliminando un porcentaje significativo de la población inicial en todas las líneas celulares analizadas (valores negativos). Estos resultados corresponden a los derivados **6a-d** y **6f-i**. El compuesto restante, **6e**, fue considerado

inactivo, ya que en la mayoría de los casos se observó un crecimiento celular comparable o superior a la población inicial, y en algunas líneas celulares se registró una inhibición poco significativa, sin alcanzar el umbral necesario para avanzar a la siguiente fase de estudio.

Todas las estilrilquinolinil-chalconas **6** con un grupo *m*-OMe en el fragmento chalcona mostraron un porcentaje de letalidad elevado, excepto el derivado 2-cloro-6-fluoroestiril-sustituido **6i**, que presentó porcentajes de inhibición ligeramente inferiores al 68% en 14 líneas celulares. Este patrón de sustitución tiene una influencia considerable en la actividad antiproliferativa, como lo evidencia su análogo inactivo **6e**, que posee un grupo *p*-Me en el fragmento chalcona (ver Figura 39).

Figura 39

*Estructuras moleculares de las estilrilquinolinil-chalconas **6a-i** y sus valores de GI(%) promedio.*

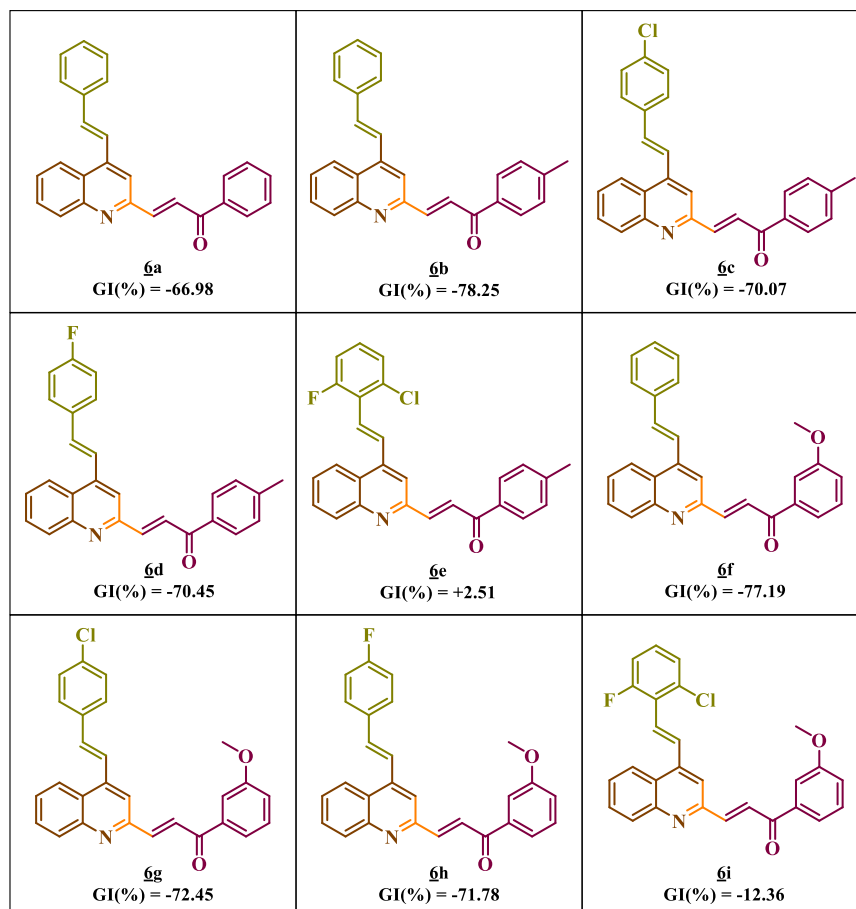


Tabla 8

Porcentaje de inhibición del crecimiento (GI%) de los compuestos **6a-i** evaluados *in vitro* a 10 μ M sobre un panel de 60 líneas celulares tumorales humano.

Panel de líneas celulares cancerígenas	% Inhibición del crecimiento (GI%) de los compuestos evaluados								
	6a	6b	6c	6d	6e	6f	6g	6h	6i
Leucemia									
CCRF-CEM	93.58	-3.16	90.82	-20.48	+	-29.69	89.27	95.85	45.44
HL-60 (TB)	-22.98	-33.51	-11.26	-18.28	+	-43.17	-10.65	-21.89	30.42
K-562	97.05	-39.18	97.20	95.56	+	-36.05	96.48	96.68	86.74
MOLT-4	95.63	-2.03	93.69	90.83	+	-15.47	96.89	92.78	59.08
RPMI-8226	-16.93	-32.21	-15.34	-31.36	+	-21.87	-15.41	-20.15	84.85
SR	-7.82	-37.97	-14.46	77.38	1.16	-	98.37	-9.66	93.81
Cáncer de pulmón de células no pequeñas									
A-549/ATCC	-25.35	-91.89	-51.41	-65.58	0.13	-76.54	-58.58	-33.16	97.09
EKVX	-87.94	-95.11	-88.38	-88.73	+	-97.92	-88.30	-91.38	65.41
HOP-62	-74.97	-82.23	-80.46	-75.64	8.03	-85.93	-83.20	-78.63	-52.05

HOP-92	-61.42	-86.05	-65.04	-79.03	+	-59.16	-68.25	-58.83	-53.00
NCI-H226	-50.42	-91.94	-88.35	-51.07	+	-88.09	-64.03	-42.74	54.00
NCI-H23	-76.08	-95.07	-68.01	-79.16	+	-84.26	-74.57	-79.72	-38.92
NCI-H322M	-88.09	-96.54	-93.71	-91.76	+	-84.18	-98.15	-93.19	23.35
NCI-H460	-43.32	-82.70	-20.71	-64.23	0.72	-84.14	-58.80	-78.08	-53.81
NCI-H522	-75.09	-84.52	-62.14	-73.75	2.82	-87.87	-76.90	-74.51	-91.44
Cáncer de colon									
COLO 205	-59.10	-78.90	-70.72	-73.97	+	-85.03	-66.81	-66.24	95.46
HCC-2998	-100.0	-98.26	-98.50	-91.49	+	-98.16	-99.94	-100.0	93.18
HCT-116	-69.19	-48.28	-67.91	-53.48	6.18	-100.0	-82.69	-80.14	-40.79
HCT-15	-77.83	-80.92	-78.28	-74.30	+	-62.66	-83.55	-81.83	-0.81
HT29	-52.69	-70.21	-52.43	-32.15	+	-28.54	-63.77	-54.12	-72.50
KM12	-98.63	-59.44	-84.44	-68.89	+	-63.82	-90.48	-96.41	-49.63
SW-620	-42.97	-79.89	-2.13	-57.61	0.53	-76.96	-52.67	-61.29	-59.91
Cáncer SNC									
SF-268	-73.57	-48.97	-58.29	-72.54	2.00	-69.64	-44.76	-91.75	51.43
SF-295	-88.70	-98.25	-96.80	-97.28	+	-98.17	-98.25	-96.42	62.28
SF-539	-100.0	-98.84	-97.19	-98.29	+	-99.73	-100.0	-99.83	-82.17

SNB-19	-99.44	-96.74	-98.71	-97.05	4.23	-98.24	-100.0	-100.0	-26.29
SNB-75	-93.83	-	-89.73	-99.25	9.89	-74.84	-81.17	-98.04	48.42
U521	-72.17	-100.0	-68.95	-83.58	+	-99.81	-73.25	-83.07	-100.0
Melanoma									
LOX IMVI	-98.00	-95.02	-94.53	-89.58	+	-99.63	-98.12	-98.74	-100.0
MALME-3M	-92.67	-91.00	-96.67	-90.63	+	-95.20	-96.52	-95.54	-66.91
M14	-76.65	-64.27	-75.90	-50.49	+	-81.76	-78.18	-83.73	-9.90
MDA-MB-435	-86.73	-94.35	-91.26	-97.54	+	-79.77	-92.86	-92.22	-51.02
SK-MEL-2	-69.27	-	-72.81	-90.77	+	-92.07	-73.84	-74.95	-54.47
SK-MEL-28	-82.68	-83.21	-85.41	-79.83	+	-88.12	-90.40	-91.02	89.52
SK-MEL-5	-100.0	-100.0	-100.0	-96.11	+	-100.0	-100.0	-100.0	63.48
UACC-257	-71.40	-83.75	-70.60	-76.52	+	-88.52	-77.65	-77.61	72.07
UACC-62	-89.48	-91.92	-85.22	-86.66	14.95	-91.63	-89.11	-91.39	-70.38
Cáncer de ovario									
IGROV1	-84.89	-93.79	-87.85	-89.77	+	-88.12	-91.37	-89.29	-31.86
OVCAR-3	-96.17	-87.03	-92.06	-83.91	+	-93.56	-94.11	-99.78	-66.64
OVCAR-4	-64.16	-81.42	-80.15	-90.97	9.46	-41.46	-57.98	-60.49	96.52
OVCAR-5	-89.37	-88.44	-86.47	-83.48	+	-86.62	-92.49	-89.06	90.73

OVCAR-8	-57.22	-69.23	-59.10	-68.68	8.03	-79.89	-49.28	-55.58	-55.27
NCI/ADR-RES	-38.68	-59.40	-59.21	-50.42	-	-47.20	-55.93	-39.25	-
SK-OV-3	-75.16	-93.89	-89.47	-88.53	8.23	-77.97	-87.59	-79.92	53.99
Cáncer renal									
786-0	-91.22	-92.46	-88.52	-91.77	+	-99.21	-96.54	-93.32	-82.83
A498	41.60	-96.76	-89.70	-94.97	+	-58.96	-76.74	-22.24	+
ACHN	-100.0	-99.56	-100.0	-99.79	3.31	-99.58	-100.0	-100.0	-19.06
CAKI-1	-97.12	-99.78	-98.87	-96.74	13.76	-97.77	-98.93	-97.62	35.71
RXF 393	-98.21	-97.57	-93.08	-74.52	+	-98.88	-94.88	-98.28	-22.70
SN12C	-85.85	-84.39	-87.95	-76.69	9.19	-78.34	-83.42	-78.58	-66.43
TK-10	-89.87	-99.13	-95.12	-88.89	+	-95.30	-94.70	-91.68	82.74
UO-31	-100.0	-	-100.0	-98.14	+	-	-100.0	-100.0	-40.95
Cáncer de próstata									
PC-3	-3.25	-62.90	-33.76	-30.55	+	-33.33	-27.94	99.02	66.94
DU-145	-87.56	-97.99	-95.23	-79.12	+	-93.54	-98.22	-97.58	75.44
Cáncer de mama									
MCF7	-84.21	-89.85	-82.91	-87.75	15.87	-88.53	-95.53	-88.77	98.67
MDA-MB-231/ATCC	-82.66	-	-85.37	-79.87	19.52	-	-91.98	-88.98	-78.00

HS 578T	96.74	-33.33	-12.16	-15.96	+	-13.71	-11.26	-10.25	86.51
BT-549	-93.06	-84.42	-88.60	-79.91	+	-95.62	-94.26	-90.09	-77.46
T-47D	-61.52	-64.17	-48.50	-49.21	33.59	-71.35	-55.21	-63.94	-19.23
MDA-MB-468	-87.95	-90.10	-72.95	-	+	-94.19	-86.56	-91.58	-33.36
GI_m (%)	-66.98	-78.25	-70.07	-70.45	+2.51	-77.19	-72.45	-71.78	-12.36

^a Códigos NCS: **6a** (D-840757), **6b** (D-838913), **6c** (D-840756), **6d** (D-841135), **6e** (D-839202), **6f** (D-838453), **6g** (D-840755), **6h** (D-840758), **6i** (D-839201).

^b +: GI > 100. ^c -: indica que el compuesto no se evaluó sobre esa línea celular. ^d Los valores en rojo indican GI inferior a 68.

7.4 Resultados de los ensayos a cinco dosis (100, 10, 1, 0.1 y 0.01 μM) de los ocho compuestos seleccionados.

En la segunda fase del estudio biológico, correspondiente al ensayo multidosis, se evaluó el efecto de los compuestos híbridos **6a-d** y **6f-i** sobre la inhibición del crecimiento en cada línea celular tumoral del panel completo, utilizando cinco concentraciones diferentes (100, 10.0, 1.0 y 0.01 μM). A partir de los porcentajes de crecimiento obtenidos y mediante el uso del software COMPARE, se construyeron las curvas de dosis-respuesta (logaritmo de la concentración versus GI%) y, a partir de estas interpolaciones, se determinaron los valores de tres parámetros clave: GI₅₀ (concentración que produce un 50% de inhibición), TGI (concentración que detiene el crecimiento, parámetro de citostacidad) y LC₅₀ (concentración que causa mortalidad del 50%, parámetro de citotoxicidad) para cada una de las 60 líneas celulares. Asimismo, se calcularon los valores promedio (MG–MID) para estos parámetros en todas las líneas celulares y en los subpaneles correspondientes. En el cálculo de los promedios, para las líneas insensibles se utilizó la mayor concentración evaluada (100 μM). Las Tablas 9 y 10 presentan los valores específicos de GI₅₀, TGI y LC₅₀ para cada línea celular evaluada. Por su parte, las Tablas 11 a 13 muestran los valores promedio de estos parámetros en los nueve sub-paneles, así como los valores MG–MID para el panel completo.

Los resultados del ensayo multidosis demostraron que los ocho compuestos evaluados exhibieron una actividad antitumoral de moderada a alta contra las líneas celulares de los nueve subpaneles (Tablas 9 y 10). Esta actividad se reflejó en los valores del parámetro GI₅₀, que oscilaron entre 0.15 y 4.91 μM . La eficacia citostática de estos compuestos en todas las líneas celulares del panel completo fue corroborada por los valores promedio (MG-MID) de GI₅₀ (Tabla 11), que fueron: 1.82, 1.51, 0.93, 1.00, 1.86, 1.34, 1.20 y 1.35 μM , respectivamente;

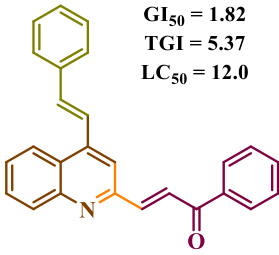
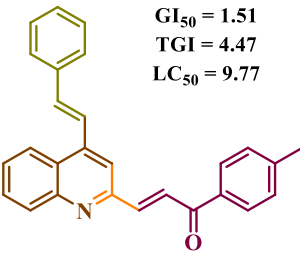
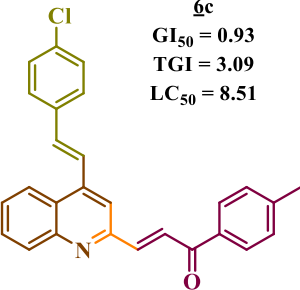
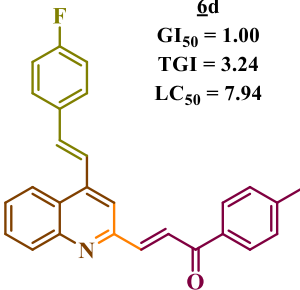
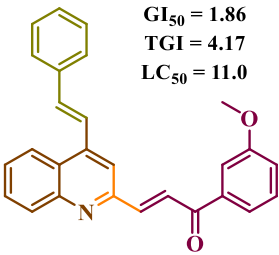
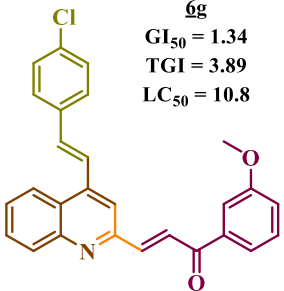
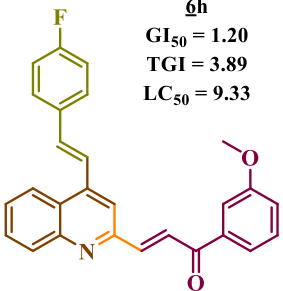
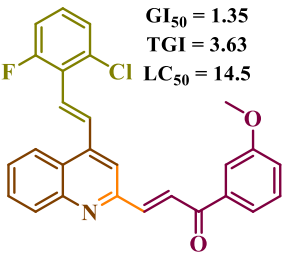
destacando que el derivado **6c** mostró el valor más bajo, indicando mayor potencia inhibidora. De manera similar, los valores promedio (MG-MID) para el parámetro TGI fueron: 5.37, 4.47, 3.09, 3.24, 4.17, 3.89, 3.89 y 3.63 μM en ese orden; nuevamente, el compuesto **6c** presentó el valor más relevante de TGI, siendo la molécula con el mayor potencial citostático (Tabla 12).

Por otra parte, el efecto citotóxico de estos compuestos fue, en general, muy marcado. Los valores presentados en las Tablas 9, 10 y 13 indican que el híbrido **6d** es el más tóxico, con un LC_{50} de 7.94 μM . Le siguen en orden de toxicidad el compuesto **6c** ($\text{LC}_{50} = 8.51 \mu\text{M}$), considerado también como el más activo según sus valores de GI_{50} y TGI; posteriormente, se encuentran el compuesto **6h** ($\text{LC}_{50} = 9.33 \mu\text{M}$), el compuesto **6b** ($\text{LC}_{50} = 9.77 \mu\text{M}$), el compuesto **6g** ($\text{LC}_{50} = 10.72 \mu\text{M}$), el compuesto **6f** ($\text{LC}_{50} = 10.96 \mu\text{M}$), el compuesto **6a** ($\text{LC}_{50} = 12.02 \mu\text{M}$) y el compuesto **6i** ($\text{LC}_{50} = 14.45 \mu\text{M}$). No obstante, es importante destacar que todos los compuestos resultaron no tóxicos frente a las líneas celulares del subpanel de Leucemia (Tablas 9, 10 y 13). Sin embargo, según los estándares de evaluación del NCI, para considerar un compuesto como potencialmente activo, su valor promedio (MG-MID) de GI_{50} debe ubicarse en rangos nanomolares (nM), y su TGI debe ser inferior a 10 μM . Además, la toxicidad para el (MG-MID) de LC_{50} debe superar los 90 μM . En base a estos criterios, ninguno de los compuestos cumple con los requisitos necesarios para avanzar a la tercera fase de análisis con ensayos *in vivo* (Figura 40).

No obstante, es importante destacar que los híbridos **6c**, **6d** y **6i** mostraron valores de GI_{50} inferiores a 1 μM en un número considerable de líneas celulares evaluadas: 17 para los compuestos **6c** y **6d**, y 12 para el derivado **6i**. A continuación, se detallan las líneas celulares afectadas:

Figura 40

Estirilquinolinil-chalconas evaluadas a cinco concentraciones y sus valores medios (MG-MID) calculados para los parámetros GI_{50} , TGI y LC_{50} (μM).

<p>6a $GI_{50} = 1.82$ TGI = 5.37 $LC_{50} = 12.0$</p> 	<p>6b $GI_{50} = 1.51$ TGI = 4.47 $LC_{50} = 9.77$</p> 	<p>6c $GI_{50} = 0.93$ TGI = 3.09 $LC_{50} = 8.51$</p> 	<p>6d $GI_{50} = 1.00$ TGI = 3.24 $LC_{50} = 7.94$</p> 
<p>6f $GI_{50} = 1.86$ TGI = 4.17 $LC_{50} = 11.0$</p> 	<p>6g $GI_{50} = 1.34$ TGI = 3.89 $LC_{50} = 10.8$</p> 	<p>6h $GI_{50} = 1.20$ TGI = 3.89 $LC_{50} = 9.33$</p> 	<p>6i $GI_{50} = 1.35$ TGI = 3.63 $LC_{50} = 14.5$</p> 

- Para el compuesto **6c** las líneas susceptibles incluyeron todo el sub-panel de leucemia (seis líneas), además de las líneas de cáncer de pulmón de células no pequeñas NCI-H226; de cáncer de colon HCT-116, HCT-15, HT29 y SW-620; de melanoma LOX IMVI, MALME-3M, M14 y MD-MB-435; y de cáncer renal ACHN y UO-31.
- En el caso del derivado **6d**, las líneas afectadas fueron las del sub-panel completo de leucemia, junto con las líneas de cáncer de colon HCT-116, HCT-15, HT29 y SW-620; melanoma LOX IMVI, MDA-MB-435 y SK-MEL-5; además de OVCAR-3 (cáncer de ovario), ACHN y UO-31 (cáncer renal), y MCF7 (cáncer de mama).

- Respecto al híbrido **6i**, nuevamente el sub-panel completo de leucemia resultó susceptible, junto con las líneas de cáncer de colon HCT-116, HT29 y SW-620; melanoma LOX IMVI; cáncer renal RXF 393; y cáncer de mama MCF7.

El análisis de los valores promedio de GI_{50} para los diferentes sub-panels (Tabla 11) revela que el poder inhibitor de estos tres compuestos es altamente significativo. Los valores promedios de GI_{50} son inferiores a $1 \mu\text{M}$ en el sub-panel de leucemia, mientras que en los demás sub-panels se sitúan en un rango de 1.00 a $2.00 \mu\text{M}$. Además, el híbrido **6c** mostró valores de TGI inferiores a $1 \mu\text{M}$ en cuatro líneas celulares (HT29 y SW-620 de cáncer de colon y LOX IMVI y MALME-3M de melanoma), mientras que los compuestos **6d** y **6i** presentaron valores de $TGI < 1 \mu\text{M}$ en una sola línea celular: SX-620 (cáncer de colon) para **6d** y LOX IMVI (melanoma) para **6i**. Los valores promedio de TGI en los otros sub-panels oscilaron entre 1.88 y $4.83 \mu\text{M}$.

A partir de estos datos, se puede concluir que los tres híbridos moleculares ejercen un efecto citostático notable sobre la mayor parte del panel de líneas celulares, lo cual indica un amplio espectro de actividad antitumoral. Sin embargo, ninguna línea celular mostró una sensibilidad significativamente mayor hacia estos compuestos, sugiriendo que poseen poca selectividad específica. En cuanto a la toxicidad, los valores de LC_{50} confirman que estos híbridos moleculares también poseen un efecto citotóxico muy marcado; en particular, los compuestos **6c** y **6d** son los más tóxicos. Aunque el valor medio de LC_{50} de **6i** es el menor de toda la serie, éste es el único que presenta un LC_{50} inferior a $1 \mu\text{M}$ frente a una línea celular específica (LOX IMVI de melanoma).

La comparación detallada de los valores de los tres parámetros evaluados (GI_{50} , TGI y LC_{50}) para los ocho compuestos **6a-d** y **6f-i** permitió identificar que la presencia de halógenos en

el anillo de benceno del fragmento estililo tiene un impacto significativo en la actividad citostática. En particular, los compuestos sin sustitución de dicho anillo (**6a**, **6b** y **6f**) mostraron ser los menos activos de toda la serie, aunque también presentaron menor toxicidad. Además, se puede inferir que los compuestos que contienen un grupo *p*-metilo en el anillo bencénico del fragmento chalcona exhiben una actividad citostática ligeramente superior en comparación con aquellos que poseen un grupo *m*-metoxi. Sin embargo, éstos últimos también tienden a ser más tóxicos (ver Figura 40).

Por otra parte, con el fin de determinar si alguna de las estililquinolinil-chalconas evaluadas **6** mostraba selectividad hacia algún sub-panel celular en particular, se calculó el parámetro de selectividad. Según la metodología del NCI,¹⁹⁴ este parámetro se obtiene dividiendo el valor medio (MG-MID) del GI₅₀ para el panel completo entre los valores medios correspondientes a cada uno de los sub-panels. Los valores de esta relación inferiores a 3 indican que el compuesto no es selectivo hacia ese sub-panel específico; valores entre 3 y 6 sugieren una selectividad moderada, mientras que aquellos superiores a 6 reflejan una alta selectividad hacia dicho sub-panel. En este estudio, los resultados muestran que ninguno de los híbridos moleculares analizados presenta una selectividad significativa hacia alguno de los nueve sub-panels, ya que valores obtenidos oscilan entre 0.56 y 2.60 (Tabla 11).

De manera similar, la selectividad de los compuestos evaluados hacia alguna línea celular específica se calculó dividiendo el valor medio (MG-MID) del GI₅₀ para el panel completo entre el valor de GI₅₀ obtenido para dicha línea. Los resultados indicaron una selectividad moderada en las siguientes líneas celulares:

- CCRF-CEM: derivados **6b** (3.51), **6d** (4.00) y **6i** (3.65).
- SR: **6b** (3.60) y **6g** (5.83).

- NCI-H23: derivado **6h** (4.80).
- HCT-116: derivado **6d** (3.13).
- HT29: derivados **6a** (4.23), **6c** (3.88), **6d** (3.45), **6g** (3.27) y **6h** (4.29).
- SW-620: derivados **6c** (4.65), **6d** (4.35), **6g** (4.19), **6h** (4.29) y **6i** (3.29).
- U521: derivado **6c** (3.00).
- LOX IMVI: derivado **6c** (4.23), **6d** (3.23), **6g** (4.79) y **6i** (7.11).
- MALME-3M: derivado **6c** (4.04).
- MDA-MB-435 y NCI/ADR-RES: derivado **6h** (6.00).
- UO-31: derivado **6d** (3.85).
- MC7: derivado **6b** (3.02).
- BT-549: derivado **6g** (3.12).

De estos resultados, destaca especialmente el derivado **6d**, que mostró una selectividad moderada en siete líneas celulares diferentes; en contraste, el híbrido **6f** fue el único que no evidenció una selectividad significativa hacia ninguna línea evaluada. Además, cabe señalar que el compuesto **6i** fue el único que presentó una alta selectividad frente a la línea LOX IMVI, con una relación de 7.11.

Considerando lo expuesto anteriormente, se concluye que los ocho compuestos evaluados presentan una actividad citostática promisoriosa, como lo evidencian los valores obtenidos para sus parámetros de citostaticidad (GI_{50} y TGI), además de su alta toxicidad (LC_{50}). Estos compuestos no muestran una selectividad marcada hacia la mayoría de las líneas celulares en los nueve subpaneles analizados, lo que indica que poseen un amplio espectro de actividad anticancerígena.

Tabla 9

Concentración de la inhibición del crecimiento (GI_{50} , μM), concentración de la inhibición total del crecimiento (TGI, μM) y concentración de la letalidad (LC_{50} , μM) de los compuestos **6a-d** evaluados a cinco concentraciones diferentes sobre 60 líneas celulares tumorales humanas.

Panel de líneas celulares cancerígenas	Compuesto											
	6a			6b			6c			6d		
	GI_{50}	TGI	LC_{50}	GI_{50}	TGI	LC_{50}	GI_{50}	TGI	LC_{50}	GI_{50}	TGI	LC_{50}
Leucemia												
CCRF-CEM	1.37	>100	>100	0.43	29.0	>100	0.39	>100	>100	0.25	>100	>100
HL-60 (TB)	2.70	>100	>100	1.78	>100	>100	0.54	2.60	>100	0.97	4.34	>100
K-562	3.13	>100	>100	1.57	>100	>100	0.62	-	>100	0.47	>100	>100
MOLT-4	3.23	>100	>100	3.02	>100	>100	0.45	>100	>100	0.54	>100	>100
RPMI-8226	2.86	>100	>100	0.62	41.0	>100	0.36	>100	>100	0.40	-	>100
SR	0.67	>100	>100	0.42	>100	>100	0.35	>100	>100	0.40	>100	>100
Cáncer de pulmón de células no pequeñas												
A-549/ATCC	2.14	5.40	22.0	1.79	3.83	-	1.53	2.96	5.75	1.47	3.20	6.94
EKVX	1.80	3.50	6.81	1.69	3.15	5.87	1.73	3.18	5.86	1.75	3.17	5.73

HOP-62	1.85	3.64	7.16	1.97	3.80	7.35	1.98	3.87	7.58	1.73	3.44	6.83
HOP-92	2.27	4.96	4.49	1.46	3.13	6.55	1.20	2.83	6.66	1.25	2.73	5.98
NCI-H226	1.72	3.43	6.83	1.64	3.52	7.55	0.45	1.62	4.56	1.04	2.47	5.86
NCI-H23	1.72	3.43	6.84	1.67	3.38	6.86	1.49	2.94	5.78	1.35	2.75	5.59
NCI-H322M	1.96	4.16	8.84	1.65	3.04	5.59	1.61	3.07	5.87	1.48	2.94	5.83
NCI-H460	1.81	3.74	7.72	1.94	3.89	7.80	1.19	2.62	5.78	1.58	3.21	6.50
NCI-H522	1.64	3.47	7.36	1.74	3.37	6.52	1.39	2.85	5.87	1.31	2.63	5.29
Cáncer de colon												
COLO 205	2.10	4.35	9.00	1.83	3.46	6.52	1.42	3.35	-	1.11	2.35	4.99
HCC-2998	1.73	3.28	6.21	1.75	3.17	5.71	1.69	3.09	5.62	1.41	2.72	5.28
HCT-116	1.75	3.30	6.23	0.69	2.54	8.20	0.33	-	>100	0.32	1.16	3.63
HCT-15	1.59	3.35	7.06	1.03	2.46	5.92	0.40	1.15	4.42	0.30	1.04	4.87
HT29	0.43	-	>100	1.61	5.58	>100	0.24	0.55	2.80	0.29	7.15	3.99
KM12	2.08	4.49	9.68	1.84	3.90	8.27	1.42	2.74	5.00	1.32	2.79	5.86
SW-620	1.55	3.41	7.49	0.57	2.40	9.43	0.20	0.42	0.87	0.23	0.54	2.28
Cáncer SNC												
SF-268	2.18	4.98	21.2	1.74	3.35	6.44	1.48	2.88	5.60	1.51	3.16	6.62
SF-295	1.71	3.19	5.94	1.63	3.26	6.56	1.73	3.15	5.70	1.71	3.11	5.63

SF-539	1.67	3.07	5.65	1.80	3.20	5.68	1.73	3.17	5.82	0.84	2.09	4.64
SNB-19	1.70	3.09	5.63	1.64	3.00	5.48	1.50	2.83	5.35	1.11	2.32	4.85
SNB-75	2.16	6.83	28.5	1.41	2.71	5.21	1.52	3.11	6.39	1.87	3.71	7.40
U521	1.52	2.95	5.74	1.71	3.50	7.13	0.31	1.04	3.41	1.27	2.62	5.43
Melanoma												
LOX IMVI	1.08	2.34	5.06	1.16	2.39	4.96	0.22	0.50	1.39	0.31	1.21	3.56
MALME-3M	1.75	3.39	6.56	1.59	2.97	5.56	0.23	0.67	2.50	1.46	2.92	5.82
M14	1.89	3.75	7.42	1.83	3.85	8.08	0.67	2.91	>100	1.40	2.88	5.93
MDA-MB-435	1.69	3.25	6.23	1.65	3.04	5.59	0.67	2.00	4.79	0.67	2.01	4.86
SK-MEL-2	1.89	3.78	7.56	1.80	3.43	6.53	1.63	3.29	6.65	1.59	2.97	5.53
SK-MEL-28	1.86	3.60	6.97	1.77	3.45	6.70	1.47	2.90	5.71	0.57	1.92	4.92
SK-MEL-5	1.75	3.16	5.70	1.69	3.06	5.53	1.68	3.06	5.58	1.72	3.12	5.64
UACC-257	1.78	3.68	7.63	1.70	3.61	7.64	1.59	3.11	6.09	1.60	3.20	6.40
UACC-62	1.72	3.27	6.24	1.54	2.95	5.68	1.54	3.00	5.84	1.45	2.82	5.48
Cáncer de ovario												
IGROV1	1.84	3.81	7.89	1.65	3.02	5.55	1.48	2.98	5.99	1.01	2.73	7.42
OVCAR-3	1.87	3.43	6.29	1.66	3.15	6.00	0.43	1.43	3.85	0.71	1.97	4.49
OVCAR-4	2.22	5.88	2.23	1.60	3.06	5.86	1.55	2.98	5.73	1.39	2.88	5.95

OVCAR-5	1.66	3.23	6.27	1.65	3.14	5.99	1.54	3.08	6.15	1.54	2.98	5.75
OVCAR-8	1.84	3.77	7.74	1.48	3.34	7.54	0.59	2.03	5.47	1.12	2.36	4.98
NCI/ADR-RES	1.94	4.30	9.53	1.59	3.68	-	1.59	3.57	8.02	1.29	3.05	7.21
SK-OV-3	2.18	6.17	2.69	1.99	3.61	6.53	1.80	3.38	6.35	1.96	3.43	5.99
Cáncer renal												
786-0	1.78	3.55	7.07	1.89	3.50	6.48	1.22	2.80	6.41	1.35	2.73	5.50
A498	1.30	26.7	55.1	1.90	3.46	6.30	1.84	3.27	5.81	2.07	3.77	6.88
ACHN	1.67	3.06	5.64	1.42	2.73	5.22	0.87	2.09	4.58	0.51	1.69	4.13
CAKI-1	1.62	3.07	5.82	1.63	3.03	5.65	1.45	2.79	5.39	1.41	2.72	5.25
RXF 393	1.61	3.03	5.67	1.57	3.00	5.75	1.22	2.55	5.30	1.48	2.86	5.55
SN12C	1.72	3.50	7.12	1.47	2.91	5.78	1.59	3.10	6.05	1.48	2.88	5.60
TK-10	1.60	2.96	5.46	1.89	3.46	6.32	1.65	3.02	5.52	1.79	3.19	5.66
UO-31	1.62	3.03	5.66	1.21	2.45	4.95	0.75	2.04	4.54	0.26	1.04	3.42
Cáncer de próstata												
PC-3	2.29	6.33	>100	1.95	3.51	>100	1.40	3.49	-	1.70	4.65	>100
DU-145	1.89	3.70	7.23	1.62	3.07	5.81	1.08	2.28	4.84	1.47	2.82	5.41
Cáncer de mama												
MCF7	1.48	3.30	7.36	0.50	1.86	4.89	0.41	1.65	4.69	0.39	1.68	4.68

MDA-MB-231/ATCC	1.89	3.78	7.54	1.63	3.18	6.17	1.28	2.74	5.85	1.52	3.03	6.04
HS 578T	2.72	8.72	>100	3.11	-	>100	2.02	5.05	>100	2.17	5.66	>100
BT-549	1.41	3.46	8.49	1.73	3.36	6.53	0.33	-	>100	1.29	2.61	5.27
T-47D	1.84	3.97	8.56	1.81	4.28	12.8	1.17	3.37	-	1.02	3.13	-
MDA-MB-468	1.76	3.34	6.31	-	-	-	1.49	2.95	5.82	1.82	3.38	6.28

Los valores en rojo corresponden a concentraciones de GI₅₀, TGI y LC₅₀ inferiores 1 μM.

Tabla 10

Concentración de la inhibición del crecimiento (GI₅₀, μM), concentración de la inhibición total del crecimiento (TGI, μM) y concentración de la letalidad (LC₅₀, μM) de los compuestos **6f-i** evaluados a cinco concentraciones diferentes sobre 60 líneas celulares tumorales humanas.

Panel de líneas celulares cancerígenas	Compuesto											
	6f			6g			6h			6i		
	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀
Leucemia												
CCRF-CEM	1.02	14.2	>100	0.47	>100	>100	0.48	>100	>100	0.37	3.16	>100
HL-60 (TB)	2.00	8.30	>100	1.43	4.43	>100	1.48	>100	>100	0.86	3.59	>100
K-562	2.02	>100	>100	1.45	-	>100	2.28	>100	>100	0.52	4.50	>100

MOLT-4	2.18	-	>100	0.64	38.3	>100	1.47	>100	>100	0.47	3.26	>100
RPMI-8226	2.14	7.24	>100	0.66	>100	>100	0.53	>100	>100	0.40	2.06	>100
SR	1.27	-	>100	0.23	>100	>100	0.40	>100	>100	0.48	2.81	>100
Cáncer de pulmón de células no pequeñas												
A-549/ATCC	2.91	9.58	>100	1.67	3.22	6.19	1.88	4.19	9.31	2.41	7.67	>100
EKVX	1.73	3.13	5.68	1.72	3.16	5.81	1.68	3.09	5.70	1.61	3.04	5.74
HOP-62	1.94	3.52	6.42	1.94	3.93	7.96	2.08	4.20	8.47	1.80	3.81	8.06
HOP-92	1.35	2.87	6.10	1.65	3.73	-	1.30	3.04	-	1.45	3.23	-
NCI-H226	1.77	3.30	6.15	1.55	3.22	6.67	1.81	3.78	7.87	-	-	-
NCI-H23	1.72	3.36	6.56	1.63	3.15	6.10	0.25	0.67	2.60	1.41	2.92	6.05
NCI-H322M	1.89	3.87	7.93	1.68	3.18	6.00	1.68	3.24	6.25	1.84	3.96	8.52
NCI-H460	1.65	3.30	6.60	1.47	3.00	6.11	1.40	3.16	7.15	1.72	3.82	8.48
NCI-H522	1.83	3.87	8.18	1.61	3.17	6.25	1.42	3.04	6.53	1.79	3.66	7.48
Cáncer de colon												
COLO 205	1.98	4.04	8.25	2.05	4.22	-	2.05	4.34	9.20	2.09	4.63	>100
HCC-2998	1.65	3.03	5.56	1.73	3.13	5.66	1.14	2.37	4.94	1.79	3.22	5.80
HCT-116	1.46	3.11	6.60	1.21	3.03	-	1.11	2.50	5.60	0.36	1.53	9.87

HCT-15	1.61	3.50	7.62	1.20	2.94	7.21	1.03	2.57	6.40	1.15	2.68	6.24
HT29	2.46	6.73	>100	0.41	1.70	7.15	0.28	0.73	>100	0.56	2.54	>100
KM12	1.85	3.71	7.44	1.79	3.37	6.33	1.69	3.16	5.89	1.78	3.34	6.26
SW-620	1.58	3.16	6.34	0.32	1.18	4.47	0.28	0.79	4.93	0.41	1.79	-
Cáncer SNC												
SF-268	1.88	3.87	7.94	1.72	3.33	6.45	1.65	3.28	6.54	1.79	3.94	8.66
SF-295	1.74	3.19	5.86	1.69	3.11	5.73	1.70	3.12	5.71	1.79	3.37	6.35
SF-539	1.76	3.15	5.65	1.74	3.15	5.71	1.74	3.16	5.73	1.67	3.08	5.68
SNB-19	1.73	3.19	5.88	1.60	2.97	5.50	1.65	3.04	5.62	1.60	3.01	5.67
SNB-75	-	-	-	1.97	4.19	8.92	1.28	2.75	5.88	1.91	4.25	9.47
U521	1.71	3.31	6.41	0.53	1.81	4.49	1.41	2.89	5.92	1.12	2.74	6.72
Melanoma												
LOX IMVI	1.55	2.90	5.45	0.28	0.93	3.21	0.15	0.30	-	0.19	0.37	0.75
MALME-3M	1.63	3.03	5.60	1.43	2.84	5.63	1.53	2.91	5.55	1.64	3.15	6.05
M14	1.83	4.15	9.38	1.85	4.32	>100	1.45	3.12	6.70	1.76	4.46	>100
MDA-MB-435	1.74	3.27	6.13	1.61	3.09	5.93	0.20	0.48	1.45	1.81	3.59	7.14
SK-MEL-2	-	-	-	1.84	3.65	7.22	1.71	3.48	7.07	1.66	3.43	7.07
SK-MEL-28	1.80	3.38	6.36	1.74	3.23	6.00	1.70	3.23	6.11	1.91	3.79	7.55

SK-MEL-5	1.60	2.95	5.46	1.71	3.09	5.60	1.73	3.13	5.65	1.48	2.80	5.29
UACC-257	1.80	3.52	6.39	1.67	3.17	6.02	1.67	3.31	6.61	1.94	3.94	8.01
UACC-62	1.71	3.29	6.33	1.55	2.98	5.74	1.59	3.10	6.06	1.48	3.05	6.30
Cáncer de ovario												
IGROV1	1.72	3.15	5.78	1.73	3.40	6.68	1.75	3.50	6.98	1.79	3.31	6.14
OVCAR-3	1.76	3.24	5.93	1.38	2.70	5.30	1.57	3.02	5.80	1.52	2.89	5.48
OVCAR-4	1.90	4.30	9.73	2.02	4.80	2.65	0.73	2.41	6.68	2.47	>100	>100
OVCAR-5	1.70	3.22	6.10	1.60	3.05	5.84	1.65	3.08	5.75	1.77	3.34	6.27
OVCAR-8	2.03	4.58	1.14	1.35	3.06	6.97	1.58	3.42	7.39	2.06	5.64	>100
NCI/ADR-RES	1.85	3.75	-	1.77	3.84	8.31	0.20	-	-	1.75	4.96	>100
SK-OV-3	3.11	9.41	3.53	1.74	3.28	6.19	1.94	3.76	7.30	2.55	8.81	>100
Cáncer renal												
786-0	1.66	3.11	5.85	1.75	3.64	7.56	1.64	3.09	5.82	1.73	3.28	6.19
A498	1.34	26.2	51.3	2.03	3.67	6.62	2.10	4.05	7.83	4.91	16.2	52.0
ACHN	1.72	3.11	5.64	1.51	2.85	5.36	1.63	3.00	5.55	1.26	2.55	5.16
CAKI-1	1.88	3.80	7.67	1.58	2.96	5.56	1.50	2.87	5.50	1.27	2.61	5.39
RXF 393	1.62	3.04	5.71	1.52	2.94	5.68	1.61	3.05	5.78	0.83	2.12	4.94
SN12C	1.79	3.40	6.46	1.60	3.14	6.14	1.67	3.33	6.63	1.94	4.12	8.72

TK-10	1.89	3.60	6.87	1.82	3.24	5.76	1.67	3.09	5.70	2.37	4.40	8.19
UO-31	1.57	2.91	5.39	1.44	2.77	5.34	1.32	2.63	5.24	1.24	2.51	5.07
Cáncer de próstata												
PC-3	1.88	4.22	9.52	1.98	4.85	>100	1.74	4.19	>100	1.71	5.53	>100
DU-145	1.79	3.37	6.31	1.60	2.99	5.56	1.50	2.92	5.69	1.53	3.07	6.17
Cáncer de mama												
MCF7	1.56	3.39	7.34	1.11	2.41	5.25	1.09	2.38	5.19	0.46	2.48	12.6
MDA-MB-231/ATCC	1.78	3.36	6.31	1.60	3.09	5.98	1.70	3.36	6.63	1.56	3.58	8.18
HS 578T	2.24	5.44	91.1	2.02	5.53	>100	2.24	6.41	>100	2.00	6.63	>100
BT-549	1.97	3.59	6.51	0.43	-	>100	4.37	1.64	6.06	1.78	3.24	5.90
T-47D	1.92	4.05	8.54	1.98	4.61	>100	1.66	3.40	6.97	1.73	3.92	8.87
MDA-MB-468	1.74	3.33	6.39	1.86	3.36	6.05	1.70	3.14	5.83	1.73	3.52	7.17

Los valores en rojo corresponden a concentraciones GI₅₀, TGI y LC₅₀ inferiores a 1 µM.

Tabla 11

Valores promedio de las concentraciones de inhibición del crecimiento (GI₅₀, µM), selectividad para los sub-paneles y valores medios (MG-MID) para el panel completo de los compuestos evaluados **6a-d** y **6f-i**.

Comp.	Subpaneles de líneas celulares de cáncer humano ^a (valor promedio/selectividad)											
-------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	MG-MID ^b
6a	2.33/0.78	1.88/0.97	1.60/1.14	1.82/1.00	1.71/1.06	1.94/0.94	1.62/1.12	2.09/0.87	1.85/0.98	1.82
6b	1.31/1.15	1.73/0.87	1.33/1.14	1.66/0.91	1.64/0.92	1.66/0.91	1.62/0.93	1.79/0.84	1.76/0.86	1.51
6c	0.45/2.07	1.40/0.66	0.81/1.15	1.38/0.67	1.08/0.86	1.28/0.73	1.32/0.70	1.24/0.75	1.12/0.83	0.93
6d	0.51/1.96	1.44/0.69	0.71/1.41	1.39/0.72	1.20/0.83	1.29/0.78	1.29/0.78	1.59/0.63	1.37/0.73	1.00
6f	1.77/1.05	1.87/0.99	1.80/1.03	1.76/1.06	1.71/1.09	2.01/0.93	1.68/1.11	1.84/1.01	1.87/0.99	1.86
6g	0.81/1.65	1.66/0.81	1.24/1.08	1.54/0.87	1.52/0.88	1.66/0.81	1.66/0.81	1.79/0.75	1.50/0.89	1.34
6h	1.11/1.08	1.50/0.80	1.08/1.11	1.57/0.76	1.30/0.92	1.35/0.89	1.64/0.73	1.62/0.74	2.13/0.56	1.20
6i	0.52/2.60	1.75/0.77	1.16/1.16	1.65/0.82	1.54/0.88	1.99/0.68	1.94/0.70	1.62/0.83	1.54/0.88	1.35

Los valores en rojo corresponden a concentraciones de GI₅₀ inferiores a 1 μM; ^a **I**, Leucemia; **II**, Cáncer de pulmón de células no pequeñas; **III**, Cáncer de colon; **IV**, Cáncer del SNC; **V**, Melanoma; **VI**, Cáncer de ovario; **VII**, Cáncer riñón; **VIII**, Cáncer de próstata; **IX**, Cáncer de mama; ^b El MG-MID del GI₅₀ para el panel completo significa el punto medio de la gráfica de la media (mean-graph) = sensibilidad media de todas las líneas celulares hacia el compuesto evaluado.

Tabla 12

Valores promedio de las concentraciones de inhibición total del crecimiento (TGI, μM) para los sub-paneles I-IX y los valores medios (MG-MID) para el panel completo de los compuestos evaluados **6a-d** y **6f-i**.

Comp.	Subpaneles de líneas celulares de cáncer humano ^a									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	MG-MID ^b

6a	>100	3.97	3.7	4.02	3.36	4.37	6.11	5.02	4.43	5.37
6b	35.0	3.46	3.36	3.17	3.19	3.29	3.07	3.29	3.17	4.47
6c	2.60	2.88	1.88	2.70	2.38	2.78	2.71	2.89	3.15	3.09
6d	4.34	2.95	2.54	2.84	2.56	2.77	2.61	3.74	3.25	3.24
6f	9.91	4.09	3.90	3.34	3.31	4.52	6.15	3.8	3.86	4.17
6g	21.4	3.31	2.80	3.09	3.03	3.45	3.15	3.92	3.80	3.89
6h	>100	3.16	2.35	3.04	2.56	3.2	3.14	3.56	3.39	3.89
6i	3.23	4.01	2.82	3.4	3.18	4.83	4.72	4.30	3.90	3.63

^a **I**, Leucemia; **II**, Cáncer de pulmón de células no pequeñas; **III**, Cáncer de colon; **IV**, Cáncer del SNC; **V**, Melanoma; **VI**, Cáncer de ovario; **VII**, Cáncer riñón; **VIII**, Cáncer de próstata; **IX**, Cáncer de mama; ^b El MG-MID del TGI para el panel completo significa el punto medio de la gráfica de la media (mean-graph) = sensibilidad media de todas las líneas celulares hacia el compuesto evaluado.

Tabla 13

Valores promedio de las concentraciones de la letalidad (LC_{50} , μM) para los sub-paneles I-IX y los valores medios (MG-MID) para el panel completo de los compuestos evaluados **6a-d** y **6f-i**.

Comp.	Subpaneles de líneas celulares de cáncer humano ^a									
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	MG-MID ^b
6a	>100	8.67	7.61	12.1	6.60	6.09	12.2	7.23	7.65	12.0

<u>6b</u>	>100	6.76	7.34	6.08	6.25	6.25	5.81	5.81	7.60	9.77
<u>6c</u>	>100	5.97	3.74	5.38	15.4	5.94	5.45	4.84	5.45	8.51
<u>6d</u>	>100	6.06	4.41	5.76	5.35	5.97	5.25	5.41	5.57	7.94
<u>6f</u>	>100	6.70	6.97	6.35	6.39	5.37	11.9	7.92	21.0	11.0
<u>6g</u>	>100	6.39	6.16	6.13	5.67	5.99	6.00	5.56	5.76	10.8
<u>6h</u>	>100	6.74	6.16	5.90	5.65	6.65	6.01	5.69	6.14	9.33
<u>6i</u>	>100	7.39	7.04	7.09	6.02	5.96	12.0	6.17	8.54	14.5

^a **I**, Leucemia; **II**, Cáncer de pulmón de células no pequeñas; **III**, Cáncer de colon; **IV**, Cáncer del SNC; **V**, Melanoma; **VI**, Cáncer de ovario; **VII**, Cáncer riñón;

VIII, Cáncer de próstata; **IX**, Cáncer de mama; ^b El MG-MID del LC₅₀ para el panel completo significa el punto medio de la gráfica de la media (mean-graph) =

sensibilidad media de todas las líneas celulares hacia el compuesto evaluado.

8. Conclusiones

La transformación de las 4-estirilquinolinil-chalconas **6** en los híbridos 4-estirilquinolina-pirazol **7**, mediante una reacción de ciclocondensación, no arrojó los resultados esperados bajo ninguna de las condiciones evaluadas. La mezcla de tautómeros obtenida resultó ser inestable e inseparable mediante cromatografía en columna.

De manera similar, la conversión de las estirilquinolinil-chalconas **6** en los híbridos 4-estirilquinolina-dihidrobenzodiazepina **8** tampoco produjo resultados positivos en las condiciones experimentales probadas. Sólo se obtuvieron compuestos previamente descritos en la literatura, que no son de interés para esta investigación, específicamente la estirilquinolina-benzodiazepina aromatzada **8a'** y la quinoxalina **A**.

Se logró construir una quimioteca representativa de 2-aryl(heteroaryl)-4-metilquinazolinas **9** y (*E*)-2-aryl(heteroaryl)-4-estirilquinazolinas **10** mediante dos metodologías sintéticas relacionados, descritas por primera vez. Ambas metodologías inician con una ciclocondensación oxidativa tricomponente “*one-pot*”: en ambas se utiliza la 2'-aminoacetofenona **1** y acetato de amonio como fuente de nitrógeno, además de aldehídos aromáticos como agentes electrofílicos. Sin embargo, la segunda metodología se complementa con una condensación tipo *Knoevenagel* “*in-situ*”, que permite incorporar posteriormente el fragmento estirilo en las quinazolinas finales **10**.

Las quinazolinas **10** también fueron preparadas mediante irradiación por microondas, método que resultó ser más eficiente al reducir significativamente el tiempo de reacción y aumentar ligeramente los rendimientos.

Se confirmó que la naturaleza y la posición de los sustituyentes en los aldehídos seleccionados influyen en la condensación tipo *Knoevenagel*, evidenciándose que los grupos electroattractores débiles (halógenos) ubicados en posiciones *orto*- y *para*- generan mejores rendimientos de reacción. Además, se observó que los aldehídos *orto*-cloro(bromo)sustituidos, así como los aldehídos 2,6-dicloro- y 2-cloro-6-fluoro-disustituidos, pierden sus átomos de cloro y bromo durante la formación de las quinazolininas **9**. En cambio, en la metodología para obtener las estililquinazolininas **10**, este comportamiento solo se presentó en los benzaldehídos *orto*-cloro(bromo)sustituidos.

En esta investigación se sintetizaron un total de 32 compuestos: 16 pertenecientes a la serie **9** y 16 a la serie **10**. Además, por primera vez se reportan las propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas de 12 derivados específicos: **9l**, **9m**, **10b**, **10d**, **10e**, **10f**, **10j**, **10l**, **10m**, **10n**, **10o** y **10p**.

Las estructuras propuestas para los nueve compuestos de la serie de quinolinil-chalconas **6** fueron aceptadas para su evaluación como posibles agentes anticancerígenos sobre un panel de 60 líneas celulares cancerosas del National Cancer Institute (NCI) en Estados Unidos. Con excepción del derivado **6e**, todos demostraron una notable actividad antiproliferativa ($GI > 68 \%$) y mayormente exhibieron efectos letales; por ello, fueron seleccionados para una segunda fase de evaluación a cinco concentraciones diferentes.

El ensayo a cinco dosis reveló una alta citotoxicidad entre estos compuestos ($LC_{50} \sim 10 \mu M$). Sin embargo, destacan especialmente los derivados **6c** y **6d** por su significativa actividad citostática, con valores promedio sobre las 60 líneas celulares de GI_{50} aproximadamente iguales a 0.93 y 1.00 μM , respectivamente.

9. Recomendaciones

La síntesis exitosa de la serie de 4-estirilquinazolinas **10**, descrita en esta investigación, ha llevado a un hallazgo de gran importancia: la detección de una intensa fluorescencia en estado sólido en dos de los derivados obtenidos, específicamente **10e** y **10p**, que presentan estructuras cristalinas bien definidas. Además, se observó una luminiscencia aparente en polvo en los derivados **10b** y **10f**. Estos resultados indican que este andamio molecular es una plataforma prometedora para el desarrollo de materiales orgánicos luminiscentes. Por ello, se planifica realizar estudios futuros sobre sus propiedades foto-físicas, con el fin de establecer posibles relaciones entre su estructura y sus propiedades luminiscentes.

10. Divulgación de resultados

Los resultados de esta investigación fueron presentados a la comunidad científica mediante la participación en eventos nacionales e internacionales, tanto en modalidad de póster como de ponencia oral. Entre estos destacan el XIX Congreso Colombiano De Química (CCQ) 2023, llevado a cabo del 2 al 6 de octubre de 2023 en Bogotá D.C., Colombia, y el XXXVI Congreso Latinoamericano de Química (CLAQ) 2024, realizado del 30 de septiembre al 4 de octubre de 2024, en la Ciudad de Panamá.

Referencias Bibliográficas

- A review of recent synthetic strategies and biological activities of isoxazole—Pandhurnekar—2023—
Journal of Heterocyclic Chemistry—Wiley Online Library. (s/f). Recuperado el 12 de junio de
2025, de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jhet.4586>
- Achelle, S., Rodríguez-López, J., & Robin-le Guen, F. (2014). Synthesis and Photophysical Studies of a
Series of Quinazoline Chromophores. *The Journal of Organic Chemistry*, 79(16), 7564–7571.
<https://doi.org/10.1021/jo501305h>
- Afzal, O., Kumar, S., Haider, M. R., Ali, M. R., Kumar, R., Jaggi, M., & Bawa, S. (2015). A review on
anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. *European Journal of Medicinal Chemistry*,
97, 871–910. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.044>
- Ahmed, M., Sharma, R., Nagda, D. P., Salvi, V. K., & Talesara, G. L. (2006). Synthetic studies of Alkoxy
isoindole-1,3-diones tetra-azabenzofazulenes and their Antibacterial activity. *Journal of
Chemistry*, 3(1), 28–34. <https://doi.org/10.1155/2006/679374>
- Alagarsamy, V., Chitra, K., Saravanan, G., Solomon, V. R., Sulthana, M. T., & Narendhar, B. (2018). An
overview of quinazolines: Pharmacological significance and recent developments. *European
Journal of Medicinal Chemistry*, 151, 628–685. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.076>
- Alonso, R., Caballero, A., Campos, P. J., Sampedro, D., & Rodríguez, M. A. (2010). An efficient
synthesis of quinazolines: A theoretical and experimental study on the photochemistry of oxime
derivatives. *Tetrahedron*, 66(25), 4469–4473. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.04.082>
- Alvarez, G. (s/f). La reacción de Friedländer en conjugación con la condensación de Claisen-Schmidt en
la construcción de los nuevos híbridos quinolina-chalcona (E)-1-aryl-3-(4-((E)-estiril)quinolin-2-
il)prop-2-en-1-onas [Tesis de pregrado]. Universidad Industrial de Santander.
- Amarajothi Dhakshinamoorthy, Jayaraman Krishnan, & Karuppuchamy Ranjithkumar. (2022). Synthesis
of 4-styrylquinazolines using copper-based porous solid catalyst. 533, 112760.
<https://doi.org/10.1016/j.mcat.2022.112760>

- Ameta, K. L., Kant, R., Penoni, A., Maspero, A., & Scapinello, L. (2022). *N-Heterocycles: Synthesis and Biological Evaluation*. Springer Nature.
- Amin, N. H., Elsaadi, M. T., Zaki, S. S., & Abdel-Rahman, H. M. (2020). Design, synthesis and molecular modeling studies of 2-styrylquinazoline derivatives as EGFR inhibitors and apoptosis inducers. *Bioorganic Chemistry*, 105, 104358. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104358>
- Ardila, D. (s/f). *Diseño, síntesis y evaluación de la actividad anticancerígena de nuevos híbridos moleculares conjugados y fusionados de la quinolina y las unidades farmacofóricas estiril-chalcona y piran-2-ona* [Tesis de maestría]. Universidad Industrial de Santander.
- Arora, N., Dhiman, P., Kumar, S., Singh, G., & Monga, V. (2020). Recent advances in synthesis and medicinal chemistry of benzodiazepines. *Bioorganic Chemistry*, 97, 103668. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103668>
- Assessment, U. E. N. C. for E. (2009, marzo 15). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [WEB SITE]. https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/786623
- Bahrami, K., Khodaei, M. M., & Naali, F. (2008). Mild and Highly Efficient Method for the Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles and 2-Arylbenzothiazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 73(17), 6835–6837. <https://doi.org/10.1021/jo8010232>
- Bai, X.-J., Ren, J., Zhou, J., & Song, Z.-B. (2018). A ‘turn-on’ fluorescent chemosensor for the detection of Zn²⁺ ion based on 2-(quinolin-2-yl)quinazolin-4(3H)-one. *Heterocyclic Communications*, 24(3), 135–139. <https://doi.org/10.1515/hc-2017-0136>
- Bedi, P. M. S., Kumar, V., & Mahajan, M. P. (2004). Synthesis and biological activity of novel antibacterial quinazolines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14(20), 5211–5213. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.07.065>
- Bernal, J. G. (s/f). *SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS HÍBRIDOS MOLECULARES ESTIRILQUINOLINA-QUINAZOLIN-4-ONA A PARTIR DE (E)-4-ESTIRIL-2-METILQUINOLINAS*. Universidad Industrial de Santander.

- Bhale, P. S., Dongare, S. B., & Chanshetti, U. B. (2013). Synthesis and Antimicrobial screening of Chalcones containing imidazo [1,2-a] pyridine nucleus. 3(12), 38–42.
- Bhat, S. I., Das, U. K., & Trivedi, D. R. (2015). An Efficient Three-component, One-pot Synthesis of Quinazolines under Solvent-free and Catalyst-free Condition. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 52(4), 1253–1259. <https://doi.org/10.1002/jhet.2220>
- Bhathiwal, A. S., Bendi, A., & Tiwari, A. (2022). A study on synthesis of benzodiazepine scaffolds using biologically active chalcones as precursors. 1258, 132649.
- Bonacorso, H. G., Nogara, P. A., Silva, F. D., Rosa, W. C., Wiethan, C. W., Zanatta, N., Martins, M. A. P., & Rocha, J. B. T. (2016). Convergent synthesis and cytotoxicity of novel trifluoromethyl-substituted (1 H -pyrazol-1-yl)(quinolin-4-yl) methanones. *Journal of Fluorine Chemistry*, 190, 31–40. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2016.08.012>
- Bonnaud, T., Scaviner, M., Robin-le Guen, F., & Achelle, S. (2024). 4-substituted push-pull quinazoline chromophores with extended π -conjugated linker. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 61(2), 358–364. <https://doi.org/10.1002/jhet.4768>
- Born, J. L. (1972). Mechanism of formation of benzo [g] quinolones via the Combes reaction. 37(24), 3952–3953.
- Bosc, D., Vezenkov, L., Bortnik, S., An, J., Xu, J., Choutka, C., Hannigan, A. M., Kovacic, S., Loo, S., Clark, P. G. K., Chen, G., Guay-Ross, R. N., Yang, K., Dragowska, W. H., Zhang, F., Go, N. E., Leung, A., Honson, N. S., Pfeifer, T. A., ... Young, R. N. (2018). A new quinoline-based chemical probe inhibits the autophagy-related cysteine protease ATG4B. *Scientific Reports*, 8(1), 11653. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29900-x>
- Brouet, J.-C., Gu, S., Peet, N. P., & Williams, J. D. (2009). Survey of Solvents for the Conrad–Limpach Synthesis of 4-Hydroxyquinolones. *Synthetic Communications*, 39(9), 1563–1569. <https://doi.org/10.1080/00397910802542044>

- Burke, M. D., Berger, E. M., & Schreiber, S. L. (2004). A Synthesis Strategy Yielding Skeletally Diverse Small Molecules Combinatorially. *Journal of the American Chemical Society*, 126(43), 14095–14104. <https://doi.org/10.1021/ja0457415>
- Burke, M. D., & Schreiber, S. L. (2004). A Planning Strategy for Diversity-Oriented Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 43(1), 46–58. <https://doi.org/10.1002/anie.200300626>
- Calabri, F., Colotta, V., Catarzi, D., Varano, F., Lenzi, O., Filacchioni, G., Costagli, C., & Galli, A. (2005). Synthesis and pharmacological studies at the Gly/NMDA, AMPA and Kainate receptors of new oxazolo[4,5-c]quinolin-4-one derivatives bearing different substituents at position-2 and on the fused benzo ring. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40(9), 897–907. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2005.03.017>
- Cancer (IARC), T. I. A. for R. on. (s/f). Global Cancer Observatory. Recuperado el 14 de mayo de 2025, de <https://gco.iarc.fr/>
- Cheke, R. S., Shinde, S. D., Ambhore, J. P., Chaudhari, S. R., & Bari, S. B. (2022). Quinazoline: An update on current status against convulsions. *Journal of Molecular Structure*, 1248, 131384. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131384>
- Cieslik, W., Musiol, R., Nycz, J. E., Jampilek, J., Vejsova, M., Wolff, M., Machura, B., & Polanski, J. (2012). Contribution to investigation of antimicrobial activity of styrylquinolines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20(24), 6960–6968. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.10.027>
- Claudio Viegas-Junior, Eliezer J. Barreiro, & Carlos Alberto Manssour Fraga. (2007). Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. *Current Medicinal Chemistry*, 14(17), 1829–1852. <https://doi.org/10.2174/092986707781058805>
- Clemence, F., Le Martret, O., Delevallee, F., Benzoni, J., Jouanen, A., Jouquey, S., Mouren, M., & Deraedt, R. (1988). 4-Hydroxy-3-quinolinecarboxamides with antiarthritic and analgesic activities. 31(7), 1453–1462.

- Costantino, L., & Barlocco, D. (2013). Challenges in the Design of Multitarget Drugs Against Multifactorial Pathologies: A New Life for Medicinal Chemistry? *Future Medicinal Chemistry*, 5(1), 5–7. <https://doi.org/10.4155/fmc.12.193>
- Das, B., Venkateswarlu, K., Suneel, K., & Majhi, A. (2007). An efficient and convenient protocol for the synthesis of quinoxalines and dihydropyrazines via cyclization–oxidation processes using HClO₄·SiO₂ as a heterogeneous recyclable catalyst. *Tetrahedron Letters*, 48(31), 5371–5374. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.06.036>
- Das, R., Mehta, D. K., & Dhanawat, M. (2021). Bestowal of Quinazoline Scaffold in Anticancer Drug Discovery. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents)*, 21(11), 1350–1368. <https://doi.org/10.2174/1871520620666200627205321>
- Dash, D. B. (2021). A REVIEW ON QUINAZOLINE HETEROCYCLES: A Pharmacophoric Scaffold. Booksclinic Publishing.
- Desai, Nisheet. C., Joshi ,Surbhi B., & and Khedkar, V. M. (2020). Synthesis, Antimicrobial Activity and Molecular Docking of Pyrazole Bearing the Benzodiazepine Moiety. *Analytical Chemistry Letters*, 10(3), 307–320. <https://doi.org/10.1080/22297928.2020.1785325>
- Deshmukh, D., & Bhanage, B. (2018). Molecular Iodine Catalysed Benzylic sp³ C–H Bond Amination for the Synthesis of 2-Arylquinazolines from 2-Aminobenzaldehydes, 2-Aminobenzophenones and 2-Aminobenzyl Alcohols. *Synlett*, 29(07), 979–985. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1609200>
- Doan, T. N., & Tran, D. T. (2011). Synthesis, Antioxidant and Antimicrobial Activities of a Novel Series of Chalcones, Pyrazolic Chalcones, and Allylic Chalcones. *Pharmacology & Pharmacy*, 02(04), Article 04. <https://doi.org/10.4236/pp.2011.24036>
- Ebenezer, O., Shapi, M., & Tuszynski, J. A. (2022). A Review of the Recent Development in the Synthesis and Biological Evaluations of Pyrazole Derivatives. *Biomedicines*, 10(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051124>
- El Shehry, M. F., Ghorab, M. M., Abbas, S. Y., Fayed, E. A., Shedid, S. A., & Ammar, Y. A. (2018). Quinoline derivatives bearing pyrazole moiety: Synthesis and biological evaluation as possible

- antibacterial and antifungal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 1463–1473. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.046>
- El-Azab, A. S., Al-Omar, M. A., Abdel-Aziz, A. A.-M., Abdel-Aziz, N. I., El-Sayed, M. A.-A., Aleisa, A. M., Sayed-Ahmed, M. M., & Abdel-Hamide, S. G. (2010). Design, synthesis and biological evaluation of novel quinazoline derivatives as potential antitumor agents: Molecular docking study. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(9), 4188–4198. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.06.013>
- El-Feky, S. A. H., Abd El-Samii, Z. K., Osman, N. A., Lashine, J., Kamel, M. A., & Thabet, H. Kh. (2015). Synthesis, molecular docking and anti-inflammatory screening of novel quinoline incorporated pyrazole derivatives using the Pfitzinger reaction II. *Bioorganic Chemistry*, 58, 104–116. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2014.12.003>
- El-Galm, K. M. (2014). Application of Chalcone in Synthesis of New Heterocycles Containing 1,5-Benzodiazepine Derivatives. 4(1), 14–19. <https://doi.org/10.5923/j.ajoc.20140401.03>
- Espinosa, R., Robledo, S., Guzmán, C., Arbeláez, N., Yepes, L., Santafé, G., & Sáez, A. (2021). Synthesis and evaluation of the in vitro and in vivo antitrypanosomal activity of 2-styrylquinolines. *Heliyon*, 7(5). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07024>
- Faisal, M., Saeed, A., Hussain, S., Dar, P., & Larik, F. A. (2019). Recent developments in synthetic chemistry and biological activities of pyrazole derivatives. *Journal of Chemical Sciences*, 131(8), 1–30. <https://doi.org/10.1007/s12039-019-1646-1>
- Faria, J. V., Vegi, P. F., Miguita, A. G. C., Dos Santos, M. S., Boechat, N., & Bernardino, A. M. R. (2017). Recently reported biological activities of pyrazole compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25(21), 5891–5903. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.09.035>
- Fulton, B., Wagstaff, A. J., & Sorkin, E. M. (1995). Doxazosin: An Update of its Clinical Pharmacology and Therapeutic Applications in Hypertension and Benign Prostatic Hyperplasia. *Drugs*, 49(2), 295–320. <https://doi.org/10.2165/00003495-199549020-00011>

- Gerry, C. J., & Schreiber, S. L. (2018). Chemical probes and drug leads from advances in synthetic planning and methodology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(5), 333–352. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.53>
- Gerry, C. J., & Schreiber, S. L. (2020). Recent achievements and current trajectories of diversity-oriented synthesis. *Current Opinion in Chemical Biology*, 56, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.08.008>
- Guandalini, L., Balliu, M., Cellai, C., Martino, M. V., Nebbioso, A., Mercurio, C., Carafa, V., Bartolucci, G., Dei, S., Manetti, D., Teodori, E., Scapecchi, S., Altucci, L., Paoletti, F., & Romanelli, M. N. (2013). Design, synthesis and preliminary evaluation of a series of histone deacetylase inhibitors carrying a benzodiazepine ring. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 66, 56–68. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.05.017>
- Guo, Z., Zhuang, C., Zhu, L., Zhang, Y., Yao, J., Dong, G., Wang, S., Liu, Y., Chen, H., Sheng, C., Miao, Z., & Zhang, W. (2012). Structure–activity relationship and antitumor activity of thio-benzodiazepines as p53–MDM2 protein–protein interaction inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 56, 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.08.003>
- Gupta, R. (2015). Biological Significance of Nitrogen Containing Heterocyclic compounds—A Mini Review. 975, 18–23.
- Gupta, T., Rohilla, A., Pathak, A., Akhtar, M. J., Haider, M. R., & Yar, M. S. (2018). Current perspectives on quinazolines with potent biological activities: A review. *Synthetic Communications*, 48(10), 1099–1127. <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1431282>
- Haggarty, S. J. (2005). The principle of complementarity: Chemical versus biological space. *Current Opinion in Chemical Biology*, 9(3), 296–303. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2005.04.006>
- Haghighijoo, Z., Zamani, L., Moosavi, F., & Emami, S. (2022). Therapeutic potential of quinazoline derivatives for Alzheimer’s disease: A comprehensive review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 227, 113949. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113949>

- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46.
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
- He, J., Nie, J., Liu, X., Liu, B., & Zhang, Z. (2024). Mild and selective synthesis of imines and N-Heterocyclic compounds via formic acid-mediated reductive coupling strategy over Nitrogen-Coordinated cobalt Single-Atom catalysts. *Chemical Engineering Journal*, 493, 152774.
<https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.152774>
- Held, F. E., Guryev, A. A., Fröhlich, T., Hampel, F., Kahnt, A., Hutterer, C., Steingruber, M., Bahsi, H., Von Bojničić-Kninski, C., Mattes, D. S., Foertsch, T. C., Nesterov-Mueller, A., Marschall, M., & Tsogoeva, S. B. (2017). Facile access to potent antiviral quinazoline heterocycles with fluorescence properties via merging metal-free domino reactions. *Nature Communications*, 8(1), 15071. <https://doi.org/10.1038/ncomms15071>
- Huang, C., Fu, Y., Fu, H., Jiang, Y., & Zhao, Y. (2008). Highly efficient copper-catalyzed cascade synthesis of quinazoline and quinazolinone derivatives. *Chemical Communications*, 47, 6333.
<https://doi.org/10.1039/b814011a>
- Insuasty, B., Montoya, A., Becerra, D., Quiroga, J., Abonia, R., Robledo, S., Vélez, I. D., Upegui, Y., Noguera, M., & Cobo, J. (2013). Synthesis of novel analogs of 2-pyrazoline obtained from [(7-chloroquinolin-4-yl)amino]chalcones and hydrazine as potential antitumor and antimalarial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 67, 252–262.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.06.049>
- Jaillon, P. (1980). Clinical Pharmacokinetics of Prazosin: *Clinical Pharmacokinetics*, 5(4), 365–376.
<https://doi.org/10.2165/00003088-198005040-00004>
- Jamal, Z., & Teo, Y.-C. (2014). Cobalt-Catalyzed Direct Alkenylation of 2-Methylquinolines with Aldehydes via C(sp³)-H Functionalization in Water. *Synlett*, 25(14), 2049–2053.
<https://doi.org/10.1055/s-0034-1378355>

- Jamal, Z., & Teo, Y.-C. (2015). Indium-catalyzed C(sp³)-H functionalization of 2-methylazaarenes through direct benzylic addition to trifluoromethyl ketones. *RSC Advances*, 5(34), 26949–26953. <https://doi.org/10.1039/C4RA17182A>
- Jamal, Z., Teo, Y.-C., & Lim, G. S. (2016). Direct alkenylation of alkylazaarenes with aldehydes through C(sp³)-H functionalization under catalytic InCl₃ activation. *Tetrahedron*, 72(17), 2132–2138. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.03.004>
- Jiang, N., Zhai, X., Li, T., Liu, D., Zhang, T., Wang, B., & Gong, P. (2012). Design, Synthesis and Antiproliferative Activity of Novel 2-Substituted-4-amino-6-halogenquinolines. *Molecules*, 17(5), 5870–5881. <https://doi.org/10.3390/molecules17055870>
- Ju, J., Hua, R., & Su, J. (2012). Copper-catalyzed three-component one-pot synthesis of quinazolines. *Tetrahedron*, 68(46), 9364–9370. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.09.035>
- Kao, Y.-T., Chen, Y.-S., Tang, K.-W., Lee, J.-C., Tseng, C.-H., Tzeng, C.-C., Yen, C.-H., & Chen, Y.-L. (2020). Discovery of 4-Anilinoquinolinylnchalcone Derivatives as Potential NRF2 Activators. *Molecules*, 25(14), 3133. <https://doi.org/10.3390/molecules25143133>
- Kar Mahapatra, D., Das, D., Shivhare, R., & Borkar, S. (2018). Murrayanine-hydantoin and -thiohydantoin analogs as promising anti-convulsant agents: Synthesis, characterization and molecular docking studies. *MOJ Bioorganic & Organic Chemistry*, 2. <https://doi.org/10.15406/mojboc.2018.02.00055>
- Karan, R., Agarwal, P., Sinha, M., & Mahato, N. (2021). Recent Advances on Quinazoline Derivatives: A Potential Bioactive Scaffold in Medicinal Chemistry. *ChemEngineering*, 5(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/chemengineering5040073>
- Karnakar, K., Shankar, J., Murthy, S., Ramesh, K., & Nageswar, Y. (2011). An Efficient Protocol for the Synthesis of 2-Phenylquinazolines Catalyzed by Ceric Ammonium Nitrate (CAN). *Synlett*, 2011(08), 1089–1096. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1259960>

- Kaufmann, C. N., Spira, A. P., Depp, C. A., & Mojtabai, R. (2018). Long-Term Use of Benzodiazepines and Nonbenzodiazepine Hypnotics, 1999–2014. *Psychiatric Services*, 69(2), 235–238. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201700095>
- Kaur, J., Kaur, S., Anand, A., Islam, N., Singh, S., & Singh, A. (2023). An Updated Overview on the Synthesis and Anticancer Evaluation of Quinazoline Derivatives. *ChemistrySelect*, 8(30), e202302778. <https://doi.org/10.1002/slct.202302778>
- Kaur, K., Jain, M., Reddy, R. P., & Jain, R. (2010). Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(8), 3245–3264. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.04.011>
- Kaur, R., & Kumar, K. (2021). Synthetic and medicinal perspective of quinolines as antiviral agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 215, 113220. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113220>
- Khan, I., Ibrar, A., Ahmed, W., & Saeed, A. (2015). Synthetic approaches, functionalization and therapeutic potential of quinazoline and quinazolinone skeletons: The advances continue. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 90, 124–169. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.084>
- Knorr, L. (1883). Einwirkung von Acetessigester auf Phenylhydrazin. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 16(2), 2597–2599. <https://doi.org/10.1002/cber.188301602194>
- Kodomari, M., Noguchi, T., & Aoyama, T. (2004). Solvent-Free Synthesis of 1,5-Benzothiazepines and Benzodiazepines on Inorganic Supports. *Synthetic Communications*, 34(10), 1783–1790. <https://doi.org/10.1081/SCC-120034159>
- Kontomanolis, E. N., Koutras, A., Syllaios, A., Schizas, D., Mastoraki, A., Garmpis, N., Diakosavvas, M., Angelou, K., Tsatsaris, G., Pagkalos, A., Ntounis, T., & Fasoulakis, Z. (2020). Role of Oncogenes and Tumor-suppressor Genes in Carcinogenesis: A Review. *Anticancer Research*, 40(11), 6009–6015. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14622>

- Kopotilova, A. E., Valieva, M. I., Starnovskaya, E. S., Moshkina, T. N., Nosova, E. V., S.Taniya, O., Kalinichev, A. A., Kopchuk, D. S., Slepukhin, P. A., Gaviko, V. S., Kim, G. A., & Charushin, V. N. (2024). Fluorinated derivatives of 2-azinyl-4-(4-aminophenyl)quinazolines: Synthesis and photophysical properties. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 448, 115350. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2023.115350>
- Kumar, R., & Joshi, Y. C. (s/f). Synthesis, spectral studies and biological activity of 3H-1, 5-benzodiazepine derivatives. 13, 142–149.
- Kumar, V., Kaur, K., Gupta, G. K., & Sharma, A. K. (2013). Pyrazole containing natural products: Synthetic preview and biological significance. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 69, 735–753. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.08.053>
- Lee, K. Y., Kim, J. M., & Kim, J. N. (2003). Regioselective synthesis of 1,3,4,5-tetrasubstituted pyrazoles from Baylis–Hillman adducts. *Tetrahedron Letters*, 44(35), 6737–6740. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)01648-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01648-4)
- Le-Nhat-Thuy, G., Nguyen Thi, N., Pham-The, H., Dang Thi, T. A., Nguyen Thi, H., Nguyen Thi, T. H., Nguyen Hoang, S., & Nguyen, T. V. (2020). Synthesis and biological evaluation of novel quinazoline-triazole hybrid compounds with potential use in Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30(18), 127404. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127404>
- Lipez, K. J. (s/f). Síntesis y caracterización de una nueva serie de quinolinas híbridas fusionadas del tipo (E)-3-(piperidin-1-il)-9-estirilfuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona [Tesis de pregrado]. Universidad Industrial de Santander.
- Lopes, J., Rodrigues, C. M. P., Gaspar, M. M., & Reis, C. P. (2022). Melanoma Management: From Epidemiology to Treatment and Latest Advances. *Cancers*, 14(19), Article 19. <https://doi.org/10.3390/cancers14194652>
- Lupo, P. J., Spector, L. G., O'Brien, S., Schiffman, J. D., & Hettmer, S. (2021). Epidemiology of Bone and Soft Tissue Sarcomas. En *Sarcomas of Bone and Soft Tissues in Children and Adolescents* (pp. 1–16). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51160-9_1

- M. Lang, Aug. B. (1895). Zur Kenntnise der Phenmiazinderivate. 28, 279–293. <https://doi.org/10.1002/cber.18950280169>.
- Madapa, S., Tusi, Z., & Batra, S. (2008). Advances in the Syntheses of Quinoline and Quinoline-Annulated Ring Systems. *Current Organic Chemistry*, 12(13), 1116–1183. <https://doi.org/10.2174/138527208785740300>
- Malarz, K., Mularski, J., Pacholczyk, M., & Musiol, R. (2023). Styrylquinazoline derivatives as ABL inhibitors selective for different DFG orientations. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 38(1), 2201410. <https://doi.org/10.1080/14756366.2023.2201410>
- Malasala, S., Ahmad, M. N., Gour, J., Shukla, M., Kaul, G., Akhir, A., Gatadi, S., Madhavi, Y. V., Chopra, S., & Nanduri, S. (2020). Synthesis, biological evaluation and molecular modelling insights of 2-arylquinazoline benzamide derivatives as anti-tubercular agents. *Journal of Molecular Structure*, 1218, 128493. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128493>
- Manske, R. H. F., & Kulka, M. (2011). The Skraup Synthesis of Quinolines. En S. E. Denmark (Ed.), *Organic Reactions* (1a ed., pp. 59–98). Wiley. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or007.02>
- Mantilla, J. P. (s/f). Desarrollo de nuevos híbridos moleculares quinolina-chalcona usando como aproximación sintética la reacción de Friedländer en combinación con la condensación de Claisen-Schmidt. Síntesis y caracterización estructural [Tesis de pregrado]. Universidad Industrial de Santander.
- Marco-Contelles, J., Pérez-Mayoral, E., Samadi, A., Carreiras, M. do C., & Soriano, E. (2009). Recent Advances in the Friedländer Reaction. *Chemical Reviews*, 109(6), 2652–2671. <https://doi.org/10.1021/cr800482c>
- Martirosyan, A. R., Rahim-Bata, R., Freeman, A. B., Clarke, C. D., Howard, R. L., & Strobl, J. S. (2004). Differentiation-inducing quinolines as experimental breast cancer agents in the MCF-7 human breast cancer cell model. *Biochemical Pharmacology*, 68(9), 1729–1738. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.05.003>

- Masaret, G. S. (2018). Synthesis, Structure Elucidation, and Biological Activities of Pyrazoles Against Human Lung and Hepatocellular Cancer. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55(9), 2123–2129. <https://doi.org/10.1002/jhet.3257>
- Mathew, B., Suresh, J., Anbazhagan, S., Paulraj, J., & Krishnan, G. K. (2014). Heteroaryl chalcones: Mini review about their therapeutic voyage. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 4(3), 451–458. <https://doi.org/10.1016/j.bionut.2014.04.003>
- Meléndez, A., Plata, E., Rodríguez, D., Ardila, D., Guerrero, S. A., Acosta, L. M., Cobo, J., Noguerras, M., & Palma, A. (2020). Straightforward Synthesis of Novel 4-Styrylquinolines/4-Styrylquinolin-2-ones and 9-Styryldihydroacridin-1(2H)-ones from Substituted 2'-Aminochalcones. *Synthesis*, 52(12), 1804–1822. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1707985>
- Meyer, J. F., & Wagner, E. C. (1943). THE NIEMENTOWSKI REACTION. THE USE OF METHYL ANTHRANILATE OR ISATOIC ANHYDRIDE WITH SUBSTITUTED AMIDES OR AMIDINES IN THE FORMATION OF 3-SUBSTITUTED-4-KETO-3,4-DIHYDROQUINAZOLINES. THE COURSE OF THE REACTION. *The Journal of Organic Chemistry*, 08(3), 239–252. <https://doi.org/10.1021/jo01191a005>
- Mirzaei, S., Hadizadeh, F., Eisvand, F., Mosaffa, F., & Ghodsi, R. (2020). Synthesis, structure-activity relationship and molecular docking studies of novel quinoline-chalcone hybrids as potential anticancer agents and tubulin inhibitors. *Journal of Molecular Structure*, 1202, 127310. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127310>
- Modh, R. P., Patel, A. C., Mahajan, D. H., Pannecouque, C., De Clercq, E., & Chikhaliya, K. H. (2012). Synthesis and Evaluation of Novel 4-Substituted Styryl Quinazolines as Potential Antimicrobial Agents. *Archiv Der Pharmazie*, 345(12), 964–972. <https://doi.org/10.1002/ardp.201200291>
- Mohammed, S., Vishwakarma, R. A., & Bharate, S. B. (2015). Iodine Catalyzed Oxidative Synthesis of Quinazolin-4(3H)-ones and Pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7(6H)-ones via Amination of sp³ C–H Bond. *The Journal of Organic Chemistry*, 80(13), 6915–6921. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00989>

- Montemurro, F., Valabrega, G., & Aglietta, M. (2007). Lapatinib: A dual inhibitor of EGFR and HER2 tyrosine kinase activity. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 7(2), 257–268. <https://doi.org/10.1517/14712598.7.2.257>
- Morphy, R., & Rankovic, Z. (2006). The Physicochemical Challenges of Designing Multiple Ligands. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(16), 4961–4970. <https://doi.org/10.1021/jm0603015>
- Moshkina, T. N., Ivan'kina, M. A., Starnovskaya, E. S., Gazizov, D. A., Slepukhin, P. A., & Nosova, E. V. (2025). Design, synthesis and photophysical properties of novel 2,4-disubstituted quinazolines. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 466, 116390. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2025.116390>
- Moshkina, T. N., Le Poul, P., Barsella, A., Pytela, O., Bureš, F., Robin-Le Guen, F., Achelle, S., Nosova, E. V., Lipunova, G. N., & Charushin, V. N. (2020). Electron-Withdrawing Substituted Quinazoline Push-Pull Chromophores: Synthesis, Electrochemical, Photophysical and Second-Order Nonlinear Optical Properties. *European Journal of Organic Chemistry*, 2020(33), 5445–5454. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000870>
- Moshkina, T. N., Nosova, E. V., Kopotilova, A. E., Savchuk, M. I., Nikonov, I. L., Kopchuk, D. S., Slepukhin, P. A., Kim, G. A., Lipunova, G. N., & Charushin, V. N. (2022). Synthesis and photophysical properties of pyridyl- and quinoliny-substituted 4-(4-aminophenyl)quinazolines. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 429, 113917. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2022.113917>
- Moshkina, T. N., Nosova, E. V., Permyakova, J. V., Lipunova, G. N., Valova, M. S., Slepukhin, P. A., Sadieva, L. K., & Charushin, V. N. (2022). Synthesis and photophysical properties of 2-aryl-4-(morpholin-4-yl)quinazoline chromophores: The effect of π -linker moiety. *Dyes and Pigments*, 206, 110592. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2022.110592>
- Mularski, J., Malarz, K., Pacholczyk, M., & Musiol, R. (2019). The p53 stabilizing agent CP-31398 and multi-kinase inhibitors. Designing, synthesizing and screening of styrylquinazoline series.

- European Journal of Medicinal Chemistry, 163, 610–625.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.012>
- Nayak, Y. N., Gaonkar, S. L., & Sabu, M. (2023). Chalcones: Versatile intermediates in heterocyclic synthesis. 60(8), 1301–1325. <https://doi.org/10.1002/jhet.4617>
- NCI-60 Screening Methodology | NCI-60 Human Tumor Cell Lines Screen | Discovery & Development Services | Developmental Therapeutics Program (DTP). (s/f). Recuperado el 14 de mayo de 2025, de https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/methodology.htm
- Nosova, E. V., Lipunova, G. N., Permyakova, J. V., & Charushin, V. N. (2025). Chemosensors based on quinazoline moieties. Dyes and Pigments, 235, 112638.
<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2025.112638>
- Ohashi, T., Oguro, Y., Tanaka, T., Shiokawa, Z., Shibata, S., Sato, Y., Yamakawa, H., Hattori, H., Yamamoto, Y., Kondo, S., Miyamoto, M., Tojo, H., Baba, A., & Sasaki, S. (2012). Discovery of pyrrolo[3,2-c]quinoline-4-one derivatives as novel hedgehog signaling inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 20(18), 5496–5506. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.07.039>
- Omar, W. A. E., & Hormi, O. E. O. (2009). Synthesis of 4-(2-arylvinyl)-8-hydroxyquinolines via anhydrous Heck coupling reaction and the PL properties of their Al complexes. Tetrahedron, 65(22), 4422–4428. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.03.028>
- Orlov, V. D., Kolos, N. N., Yaremenko, F. G., & Lavrushin, V. F. (1980). New aspects of the chemistry of 2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepine. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 16(5), 547–550.
<https://doi.org/10.1007/BF00561358>
- P, C., Shah, S., Krishnan, A., Cheriyan, A., R, U. R., Thomas, L., & Singhal, A. (2022). Synthesis and medicinal applications of quinoline hybrid heterocycles: A comprehensive review. Journal of Molecular Chemistry, 2(1), Article 1.
<https://scholar.google.com/scholar?q=urn:nbn:sciencein:jmc.2022.338>
- Padwa, A., & Pearson, W. H. (2003). Synthesis Applications of 1, 3-Dipolar Cycloaddition Chemistry (John Wiley&Sons, Vol. 59).

- Panja, S. K., Dwivedi, N., & Saha, S. (2012). I₂-Catalyzed three-component protocol for the synthesis of quinazolines. *Tetrahedron Letters*, 53(46), 6167–6172. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.08.016>
- Parmar, N. J., Barad, H. A., Pansuriya, B. R., Teraiya, S. B., Gupta, V. K., & Kant, R. (2012). An efficient one-pot synthesis, structure, antimicrobial and antioxidant investigations of some novel quinolyldibenzo[b,e][1,4]diazepinones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(11), 3816–3821. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.03.100>
- Patel, P., Joshi, H., Shah, U., Bapna, M., & Patel, B. (2021). New Generation of Quinazolinone Derivatives as Potent Antimicrobial Agents. *Asian Pacific Journal of Health Sciences*, 8. <https://doi.org/10.21276/apjhs.2021.8.2.12>
- Pathade, S. S., & Jagdale, B. S. (2020). SYNTHESIS AND DFT BASED QUANTUM CHEMICAL STUDIES OF 2-(3-BROMOPHENYL)-4-(4-BROMOPHENYL)-2,3-DIHYDRO-1H-1,5-BENZODIAZEPINE. *Journal of Advanced Scientific Research*, 11(Suppl 2), Article Suppl 2.
- Paton, C. (2002). Benzodiazepines and disinhibition: A review. *Psychiatric Bulletin*, 26(12), 460–462. <https://doi.org/10.1192/pb.26.12.460>
- Pawelczyk, A., Sowa-Kasprzak, K., Olender, D., & Zaprutko, L. (2018). Molecular Consortia—Various Structural and Synthetic Concepts for More Effective Therapeutics Synthesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/ijms19041104>
- Pharma, D., & Almulla, A. (2017). ISSN 0975-413X CODEN (USA): PCHHAX A Review: Biological Importance of Heterocyclic Compounds. 2017, 141–147.
- Plata, E. (s/f). Síntesis one-pot de nuevas (E)-(2-metil-4-estirilquinolin-3-il)(fenil)-metanonas a partir de chalconas derivadas de la 2-aminoacetofenona: Caracterización y evaluación de la actividad anticancerígena [Tesis de pregrado]. Universidad Industrial de Santander.
- Pradeep, M., Vishnuvardhan, M., & Thalari, G. (2021). A simple and efficient microwave assisted synthesis of pyrrolidinyl-quinoline based pyrazoline derivatives and their antimicrobial activity. *Chemical Data Collections*, 32, 100666. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2021.100666>

- Prajapati, S. M., Patel, K. D., Vekariya, R. H., Panchal, S. N., & Patel, H. D. (2014). Recent advances in the synthesis of quinolines: A review. *RSC Adv.*, 4(47), 24463–24476. <https://doi.org/10.1039/C4RA01814A>
- Rachakonda, S., Pratap, P., & Basaveswara Rao, M. (2012). DDQ/TBHP-Induced Oxidative Cyclization Process: A Metal-Free Approach for the Synthesis of 2-Phenylquinazolines. *Synthesis*, 44(13), 2065–2069. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1289768>
- Rachakonda, V., Kotapalli, S. S., Ummanni, R., & Alla, M. (2017). Ring Functionalization and Molecular Hybridization of Quinoliny Pyrazole: Design, Synthesis and Antimycobacterial Activity. *ChemistrySelect*, 2(22), 6529–6534. <https://doi.org/10.1002/slct.201701241>
- Rahman, M. U., Rathore ,Ankita, Siddiqui ,Anees A., Parveen ,Gazala, & and Yar, M. S. (2014). Synthesis and characterization of quinazoline derivatives: Search for hybrid molecule as diuretic and antihypertensive agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 29(5), 733–743. <https://doi.org/10.3109/14756366.2013.845820>
- Rajkumar, S. V. (2020). Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*, 95(5), 548–567. <https://doi.org/10.1002/ajh.25791>
- Ramann, G., & Cowen, B. (2016). Recent Advances in Metal-Free Quinoline Synthesis. *Molecules*, 21(8), 986. <https://doi.org/10.3390/molecules21080986>
- Raut, A. B., Tiwari, A. R., & Bhanage, B. M. (2017). Ultrasound-Assisted Preparation of Copper(I) Oxide Nanocubes: High Catalytic Activity in the Synthesis of Quinazolines. *ChemCatChem*, 9(7), 1292–1297. <https://doi.org/10.1002/cctc.201601330>
- Ravindar, L., Hasbullah, S. A., Rakesh, K. P., & Hassan, N. I. (2023). Pyrazole and pyrazoline derivatives as antimalarial agents: A key review. 183, 106365. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106365>
- Reddy, A. S., & Zhang, S. (2013). Polypharmacology: Drug discovery for the future. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 6(1), 41–47. <https://doi.org/10.1586/ecp.12.74>

- Reinhoudt, D. N. (2013). *Supramolecular Chemistry and Heterocycles*. En Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering (p. B9780124095472053968). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.05396-8>
- Remon, Z., Mohammad, W., Arif, M., & Waleed, E.-S. (2023). Design, synthesis and evaluation of novel Se-alkylated pyrazoles and their cyclized analogs as potential anticancer agents. 1276, 134670. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134670>
- Rodríguez, D. F. (s/f). *Diseño, desarrollo y evaluación de la actividad anticancerígena de nuevos híbridos moleculares de la quinolina del tipo (E)-1-(2-metil-4-((E)-estiril)quinolin-3-il)-3-fenil(aril)prop-2-en-1-ona* [Tesis de pregrado]. Universidad Industrial de Santander.
- Rodríguez, D. F., Lipez, K. J., Stashenko, E., Díaz, I., Cobo, J., & Palma, A. (2024). Alternative and efficient one-pot three-component synthesis of substituted 2-aryl-4-styrylquinazolines/4-styrylquinazolines from synthetically available 1-(2-aminophenyl)-3-arylprop-2-en-1-ones: Characterization and evaluation of their antiproliferative activities. *RSC Advances*, 14(29), 20951–20965. <https://doi.org/10.1039/D4RA03702B>
- Ruijter, E., Scheffelaar, R., & Orru, R. V. A. (2011). Multicomponent Reaction Design in the Quest for Molecular Complexity and Diversity. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(28), 6234–6246. <https://doi.org/10.1002/anie.201006515>
- Salum, L. B., Altei, W. F., Chiaradia, L. D., Cordeiro, M. N. S., Canevarolo, R. R., Melo, C. P. S., Winter, E., Mattei, B., Daghestani, H. N., Santos-Silva, M. C., Creczynski-Pasa, T. B., Yunes, R. A., Yunes, J. A., Andricopulo, A. D., Day, B. W., Nunes, R. J., & Vogt, A. (2013). Cytotoxic 3,4,5-trimethoxychalcones as mitotic arresters and cell migration inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 501–510. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.02.037>
- Sampath Kumar, H. M., Herrmann, L., & Tsogoeva, S. B. (2020). Structural hybridization as a facile approach to new drug candidates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30(23), 127514. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127514>

- Sarma, R., & Prajapati, D. (2011). Microwave-promoted efficient synthesis of dihydroquinazolines. *Green Chemistry*, 13(3), 718. <https://doi.org/10.1039/c0gc00838a>
- Satish, G., Ashok, P., Kota, L., & Ilangovan, A. (2019). Nickel-Catalyzed Annulation of 2'-Aminochalcones: A Simplistic Access to 4-Styryl and 2,4-Distyrylquinolines. *ChemistrySelect*, 4(4), 1346–1349. <https://doi.org/10.1002/slct.201803199>
- Satish, G., Polu, A., Kota, L., & Ilangovan, A. (2019). Copper-catalyzed oxidative amination of methanol to access quinazolines. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 17(19), 4774–4782. <https://doi.org/10.1039/C9OB00392D>
- Seebach, D. (1990). Organic Synthesis—Where now? *Angewandte Chemie International Edition in English*, 29(11), 1320–1367. <https://doi.org/10.1002/anie.199013201>
- Selvam, T. P., Saravanan, G., Prakash, C. R., & Kumar, P. D. (2011). Microwave-Assisted synthesis, characterization and biological activity of novel pyrazole derivatives. 1(4), 126–129.
- Sharma, D., Pareek, A., Arya, H., Soni, R., Rai, P., Agrawal, A., Nimesh, S., Kumar, D., Yaragorla, S., & Kumar, T. (2022). Synthesis and inhibition studies towards the discovery of benzodiazepines as potential antimalarial compounds. 243, 108411. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2022.108411>
- Shaveta, Mishra, S., & Singh, P. (2016). Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 500–536. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.039>
- Shu, S., Dai, A., Wang, J., Wang, B., Feng, Y., Li, J., Cai, X., Yang, D., Ma, D., Wang, M.-W., & Liu, H. (2018). A novel series of 4-methyl substituted pyrazole derivatives as potent glucagon receptor antagonists: Design, synthesis and evaluation of biological activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(8), 1896–1908. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.02.036>
- Singh, P., Anand, A., & Kumar, V. (2014). Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, 758–777. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.033>

- Spandl, R. J., Díaz-Gavilán, M., O'Connell, K. M. G., Thomas, G. L., & Spring, D. R. (2008). Diversity-oriented synthesis. *The Chemical Record*, 8(3), 129–142. <https://doi.org/10.1002/tcr.20144>
- Sperotto, E., Van Klink, G. P. M., Van Koten, G., & De Vries, J. G. (2010). The mechanism of the modified Ullmann reaction. *Dalton Transactions*, 39(43), 10338. <https://doi.org/10.1039/c0dt00674b>
- Spring, D. R. (2003). Diversity-oriented synthesis; a challenge for synthetic chemists. Electronic supplementary information (ESI) available: Excel file of all the FDA new molecular entities between the years 1998 and July 2003, and new drug approvals between the years 1990 and 2002. See <http://www.rsc.org/suppdata/ob/b3/b310752n/>. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 1(22), 3867. <https://doi.org/10.1039/b310752n>
- Spring, D. R., Wyatt, E. E., & Thomas, G. L. (2006). Enriching chemical space with diversity-oriented synthesis. *Chemical Communications*, 9(6), 700–712.
- Srivastava, V., & Lee, H. (2015). Synthesis and bio-evaluation of novel quinolino-stilbene derivatives as potential anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(24), 7629–7640. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.11.007>
- Stternbach, L. H. (1979). The benzodiazepine story. *Journal of Medicinal Chemistry*, 22(1), 1–7.
- Tamatam, R., Kim, S.-H., & Shin, D. (2023). Transition-metal-catalyzed synthesis of quinazolines: A review. *Frontiers in Chemistry*, 11. <https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1140562>
- Tan, Z., Fu, Z., Yang, J., Wu, Y., Cao, L., Jiang, H., Li, J., & Zhang, M. (2020). Hydrogen Transfer-Mediated Multicomponent Reaction for Direct Synthesis of Quinazolines by a Naphthyridine-Based Iridium Catalyst. *iScience*, 23(4), 101003. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101003>
- Tang, L., Yang, Y., Wen, L., Zhang, S., Zha, Z., & Wang, Z. (2015). Supported gold-catalyzed and ammoniapromoted selective synthesis of quinazolines in aqueous media. *Chemical Communications*, 2(2), 114–118.
- Terwilliger, T., & Abdul-Hay, M. (2017). Acute lymphoblastic leukemia: A comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal*, 7(6), e577–e577. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>

- Truong, V. L., & Morrow, M. (2010). Mild and efficient ligand-free copper-catalyzed condensation for the synthesis of quinazolines. *Tetrahedron Letters*, 51(4), 758–760. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.11.133>
- Tseng, C.-H., Chen, Y.-L., Hsu, C.-Y., Chen, T.-C., Cheng, C.-M., Tso, H.-C., Lu, Y.-J., & Tzeng, C.-C. (2013). Synthesis and antiproliferative evaluation of 3-phenylquinolinylchalcone derivatives against non-small cell lung cancers and breast cancers. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 59, 274–282. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.11.027>
- Uliassi, E., Prati, F., Bongarzone, S., & Bolognesi, M. L. (2017). Medicinal Chemistry of Hybrids for Neurodegenerative Diseases. En *Design of Hybrid Molecules for Drug Development* (pp. 259–277). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101011-2.00010-6>
- Ullmann, F. (1903). Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 36(2), 2382–2384. <https://doi.org/10.1002/cber.190303602174>
- Ullmann, F., & Bielecki, J. (1901). Ueber Synthesen in der Biphenylreihe. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 34(2), 2174–2185. <https://doi.org/10.1002/cber.190103402141>
- Vera, D. (s/f). Síntesis de 4-estiril-2-metilquinolinas y exploración de sus transformaciones estructurales probables en reacciones de condensación tipo Knoevenagel y oxidacióncondensación-cicloaddición tipo Michael [Tesis de pregrado]. Universidad Industrial de Santander.
- Verma, R., Bhatia, R., Singh, G., Kumar, B., Mehan, S., & Monga, V. (2020). Design, synthesis and neuropharmacological evaluation of new 2,4-disubstituted-1,5-benzodiazepines as CNS active agents. *Bioorganic Chemistry*, 101, 104010. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104010>
- Verma, S., & Kumar, S. (2017). A Mini Review on Synthetic Approaches and Biological Activities of Benzodiazepines. 14(6), 453–468.
- Wang, C., Rui, X., Si, D., Dai, R., Zhu, Y., Wen, H., Li, W., & Liu, J. (2021). Copper-Catalyzed Three-Component Cascade Reaction of Benzaldehyde with Benzylamine and Hydroxylamine or Aniline: Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles and Quinazolines. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 363(11), 2825–2833. <https://doi.org/10.1002/adsc.202001535>

- Wang, D., & Gao, F. (2013). Quinazoline derivatives: Synthesis and bioactivities. *Chemistry Central Journal*, 7(1), 95. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-7-95>
- Wang, H., Chen, H., Chen, Y., & Deng, G.-J. (2014). Palladium-catalyzed one pot 2-arylquinazoline formation via hydrogen-transfer strategy. *Org. Biomol. Chem.*, 12(39), 7792–7799. <https://doi.org/10.1039/C4OB01296H>
- Wang, L.-Z., Li, X.-Q., & An, Y.-S. (2015). 1,5-Benzodiazepine derivatives as potential antimicrobial agents: Design, synthesis, biological evaluation, and structure–activity relationships. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(19), 5497–5509. <https://doi.org/10.1039/C5OB00655D>
- Wang, W., Zhang, Y.-W., Hu, S.-J., Niu, W.-P., Zhang, G.-N., Zhu, M., Wang, M.-H., Zhang, F., Li, X.-M., & Wang, J.-X. (2021). Design, synthesis, and antibacterial evaluation of PFK-158 derivatives as potent agents against drug-resistant bacteria. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 41, 127980. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127980>
- Wang, Z., Li, H., Peng, Z., Wang, Z., Wang, Y., & Lu, P. (2020). Preparation and photophysical properties of quinazoline-based fluorophores. *RSC Advances*, 10(51), 30297–30303. <https://doi.org/10.1039/D0RA05701K>
- Weinberg, R. A. (1996). How Cancer Arises. *Scientific American*, 275(3), 62–70.
- Wilt, T. J., Howe, W., & MacDonald, R. (2002). Terazosin for treating symptomatic benign prostatic obstruction: A systematic review of efficacy and adverse effects. *BJU International*, 89(3), 214–225. <https://doi.org/10.1046/j.1464-4096.2001.02537.x-i1>
- Xu, C., Jia, F.-C., Zhou, Z.-W., Zheng, S.-J., Li, H., & Wu, A.-X. (2016). Copper-Catalyzed Multicomponent Domino Reaction of 2-Bromoaldehydes, Benzylamines, and Sodium Azide for the Assembly of Quinazoline Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, 81(7), 3000–3006. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02843>
- Xuan, D. D. (2019). Recent Progress in the Synthesis of Quinolines. 16(5), 671–708. <https://doi.org/10.2174/1570179416666190719112423>

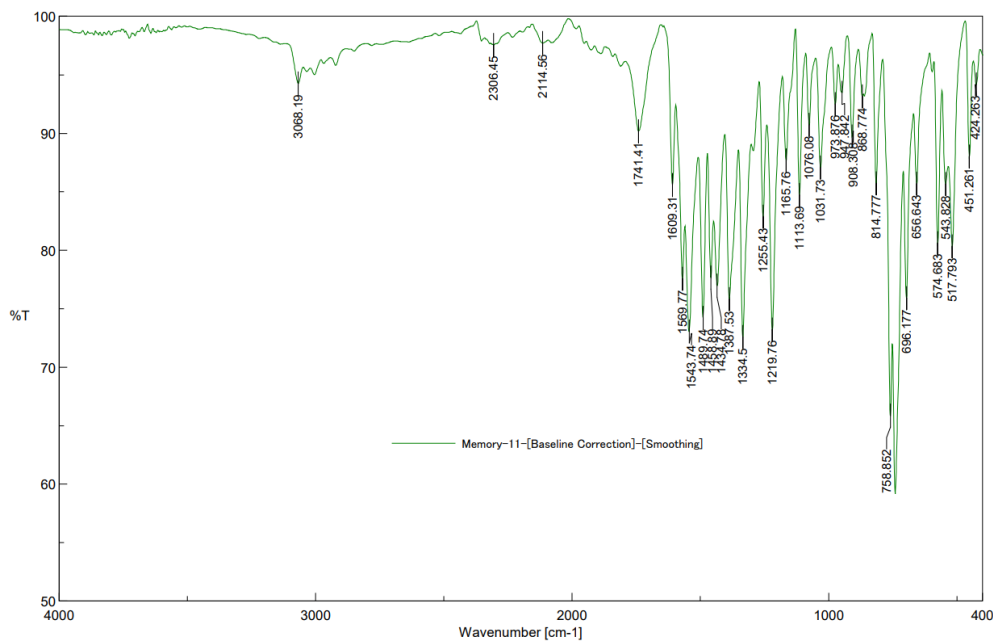
- Yadav, K., Udagawa, T., Kubota, Y., Inuzuka, T., Krishnamoorthy, G., & Funabiki, K. (2025). Fluorescence Emissive Fluorinated Pyrimido[5,4-h]quinazolines: Synthesis, Structure, and Photophysical and Halochromic Properties. *The Journal of Organic Chemistry*, 90(20), 6789–6803. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5c00506>
- Yan, Y., Shi, M., Niu, B., Meng, X., Zhu, C., Liu, G., Chen, T., & Liu, Y. (2016). Copper-catalyzed aerobic oxidative decarboxylative amination of arylacetic acids: A facile access to 2-arylquinazolines. *RSC Advances*, 6(42), 36192–36197. <https://doi.org/10.1039/C6RA04195G>
- Yan, Y., & Wang, Z. (2011). Metal-free intramolecular oxidative decarboxylative amination of primary α -amino acids with product selectivity. *Chemical Communications*, 47(33), 9513. <https://doi.org/10.1039/c1cc12885j>
- Yan, Y., Zhang, Y., Feng, C., Zha, Z., & Wang, Z. (2012). Selective Iodine-Catalyzed Intermolecular Oxidative Amination of C(sp³)–H Bonds with ortho -Carbonyl-Substituted Anilines to Give Quinazolines. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(32), 8077–8081. <https://doi.org/10.1002/anie.201203880>
- Yang, Z., Hackshaw, A., Feng, Q., Fu, X., Zhang, Y., Mao, C., & Tang, J. (2017). Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 140(12), 2805–2819. <https://doi.org/10.1002/ijc.30691>
- Zayed, M. F. (2022). Medicinal Chemistry of Quinazolines as Analgesic and Anti-Inflammatory Agents. *ChemEngineering*, 6(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/chemengineering6060094>
- Zeng, G., Wan, J., Yuan, Y., Wen, Y., Liu, L., Li, J., Li, J., & Huang, C. (2025). Base-Promoted [4 + 1 + 1] Multicomponent Tandem Cycloaddition of Ortho-Substituted Nitroarenes, Aldehydes, and Ammonium Salts To Access 2,4-Substituted Quinazoline Frameworks. *The Journal of Organic Chemistry*, 90(5), 1982–1995. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c02724>
- Zhang, Y., Hou, Q., Li, X., Zhu, J., Wang, W., Li, B., Zhao, L., & Xia, H. (2019). Enrichment of novel quinazoline derivatives with high antitumor activity in mitochondria tracked by its self-

- fluorescence. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 178, 417–432.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.015>
- Zhang, Z.-H., Zhang, X.-N., Mo, L.-P., Li, Y.-X., & Ma, F.-P. (2012). Catalyst-free synthesis of quinazoline derivatives using low melting sugar–urea–salt mixture as a solvent. *Green Chemistry*, 14(5), 1502. <https://doi.org/10.1039/c2gc35258c>
- Zhao, D., Shen, Q., Zhou, Y.-R., & Li, J.-X. (2013). KOtBu-mediated stereoselective addition of quinazolines to alkynes under mild conditions. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 11(35), 5908. <https://doi.org/10.1039/c3ob41083h>
- Zhao, J., Zhang, Y., Wang, M., Liu, Q., Lei, X., Wu, M., Guo, S., Yi, D., Li, Q., Ma, L., Liu, Z., Guo, F., Wang, J., Li, X., Wang, Y., & Cen, S. (2021). Quinoline and Quinazoline Derivatives Inhibit Viral RNA Synthesis by SARS-CoV-2 RdRp. *ACS Infectious Diseases*, 7(6), 1535–1544. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.1c00083>
- Zouhiri, F., Danet, M., Bénard, C., Normand-Bayle, M., Mouscadet, J.-F., Leh, H., Marie Thomas, C., Mbemba, G., d'Angelo, J., & Desmaële, D. (2005). HIV-1 replication inhibitors of the styrylquinoline class: Introduction of an additional carboxyl group at the C-5 position of the quinoline. *Tetrahedron Letters*, 46(13), 2201–2205. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.02.033>

Anexos

Anexo A

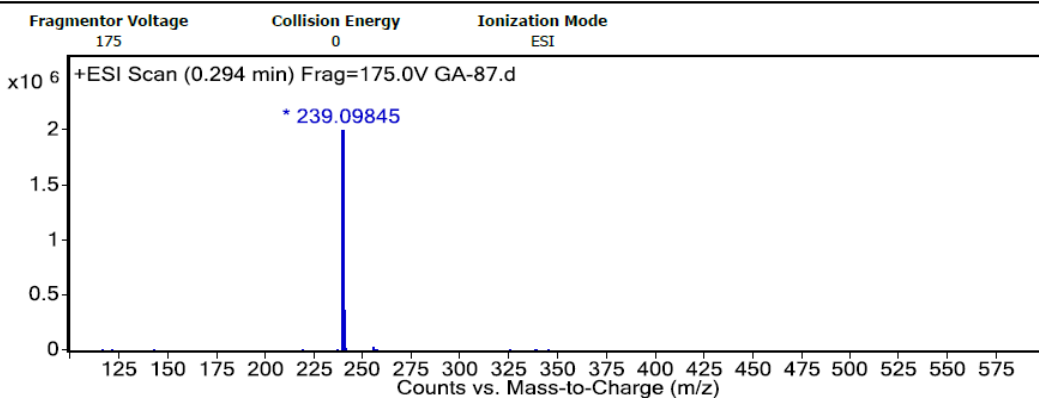
Espectro IR de **9l**.



Anexo B

Espectro de masas de **9l**.

User Spectra

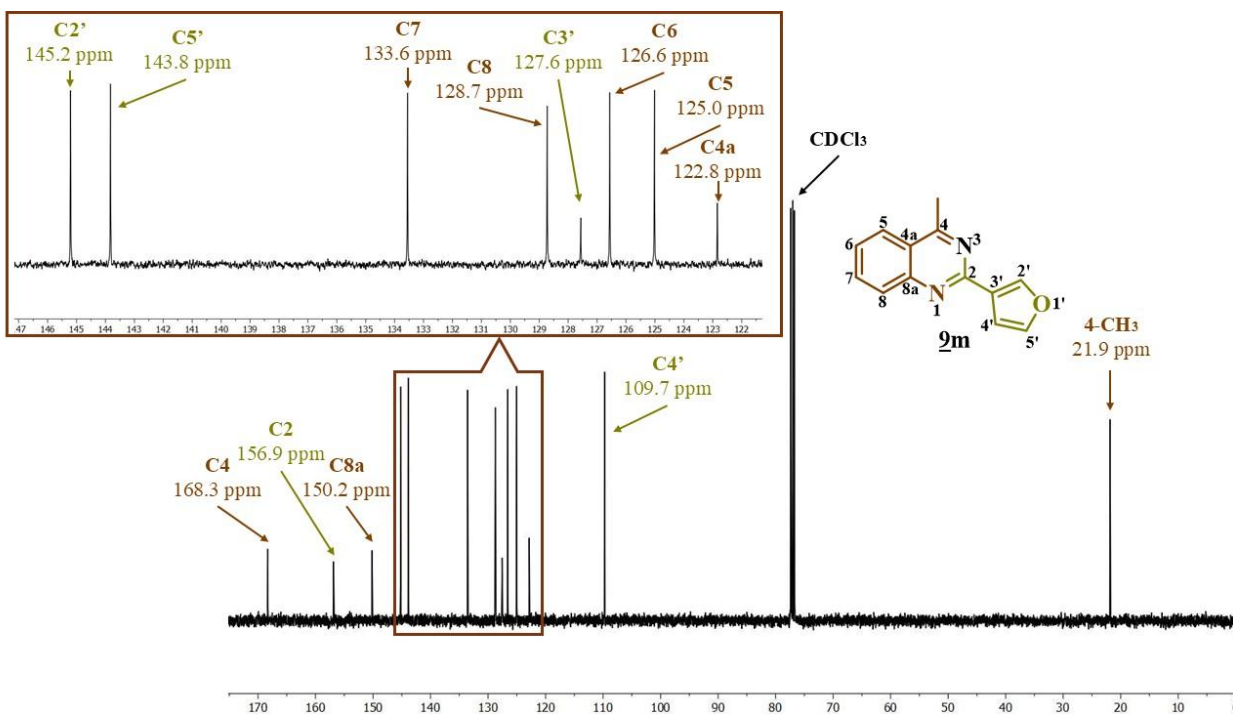


Peak List

m/z	z	Abund	Abund %
239.09845	1	2003942.9	100
239.13524	1	189999.7	9.48
239.17245	1	133378.3	6.66
239.23108	1	117994.4	5.89
240.10128	1	369559.3	18.44

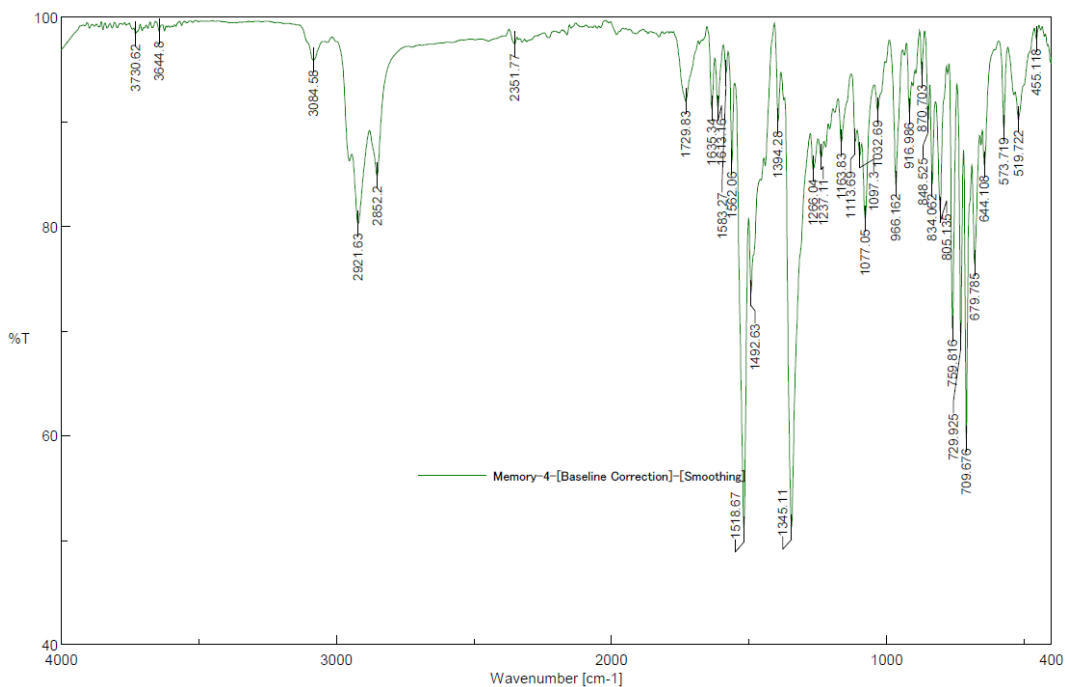
Anexo C

Espectro ^{13}C -RMN y expansión de la zona aromática de **9m**.



Anexo D

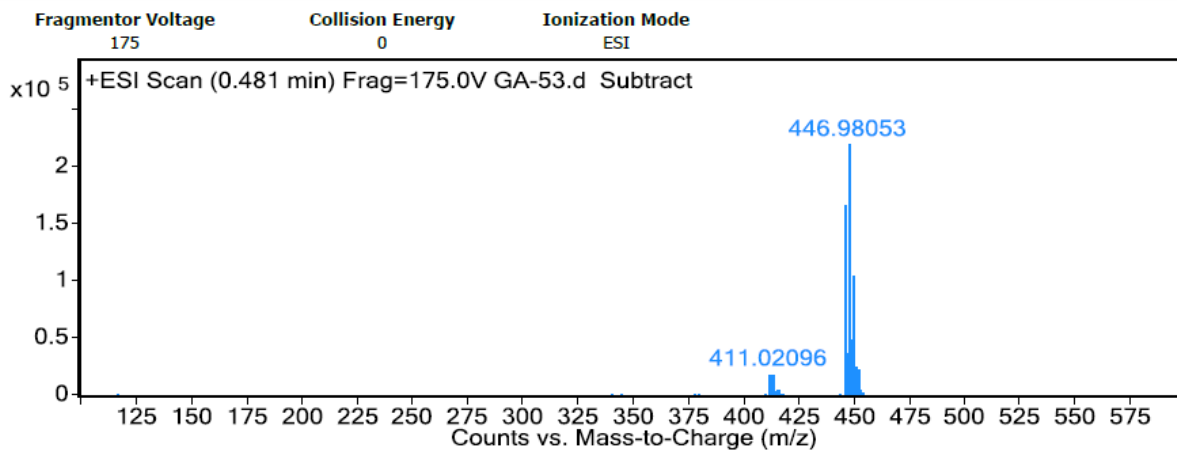
Espectro IR de **10j**.



Anexo E

Espectro de masas de **10m**.

User Spectra



Peak List

m/z	z	Abund	Abund %
411.02096	1	18775.3	8.53
413.02043	1	18682.5	8.49
444.98282	1	166959	75.85
445.98578	1	37493.6	17.03
446.98053	1	220106.3	100
447.98375	1	49057.9	22.29
448.97751	1	105474.8	47.92
449.98039	1	25043.1	11.38

Anexo F

Expansión de la zona aromática del espectro ^{13}C -RMN de **10d**.