



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis de derivados de la 2,4,6-triaminoquinazolina como posibles agentes antiparasitarios

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

Q.B. AUDIFÁS SALVADOR MATUS MEZA

TUTOR:
DR. FRANCISCO HERNÁNDEZ LUIS
FACULTAD DE QUÍMICA

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE	Dr. Rafael Castillo Bocanegra
VOCAL	Dr. Roberto Martínez
VOCAL	Dr. José Luis Arias Téllez
VOCAL	Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez
SECRETARIO	Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha

Lugar donde se realizó la tesis:

Laboratorio 122 del Departamento de Farmacia, Facultad de Química, de la
Universidad Nacional Autónoma de México.

Q.B. Audifás Salvador Matus Meza
Sustentante

Dr. Francisco Hernández Luis
Tutor

Dedicada

A mis padres, Audifaz Matus Fuentes y María Guadalupe Meza Benítez.

A mis hermanos Jesús y Lucero.

Y con cariño a mi esposa Adriana Guadalupe Pérez Ruiz.

AGRADECIMIENTOS

Expreso mi agradecimiento a las siguientes instituciones por el apoyo recibido:

A la Universidad Nacional Autónoma de México por ser mi segunda casa y brindarme una mejor educación para continuar creciendo académica y profesionalmente.

Al Consejo Nacional de la Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada (409065) para la realización de mis estudios de Maestría en Ciencias Químicas.

Al Posgrado en Ciencias Químicas por el apoyo económico autorizado para la asistencia en un Congreso durante mi estancia en el Posgrado.

Al Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología (COMECYT) por la beca otorgada (13BTM2357) para la realización de este proyecto de Tesis.

A la Dirección General del Personal Académico UNAM por el apoyo recibido para la compra de reactivos y materias primas dentro del proyecto **PAPIIT-UNAM IN210809**.

A la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (*USAI*) de la Facultad de Química UNAM y a su personal por el registro de los distintos espectros utilizados en esta investigación:

A la QFB Margarita Guzmán Villanueva por su valiosa contribución en el registro de los espectros de masas de los análisis por MS-FAB y MS-ESI.

A la M. en C. Rosa Isela Del Villar Morales por su apoyo, opinión y contribución durante la realización de las técnicas por Resonancia Magnética Nuclear.

A Marisela Patricia Gutiérrez Franco por el registro de los espectros de infrarrojo.

Al Dr. Benjamín Noruega Torres de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional por la realización de las pruebas biológicas y las observaciones pertinentes para finalizar este proyecto de Tesis.

A Jehová

Por darme la vida, conocimiento y sabiduría.

Asimismo mis sinceros agradecimientos a las siguientes personas:

A mi asesor de tesis el Dr. Francisco Hernández Luis por concederme formar parte de su grupo de investigación, compartir su conocimiento y brindarme su amistad incondicionalmente.

Al Dr. Juan Luis Bautista Martínez por haberme iniciado y motivado en este mundo de la investigación.

Al Dr. Rafael Castillo y la M en C. Alicia Hernández por sus enseñanzas y aportaciones a este trabajo.

Al M. en C. César Mendoza Martínez por sus contribuciones, orientación y apoyo incondicional en el desarrollo de esta investigación, a quien estoy muy agradecido además por haberme brindado su amistad.

A los miembros del jurado por el tiempo dedicado a la revisión exhaustiva del presente trabajo de Tesis y por sus valiosas correcciones, observaciones y comentarios del mismo.

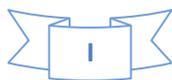
A mi tía Mercedes Benítez de la Rosa por su apoyo y amistad durante toda mi formación académica.

A Gabriel Israel Nava Nabté por el apoyo y amistad brindada durante este trabajo de Tesis.

A todos los integrantes del Laboratorio 122 por compartir un ambiente de trabajo y la amistad brindada.

Índice general

	Página
Índice de Tablas	IV
Índice de Figuras	V
Abreviaturas	XI
Resumen	XII
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	2
2.1. Enfermedad de Chagas.....	2
2.1.1. Ciclo biológico y morfología.....	4
2.1.2. Fases clínicas de la enfermedad.....	8
2.1.2.1. Fase aguda.....	8
2.1.2.2. Fase crónica.....	8
2.2. Aspectos quimioterapéuticos de la enfermedad de Chagas.....	9
2.2.1. La búsqueda de nuevas moléculas.....	11
2.2.1.1. Dihidrofolato reductasa.....	11
2.2.1.2. Inhibidores de la dihidrofolato reductasa.....	12
2.2.1.3. Pteridin reductasa.....	13
2.2.1.4. Importancia de las quinazolininas como agentes terapéuticos...	14
2.3. Aplicaciones de la química cuántica en la búsqueda de principios activos.....	16
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
4. HIPÓTESIS	18
5. OBJETIVO GENERAL	18
5.1. Objetivos específicos.....	19
6. METODOLOGÍA	20
6.1. Consideraciones para el diseño.....	20
6.2. Metodología experimental.....	23
6.2.1. Síntesis de la 2,4-diamino-6-nitroquinazolinina. (Intermediario A).	24



6.2.2. Síntesis de la 2,4-(diacetilamino)-6-nitroquinazolina (Intermediario B).....	25
6.2.3. Síntesis de la 2,4-(diacetilamino)-6-aminoquinazolina (Intermediario C).....	25
6.2.4. Síntesis de la 2,4,6-triaminoquinazolina. (Intermediario D).....	26
6.2.5. Síntesis de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-(4- metoxibencilideno)amino]quinazolina. (Compuesto 1).....	26
6.2.6. Síntesis de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-(2,3-dihidro-1,4- benzodioxin-6-ilmetilideno)amino]quinazolina. (Compuesto 2).....	27
6.2.7. Síntesis de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-(4- hidroxibencilideno)amino]quinazolina. (Compuesto 3).....	27
6.2.8. Síntesis de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-[4- (trifluorometoxi)bencilideno]amino]quinazolina. (Compuesto 4).....	28
6.2.9. Síntesis de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-{4-[3- (dimetilamino)propoxi]bencilideno}amino]quinazolina. (Compuesto 5)..	28
6.2.10. Síntesis de la 2,4-diamino-6-[(<i>E</i>)-(4- metoxibencilideno)amino]quinazolina. (Compuesto 6).....	29
6.2.11. Síntesis de la 2,4-diamino-6-[(<i>E</i>)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxino- 6-ilmetilideno)amino]quinazolina. (Compuesto 7).....	29
6.2.12. Síntesis de la 2,4-diamino-6-[(<i>E</i>)-(3,4- dimetoxibencilideno)amino]quinazolina. (Compuesto 8).....	30
6.2.13. Síntesis de la 2,4-diamino-6-[(<i>E</i>)-[4- (trifluorometoxi)bencilideno]amino]quinazolina. (Compuesto 9).....	30
6.2.14. Síntesis de la 2,4-diamino-6-[(<i>E</i>)- (ferrocenometilideno)amino]quinazolina. (Compuesto 10).....	31
6.3. Metodología del estudio teórico.....	31
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	33
7.1. Síntesis y caracterización espectroscópica de los derivados de la 2,4,6-triaminoquinazolina.....	33
7.1.1 Síntesis y caracterización de A	43
7.1.2. Caracterización del Intermediario B	45



7.1.3. Caracterización del Intermediario C	48
7.1.4. Caracterización del Intermediario D	51
7.1.5. Caracterización del compuesto 1	53
7.1.6. Caracterización del compuesto 2	57
7.1.7. Caracterización del compuesto 3	60
7.1.8. Caracterización del compuesto 4	63
7.1.9. Caracterización del compuesto 5	66
7.1.10. Caracterización del compuesto 6	69
7.1.11. Caracterización del compuesto 7	71
7.1.12. Caracterización del compuesto 8	74
7.1.13. Caracterización del compuesto 9	76
7.1.14. Caracterización del compuesto 10	78
7.2. Análisis teórico.....	79
7.3. Parte biológica.....	87
8. CONCLUSIONES	91
APÉNDICES	93
BIBLIOGRAFÍA	151



Índice de Tablas

Tabla	Descripción	Página
1	Compuestos diseñados para el estudio.....	22
2	Propiedades físicas de los intermediario A-D	33
3	Propiedades físicas de los compuestos 1-10	34
4	Caracterización espectroscópica de los intermediarios y compuestos.....	36
5	Estructuras analizadas en el programa Spartan'10.....	80
6	Valores de energías relativas de la optimización geométrica de 1-5	82
7	Actividad tripanocida contra cepas NINOA.....	88
8	Valores de Log P de los compuestos sintetizados.....	90

Índice de Figuras

Fig.	Descripción	Página
1	Distribución geográfica del rango del total de casos de enfermedad de Chagas detectadas por pruebas serológicas, manifestaciones clínicas y casos por transfusión sanguínea. ¹⁰	3
2	Estadios morfológicos de <i>T. cruzi</i> . ¹²	4
3	(a) tripomastigote de <i>T. cruzi</i> , visto al microscopio electrónico de barrido, (b) tripomastigote observada con un microscopio electrónico de alto voltaje. ¹⁴	4
4	Microscopía electrónica de las alteraciones morfológicas de epimastigotes de <i>T. cruzi</i> , tratados con 8 μM de amiodarone. (A) control; (B) y (C) tratados por 48 y 72 horas, respectivamente. ¹⁵	5
5	Amastigotes aislados vistos con microscopía electrónica de transmisión. (1) Porción intracelular (x21000); (2) aspecto extracelular (x36000); (3) amastigotes axénicos en forma ovalada, (x48000); (4) muestra de la capa superficial de amastigotes axénicos del día 4 post-incubación. ¹⁷	5
6	Aspecto morfológico de adultos de A) <i>Triatoma pallidipennis</i> , B) <i>Triatoma infestans</i> y C) <i>Triatoma barberi</i> . ³	6
7	Ciclo de vida del <i>T. cruzi</i> . ¹⁹	7
8	Estructuras químicas. (a) nifurtimox, (b) benznidazol, (c) fexinidazol.....	10
9	Reducción del ácido dihidrofólico mediante la dihidrofolato reductasa.....	12
10	Fármacos inhibidores de la dihidrofolato reductasa.....	12
11	Ciclo del folato y procesos celulares compatibles con tripanosomátidos. Las enzimas se muestran junto a las reacciones que catalizan. ⁵⁰	14
12	Estructura de la quinazolina.....	14
13	Estructura química de inhibidores de la DHFR de <i>T. cruzi</i>	15
14	Propuesta de estructuras quimeras como inhibidores de DHFR y PTR.....	21
15	Reacción general de la síntesis de los intermediarios.....	23
16	Reacción general de la síntesis de los compuestos 1–5.....	23
17	Reacción general de síntesis de los compuestos 6–10.....	24
18	Estructuras analizadas en el programa Spartan'10.....	32
19	Numeración de los átomos de hidrógeno y carbono, a) numeración para 1–5, b) numeración para 6–10, c) numeración con base a nomenclatura química.....	35
20	a) Acetilación en la posición 4, b) acetilación en la posición 2.....	35
21	Ampliación para A, con una apodizada exponencial de 0.00 Hz.....	44
22	Espectro de la zona aromática de la quinazolina de A, a) HSQC y b) HMBC.....	44
23	Espectro RMN- ¹³ C de A con una apodizada exponencial de 1.00 Hz.....	45
24	Espectro RMN- ¹ H ampliado de B con una apodizada exponencial de 0.5 Hz.....	46

Índice de Figuras (continuación)

25	Espectro HSQC de B	46
26	Espectro HMBC ampliado del intermediario B , A) Zona del núcleo de quinazolina y B) Zona alifática.....	47
27	Espectro HMBC ampliado del intermediario C , A) Zona alifática y B) Zona aromática.....	47
28	Ampliación del espectro de RMN- ¹ H de C	49
29	Espectro HSQC de C , A) Zona aromática y B) Zona alifática.....	49
30	Espectro HMBC de C , A) Zona aromática y B) Zona alifática.....	50
31	Espectro RMN- ¹³ C de C	50
32	Espectro RMN- ¹ H de D ampliado de la zona aromática.....	51
33	Espectro HMBC ampliado de la zona aromática de D	52
34	Espectro HMBC ampliado de la zona de las aminas de D	53
35	Espectro RMN- ¹ H ampliado de 1	54
36	Espectro HSQC de la zona aromática de 1	55
37	Espectro HMBC ampliado de la zona aromática.....	55
38	Espectro NOE ampliado de 1 en el protón H ₃ . A) Señal a 7.73 ppm ligeramente afectada, B) Vista ampliada.....	56
39	Espectro NOE ampliado de 1 en el protón H ₁ . A) No se observa señal a 7.73 ppm y 9.80 ppm afectada. B) Vista ampliada.....	56
40	Espectro RMN- ¹ H de 2 , zona ampliada de la región aromática.....	58
41	Espectro HSQC ampliado de 2	59
42	Espectro RMN- ¹³ C del compuesto 6	59
43	Espectro HMBC ampliado de 2	60
44	Espectro RMN- ¹ H de 3	61
45	Espectro HSQC ampliado del compuesto 3	62
46	Espectro HMBC ampliado del compuesto 3	62
47	Espectro RMN- ¹ H ampliado de la zona aromática del compuesto 4	64
48	Ampliación de la región aromática en el espectro HSQC de 4	65
49	Espectro RMN- ¹³ C del compuesto 4	65
50	Espectro HMBC ampliado del compuesto 4	66
51	Espectro RMN- ¹ H del compuesto 5	67
52	Espectro RMN- ¹ H ampliado de la zona alifática del compuesto 5	68
53	Espectro HSQC ampliado del compuesto 5 . A) zona aromática y B) zona alifática.....	68
54	Espectro RMN- ¹ H del compuesto 6	69
55	Espectro RMN- ¹³ C del compuesto 6	70
56	Espectro NOE ampliado del compuesto 6	71
57	Espectro RMN- ¹ H ampliado, a la derecha una ampliación particular de los protones H ₇ y H ₁₁ trasladados a 7.42 ppm del compuesto 7	72

Índice de Figuras (continuación)

58	Espectro HSQC, de 7. A) Correlación posible a un enlace de distancia, B) Solapamiento de señales entre H ₇ y H ₁₁ que hace complicada su asignación y C) Solapamiento de las señales de H ₈ y H ₉	73
59	Espectro HMBC ampliado del compuesto 7.....	74
60	Espectro RMN ¹ H ampliado de la zona aromática del compuesto 8.....	75
61	Espectro RMN- ¹³ C ampliado del compuesto 8.....	76
62	Espectro RMN- ¹ H ampliado de la zona aromática del compuesto 9.....	77
63	Espectro RMN- ¹³ C ampliado del compuesto 9.....	78
64	Espectro RMN- ¹ H. A) Región de interés, B) Ampliación de la señal del H ₂ con una apodizada de 0.00 Hz.....	79
65	Representación gráfica de los valores de energías relativas.....	83
66	Representación de los mapas de potencial electrostático y valores específicos en N1 y N3 en Kcal/mol.....	83
67	Estructuras estudiadas, a) monoacetilado en la posición 4 de la quinazolina; b) monoacetilado en la posición 2, interacción metilo-N1; c) monoacetilado en la posición 2, interacción metilo-N3.....	86
68	Región de la distancia de enlace medida.....	87
69	Actividad tripanocida de los compuestos 7 y 9.....	88
70	Espectro de RMN de la 2,4-diamino-6-nitroquinazolina, (Intermediario A), a) RMN- ¹ H, b) RMN- ¹³ C.....	95
71	Espectro HMBC de la 2,4-diamino-6-nitroquinazolina, a) vista completa; b) región de interés.....	96
72	Espectro HSQC de la 2,4-diamino-6-nitroquinazolina, (Intermediario A), a) vista completa; b) región de interés.....	97
73	Espectro de masas y de infrarrojo de la 2,4-diamino-6-nitroquinazolina.....	98
74	Espectro de RMN de la 2,4-(diacetilamino)-6-nitroquinazolina, (Intermediario B), a) RMN- ¹ H b) RMN- ¹³ C.....	99
75	Espectro HMBC de la 2,4-(diacetilamino)-6-nitroquinazolina, (Intermediario B), a) vista completa; b) región de interés.....	100
76	Espectro HSQC de la 2,4-(diacetilamino)-6-nitroquinazolina (Intermediario B), a) vista completa; b) región de interés.....	101
77	Espectro de infrarrojo de la 2,4-(diacetilamino)-6-nitroquinazolina, (Intermediario B).....	102
78	Espectro de RMN de la 2,4-(diacetilamino)-6-aminoquinazolina, (Intermediario C), a) RMN- ¹ H, b) RMN- ¹³ C.....	103
79	Espectro HMBC de la 2,4-(diacetilamino)-6-aminoquinazolina, (Intermediario C), a) vista completa; b) región de interés.....	104
80	Espectro HSQC de la 2,4-(diacetilamino)-6-aminoquinazolina, (Intermediario C), a) vista completa; b) región de interés.....	105

Índice de Figuras (continuación)

81	Espectro de masas y de infrarrojo de la 2,4-(diacetilamino)-6-aminoquinazolina.....	106
82	Espectro de RMN de la 2,4,6-triaminoquinazolina, (Intermediario D), a) RMN- ¹ H, b) RMN- ¹³ C.....	107
83	Espectro HMBC de la 2,4,6-triaminoquinazolina, (Intermediario D), a) vista completa; b) región de interés.....	108
84	Espectro HSQC de la 2,4,6-triaminoquinazolina, (Intermediario D), a) vista completa; b) región de interés.....	109
85	Espectro de masas y de infrarrojo de la 2,4,6-triaminoquinazolina.....	110
86	Espectro de RMN de la la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 1), a) RMN- ¹ H, b) RMN- ¹³ C.....	111
87	Espectro HMBC de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 1), a) vista completa; b) región de interés.....	112
88	Espectro HSQC de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 1), a) vista completa; b) región de interés.....	113
89	Espectro de masas y de infrarrojo de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina.....	114
90	Espectro de RMN de la la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 2), a) RMN- ¹ H, b) RMN ¹³ C.....	115
91	Espectro HMBC de 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 2), a) vista completa; b) región de interés.....	116
92	Espectro HSQC de 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 2), a) vista completa; b) región de interés.....	117
93	Espectro de masas y de infrarrojo de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilideno)amino]quinazolina.....	118
94	Espectro de RMN de la la la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-(4-hidroxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 3), a) RMN- ¹ H, b) RMN- ¹³ C.....	119
95	Espectro HMBC de 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-(4-hidroxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 3), a) vista completa; b) región de interés.....	120
96	Espectro HSQC de 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-(4-hidroxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 3), a) vista completa; b) región de interés.....	121

Índice de Figuras (continuación)

97	Espectro de masas y de infrarrojo de la de 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-(4-hidroxibencilideno)amino]quinazolina.....	122
98	Espectro de RMN de la la la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-[4-(trifluorometoxi)bencilideno]amino]quinazolina, (Compuesto 4), a) RMN- ¹ H, b) RMN- ¹³ C.....	123
99	Espectro HMBC de 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-[4-(trifluorometoxi)bencilideno]amino]quinazolina, (Compuesto 4), a) vista completa; b) región de interés.....	124
100	Espectro HSQC de 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-[4-(trifluorometoxi)bencilideno]amino]quinazolina, (Compuesto 4), a) vista completa; b) región de interés.....	125
101	Espectro de masas y de infrarrojo de la de 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-[4-(trifluorometoxi)bencilideno]amino]quinazolina.....	126
102	Espectro de RMN de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]bencilideno}amino]quinazolina, (Compuesto 5), a) RMN- ¹ H, b) RMN- ¹³ C.....	127
103	Espectro HMBC de 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]bencilideno}amino]quinazolina, (Compuesto 5), a) vista completa; b) región de interés.....	128
104	Espectro HSQC de 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]bencilideno}amino]quinazolina, (Compuesto 5), a) vista completa; b) región de interés.....	129
105	Espectro de masas y de infrarrojo de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(<i>E</i>)-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]bencilideno}amino]quinazolina.....	130
106	Espectro de RMN de la 2,4-diamino-6-[(<i>E</i>)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 6), a) RMN- ¹ H, b) RMN- ¹³ C.....	131
107	Espectro HMBC de la 2,4-diamino-6-[(<i>E</i>)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 6), a) vista completa; b) región de interés.....	132
108	Espectro HSQC de la 2,4-diamino-6-[(<i>E</i>)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 6), a) vista completa; b) región de interés.....	133
109	Espectro de masas de la 2,4-diamino-6-[(<i>E</i>)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina.....	134
110	Espectro de RMN de la 2,4-diamino-6-[(<i>E</i>)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxino-6-ilmetilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 7), a) RMN- ¹ H, b) RMN- ¹³ C.....	135
111	Espectro HMBC de la 2,4-diamino-6-[(<i>E</i>)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxino-6-ilmetilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 7), a) vista completa; b) región de interés.....	136

Índice de Figuras (continuación)

112	Espectro HSQC de la 2,4-diamino-6-[(E)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxino-6-ilmetilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 7), a) vista completa; b) región de interés.....	137
113	Espectro de masas y de infrarrojo de la 2,4-diamino-6-[(E)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxino-6-ilmetilideno)amino]quinazolina.....	138
114	Espectro de RMN de la 2,4-diamino-6-[(E)-(3,4-dimetoxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 8), a) RMN- ¹ H, b) RMN- ¹³ C.....	139
115	Espectro HMBC de la 2,4-diamino-6-[(E)-(3,4-dimetoxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 8), a) vista completa; b) región de interés.....	140
116	Espectro HSQC de la 2,4-diamino-6-[(E)-(3,4-dimetoxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 8), a) vista completa; b) región de interés.....	141
117	Espectro de masas y de infrarrojo de la 2,4-diamino-6-[(E)-(3,4-dimetoxibencilideno)amino]quinazolina.....	142
118	Espectro de RMN de la 2,4-diamino-6-[(E)-[4-(trifluorometoxi)bencilideno]amino]quinazolina, (Compuesto 9), a) RMN- ¹ H, b) RMN- ¹³ C.....	143
119	Espectro HMBC de la 2,4-diamino-6-[(E)-[4-(trifluorometoxi)bencilideno]amino]quinazolina, (Compuesto 9), a) vista completa; b) región de interés.....	144
120	Espectro HSQC de la 2,4-diamino-6-[(E)-[4-(trifluorometoxi)bencilideno]amino]quinazolina, (Compuesto 9), a) vista completa; b) región de interés.....	145
121	Espectro de masas y de infrarrojo de la 2,4-diamino-6-[(E)-[4-(trifluorometoxi)bencilideno]amino]quinazolina.....	146
122	Espectro de RMN de la 2,4-diamino-6-[(E)-(ferrocenometilideno)amino]quinazolina (Compuesto 10), a) RMN- ¹ H, b) RMN- ¹³ C.....	147
123	Espectro HMBC de la 2,4-diamino-6-[(E)-(ferrocenometilideno)amino]quinazolina.....	148
124	Espectro HSQC de la 2,4-diamino-6-[(E)-(ferrocenometilideno)amino]quinazolina.....	149
125	Fig. 125. Espectro de masas y de infrarrojo de la 2,4-diamino-6-[(E)-(ferrocenometilideno)amino]quinazolina.....	150

Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
B3LYP	Es una aproximación del intercambio de la energía en la Teoría de Funcionales de la Densidad
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
δ	Desplazamiento Químico
DFT	Teoría del Funcional de la Densidad
DHFR	Dihidrofolato Reductasa
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMF-DMA	<i>N,N</i> -dimetilformamida dimetilacetal
MS-ESI	Electrospray
MS-FAB	Bombardeo de átomos rápidos
RMN-¹H	Resonancia Magnética de Protón
RMN-¹³C	Resonancia Magnética de Carbono 13
HMBC	Correlación Heteronuclear de Múltiple Enlace
HSQC	Coherencia Heteronuclear Cuántica Individual
in	Pulgadas
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KOH	Hidróxido de potasio
lb	Libras
m/z	Relación Masa / Carga
MHz	Megahertz
MMFF	Campo de Fuerza Merck Molecular Force Field
NOE	Efecto Nuclear Overhauser
PTR	Pteridin reductasa
TAQ	Triaminoquinazolina

RESUMEN

Las enfermedades parasitarias se encuentran distribuidas principalmente en países subdesarrollados, entre estas enfermedades se encuentra la enfermedad del Chagas ocasionada por un protozoario llamado *Trypanosoma cruzi*, cuya transmisión en el ser humano es llevada a cabo por organismos vectores triatóminos, insecto vector conocido como chinche besucona, esta al ingerir sangre del ser humano permanece durante un tiempo sobre su cuerpo y defeca varias veces sobre la piel o mucosa del mismo, depositando en su excremento estadios infectantes del parásito denominados tripomastigotes metacíclicos. En el cuerpo de la persona existen dos estadios del parásito que son el tripomastigote y el amastigote (intracelular). Al ser una enfermedad sistémica, el tratamiento se dificulta y los fármacos que existen para combatirlos son pocos, destacando únicamente dos, el nifurtimox (Lampit®) y el benznidazol (Radanil®). La resistencia que actualmente está presentando el parásito y los efectos adversos de estos medicamentos, provocan la necesidad de diseñar nuevas moléculas (un conjunto de compuestos basados en el núcleo de 2,4,6-triaminoquinazolina surgido como una alternativa farmacológica para combatir esta enfermedad) que funcionen como inhibidores de la dihidrofolato reductasa (DHFR) y de la pteridin reductasa (PTR), enzimas importantes en el metabolismo del protozoario.

En este trabajo se diseñaron, se sintetizaron y evaluaron *in vitro* 10 compuestos, cinco de ellos desacetilados de los grupos aminos de las posiciones 2 y 4 del núcleo bicíclico de la quinazolina y los otros cinco monoacetilados únicamente en la posición 2. A estos últimos se les realizó un cálculo teórico con el programa Spartan'10 a un nivel de teoría DFT con el método B3LYP y una base de 6-31G (D), con la finalidad de obtener parámetros electrónicos que

permitieron establecer la preferencia energética de la monoacetilación por la posición 2 sobre la 4. Para el diseño se consideraron como referencia moléculas con actividad antiprotozoaria con la particularidad de que en sus estructuras contenían a la quinazolina como esqueleto base.

Estos compuestos se sintetizaron vía una condensación entre el grupo carbonilo del aldehído aromático con el grupo amino de la posición 6 de la quinazolina para generar las iminas correspondientes en condiciones suaves de reacción. La caracterización se realizó por métodos espectroscópicos y espectrométricos, asimismo, fue necesaria la adquisición de espectros bidimensionales con el objeto de asignar inequívocamente los desplazamientos químicos observados.

La evaluación biológica se realizó *in vitro* sobre tripomastigotes sanguíneos de la cepa NINOA de *Trypanosoma cruzi* y los resultados mostraron que los compuestos **7** y **9** poseen ligera actividad comparados con los fármacos de elección (nifurtimox y benznidazol).

1. INTRODUCCIÓN

Pese a que en la actualidad el desarrollo de nuevos prototipos farmacológicos va en aumento, no se ha logrado una terapia exitosa en el tratamiento de la enfermedad del Chagas. En América Latina representa una de las enfermedades parasitarias de mayor relevancia tanto por su morbimortalidad como por su impacto económico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que aproximadamente de 7 a 8 millones de personas alrededor del mundo se encuentran infectadas por *T. cruzi*.

Estudios realizados en el monitoreo de la enfermedad, han reportado que el desarrollo de vacunas y nuevas estrategias de educación para la salud serán factibles a largo plazo. A corto y mediano plazo, el tratamiento alternativo es la prevención y el uso de fármacos. Actualmente el nifurtimox y el benznidazol son los únicos dos fármacos existentes como alternativa en el tratamiento de la enfermedad; sin embargo, los efectos colaterales, la limitada disponibilidad de estos fármacos y el pobre pronóstico en la salud del paciente, principalmente con cepas existentes en nuestro país que han mostrado resistencia hacia estos dos fármacos, ha generado la importancia de la búsqueda y desarrollo de nuevos fármacos contra esta enfermedad.

En ese tenor se ubica el presente trabajo de tesis cuyo objetivo fue el diseño, síntesis y evaluación antiparasitaria de 10 compuestos derivados de la 2,4,6-triaminoquinazolina con el propósito de contar con sustancias activas contra *Trypanosoma cruzi*, agente causal de la enfermedad del Chagas, así como contribuir al conocimiento de las características estructurales de los compuestos estudiados con relación a la actividad antiprotozoaria.

2. ANTECEDENTES

En este apartado se presenta la narración documental que da lugar al planteamiento del problema y a la hipótesis propuesta en el presente trabajo de investigación. La información concierne tres bloques, el primero está dirigido a los aspectos relacionados con el protozoario *Trypanosoma cruzi* como agente causal de la enfermedad de Chagas. El segundo aborda aspectos químicos relacionados con el tratamiento de la parasitosis antes mencionada así como un grupo de compuestos utilizados como inhibidores de dos enzimas del parásito con la intención que presente acción tripanocida. Finalmente en el tercer bloque se describen brevemente herramientas de la Química Cuántica como un apoyo a datos experimentales.

2.1. Enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas (*sin.* tripanosomiasis americana) es una infección producida en el hombre por el protozoario *Trypanosoma cruzi*,¹ protozoo del Phylum *Sarcomastigophora*, Clase *Zoomastigophora*, Orden *Kinetoplastida*, Familia *Trypanosomatidae*, Género *Trypanosoma* y Especie *cruzi*.^{2, 3}

El primer caso de tripanosomiasis americana fue reportado, en Brasil en el año de 1909, por Carlos Chagas⁴ quien realizó un triple descubrimiento: la enfermedad, el agente causal y su transmisor. Más tarde, en Argentina, Salvador Mazza estudió este trastorno en numerosos pacientes. Los resultados de su investigación fueron de trascendencia clínica por lo que a esta enfermedad también se le denomina Chagas-Mazza.⁵

La tripanosomiasis americana es la enfermedad parasitaria de mayor importancia en América Latina tanto por su morbimortalidad como por su impacto económico.⁶ Se transmite al humano principalmente por organismos vectores hematófagos triatóminos (chinchas). Estos vectores transmiten el parásito a muchas especies de mamíferos que constituyen su reservorio natural; algunos ejemplos de los mismos son: armadillos, marsupiales, roedores, murciélagos, primates silvestres y animales domésticos como perros y gatos.⁷ Adicionalmente, existen otras formas de transmisión como la transfusión de sangre, el trasplante de órganos de una persona infectada y la vía congénita ocasionada por una mujer embarazada.⁸ De acuerdo con reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que aproximadamente de 7 a 8 millones de personas alrededor del mundo están infectadas con *T. cruzi*.⁹

En México los transmisores de *T. cruzi* se encuentran distribuidos por todos los estados de la República. Un estudio realizado en la República Mexicana por Cruz-Reyes y Pickering-López en el 2006 compiló los casos reportados en la literatura del año 1928 al 2004. Los datos destacaron a los estados de Chiapas, Oaxaca, Veracruz, Guerrero y Jalisco como los más afectados (**Fig. 1**).¹⁰

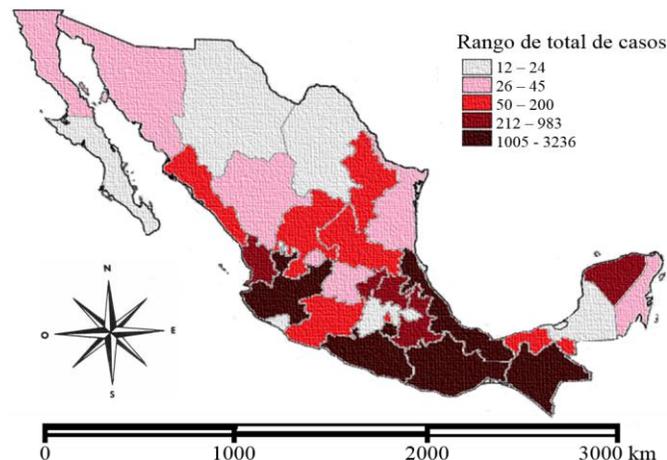


Fig. 1. Distribución geográfica del rango del total de casos de enfermedad de Chagas detectadas por pruebas serológicas, manifestaciones clínicas y casos por transfusión sanguínea.¹⁰

2.1.1. Ciclo biológico y morfología

Trypanosoma cruzi es un protozooario hemoflagelado que se presenta en la naturaleza en cuatro estadios morfológicos: tripomastigote, amastigote, promastigote y epimastigote (**Fig. 2**).^{3, 11}

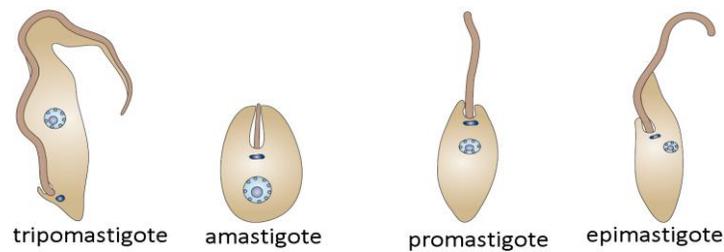


Fig. 2. Estadios morfológicos de *T. cruzi*.¹²

El tripomastigote es un flagelado de cuerpo alargado que mide de 20–25 micras con un gran núcleo central, cinetoplasto subterminal posterior al núcleo, formado principalmente por ADN y mitocondrias. Del cinetoplasto surge un flagelo que contornea una membrana ondulante, que le confiere movimiento (**Fig. 3**). Hay dos tipos de tripomastigotes: el tripomastigote metacíclico, que es la forma no replicativa e infectante para los mamíferos; y el tripomastigote sanguíneo que es la forma no replicativa infectiva para el huésped invertebrado (chinche).¹³

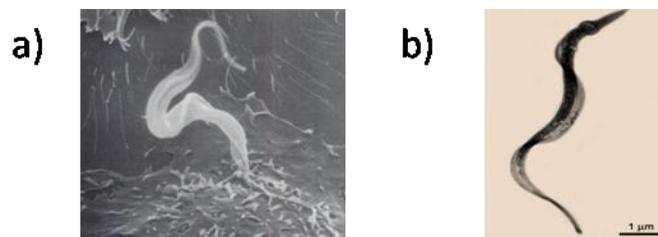


Fig. 3. (a) tripomastigote de *T. cruzi*, visto al microscopio electrónico de barrido, (b) tripomastigote observada con un microscopio electrónico de alto voltaje.¹⁴

El promastigote, también conocido como tripomastigote sanguíneo es un estadio flagelado alargado de 20–25 micras de longitud con un núcleo central y con un cinetoplasto que deja la formación de un flagelo incompleto o corto (**Fig. 3b**).

El epimastigote es de aspecto fusiforme con una longitud de 20–25 micras. El núcleo está en el centro; el cinetoplasto del extremo anterior se ha desplazado al centro, quedando prácticamente contiguo y anterior al núcleo. Este estadio morfológico se multiplica tanto en el intestino de los triatóminos como en los medios de cultivo para dar origen a los tripomastigotes metacíclicos (**Fig. 4**).

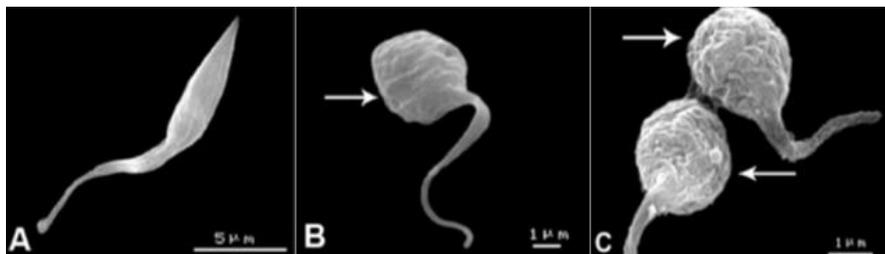


Fig. 4. Microscopía electrónica de las alteraciones morfológicas de epimastigotes de *T. cruzi*, tratados con 8 µM de amiodarone. (A) control; (B) y (C) tratados por 48 y 72 horas, respectivamente.¹⁵

El amastigote es la forma redondeada, de 2–3 micras de diámetro. Tiene un núcleo y un cinetoplasto del cual se forma el flagelo que únicamente es visible al microscopio electrónico (**Fig. 5**). Este estadio morfológico se encuentra en el interior de las células del huésped mamífero donde se multiplica.¹⁶

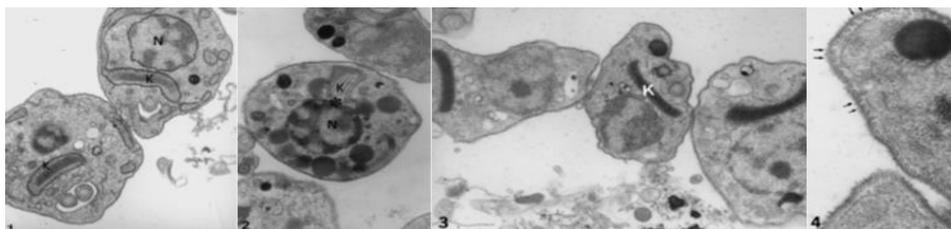


Fig. 5. Amastigotes aislados vistos con microscopía electrónica de transmisión. (1) Porción intracelular (x21000); (2) aspecto extracelular (x36000); (3) amastigotes axénicos en forma ovalada, (x48000); (4) muestra de la capa superficial de amastigotes axénicos del día 4 post-incubación.¹⁷

Para lograr un combate exitoso de la enfermedad es importante conocer el ciclo de vida del parásito e identificar los puntos claves para atacarlo. En el caso de *T. cruzi*, el ciclo de vida se inicia cuando un vector (**Fig. 6**), pica a un mamífero infectado y le chupa la sangre que contiene tripomastigotes circulantes; éstos pasan al intestino del triatómino, en donde sufren transformaciones a lo largo del tubo digestivo del vector. En México se encuentran dos principales vectores que son *Rhodnius prolixus* y *Triatoma dimidiata*.

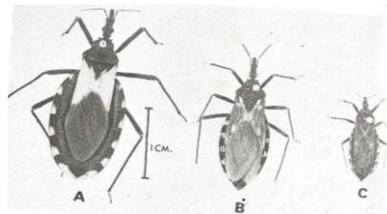


Fig. 6. Aspecto morfológico de adultos de A) *Triatoma pallidipennis*, B) *Triatoma infestans* y C) *Triatoma barberi*.³

Estudios experimentales han permitido dividir la evolución de *T. cruzi* en tres fases: formas redondeadas en el estómago denominadas esferomastigotes, epimastigotes en el intestino medio, que se multiplican intensamente por división binaria longitudinal y tripomastigotes metacíclicos, que es la forma infectante para un nuevo huésped mamífero. En general el protozoario se torna infectante 20 días después de ser ingerido por el vector y puede permanecer así toda su vida (1 año). Al parecer el parásito no le causa daño a la chinche.¹⁸ Cuando el vector pica a una persona, por lo general alrededor de la boca (de ahí lo de chinche besucona) o en otros sitios del cuerpo, llega a permanecer durante varias horas sobre la persona (que generalmente está dormida). Ingiere varias veces su peso corporal en sangre y defeca varias veces sobre la piel o mucosa de la persona, depositando junto con su excremento a los tripomastigotes metacíclicos infectantes. Cuando estas deyecciones se frota sobre la piel, contaminan el sitio de la picadura u otro punto lesionado y los parásitos penetran en el tejido por el agujero dejado por la probóscide del triatómino en

el momento de la picadura. Las deyecciones infectantes también pueden llegar a la conjuntiva porque la misma persona, después de rascarse la picadura, se lleva los dedos con la materia fecal del triatómino a los ojos u otras mucosas, a través de las cuales los parásitos ingresan al cuerpo.¹⁴

Una vez que los tripomastigotes metacíclicos entran al organismo, son fagocitados por los macrófagos y englobados en el fagosoma, de donde escapan y se dirigen al citoplasma. Allí se transforman en amastigotes y se multiplican activamente por división binaria, llenan la célula, la cual al no soportar más parásitos se revienta. Al llegar a la circulación, se transforman rápidamente en tripomastigotes sanguíneos, diseminándose vía hematógica por todo el organismo. Penetran nuevas células y se vuelven a transformar en amastigotes, luego se multiplican profusamente, para continuar con el ciclo (Fig. 7).^{3, 14}

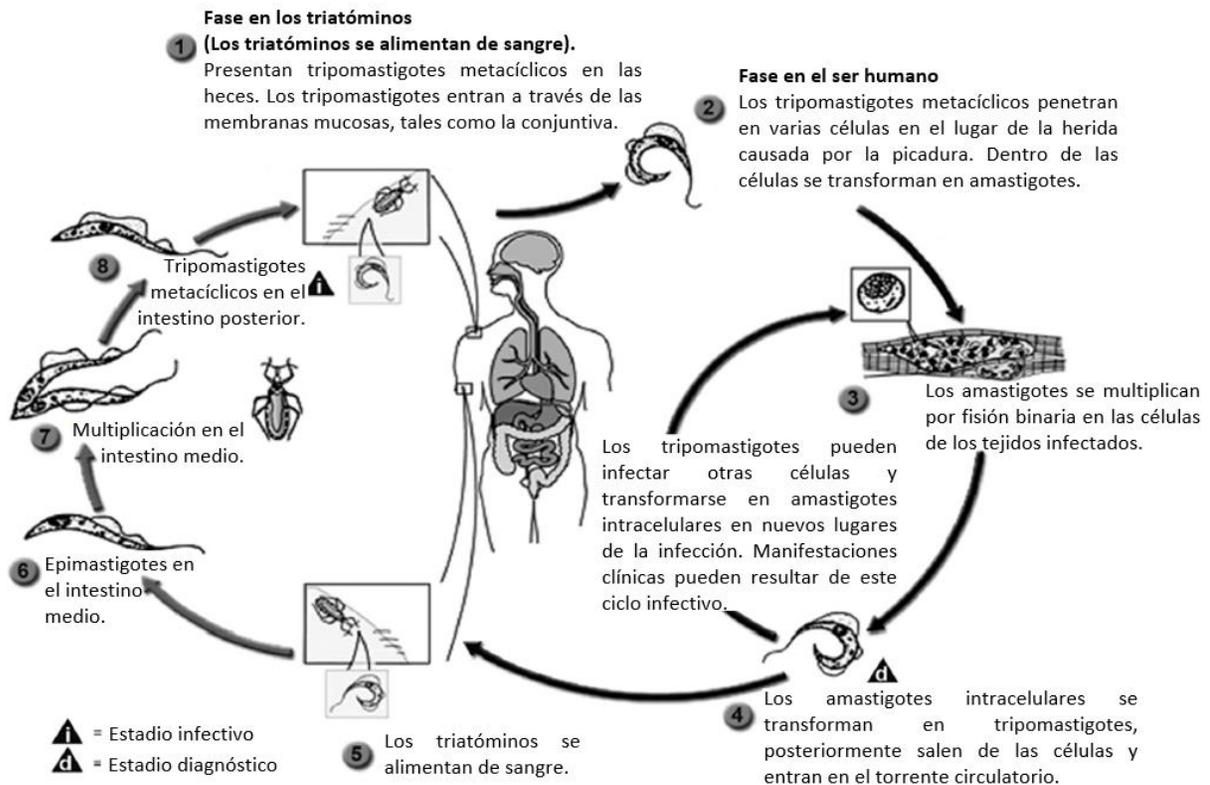


Fig. 7. Ciclo de vida del *T. cruzi*.¹⁹

Este ciclo se completa cuando un triatómino libre de infección, pica, chupa sangre con tripomastigotes sanguíneos y se infecta (**Fig. 7**).

2.1.2. Fases clínicas de la enfermedad

Se reconocen dos etapas de esta enfermedad, la fase aguda y la fase crónica.

2.1.2.1. Fase aguda

La mayor parte de las ocasiones pasa inadvertida y cuando se detecta aparece principalmente en niños. Comienza con una pápula de color oscuro o un nódulo ulcerado (chagoma) en el lugar de la picadura, proximidades de la boca, ojo o nariz, acompañado de adenopatía regional. En la mayoría de las ocasiones las personas muestran edema unilateral bipalpebral y adenopatía preauricular muy manifiesta (signo de Romana). El periodo de incubación del parásito en el humano es de 4 a 14 días.

Posteriormente al producirse la invasión del sistema reticuloendotelial (SRE) aparece la fiebre, con adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y en algunas ocasiones rash cutáneo. En días posteriores, surgen signos de miocarditis y meningoencefalitis.

Los síntomas de esta fase, cuya mortalidad es del 5–10 %, duran de 2 a 3 meses.

2.1.2.2. Fase crónica

Suele manifestarse varios años después o pasar sin antecedentes de la fase aguda. Los dos hechos primordiales son afectación miocárdica, que conduce a

un deterioro cardiaco progresivo con efecto mortal en 6–12 meses y la dilatación de los órganos tubulares: megacolon, megaesófago, megauréter, etc., razón por la cual es conocida como enfermedad “mega”.¹³

Cuando la infección ocurre en una mujer embarazada, provoca abortos y partos prematuros, con cardiomegalia, megaesófago y hepatoesplenomegalia, que es mortal en pocos meses después de iniciarse las manifestaciones clínicas.

2.2. Aspectos quimioterapéuticos de la enfermedad de Chagas

Para el tratamiento de esta enfermedad se han realizado muchos esfuerzos en la búsqueda de una terapia eficaz sin contar con ella en la actualidad. Por un lado, se ha intentado desarrollar vacunas, sin embargo, la hipótesis del componente autoinmune de la enfermedad, ha frenado el avance de estos estudios.^{20–25} Por otro lado, se encuentra el uso de quimioterapia con fármacos tripanocidas. Actualmente, sólo existen dos fármacos aceptados por autoridades de salud en países de América Latina: el nifurtimox (Lampit®) y el benznidazol (Radanil®) (**Fig. 8**), disponibles desde 1975.^{26–28} Ambos presentan actividad preferencial contra los estadios de epimastigote y tripomastigote de *T. cruzi*. Los inconvenientes que presentan estos fármacos son las reacciones colaterales. Para nifurtimox: pérdida de peso, náuseas, vómito, prurito, neuropatía periférica, leucopenia y neurotoxicidad. Para benznidazol: edemas, fiebre, prurito, neuropatía periférica, linfadenopatía, agranulocitosis, púrpura trombocitopénica, dolores musculares y articulares.

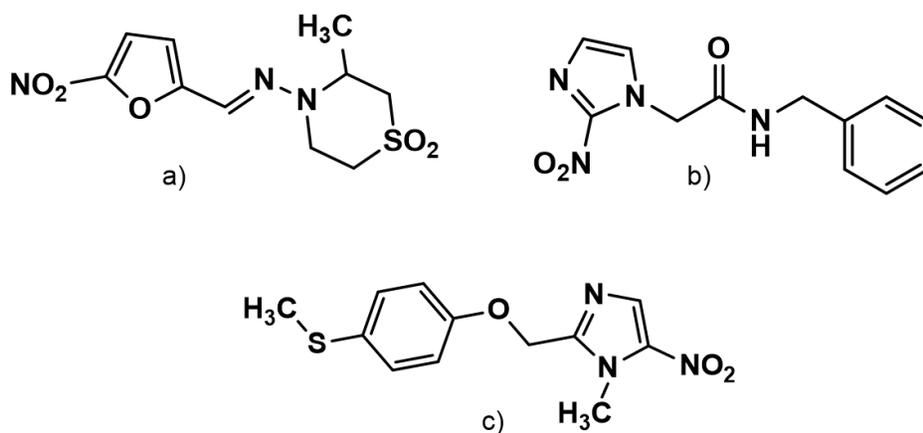


Fig. 8. Estructuras químicas. (a) nifurtimox, (b) benznidazol, (c) fexinidazol.

El uso de estos medicamentos ha sido ampliamente aceptado y ha demostrado ser exitoso en el tratamiento de la fase aguda, sin embargo, la eficacia en la fase crónica aún es controversial. En tiempos recientes se introdujo un nuevo compuesto, el fexinidazol (**Fig. 8c**) como candidato al tratamiento de la enfermedad de Chagas, sin embargo, aún falta información sobre su eficacia clínica.^{29, 30}

Dado que la enfermedad de Chagas está íntimamente relacionada con la pobreza, ha sido clasificada como una enfermedad desatendida por la OMS, por tal motivo, no se invierten grandes capitales por las empresas farmacéuticas para investigar y encontrar una posible curación. Aunado a lo anterior, en México, el tratamiento se complica debido a que existen distintas cepas de *T. cruzi* (NINOA, INC5) con diferentes sensibilidades a los fármacos ya descritos. Por si fuera poco, la problemática de que los organismos patógenos tiendan a evolucionar y generar resistencia contra fármacos existentes hace que la búsqueda de nuevas moléculas tripanocidas sea de interés en el campo de la salud, principalmente en países en vías de desarrollo.

2.2.1. La búsqueda de nuevas moléculas

En los últimos años se han realizado diversos estudios con una gran variedad de estructuras químicas evaluando su probable actividad tripanocida. Varias son las macromoléculas que han sido estudiadas como dianas de interés.³¹ Dos de ellas son la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la pteridin reductasa (PTR).

2.2.1.1. Dihidrofolato reductasa

Esta enzima se encuentra en diversos organismos que incluyen al ser humano, bacterias y protozoarios.³²⁻³⁶ Cataliza la reducción del ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico (**Fig. 9**), un paso crucial en la síntesis de nucleótidos de ADN, por lo que su inhibición compromete la viabilidad de las células. Actualmente se considera una diana validada en la quimioterapia del cáncer, malaria e infecciones bacterianas, donde se han encontrado diversos inhibidores con cierta selectividad.³⁷⁻³⁹

Algunos de los aspectos que hacen que esta diana sea considerada para el diseño de nuevos antiparasitarios son:

- a) En distintos protozoarios, la autorregulación de la enzima es diferente a la del ser humano. Por ejemplo, en *Plasmodium*, el tratamiento con inhibidores provoca que el parásito ya no pueda inducir la síntesis de mayor cantidad de DHFR para aminorar el daño.
- b) La estructura primaria de las enzimas en el humano y el protozoario, no presentan una similitud significativa (mayor al 40%).
- c) El sitio activo de la enzima en el ser humano presenta zonas de carácter hidrofílico, mientras que en protozoario las regiones son hidrofóbicas.⁴⁰

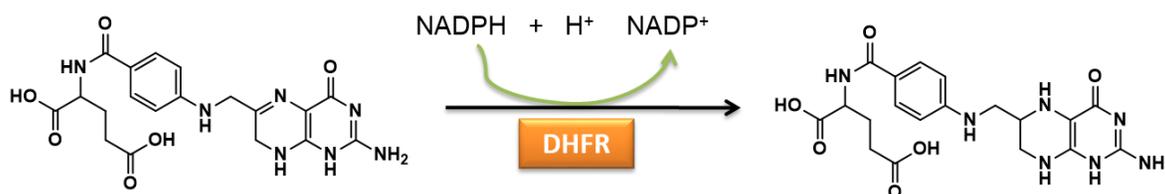


Fig. 9. Reducción del ácido dihidrofólico mediante la dihidrofolato reductasa.

2.2.1.2 Inhibidores de la dihidrofolato reductasa

Aunque existen en el mercado fármacos que actúan como inhibidores de la DHFR⁴¹ [por ejemplo trimetoprima (antibacteriano), la pirimetamina (antipalúdico), sulfonamidas (antibacterianos), metotrexato (antitumoral), pemetrexed (antitumoral), raltitrexed (antitumoral) y el pralatrexate (antitumoral)] (**Fig. 10**), actualmente se están realizando investigaciones para el desarrollo de nuevos prototipos farmacológicos con el fin de obtener moléculas más selectivas o que puedan tener atributos adicionales de comportamiento biológico que los comercializados no presentan.⁴²⁻⁴⁸

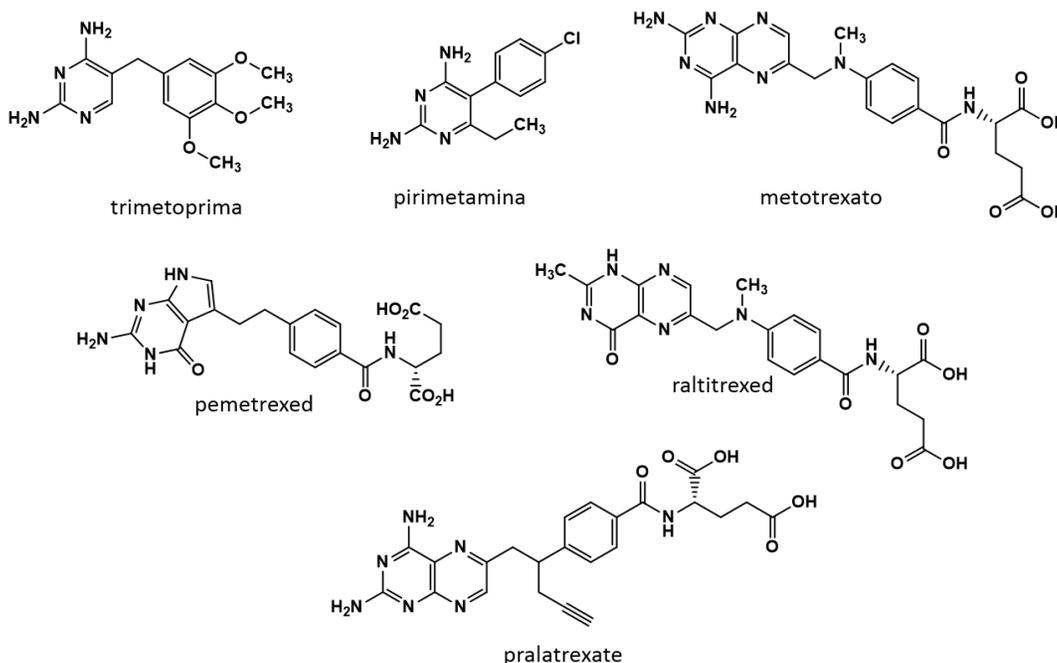


Fig. 10. Fármacos inhibidores de la dihidrofolato reductasa.

2.2.1.3. Pteridin reductasa

Es una enzima de cadena corta involucrada al igual que la DHFR en procesos de oxido-reducción y NADPH-dependiente.⁴⁹ En situaciones donde la DHFR se encuentra disminuida o inhibida, la PTR actúa como una vía alterna para convertir el ácido dihidrofólico en ácido tetrahidrofólico (**Fig. 11**).⁵⁰ Esta situación ayuda a la sobrevivencia del parásito si son expuestos únicamente a fármacos que actúen sobre la DHFR. La PTR se ha localizado en parásitos del género *Leishmania* y *Trypanosoma*, lo que permitiría una mayor selectividad de prototipos diseñados para el tratamiento del Chagas y leishmaniosis. Los sustratos de las dos enzimas tienen un parecido estructural, lo que nos hace pensar que diseñando prototipos análogos se podrían inhibir ambas enzimas disminuyendo la probabilidad de que el parásito sobreviva. En *T. cruzi*, la PTR y DHFR se encuentran en los estadios tripomastigote y amastigote, actuando por lo tanto en la fase aguda y crónica de la infección, lo que ofrece una alternativa y ventaja con respecto a los fármacos ya existentes cuya acción preponderante es en la fase aguda de la infección.

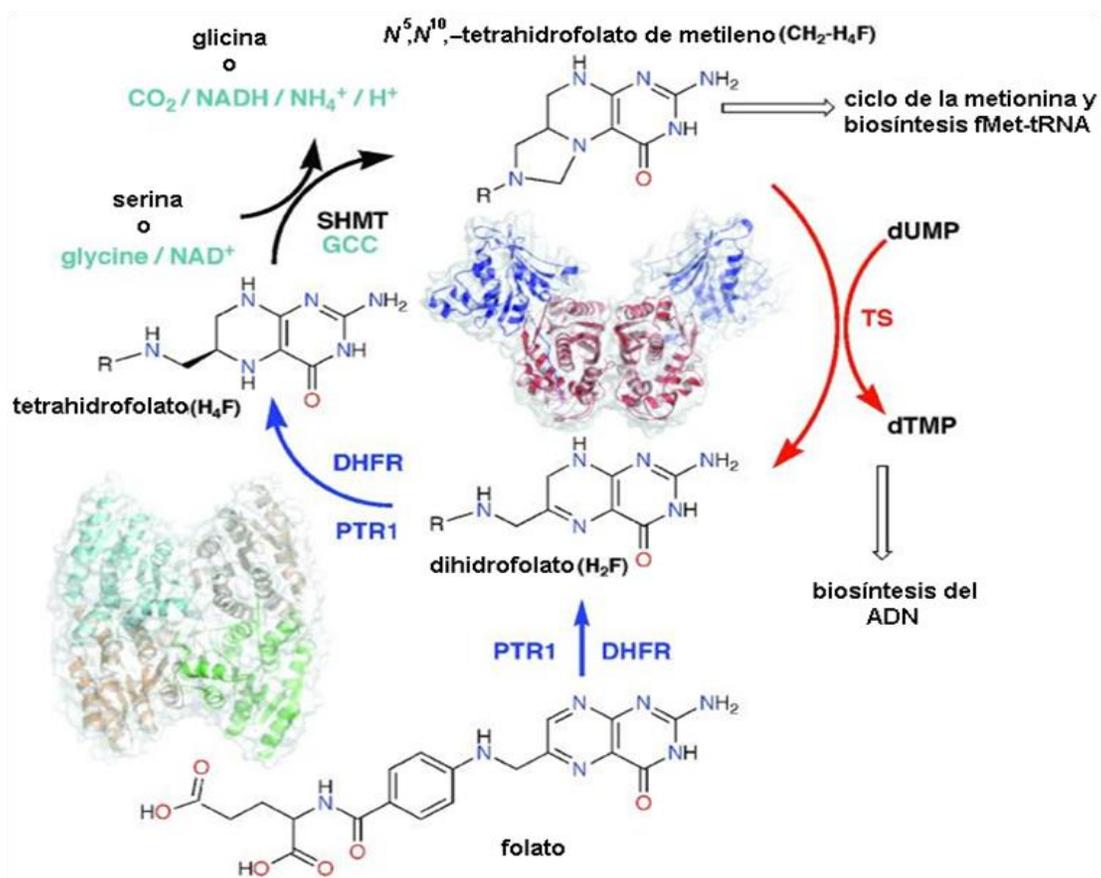


Fig. 11. Ciclo del folato y procesos celulares compatibles con tripanosomátidos. Las enzimas se muestran junto a las reacciones que catalizan.⁵⁰

2.2.1.4. Importancia de las quinazolininas como agentes terapéuticos

Los derivados de quinazolinina por sus características fisicoquímicas y electrónicas presentan similitud con los sustratos de las dos enzimas ya descritas. La quinazolinina es un núcleo aromático bicíclico (**Fig. 12**): constituido por un anillo de benceno y un anillo de pirimidina.

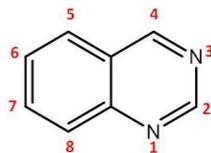


Fig. 12. Estructura de la quinazolinina.

Actualmente la quinazolina es considerada una estructura privilegiada⁵¹ porque forma parte del esqueleto base de varias moléculas que son de uso terapéutico como: metotrexato (Medsatrexate®),⁵² vandetanib (Zactima®),⁵³ erlotinib (Tarceva®),⁵⁴ lapatinib (Tykerb®),^{55,56} prazosina (Minipres®),⁵⁷ trimetrexato (Neutrexin®)⁵⁸ y alfuzosina (Uroxatral®).⁵⁹ Como inhibidores de DHFR, se han estudiado derivados de la 2,4-diaminoquinazolina, 2,4-diaminopteridina, 2,4-diamino-[1,4]dioxino[2,3-*d*]pirimidina y la 2,4,6-triaminoquinazolina (TAQ) con resultados favorables en células tumorales (**Fig. 13**).⁴⁰ En el caso particular de inhibidores con acción antiprotozoaria se han llevado a cabo varios trabajos de investigación;^{60,61} por ejemplo, los realizados por Schormann, et al., que evaluó la actividad inhibitoria de derivados de la 2,4-diaminoquinazolina contra la enzima DHFR de *T. cruzi*; en la **Fig. 13** se muestran cuatro de los compuestos evaluados con resultados favorables.⁶²

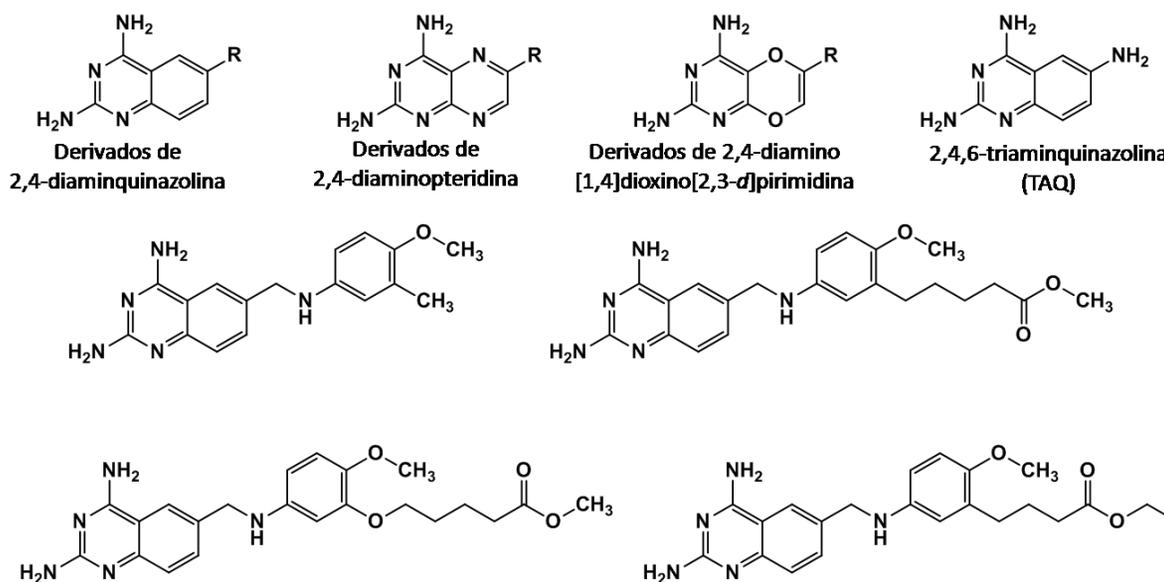


Fig. 13. Estructura química de inhibidores de la DHFR de *T. cruzi*.

2.3. Aplicaciones de la química cuántica en la búsqueda de principios activos

La Química Cuántica es una de las herramientas útiles tanto en el desarrollo de fármacos como en la predicción de las propiedades fisicoquímicas y electrónicas que cada molécula implica. Existen numerosos niveles de teoría, sin embargo, cada uno de ellos representa cierto grado de rigurosidad y costo computacional. Además, a medida en que se aumenten los niveles de teoría aumenta la confiabilidad del resultado.

Una explicación detallada no está contemplado en los objetivos de este trabajo, sin embargo, de manera general, dentro de los métodos más utilizados destacan los siguientes:

- Mecánica Molecular⁶³
- Métodos *ab initio*
- Hartree-Fock
- Métodos Post-Hartree-Fock
- Métodos Semiempíricos
- Métodos basados en la Teoría del Funcional de la densidad.⁶⁴

Tanto las técnicas de Mecánica Molecular (MM) como los de Mecánica Cuántica (QM) pretenden:

- Calcular la energía asociada a una estructura molecular determinada. A partir de esa geometría o mínimos de energía, escalar a un nivel de teoría de mayor rigor y derivar propiedades asociadas a esta.
- Encontrar la estructura molecular con menor energía, para esto, una de las metodologías que a menudo se emplea es el análisis del perfil

de energía de varios conformeros para lograr obtener la geometría más aproximada al mínimo de energía.

➤ Simular la variación a lo largo del tiempo de una determinada estructura (Dinámica Molecular), aunque generalmente es utilizado en Mecánica Molecular, actualmente se empieza a utilizar sistemas pequeños en Mecánica Cuántica.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Chagas es un padecimiento infeccioso que afecta a países latinoamericanos donde muchos de sus ciudadanos están en riesgo de padecerla debido a que los cambios climáticos actuales favorecen la presencia del agente vector (chinche), y los movimientos migratorios incluyen casos de personas infectadas quienes llegan a vender su sangre para sobrevivir. Aunado a lo anterior, en México se han detectado cepas del agente causal, *Trypanosoma cruzi*, con baja sensibilidad a los dos fármacos existentes para su tratamiento. Por lo anterior, ¿existe la posibilidad de encontrar nuevas moléculas con acción tripanocida que actúen en una diana biológica diferente a las que afectan los fármacos de elección para rebasar el problema de baja sensibilidad?

4. HIPÓTESIS

Si se tienen derivados de la 2,4,6-triaminoquinazolina como análogos a los sustratos de las enzimas dihidrofolato reductasa y pteridin reductasa se obtendrán compuestos tripanocidas sobre alguna de las cepas de *T. cruzi* poco sensibles a los fármacos de elección (nifurtimox, benznidazol).

5. OBJETIVO GENERAL

➤ Diseñar, sintetizar, caracterizar y evaluar *in vitro* moléculas derivadas de la 2,4,6-triaminoquinazolina.

5.1. Objetivos específicos.

- Diseñar estructuras derivadas de la 2,4,6-triaminoquinazolina como análogos del ácido dihidrofólico y la biopterina.
- Sintetizar a escala de 100 mg los compuestos diseñados.
- Caracterizar por métodos espectrométricos y espectroscópicos los productos e intermediarios producidos.
- Determinar la estabilidad energética de los compuestos diseñados con DFT, B3LY/6-31G (D).
- Calcular la densidad electrónica mapeada con el potencial electrostático molecular, con la intención de apoyar la elucidación estructural de algunos de los compuestos sintetizados.
- Enviar a evaluación biológica contra *Trypanosoma cruzi* los compuestos sintetizados.

6. METODOLOGÍA

En este apartado se presentan los procedimientos utilizados para alcanzar los objetivos planteados. La información se organizó en tres bloques, en la primera parte se presentan las consideraciones para el diseño de las estructuras a estudiar; la segunda considera la síntesis de los compuestos diseñados y la tercera contempla el procedimiento de los cálculos teóricos que apoyaron a la elucidación estructural de algunos compuestos sintetizados.

6.1. Consideraciones para el diseño

El diseño de los compuestos tuvo como propósito obtener inhibidores de las enzimas DHFR y PTR para mermar la viabilidad del protozooario *T. cruzi*. Las consideraciones que se tomaron en cuenta fueron:

- a) La DHFR es una diana vital validada cuya inhibición repercute en bloquear la biosíntesis de timina, una base nitrogenada del ADN, por lo que se detiene la división celular y la reproducción de los organismos. Aunque es una enzima que se encuentra en humanos, su sitio activo presenta dominios polares, situación que no lo presenta la DHFR de los protozoarios. Esto genera la posibilidad de obtener inhibidores poco polares con potencial de acción selectiva.
- b) La PTR es una enzima que en los protozoarios puede reemplazar a la DHFR en la producción de ácido dihidrofólico y tetrahidrofólico, ocasionando una menor sensibilidad y mayor sobrevivencia de los parásitos tratados con inhibidores exclusivos para DHFR.
- c) Las enzimas seleccionadas se encuentran presentes en los estadios de epimastigotes, tripomastigotes y amastigotes de *T. cruzi*, por lo que su

inhibición afectaría cualquiera de las tres formas del parásito. De particular interés sería la afectación del amastigote, por su actividad replicativa y predominante en la etapa crónica de la enfermedad de Chagas.

- d) Dado que las dos enzimas del protozoario presentan similitudes estructurales en sus sitios activos, se podrían encontrar inhibidores de ambas. Es importante indicar que las moléculas que tuvieran esta propiedad, probablemente no serían equipotentes en su comportamiento porque presentarían diferentes valores de afinidad (K_a) hacia el sitio activo. De tal manera que el diseño de compuestos con esta intención, debe propiciar alguna propiedad adicional que refuerce la acción inhibitoria.

Con las premisas anteriores, en este proyecto proponemos la preparación de 10 compuestos con afinidad potencial a los sitios activos de la DHFR y PTR, y que además ocasionen un desequilibrio en el comportamiento redox de las mismas; al actuar como quimeras (**Fig. 14**) que afectarían la reproducción de *T. cruzi*. La afinidad hacia los sitios activos enzimáticos será propiciada por el núcleo de quinazolina y la alteración redox por la imina presente en cada uno de ellos.

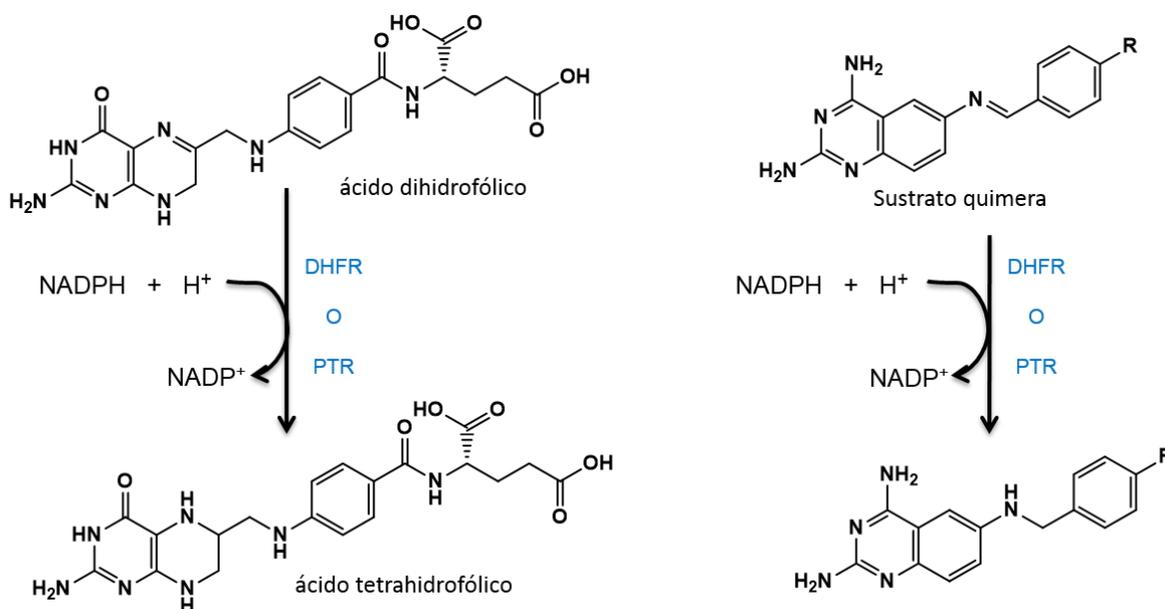
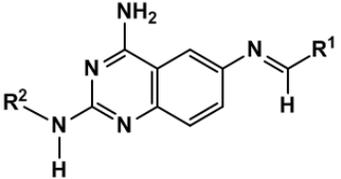
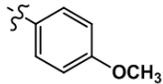
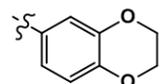
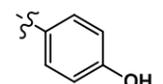
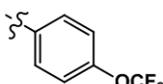
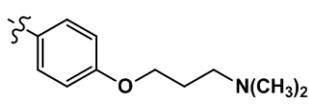
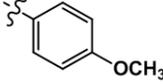
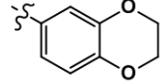
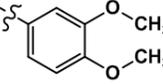
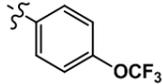
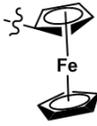


Fig. 14. Propuesta de estructuras quimeras como inhibidores de DHFR y PTR.

Previendo que se pudieran presentar problemas de baja solubilidad acuosa o de traslado por las membranas celulares debido a la 2,4-diaminoquinazolina, se decidió incluir compuestos acetilados en estas porciones (1–5).

Tabla 1. Compuestos diseñados para el estudio

No.	R ¹	R ²	Clog P ^a
			
1			0.12
2			-0.13
3			-0.53
4			1.16
5			0.05
6		H	1.78
7		H	1.53
8		H	1.61
9		H	2.82
10		H	ND ^b

^aCalculado con ACDLab V 9.0

^bNo determinado

6.2. Metodología experimental

Para la obtención de los 10 compuestos propuestos se requirió la síntesis de 4 intermediarios (**A-D**). En la **Fig. 15** se muestra la reacción general utilizada para la formación de estos cuatro intermediarios.

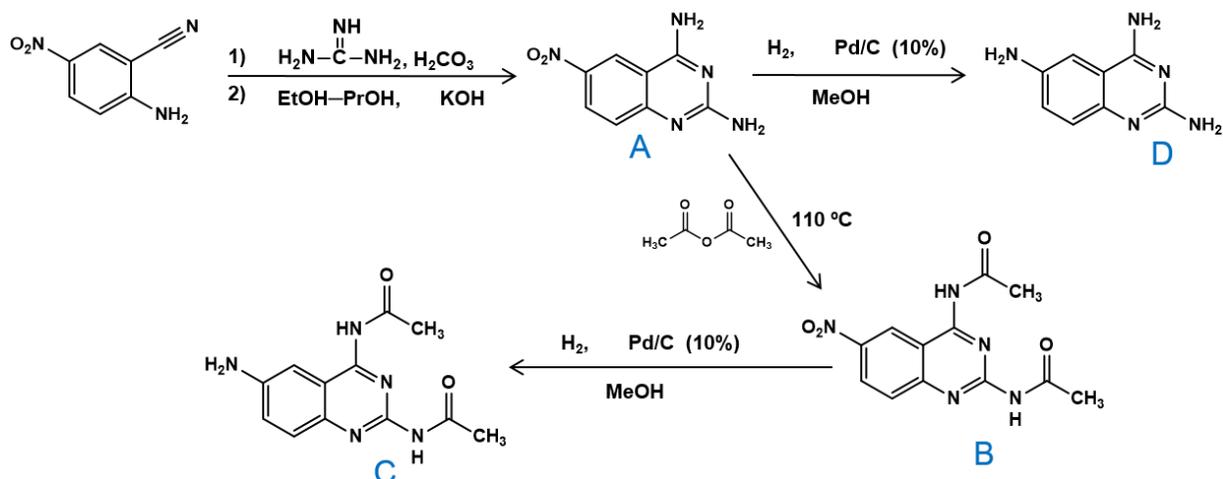


Fig. 15. Reacción general de la síntesis de los intermediarios.

Una vez sintetizados los intermediarios, solo dos de ellos se utilizaron para la obtención de los compuestos finales. La **Fig. 16** visualiza la reacción general empleada para la obtención de los compuestos **1-5**, utilizando como materia de partida al intermediario denominado **C** 2,4-(diacetilamino)-6-aminoquinazolina.

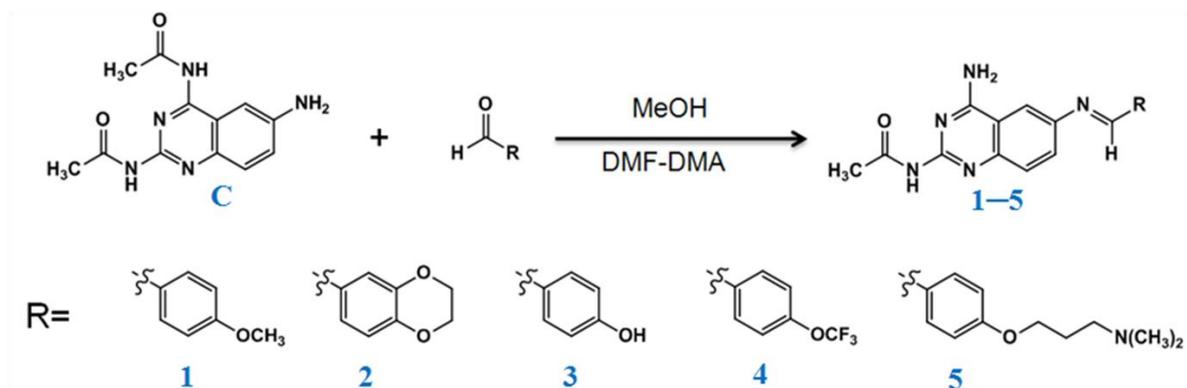


Fig. 16. Reacción general de la síntesis de los compuestos 1-5.

Para la obtención de los compuestos **6–10** se utilizó como materia de partida al intermediario **D** (2,4,6-triaminoquinazolina) y se procedió a realizar la reacción con los respectivos derivados del benzaldehído generándose como producto la imina correspondiente tal como lo muestra la **Fig. 17**.

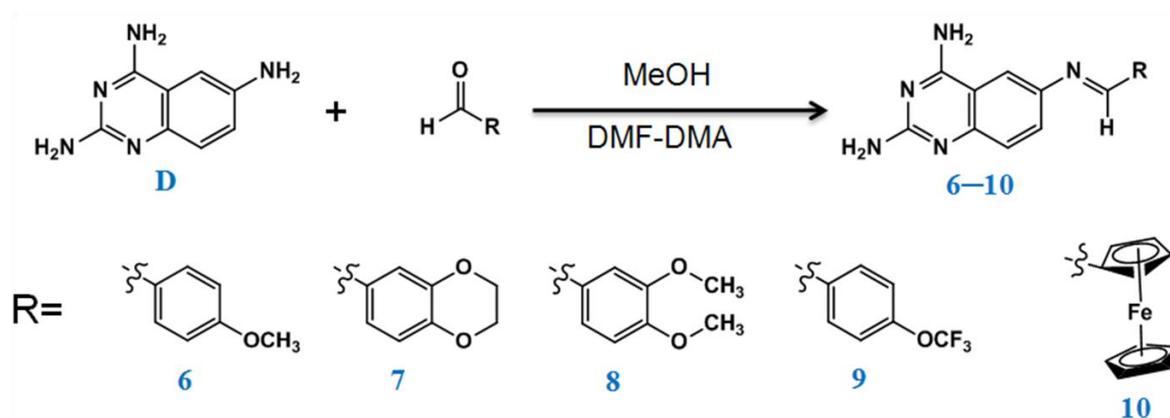
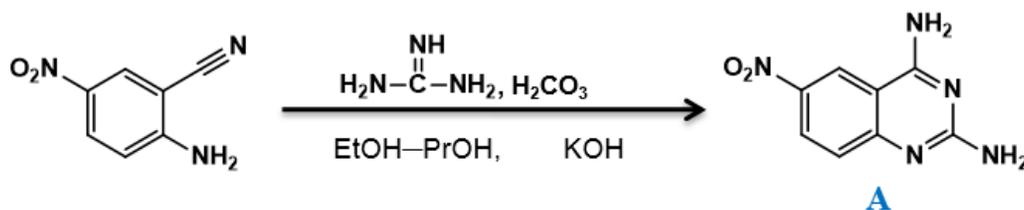


Fig. 17. Reacción general de síntesis de los compuestos **6–10**.

A continuación se describen las condiciones de reacción, rendimientos obtenidos y R_f , bajo el cual se identificó cada compuesto obtenido en cada una de las reacciones realizadas en este trabajo de tesis.

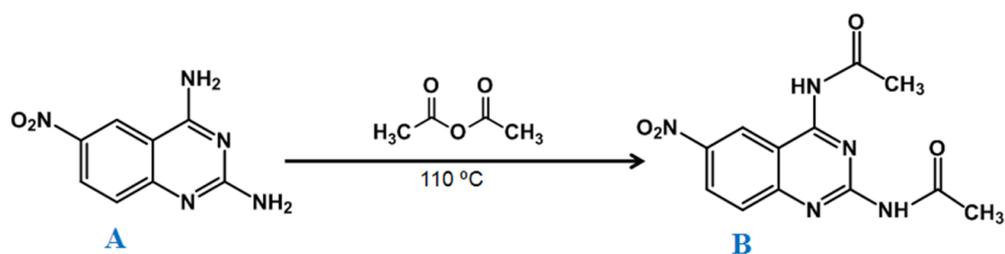
6.2.1. Síntesis de la 2,4-diamino-6-nitroquinazolina. (Intermediario **A**)



En un matraz bola de 250 mL se colocaron 5.00 g (30.60 mmol) de 2-amino-5-nitrobenzonitrilo y 4.09 g (22.70 mmol) de carbonato de guanidina con 40 mL de propanol en agitación por un lapso de 25 minutos. En un vaso de precipitados de 40 mL se disolvieron 2.06 g (36.80 mmol) de KOH agitando vigorosamente durante 25 minutos, luego de ese tiempo la solución se agregó al matraz bola y la mezcla se colocó a reflujo por un tiempo de 6 horas. Posteriormente se filtró en caliente y se lavó repetidas veces con agua hasta

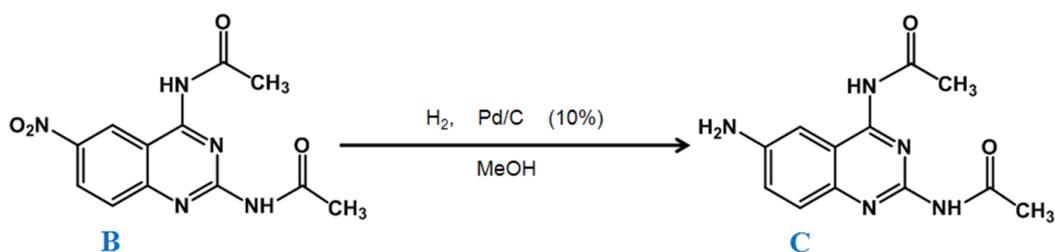
que el pH estuviera neutro, a continuación se lavó con metanol hasta observar la solución incolora. Se obtuvieron 5.41 g del intermediario **A** con un rendimiento del 86 %, $R_f = 0.40$, p.f. = 359–362 °C.

6.2.2. Síntesis de la 2,4-(diacetilamino)-6-nitroquinazolina. (Intermediario **B**)



En un matraz bola de 250 mL se colocó 5.00 g (24.40 mmol) de 2,4-diamino-6-nitroquinazolina con 35.5 mL de anhídrido acético, posteriormente se sumergió en baño de aceite a 110 °C, agitación magnética y columna vigreux durante 10 horas. Pasado ese tiempo la mezcla de reacción se vertió en agua-hielo formándose un precipitado amarillo, el cual se filtró y lavó repetidas veces con agua hasta que el pH de la solución de lavado estuviera neutro. Se obtuvieron 5.08 g del intermediario **B** con un rendimiento del 72 %, $R_f = 0.76$, p.f. = 278.–280 °C.

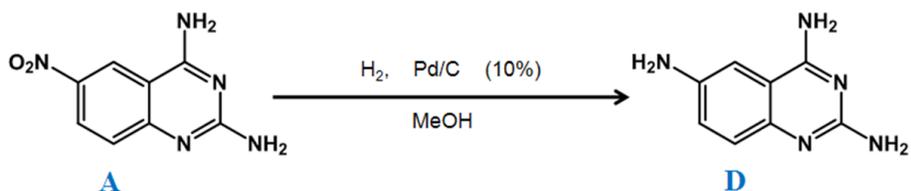
6.2.3. Síntesis de la 2,4-(diacetilamino)-6-aminoquinazolina. (Intermediario **C**)



Se colocaron en un frasco de hidrogenación Parr 1.00 g (3.45 mmol) de **B** con 0.10 g de Pd/C (10 %) y 200 mL de metanol a una presión de hidrógeno de 60 lb/in² por un lapso de 1 hora consumiéndose 25 lb/in². Posteriormente se filtró

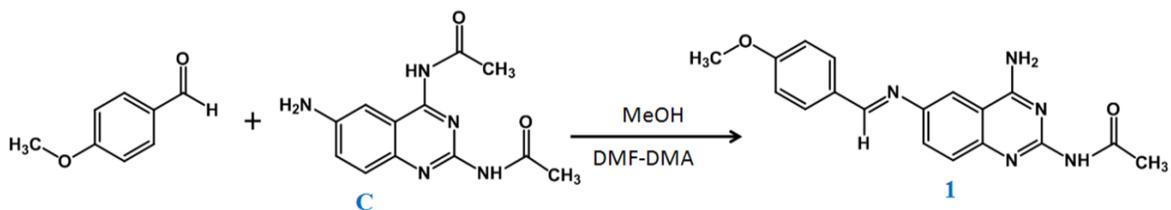
la solución en un embudo poroso para separar el Pd/C de la solución amarillo verdoso, el filtrado se concentró y se llevó a sequedad obteniéndose 0.84 g del intermediario **C** con un rendimiento del 94 %, $R_f = 0.35$, p.f. =238–239 °C.

6.2.4. Síntesis de la 2,4,6-triaminoquinazolina. (Intermediario **D**)



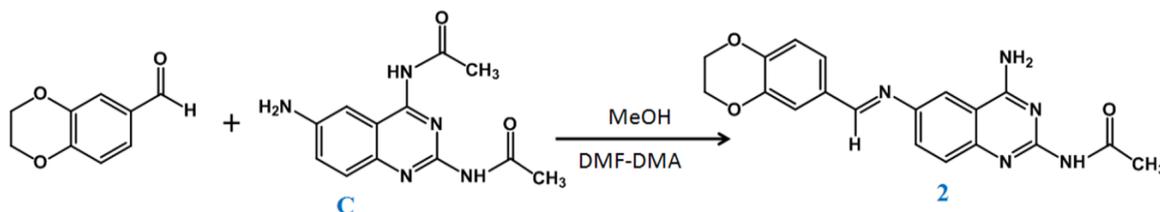
Se colocaron en un frasco de hidrogenación Parr 1.00 g (4.87 mmol) de **A**, 0.10 g de Pd/C (10 %) y 200 mL de metanol a una presión de hidrógeno de 60 lb/in² por un lapso de 1 hora consumiéndose 25 lb/in². Posteriormente se filtró la solución en un embudo poroso para separar el Pd/C de la solución de color ámbar, el filtrado se concentró y se llevó a sequedad obteniéndose 0.78 g del intermediario **D** con un rendimiento del 91 %, $R_f = 0.56$, p.f. =250–252 °C.

6.2.5. Síntesis de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina. (Compuesto **1**)



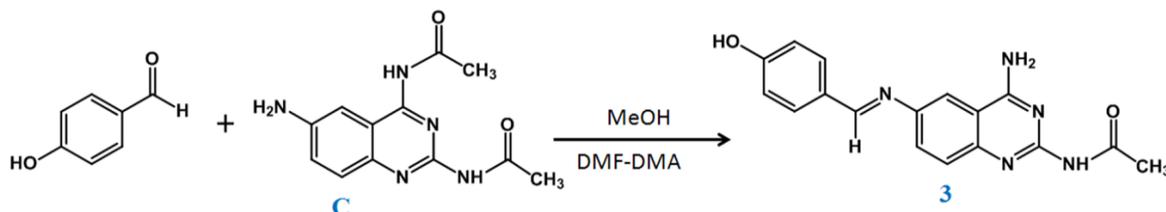
En un matraz bola de 100 mL se colocaron 0.60 g (2.31 mmol) de **C**, 0.28 mL (2.31 mmol) de 4-metoxibenzaldehído con 10 mL de metanol y 3 gotas de *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (DMF-DMA), luego se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó tres veces con metanol, obteniéndose 0.63 g de un sólido amarillo con un rendimiento de 82 %, $R_f = 0.56$, p.f. = 279–281 °C. Y se obtuvo únicamente el producto monoacetilado en la posición 2.

6.2.6. Síntesis de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilideno)amino]quinazolina. (Compuesto **2**)



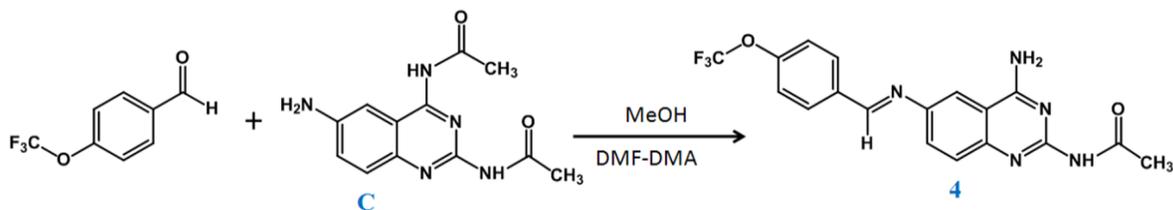
En un matraz bola de 100 mL se colocaron 0.60 g (2.31 mmol) de **C**, 0.38 g (2.31 mmol) de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxino-6-carbaldehído con 10 mL de metanol y 3 gotas de DMF-DMA, luego se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó tres veces con metanol, obteniéndose 0.57 g de un sólido amarillo con un rendimiento de 68 %, $R_f = 0.54$, p.f. = 255.–257 °C. Y se obtuvo únicamente el producto monoacetilado en la posición 2.

6.2.7. Síntesis de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-(4-hidroxibencilideno)amino]quinazolina. (Compuesto **3**)



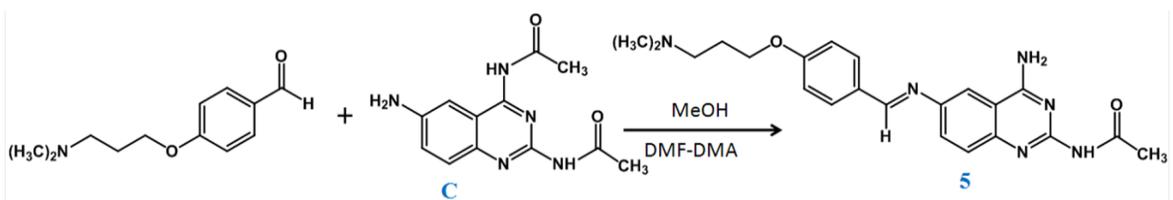
En un matraz bola de 100 mL se colocaron 0.60 g (2.31 mmol) de **C**, 0.28 g (2.31 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído con 10 mL de metanol y 3 gotas de DMF-DMA, posteriormente se agitó a 42 °C por 48 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó tres veces con metanol, obteniéndose 0.37 g de un sólido amarillo con un rendimiento del 58 %, $R_f = 0.36$, p.f. = 231.–233 °C. Y se obtuvo únicamente el producto monoacetilado en la posición 2.

6.2.8. Síntesis de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-*(E)*-[4-(trifluorometoxi)encilideno]amino}quinazolina. (Compuesto 4)



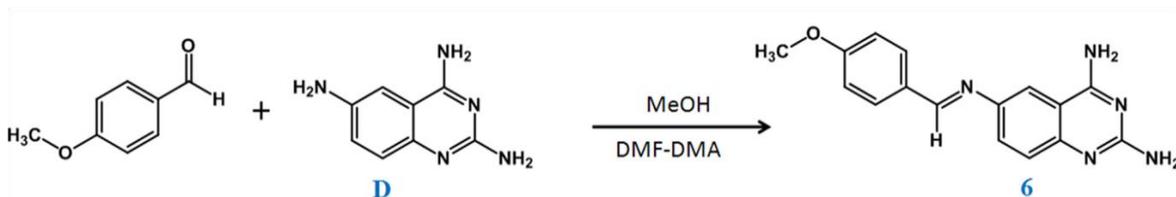
En un matraz bola de 100 mL se colocaron 0.60 g (2.31 mmol) de **C**, 0.33 mL (2.31 mmol) de 4-trifluorometoxibenzaldehído con 10 mL de metanol y 3 gotas de *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (DMF-DMA), luego se agitó a 42 °C durante 48 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó tres veces con metanol, obteniéndose 0.78 g de un sólido amarillo con un rendimiento del 86 %, $R_f = 0.42$, p.f. = 256–258 °C. Y se obtuvo únicamente el producto monoacetilado en la posición 2.

6.2.9. Síntesis de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-*(E)*-[4-[3-(dimetilamino)propoxi]encilideno]amino}quinazolina. (Compuesto 5)



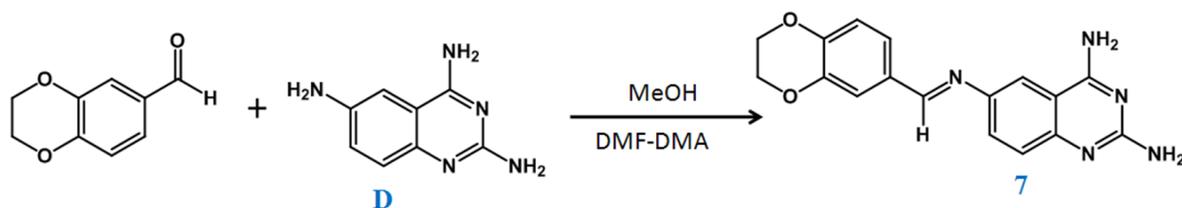
En un matraz bola de 100 mL se colocaron 0.60 g (2.31 mmol) de **C**, 0.47 mL (2.31 mmol) de 4-(3-(dimetilamino)propoxi)benzaldehído con 10 mL de metanol y 3 gotas DMF-DMA, luego se agitó a 42 °C durante 48 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó tres veces con metanol, obteniéndose 0.58 g de un sólido amarillo con un rendimiento del 62%, $R_f = 0.13$, p.f. = 241–243 °C. Y se obtuvo únicamente el producto monoacetilado en la posición 2.

6.2.10. Síntesis de la 2,4-diamino-6-[(*E*)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina. (Compuesto **6**)



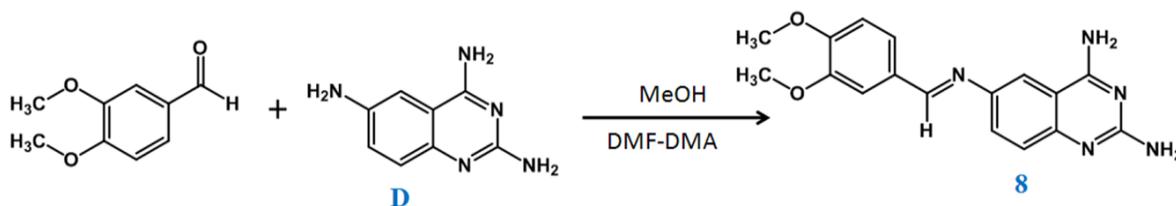
En un matraz bola de 100 mL se colocaron 0.20 g (1.14 mmol) de **D**, 0.14 mL (1.14 mmol) de 4-metoxibenzaldehído con 10 mL de metanol y 3 gotas de DMF-DMA, luego se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó tres veces con metanol, obteniéndose 0.22 g de un sólido amarillo con un rendimiento del 65%, $R_f = 0.30$, p.f. = 244–245. °C.

6.2.11. Síntesis de la 2,4-diamino-6-[(*E*)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxino-6-ilmetilideno)amino]quinazolina. (Compuesto **7**)



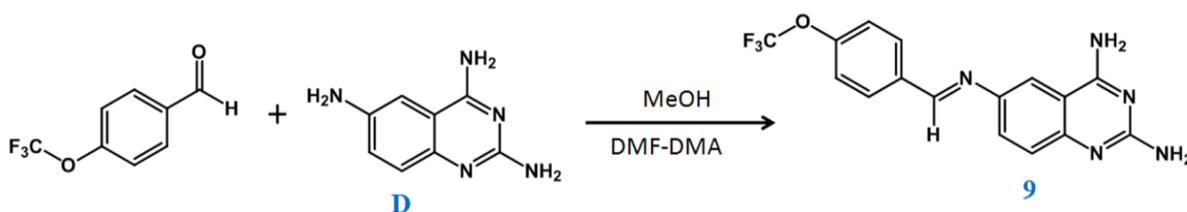
En un matraz bola de 100 mL se colocaron 0.20 g (1.14 mmol) de **D**, 0.19 g (1.14 mmol) de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxino-6-carbaldehído con 10 mL de metanol y 3 gotas de DMF-DMA, luego se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó tres veces con metanol, obteniéndose 0.26 g de un sólido amarillo con un rendimiento del 70 %, $R_f = 0.32$, p.f. = 145–146 °C.

6.2.12. Síntesis de la 2,4-diamino-6-[(*E*)-(3,4-dimetoxibencilideno)amino]quinazolina. (Compuesto **8**)



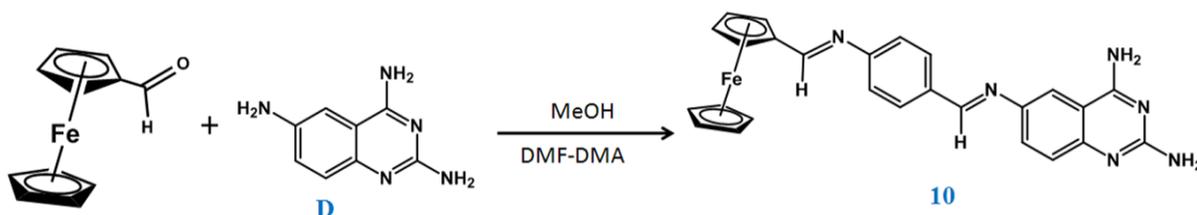
En un matraz bola de 100 mL se colocaron 0.20 g (1.14 mmol) de **D**, 0.19 g (1.14 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehído con 10 mL de metanol y 3 gotas de DMF-DMA, luego se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó tres veces con metanol, obteniéndose 0.33 g de un sólido amarillo con un rendimiento del 89 %, $R_f = 0.31$, p.f. = 278–280 °C.

6.2.13. Síntesis de la 2,4-diamino-6-[(*E*)-[4-(trifluorometoxi)bencilideno]amino]quinazolina. (Compuesto **9**)



En un matraz bola de 100 mL se colocaron 0.20 g (1.14 mmol) de **D**, 0.16 mL (1.14 mmol) de 4-trifluorometoxibenzaldehído con 10 mL de metanol y 3 gotas de DMF-DMA, posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó tres veces con metanol, obteniéndose 0.30 g de un sólido amarillo con un rendimiento del 75 %, $R_f = 0.31$, p.f. = 239–241 °C.

6.2.14. Síntesis de la 2,4-diamino-6-[(*E*)-(ferrocenometilideno)amino]quinazolina. (Compuesto **10**)



En un matraz bola de 100 mL se colocaron 0.20 g (1.14 mmol) de **D**, 0.24 g (1.14 mmol) de Ferrocencarboxaldehído con 10 mL de metanol y 3 gotas de DMF-DMA, posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Pasado ese tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó tres veces con metanol, obteniéndose 0.35 g de un sólido amarillo con un rendimiento del 78 %, $R_f = 0.20$, p.f. = 254–257 °C.

6.3. Metodología del estudio teórico

Se realizó el modelado molecular de cada una de las moléculas de los compuestos **1–5**, comparando las tres posibles estructuras formadas a partir de la reacción entre el intermediario **C** y los correspondientes aldehídos aromáticos utilizados en la síntesis, (**Fig. 18**).

Inicialmente se realizó un estudio conformacional a nivel de mecánica molecular utilizando el campo de fuerza MMFF en el programa Spartan'10. Una vez escogida la estructura más energéticamente estable se procedió a realizar la optimización geométrica a un nivel de teoría más riguroso como B3LYP/6–31G* y cálculos de frecuencia.

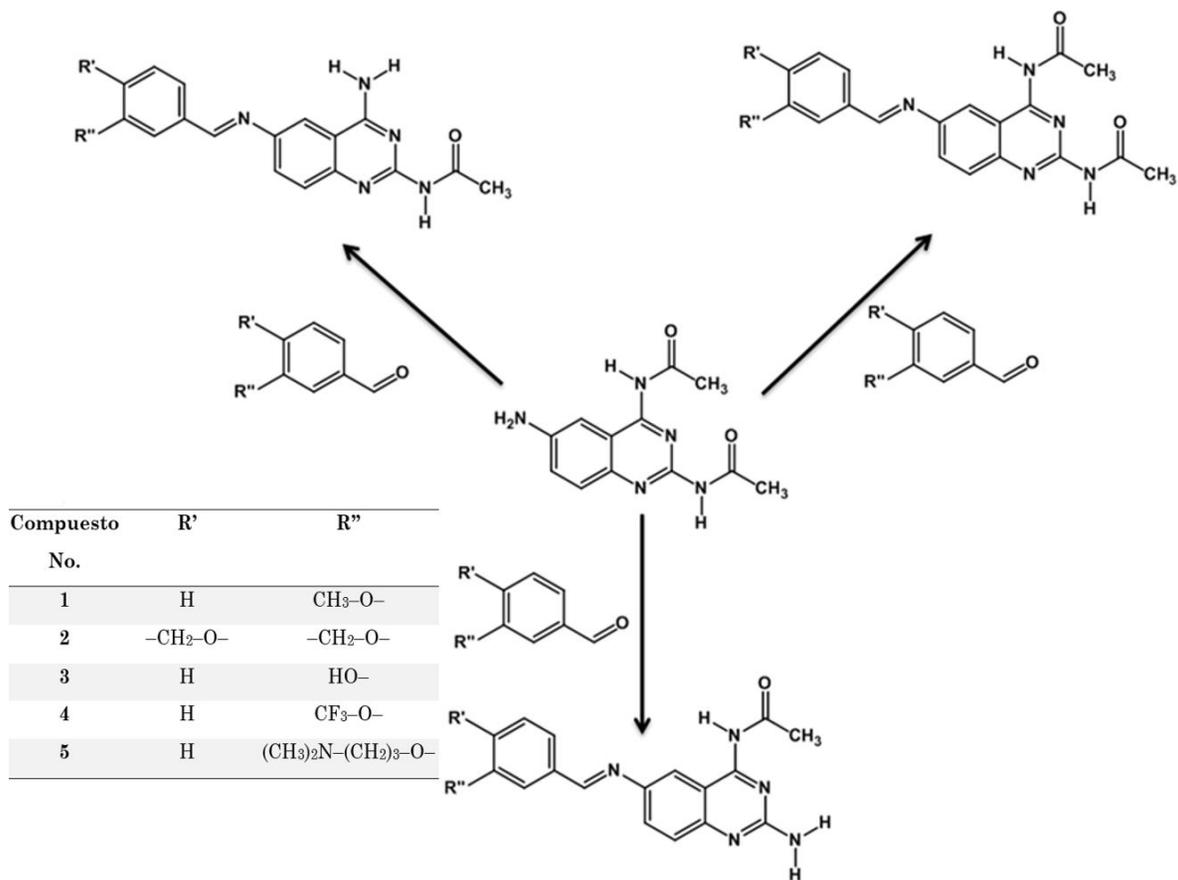


Fig. 18. Estructuras analizadas en el programa Spartan'10.

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El análisis de resultados se divide en tres partes; la primera sección contempla la síntesis y caracterización espectroscópica tanto de los intermediarios como de los 10 productos finales. En la segunda parte se realiza el análisis de geometrías y mapas de potencial electrostático de los 5 compuestos monoacetilados (1–5) desde la perspectiva computacional. Y por último, en la tercera sección se discuten los resultados obtenidos de la evaluación biológica.

7.1. Síntesis y caracterización espectroscópica de los derivados de la 2,4,6-triaminoquinazolina

En las **Tablas 2 y 3** se presentan las propiedades físicas de los intermediarios **A–D** y los compuestos **1–10** que se sintetizaron en este trabajo de tesis.

Tabla 2. Propiedades físicas de los intermediarios **A–D**.

	R_f^a	p.f. (°C)	Aspecto y color	Rendimiento.
A	0.40	359 – 362	Polvo naranja	86 %
B	0.76	278 – 280	Polvo amarillo	72 %
C	0.35	238 – 239	Polvo amarillo	94 %
D	0.56	250 –252	Polvo café claro	91%

^aFase móvil: CHCl₃/MeOH 80:20

Tabla 3. Propiedades físicas de los compuestos **1–10**.

No.	R_f^a	p.f (°C)	Aspecto y color	Rendimiento.
1	0.56	279–281	Polvo amarillo	82 %
2	0.54	255.–257	Polvo amarillo	68 %
3	0.36	231.–233	Polvo amarillo	55 %
4	0.42	256–258	Polvo amarillo	86 %
5	0.13	241–243	Polvo amarillo	62%
6	0.30	244–245	Polvo gris	65 %
7	0.32	145–146	Polvo café claro	70 %
8	0.31	278–280	Polvo café claro	89 %
9	0.31	239–241	Polvo café claro	75 %
10	0.20	254–257	Polvo rojo	78 %

^aFase móvil: CHCl₃/MeOH 80:40

La caracterización estructural de los intermediarios **A–D** y de los compuestos **1–10** se realizó mediante espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C, asignando los desplazamientos químicos (δ), constantes de acoplamiento (J) y multiplicidad correspondientes. Para la asignación correcta de las señales de ¹H y de ¹³C fue necesario registrar espectros de correlación heteronuclear, HSQC y HMBC, que correlacionan a un enlace y a larga distancia, respectivamente.

Para fines prácticos del manejo y presentación de datos, la numeración del núcleo de la quinazolina de los compuestos **1–10** tienen etiquetados los átomos en la misma secuencia tanto para el hidrógeno como para el carbono hasta la imina formada, **Fig. 19**. Esta numeración no tiene relación alguna con la de la nomenclatura química.

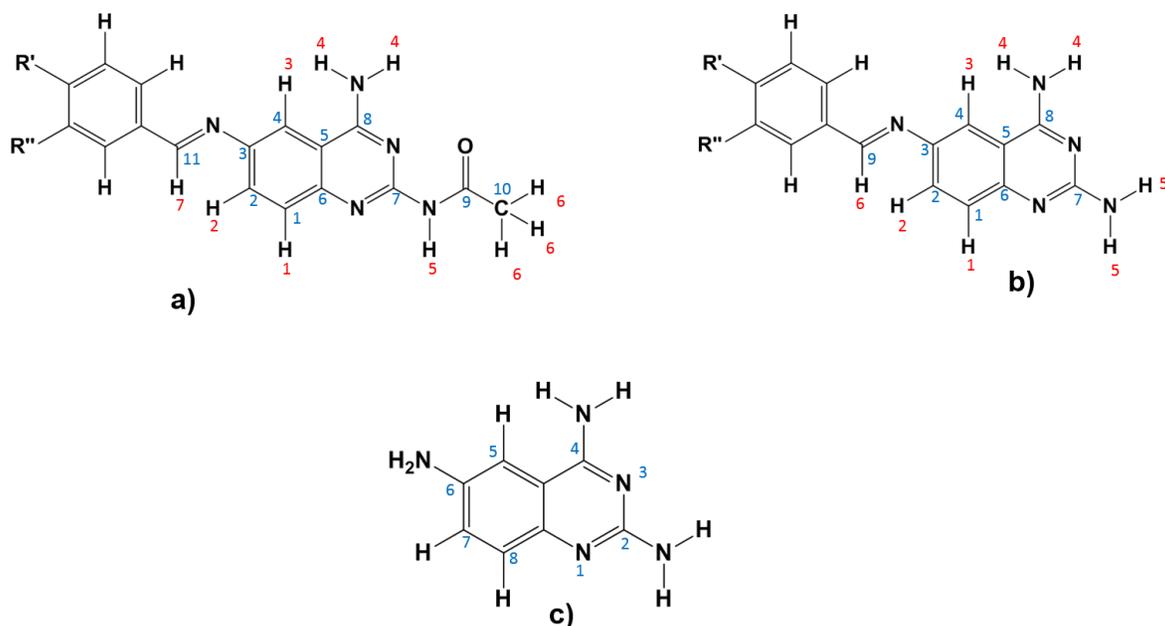


Fig. 19. Numeración de los átomos de hidrógeno y carbono, a) numeración para 1–5, b) numeración para 6–10, c) numeración con base a nomenclatura química.

En el transcurso de las reacciones para producir los compuestos 1–5 se obtuvieron derivados monoacetilados, en los cuales no se logró observar el acoplamiento a dos enlaces de distancia de los hidrógenos marcados como H₄ y H₅ con los carbonos marcados como C₈ y C₇, respectivamente. Por lo tanto no se logró saber si el grupo acetilo estaba en la posición 2 o en la posición 4, **Fig. 20**. Para resolver esta incógnita se adquirió el espectro NOE, editado en el átomo de hidrógeno marcado como H₃ y de esta forma establecer que protones se veían afectados.

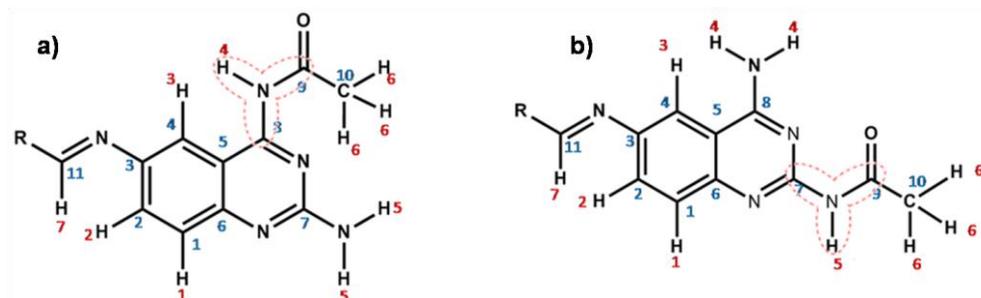
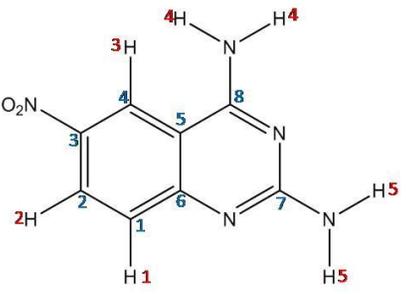
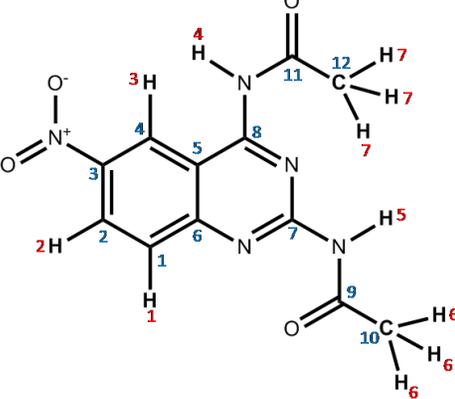


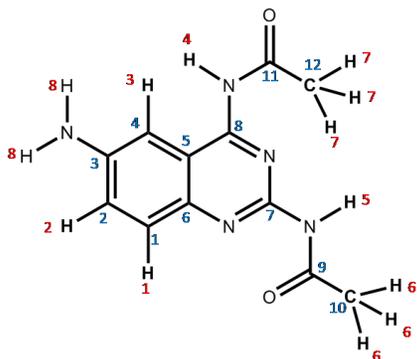
Fig. 20. a) Acetilación en la posición 4, b) acetilación en la posición 2.

En la **Tabla 4** se presentan los datos espectroscópicos de todos los compuestos sintetizados.

Tabla 4. Caracterización espectroscópica de los intermediarios y compuestos.

Estructuras	Datos espectroscópicos
 <p data-bbox="300 871 690 903">2,4-diamino-6-nitroquinazolina, (A).</p>	<p data-bbox="787 499 1161 531">EM[ES(+)] m/z (M+H) 206</p> <p data-bbox="787 541 1185 573">IR, FTIR por reflectancia ATR(cm^{-1})</p> <p data-bbox="787 583 1388 667">3463, 3440 y 3106 (N-H), 1614 y 1460 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1661 ($\text{C}=\text{N}$), 1325 y 1295 ($\text{C}-\text{NO}_2$).</p> <p data-bbox="787 678 1242 709">RMN-^1H (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm):</p> <p data-bbox="787 720 1388 846">7.21 [(H₁)(d, J = 9.2 Hz, 1H)], 8.21 [(H₂)(dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H)], 9.07 [(H₃)(d, J = 2.5 Hz, 1H)], 7.83 [(H₄)(s, 2H)], 6.76 [(H₅)(s, 2H)].</p> <p data-bbox="787 856 1388 888">Experimento HSQC (H-C, a un enlace de distancia):</p> <p data-bbox="787 898 1023 930">H₁-C₁, H₂-C₂, H₃-C₄.</p> <p data-bbox="787 940 1307 972">Experimento HMBC (H-C, a dos o tres enlaces):</p> <p data-bbox="787 982 1258 1014">H₁-C₅-C₃, H₂-C₃-C₄-C₆, H₃-C₂-C₃-C₆-C₈.</p>
 <p data-bbox="259 1522 722 1554">2,4-(diacetilamino)-6-nitroquinazolina, (B).</p>	<p data-bbox="787 1087 1185 1119">IR, FTIR por reflectancia ATR(cm^{-1})</p> <p data-bbox="787 1129 1388 1255">3208 y 3105 (N-H), 3003 (Ar-H), 2933 (-CH₃), 1701 y 1671 (C=O), 1622 (C=C), 1581 (C=N), 1498 (N=O), 1284 (N-O).</p> <p data-bbox="787 1266 1242 1297">RMN-^1H (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm):</p> <p data-bbox="787 1308 1388 1486">7.79 [(H₁)(d, J = 9.2 Hz, 1H)], 8.51 [(H₂)(dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H)], 9.39 [(H₃)(d, J = 2.3 Hz, 1H)], 10.74 [(H₄)(s, 1H)], 11.22 [(H₅)(s, 1H)], 2.53 [(H₆)(s, 3H)], 2.31 [(H₇)(s, 3H)].</p> <p data-bbox="787 1497 1388 1528">Experimento HSQC (H-C, a un enlace de distancia):</p> <p data-bbox="787 1539 1201 1570">H₁-C₁, H₂-C₂, H₃-C₄, H₆-C₁₀, H₇-C₁₂.</p> <p data-bbox="787 1581 1307 1612">Experimento HMBC (H-C, a dos o tres enlaces):</p> <p data-bbox="787 1623 1388 1717">H₁-C₅-C₃, H₂-C₃-C₄-C₆, H₃-C₂-C₃-C₆-C₈, H₄-C₈-C₁₁, H₆-C₉, H₇-C₁₁.</p>

Continuación de la **Tabla 4**



2,4-(diacetilamino)-6-aminoquinazolina, (C).

EM[FAB(+)] m/z 259

IR, FTIR por reflectancia ATR(cm^{-1})

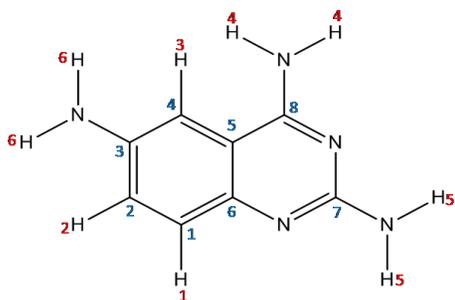
3355 y 3227 (N-H), 3001 (Ar-H), 2984, 2930 (-CH₃), 1691, 1670 (C=O), 1591 (C=C_{arom}), 1516 (C=N), 1325 (C-H).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm):

7.49 [(H₁)(d, J = 8.9 Hz, 1H)], 7.29 [(H₂)(dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H)], 7.01 [(H₃) (d, J = 2.1 Hz, 1H)], 10.23 [(H₄)(s, 1H)], 10.46 [(H₅)(s, 1H)], 2.33 [(H₆)(s, 3H)], 2.19 [(H₇)(s, 3H)], 5.62 [(H₈)(s, 2H)].

Experimento HSQC (H-C, a un enlace de distancia): H₁-C₁, H₂-C₂, H₃-C₄, H₆-C₁₀ y H₇-C₁₂.

Experimento HMBC (H-C, a dos o tres enlaces): H₁-C₂-C₅, H₂-C₁-C₄-C₆, H₃-C₂-C₆-C₈, H₈-C₂-C₃-C₄.



2,4,6-triaminoquinazolina, (D).

EM[ES(+)] m/z (M+H) 176

IR FTIR por reflectancia ATR(cm^{-1})

3399, 3326 y 3146 (N-H), 1559 (C=N), 1520 (C=C_{arom}).

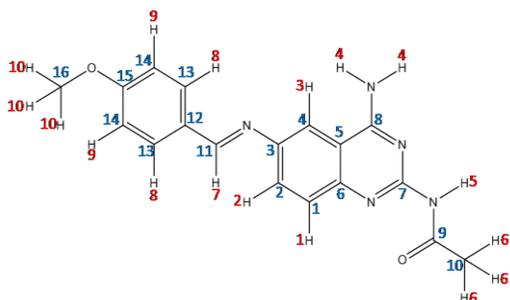
RMN-¹H (400 MHz, DMSO), δ (ppm):

7.01 [(H₁)(d, J = 9.5 Hz, 1H)], 6.97 [(H₂)(d, J = 2.2 Hz, 1H)], 6.87 [(H₃)(s, 1H)], 6.95 [(H₄)(d, J = 2.5 Hz, 2H)], 5.48 [(H₅)(s, 2H)], 4.77 [(H₆)(s, 2H)].

Experimento HSQC (H-C, a un enlace de distancia): H₁-C₁, H₂-C₂, H₃-C₄.

Experimento HMBC (H-C, a dos o tres enlaces): H₁-C₂-C₅, H₂-C₁-C₄-C₆, H₃-C₂-C₆-C₈.

Continuación de la **Tabla 4**



2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina.
(1).

EM[FAB(+)] m/z (M+H) 336

IR FTIR por reflectancia ATR(cm^{-1})

3394, 3342, 3197 (N-H), 2967, 2936 (-CH₃), 1635 (C=O), 1582 (C=C), 1253 (C-O).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm):

7.52 [(H₁)(d, J = 8.1 Hz, 1H)], 7.69 [(H₂)(d, J = 7.9 Hz, 1H)], 8.05 [(H₃)(s, 1H)], 7.76 [(H₄)(s, 2H)], 9.83 [(H₅)(s, 1H)], 2.27 [(H₆)(s, 3H)], 8.66 [(H₇)(s, 1H)], 7.91 [(H₈)(d, J = 7.4 Hz, 2H)], 7.10 [(H₉)(d, J = 7.2 Hz, 2H)], 3.85 [(H₁₀)(s, 3H)].

Experimento HSQC (H-C, a un enlace de distancia): H₁-C₁, H₂-C₂, H₃-C₄, H₆-C₁₀, H₇-C₁₁, H₈-C₁₃, H₉-C₁₄, H₁₀-C₁₆.

Experimento HMBC (H-C, a dos o tres enlaces):

H₁-C₃-C₅, H₂-C₄-C₆, H₃-C₂-C₃-C₆-C₈, H₆-C₉, H₇-C₁₂-C₃-C₁₃, H₈-C₁₃-C₁₁-C₁₅, H₉-C₁₄-C₁₂-C₁₅ y H₁₀-C₁₅.

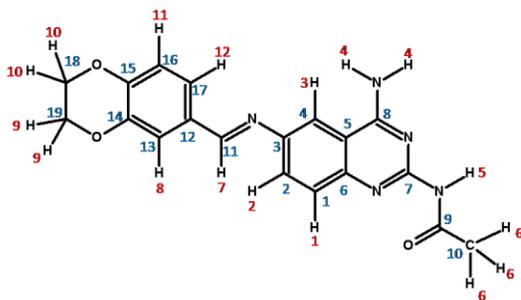
EM[ES(+)] m/z (M+H) 364

IR FTIR por reflectancia ATR(cm^{-1})

3394, 3344, 3197 (N-H), 2988, 2935 (-CH₃), 1633 (C=O), 1582 (C=N), 1505 (C=C_{arom}), 1284 (C-O).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm):

7.52 [(H₁)(d, J = 8.8 Hz, 1H)], 7.67 [(H₂)(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H)], 8.05 [(H₃)(d, J = 2.2 Hz, 1H)], 7.76 [(H₄)(s, 2H)], 9.81 [(H₅)(s, 1H)], 2.28 [(H₆)(s, 3H)], 8.59 [(H₇)(s, 1H)], 7.45 [(H₈, H₁₂)(sc, J = 4.3, 1.8 Hz, 2H)], 4.31 [(H₉, H₁₀)(dd, J = 9.5, 5.1 Hz, 4H)], 7.00 [(H₁₁)(d, J = 8.8 Hz, 1H)].



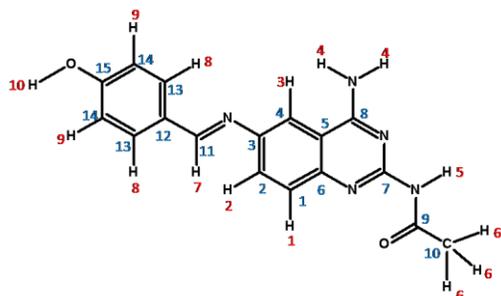
2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilideno)amino]quinazolina, (2).

Experimento HSQC (H-C, a un enlace de distancia): H₁-C₁, H₂-C₂, H₃-C₄, H₆-C₁₀, H₇-C₁₁, H₈-C₁₃, H₉-C₁₉, H₁₀-C₁₈, H₁₁-C₁₆ y H₁₂-C₁₇.

Experimento HMBC (H-C, a dos o tres enlaces):

H₁-C₂-C₃-C₅, H₂-C₄-C₆, H₃-C₂-C₃-C₆-C₈, H₅-C₁₀, H₆-C₉, H₇-C₃-C₁₂-C₁₄-C₁₃-C₁₇, H₈-C₁₃-C₁₄-C₁₇, H₉-C₁₈-C₁₄, H₁₀-C₁₅-C₁₉, H₁₁-C₁₂-C₁₄-C₁₅-C₁₇ y H₁₂-C₁₁-C₁₃-C₁₅-C₁₆.

Continuación de la **Tabla 4**.



2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-(4-hidroxibencilideno)amino]quinazolina, (3).

EM[FAB(+)] m/z (M+H) 322

IR FTIR por reflectancia ATR(cm^{-1})

3447, 3347 (N-H), 3174 (O-H) 2851 ($-\text{CH}_3$), 1659 (C=O), 1579 (C=N), 1512 (C=C_{arom}), 1240 (C-O).

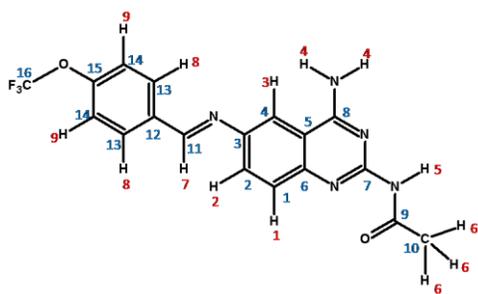
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm):

7.52 [(H₁)(d, $J = 8.8$ Hz, 1H)], 7.65 [(H₂)(dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H)], 8.02 [(H₃)(d, $J = 2.2$ Hz, 1H)], 7.74 [(H₄)(s, 2H)], 9.81 [(H₅)(s, 1H)], 2.27 [(H₆)(s, 3H)], 8.58 [(H₇)(s, 1H)], 7.80 [(H₈)(d, $J = 8.7$ Hz, 2H)], 6.91 [(H₉)(d, $J = 8.6$ Hz, 2H)], 10.11 [(H₈)(sa, 1H)].

Experimento HSQC (H-C, a un enlace de distancia): H₁-C₁, H₂-C₂, H₃-C₄, H₆-C₁₀, H₇-C₁₁, H₈-C₁₃, H₉-C₁₄.

Experimento HMBC (H-C, a dos o tres enlaces):

H₁-C₃-C₅, H₂-C₁-C₄-C₆, H₃-C₂-C₃-C₆-C₈, H₆-C₉, H₇-C₃, -C₁₂, -C₁₃, H₈-C₁₁-C₁₃-C₁₄-C₁₅ y H₉-C₁₂-C₁₄-C₁₅.



2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-[4-(trifluorometoxi)bencilideno]amino]quinazolina, (4).

EM[FAB(+)] m/z (M+H) 390

IR FTIR por reflectancia ATR(cm^{-1})

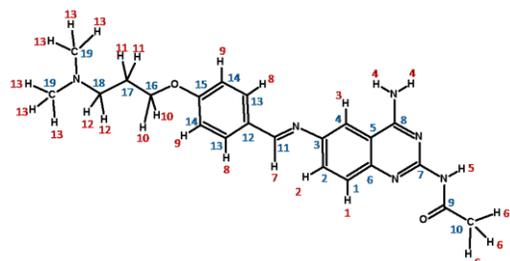
3402, 3347, 3210 (N-H), 2936, 2878 ($-\text{CH}_3$), 1668 (C=O), 1586 (C=N), 1510 (C=C_{arom}), 1245-1159 ($-\text{CF}_3$), 1297 (C-O).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm):

7.52 [(H₁, H₉)(d, $J = 8.82$ Hz, 3H)], 7.75 [(H₂)(dd, $J = 9.04, 2.13$ Hz, 1H)], 8.13 [(H₃)(d, $J = 2.23$ Hz, 1H)], 7.80 [(H₄)(sa, 2H)], 9.85 [(H₅)(s, 1H)], 2.27 [(H₆)(s, 3H)], 8.80 [(H₇)(s, 1H)], 8.09 [(H₈)(d, $J = 8.84$ Hz, 2H)].

Experimento HSQC (H-C, a un enlace de distancia): H₁-C₁, H₂-C₂, H₃-C₄, H₆-C₁₀, H₇-C₁₁, H₈-C₁₃, H₉-C₁₄.

Continuación de la **Tabla 4**



2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]bencilideno}amino]quinazolina, (**5**).

EM[FAB(+)] m/z (M+H) 407

IR FTIR por reflectancia ATR(cm^{-1})

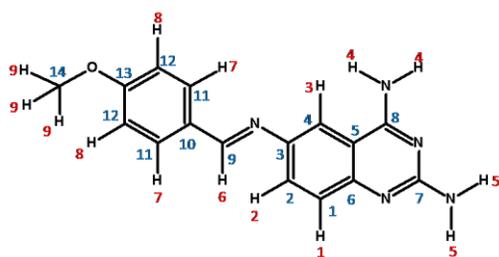
3342, 3387, 3198 (N-H), 2942, 2869 ($-\text{CH}_3$), 1635 (C=O), 1570 (C=N), 1509 (C=C_{arom}), 1166 (C-O).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm):

7.52 [(H₁)(d, J = 8.8 Hz, 1H)], 7.68 [(H₂)(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H)], 8.05 [(H₃)(d, J = 2.2 Hz, 1H)], 7.74 [(H₄)(s, 2H)], 9.79 [(H₅)(s, 1H)], 2.27 [(H₆)(s, 3H)], 8.64 [(H₇)(s, 1H)], 7.89 [(H₈)(d, J = 8.8 Hz, 2H)], 7.07 [(H₉)(d, J = 8.8 Hz, 2H)], 4.08 [(H₁₀)(t, J = 6.4 Hz, 2H)], 1.88 [(H₁₁)(dd, J = 13.6, 6.7 Hz, 2H)], 2.36 [(H₁₂)(t, J = 7.1 Hz, 2H)], 2.14 [(H₁₃)(s, 6H)].

Experimento HSQC (H-C, a un enlace de distancia): H₁-C₁, H₂-C₂, H₃-C₄, H₆-C₁₀, H₇-C₁₁, H₈-C₁₃, H₉-C₁₄, H₁₀-C₁₆, H₁₁-C₁₇, H₁₂-C₁₈ y H₁₃-C₁₉.

H₁-C₂-C₃-C₅, H₂-C₁-C₄-C₆, H₃-C₂-C₃-C₆-C₈, H₅-C₁₀, H₆-C₉, H₇-C₃-C₁₂-C₁₃, H₈-C₁₁-C₁₃-C₁₄-C₁₅, H₉-C₁₂-C₁₄-C₁₅, H₁₀-C₁₅-C₁₇-C₁₈, H₁₁-C₁₆-C₁₈, H₁₂-C₁₇-C₁₉ y H₁₃-C₁₈-C₁₉.



2,4-diamino-6-[(*E*)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina, (**6**).

EM[FAB(+)] m/z (M+H) 294

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm):

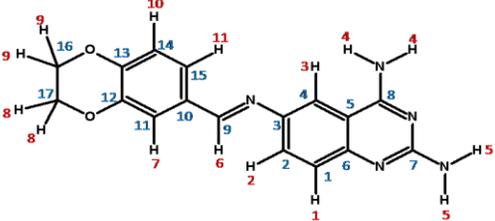
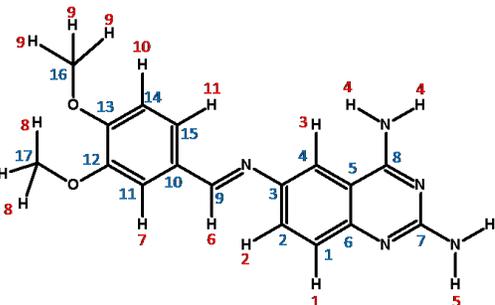
7.23 [(H₁)(d, J = 8.8 Hz, 1H)], 7.54 [(H₂)(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H)], 7.92 [(H₃)(d, J = 2.2 Hz, 1H)], 7.30 [(H₄)(sa, 2H)], 6.01 [(H₅)(s, 2H)], 8.63 [(H₆)(s, 1H)], 7.88 [(H₇)(d, J = 8.7 Hz, 2H)], 7.07 [(H₈)(d, J = 8.7 Hz, 2H)], 3.83 [(H₉)(s, 3H)].

Experimento HSQC (H-C, a un enlace de distancia): H₁-C₁, H₂-C₂, H₃-C₄, H₆-C₉, H₇-C₁₁, H₈-C₁₂, H₉-C₁₄.

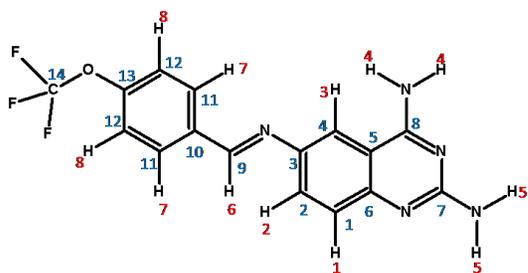
Experimento HMBC (H-C, a dos o tres enlaces):

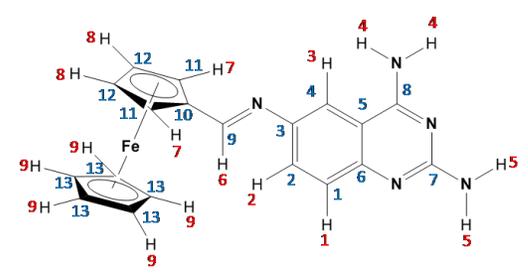
H₁-C₃-C₅, H₂-C₄-C₆, H₃-C₂-C₃-C₆-C₈, H₆-C₃-C₁₀-C₁₁, H₇-C₉-C₁₁-C₁₂-C₁₃, H₈-C₁₂-C₁₃ y H₉-C₁₃.

Continuación de la **Tabla 4**

 <p>2,4-diamino-6-[(<i>E</i>)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxino-6-ilmetilideno)amino]quinazolina, (7).</p>	<p>EM[ES(+)] m/z (M+H) 322</p> <p>IR FTIR por reflectancia ATR(cm⁻¹)</p> <p>3225, 3157 (N-H), 2937, 2877 (-CH₃), 1556 (C=N), 1506 (C=C_{arom}), 1283 (C-O).</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm):</p> <p>7.22 [(H₁)(d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H)], 7.53 [(H₂)(dd, <i>J</i> = 8.9, 2.3 Hz, 1H)], 7.92 [(H₃)(d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H)], 7.29 [(H₄)(sa, 2H)], 6.00 [(H₅)(s, 2H)], 8.57 [(H₆)(s, 1H)], 7.44 – 7.42 [(H₇)(m, 1H)], 4.30 [(H₈)(d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H)], 4.32 [(H₉)(d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H)], 6.99 [(H₁₀)(d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H)], 7.42 – 7.40 [(H₁₁)(m, 1H)].</p> <p>Experimento HSQC (H-C, a un enlace de distancia): H₁–C₁, H₂–C₂, H₃–C₄, H₆–C₉, H₇–C₁₁, H₈–C₁₇, H₉–C₁₆, H₁₀–C₁₄ y H₁₁–C₁₅.</p> <p>Experimento HMBC (H-C, a dos o tres enlaces): H₁–C₃–C₅, H₂–C₄–C₆, H₃–C₂–C₃–C₆–C₈, H₆–C₃–C₁₀–C₁₁–C₁₅, H₇–C₉–C₁₁–C₁₂–C₁₃–C₁₅, H₈–C₁₂–C₁₆, H₉–C₁₃–C₁₇, H₁₀–C₁₀–C₁₂–C₁₃, y H₁₁–C₁₀–C₁₁–C₁₃–C₁₅.</p>
 <p>2,4-diamino-6-[(<i>E</i>)-(3,4-dimetoxibencilideno)amino]quinazolina, (8).</p>	<p>EM[FAB(+)] m/z (M+H) 324</p> <p>IR FTIR por reflectancia ATR(cm⁻¹)</p> <p>3488, 3386, 3326 (N-H), 2936, 2968 (-CH₃), 1625 (C=N), 1563 (C=C_{arom}), 1268 (C-O).</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm):</p> <p>7.23 [(H₁)(d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H)], 7.54 [(H₂)(d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H)], 7.94 [(H₃)(d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H)], 7.31 [(H₄)(s, 2H)], 6.02 [(H₅)(s, 2H)], 8.61 [(H₆)(s, 1H)], 7.57 – 7.55 [(H₇)(m, 1H)], 3.84 [(H₉–H₈)(d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 6H)], 7.09 [(H₁₀)(d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H)], 7.43 [(H₁₁)(dd, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 1H)].</p> <p>Experimento HSQC (H-C, a un enlace de distancia): H₁–C₁, H₂–C₂, H₃–C₄, H₆–C₉, H₇–C₁₁, H₈–C₁₇, H₉–C₁₆, H₁₀–C₁₄ y H₁₁–C₁₅.</p> <p>Experimento HMBC (H-C, a dos o tres enlaces): H₁–C₃–C₅, H₂–C₄–C₆, H₃–C₂–C₃–C₆–C₈, H₆–C₃–C₁₀–C₁₁, H₇–C₉–C₁₀–C₁₂–C₁₅, H₈–C₁₂, H₉–C₁₃, H₁₀–C₁₀–C₁₂–C₁₃, y H₁₁–C₉–C₁₁–C₁₃.</p>

Continuación de la **Tabla 4**

 <p>2,4-diamino-6-<i>(E)</i>-[4-(trifluorometoxi)benzilideno]amino}quina zolina, (9).</p>	<p>EM[ES(+)] m/z (M+H) 348</p> <p>IR FTIR por reflectancia ATR(cm⁻¹) 3445, 3355, 3112 (N-H), 2882 (-CH₃), 1612 (C=N), 1560 (C=C_{arom}), 1207–1151 (-CF₃), 1279 (C-O).</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 7.25 [(H₁)(d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H)], 7.61 [(H₂)(dd, <i>J</i> = 8.9, 2.1 Hz, 1H)], 8.01 [(H₃)(d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H)], 7.37 [(H₄)(sa, 2H)], 6.11 [(H₅)(s, 2H)], 8.77 [(H₆)(s, 1H)], 8.05 [(H₇)(d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H)], 7.51 [(H₈)(d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H)].</p> <p>Experimento HSQC (H-C, a un enlace de distancia): H₁-C₁, H₂-C₂, H₃-C₄, H₆-C₉, H₇-C₁₁, H₈-C₁₂.</p> <p>Experimento HMBC (H-C, a dos o tres enlaces): H₁-C₃-C₅, H₂-C₄-C₆, H₃-C₂-C₃-C₆-C₈, H₆-C₃-C₁₀-C₁₁, H₇-C₉-C₁₁-C₁₃, H₈-C₁₀-C₁₂-C₁₃.</p>
---	---

 <p>2,4-diamino-6-<i>(E)</i>-(ferrocenometilideno)amino]quinazolina, (10).</p>	<p>EM[ES(+)] m/z (M+H) 372</p> <p>IR FTIR por reflectancia ATR(cm⁻¹) 3429, 3332, 3093 (N-H), 2869 (-CH₃), 1622 (C=N), 1561 (C=C_{arom}), 837 (C-H ferroceno).</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 7.22 [(H₁)(d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H)], 7.46 [(H₂)(d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H)], 7.83 [(H₃)(s, 1H)], 7.34 [(H₄)(sa, 2H)], 5.99 [(H₅)(s, 2H)], 8.50 [(H₆)(s, 1H)], 4.78 [(H₇)(s, 2H)], 4.51 [(H₈)(s, 2H)], 4.27 [(H₉)(s, 5H)].</p> <p>Experimento HSQC (H-C, a un enlace de distancia): H₁-C₁, H₂-C₂, H₃-C₄, H₆-C₉, H₇-C₁₁, H₈-C₁₂, H₉-C₁₃.</p> <p>Experimento HMBC (H-C, a dos o tres enlaces): H₁-C₃-C₅, H₂-C₄-C₆, H₃-C₂-C₃-C₆-C₈, H₆-C₃-C₁₀-C₁₁, H₇-C₁₀-C₁₁-C₁₂, H₈-C₁₀-C₁₁-C₁₂ y H₉-C₁₃.</p>
--	---

d: doblete, dd: doble de dobles, sa: señal ancha, sc: señal compleja, m: multiplete, t: triplete.

7.1.1 Síntesis y caracterización de **A**

La síntesis del intermediario **A** se llevó a cabo al ciclar la 2-amino-5-nitrobenzonitrilo y el carbonato de guanidina con 1.2 equivalentes de KOH. El avance de la reacción se monitoreó por cromatografía de capa fina (CCF). La suspensión obtenida se separó por filtración. Al producto obtenido se le realizaron los estudios espectroscópicos y espectrométricos para su caracterización estructural. La espectrometría de masas de electrospray arrojó el ion molecular $M+1$ 206 m/z correspondiente al peso molecular esperado. La espectroscopia de infrarrojo mostró las bandas para la vibración de tensión asimétrica del enlace N-H de aminas primarias a 3440 y 3463 cm^{-1} ; en 3106 cm^{-1} se registró una banda intensa y ligeramente ancha debida al N-H. En 1614 y 1640 cm^{-1} se registró la banda de tensión C=C; en 1661 cm^{-1} la banda de tensión C=N; en 1558 el modo de tensión asimétrica N=O y en 1329 y 1295 la banda de tensión N-O. La espectroscopia por RMN- ^1H mostró para el anillo de quinazolina las señales que corresponden al protón marcado como H_1 (**Tabla 4**), un doblete (7.21 ppm, $J=9.2$ Hz acoplamiento orto); para el protón marcado como H_2 , mostró un doble de dobles (8.21 ppm, $J=9.2$ Hz acoplamiento orto y 2.5 Hz acoplamiento meta) y para el H_3 presentó un doblete (9.07 ppm, $J=2.5$ Hz acoplamiento meta). Los protones de la amina marcados como H_4 propiciaron una señal ancha a 7.83 ppm. Los protones de la amina marcados como H_5 presentaron una señal menos ancha que la del H_4 a 6.76 ppm, **Fig. 21**.

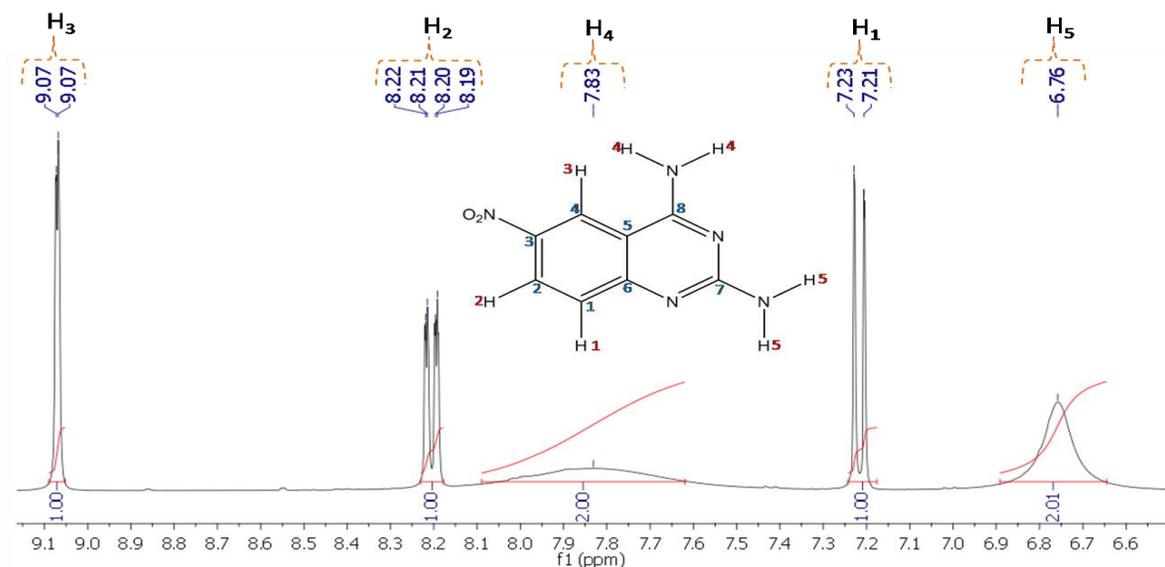


Fig. 21. Ampliación para A, con una apodizada exponencial de 0.00 Hz.

Para corroborar la asignación de los protones registrados por RMN-¹H, y carbono por RMN-¹³C, se adquirieron los espectros HSQC y HMBC, **Fig. 22**.

En el espectro HMBC se observaron correlaciones del átomo de hidrógeno H₁ con los carbonos C₃ y C₅; de H₂ con C₃, C₄ y C₆. Así mismo, la asignación del H₃ se realizó con la correlación al C₈, además de correlacionar también con C₂, C₃ y C₆, **Fig. 22**.

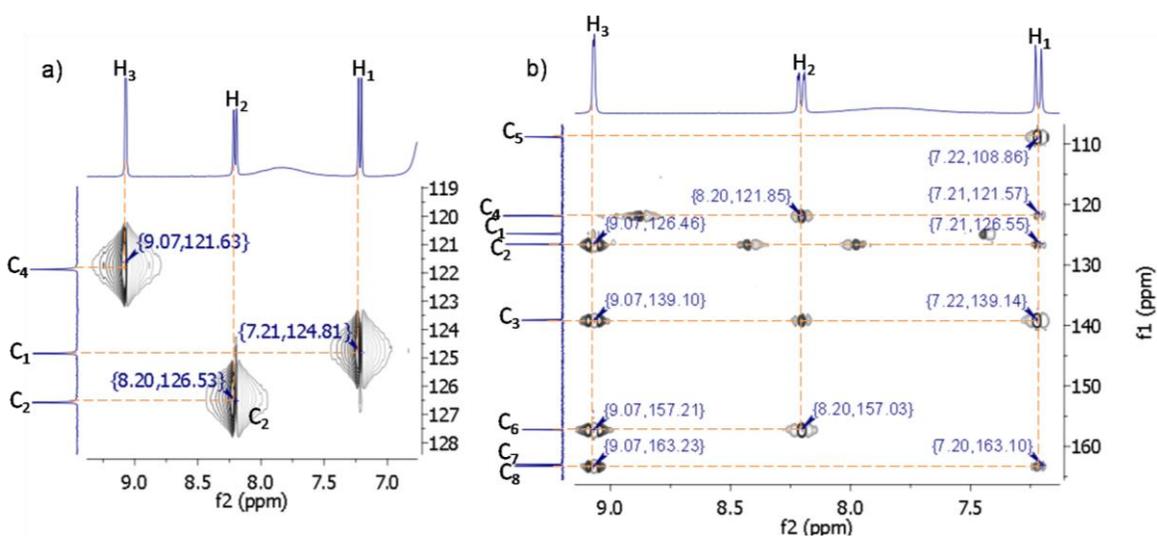


Fig. 22. Espectro de la zona aromática de la quinazolina de A, a) HSQC y b) HMBC.

En la **Fig. 23** se muestra el espectro ampliado de RMN-¹³C y la asignación de los desplazamientos químicos correspondientes a cada carbono.

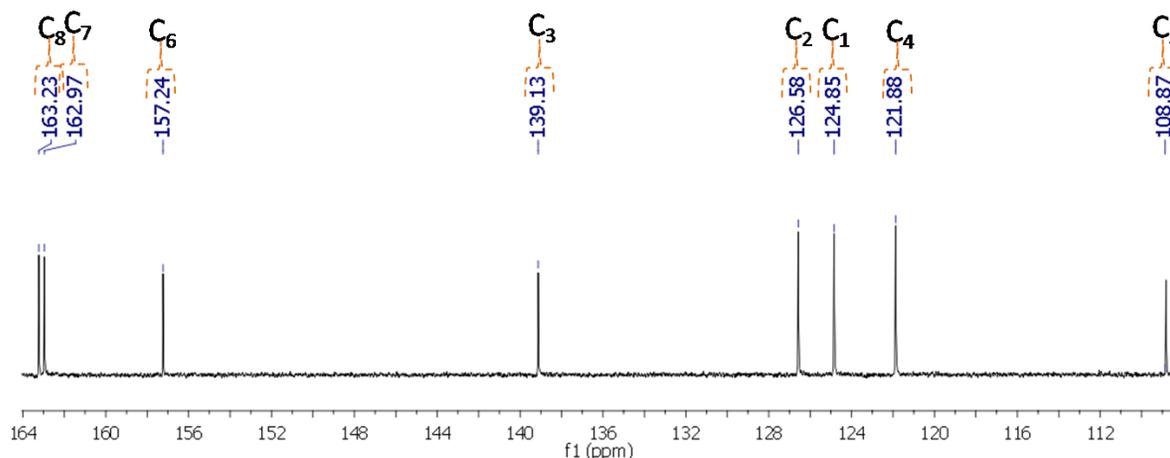


Fig. 23. Espectro RMN-¹³C de A con una apodizada exponencial de 1.00 Hz.

7.1.2. Caracterización del Intermediario B

La espectroscopia de infrarrojo de **B** mostró las bandas correspondientes a la vibración de tensión asimétrica del enlace N-H asociado de las amidas en 3208 y 3105 cm⁻¹; en 3003 cm⁻¹ se observó una banda poco intensa y fina correspondiente a la vibración de tensión C-H de tipo aromático; en 2933 cm⁻¹ una banda poco intensa y fina del modo de tensión indicativo del C-H del grupo acetilo. El modo de tensión para C=O se presentó en 1701 y 1671 cm⁻¹; en 1622 cm⁻¹ se registró la banda de tensión C=C, en 1581 y en 1498 cm⁻¹ la vibración de C=N. En 1284 cm⁻¹ se registraron los modos de tensión asimétrica correspondientes a N=O y N-O, respectivamente. El espectro de RMN-¹H mostró para el núcleo de quinazolina las señales que corresponden al protón marcado como H₁ (**Tabla 4**), como un doblete (7.79 ppm, $J=9.2$ Hz acoplamiento orto). El protón marcado como H₂, presentó un doble de dobles (8.51 ppm, $J=9.2$ Hz acoplamiento orto y 2.4 Hz acoplamiento meta). El protón H₃ como un doblete (9.07 ppm, $J=2.5$ Hz acoplamiento meta). El protón de la amida

marcado como H₄ se presentó como un singulete a 10.74 ppm y el H₅ se mostró a 11.22 ppm como una señal simple más ancha y poco intensa, (Fig. 24). Por último, las señales para los protones del grupo acetilo (H₆ y H₇) se presentaron como singuletes a 2.53 y 2.31ppm respectivamente, integrando para tres protones cada uno.

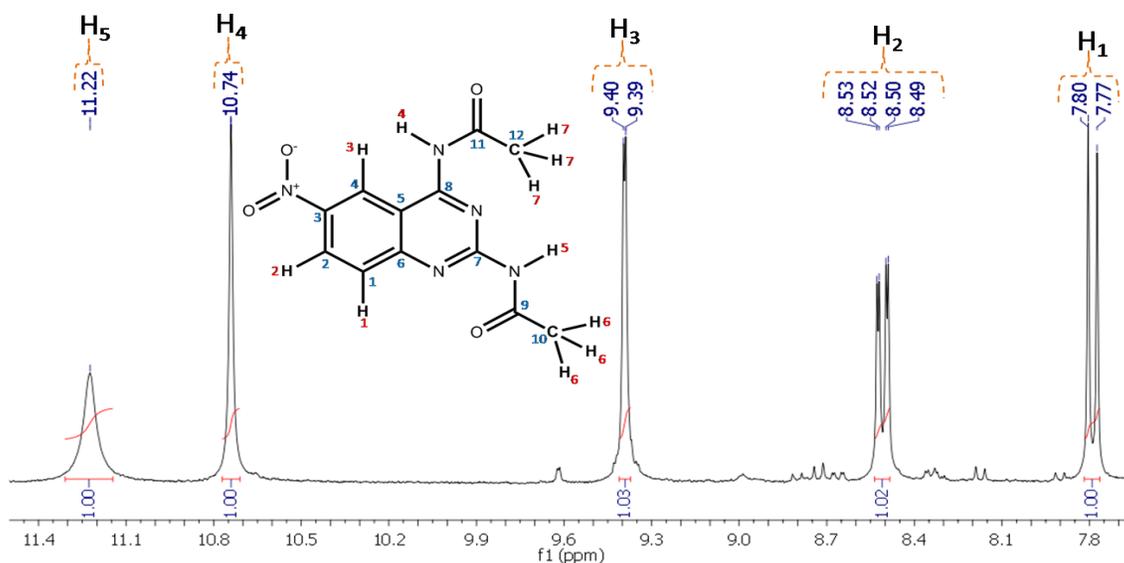


Fig. 24. Espectro RMN-¹H ampliado de **B** con una apodizada exponencial de 0.5 Hz.

En el espectro HSQC de este compuesto se observó el acoplamiento a un enlace de distancia de cada uno de los protones con sus respectivos carbonos descritos en la Tabla 4, y en la Fig. 25.

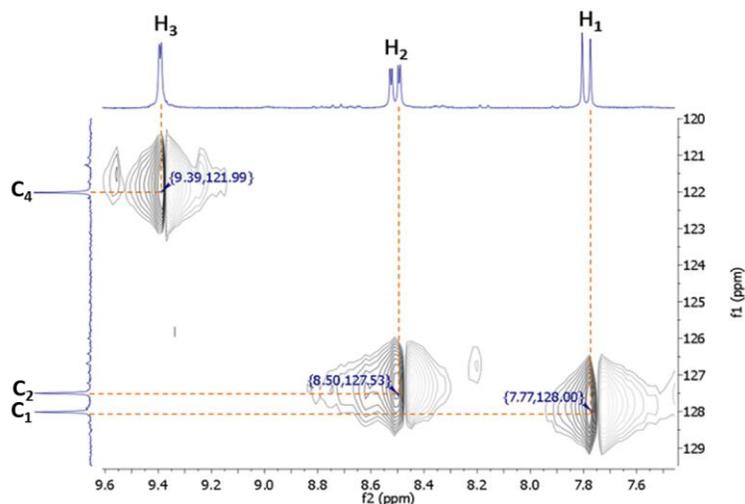


Fig. 25. Espectro HSQC de **B**.

Con la adquisición del espectro HMBC se asignaron los desplazamientos químicos de RMN-¹³C y RMN-¹H del núcleo de la quinazolina así como la asignación de los acetilos localizados en la posición 2 y 4 de este núcleo heterocíclico. En el caso del protón etiquetado como H₅ no presentó acoplamiento a dos y tres enlaces de distancia con C₇, C₉ y C₁₀. Sin embargo, el protón marcado como H₄ mostró acoplamiento con el C₈ de la quinazolina y con C₁₁ y C₁₂, del grupo carbonilo y metilo del acetilo, respectivamente, (**Fig. 26**) y **27**.

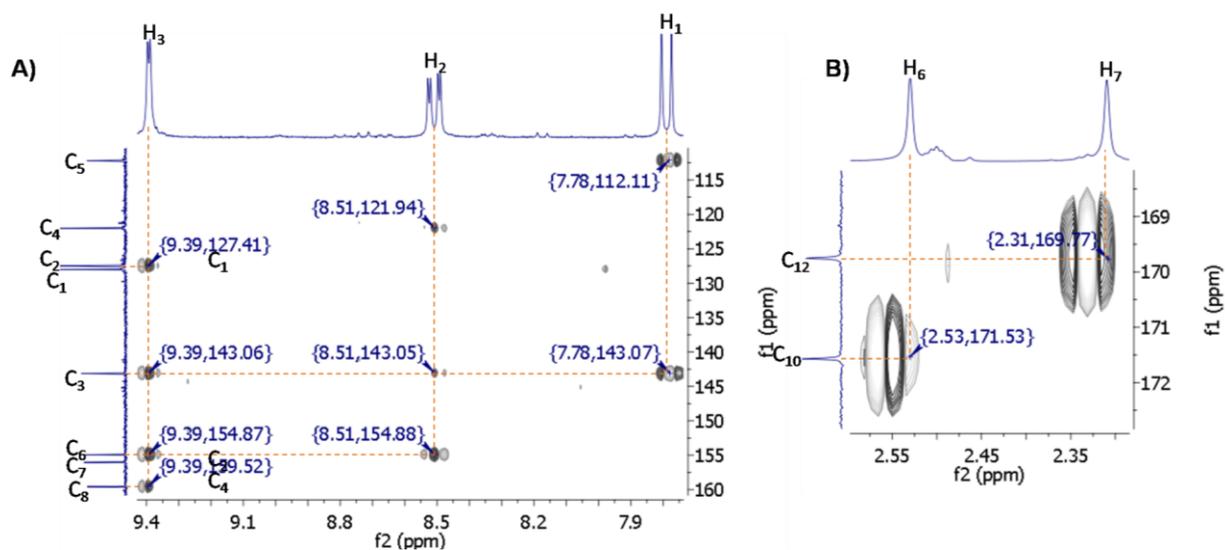


Fig. 26. Espectro HMBC ampliado del intermediario B, A) Zona del núcleo de quinazolina y B) Zona alifática.

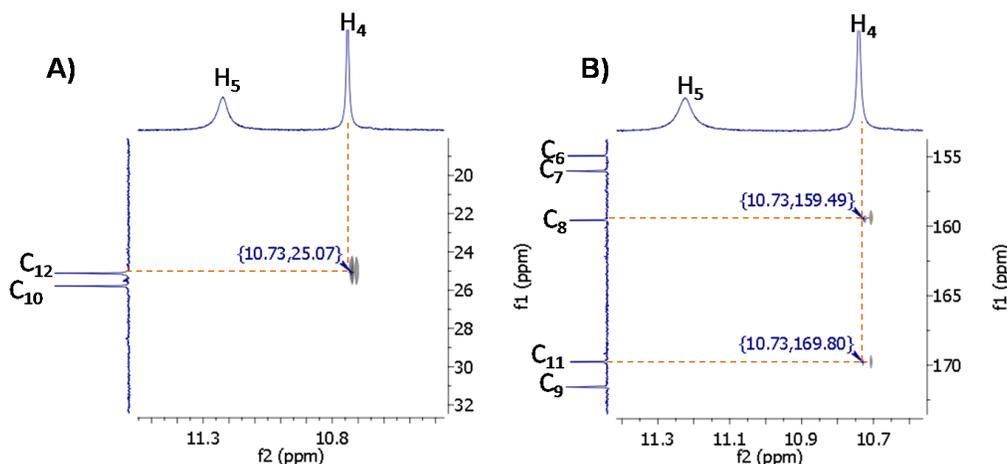


Fig. 27. Espectro HMBC ampliado del intermediario C, A) Zona alifática y B) Zona aromática.

7.1.3. Caracterización del Intermediario C

En la espectrometría de masas por FAB se observó el ión molecular m/z 259 correspondiente al peso molecular esperado. La espectroscopía de infrarrojo mostró las bandas 3355 y 3227 cm^{-1} correspondientes a la vibración de tensión asimétrica del enlace N-H de la amida de los grupos acetilos. En 3001 cm^{-1} se aprecia un pico poco intenso correspondiente a la vibración de tensión del C-H aromático; a 2984 y 2930 cm^{-1} se observó una banda muy débil y fina de la vibración de tensión indicativo del C-H del grupo acetilo. El modo de tensión para C=O se mostró en 1691 y 1670 cm^{-1} ; en 1591 cm^{-1} la banda de tensión C=C, en 1516 cm^{-1} la vibración de C=N y en 1325 cm^{-1} una banda fuerte y fina correspondiente a la vibración simétrica de C-H de los grupos acetilo. El espectro de RMN- ^1H mostró para el núcleo de quinazolina las señales que corresponden al protón marcado como H₁ como un doblete (7.49 ppm, $J=8.9$ Hz acoplamiento orto); para el protón marcado como H₂, un doble de dobles (7.29 ppm, $J=8.9$ Hz acoplamiento orto y 2.1 Hz acoplamiento meta) y para el H₃ un doblete (7.01 ppm, $J=2.1$ Hz acoplamiento meta). Los protones de las amidas (H₄ y H₅) se mostraron como singuletes (10.23 y 10.46 ppm, respectivamente) **Fig. 28.** A 5.62 ppm se registró un singulete que integró para 2 protones que correspondió a los protones H₈. Los singuletes a 2.33 ppm y 2.19 ppm que integraron para tres protones cada uno, corresponden a los protones H₆ y H₇ de los acetilos respectivamente.

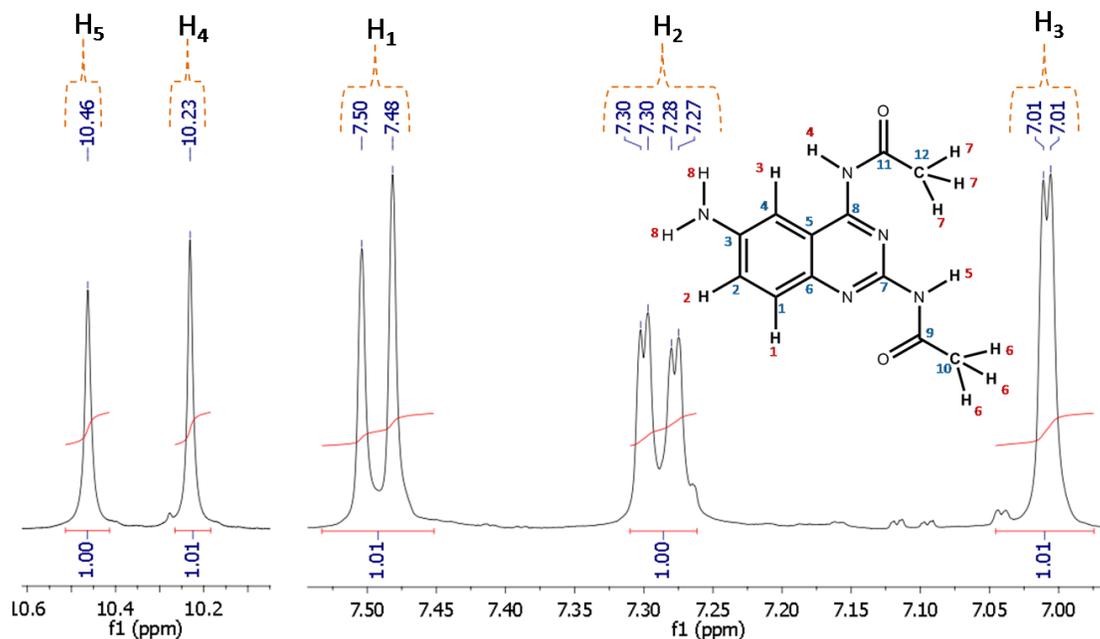


Fig. 28. Ampliación del espectro de RMN-¹H de C.

Con la adquisición del espectro HSQC se asignaron las señales correspondientes con acoplamiento a un enlace de distancia perteneciente a C₁, C₂, y C₄. Las señales correspondientes a C₁₀ y C₁₂ no se lograron asignar debido al traslape entre ellas, (Fig. 29).

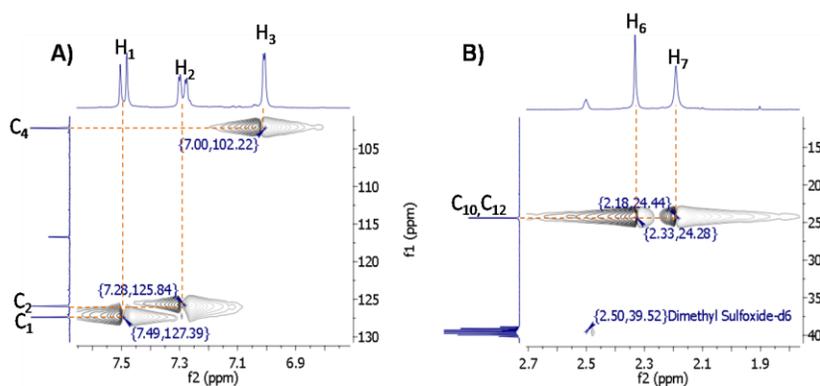


Fig. 29. Espectro HSQC de C, A) Zona aromática y B) Zona alifática.

El experimento HMBC (Fig. 30) registró el acoplamiento de H₁, a dos y tres enlaces de distancia, con C₂ y C₅; H₂ se acopló con C₁, C₄ y C₆, a dos y tres

enlaces de distancia; H₃ se acopló con C₂, C₆ y C₈. Los protones H₈ pertenecientes a la amina presentaron acoplamiento con C₂, C₃ y C₄. Tanto H₆ y H₇ mostraron acoplamiento a dos enlaces de distancia con el carbono del grupo carbonilo de los acetilos correspondientes; sin embargo, como ya se demostró, (**Fig. 28**) tanto el C₁₀ como C₁₂ se desplazaron traslapados registrando una señal única a 24.40 ppm.

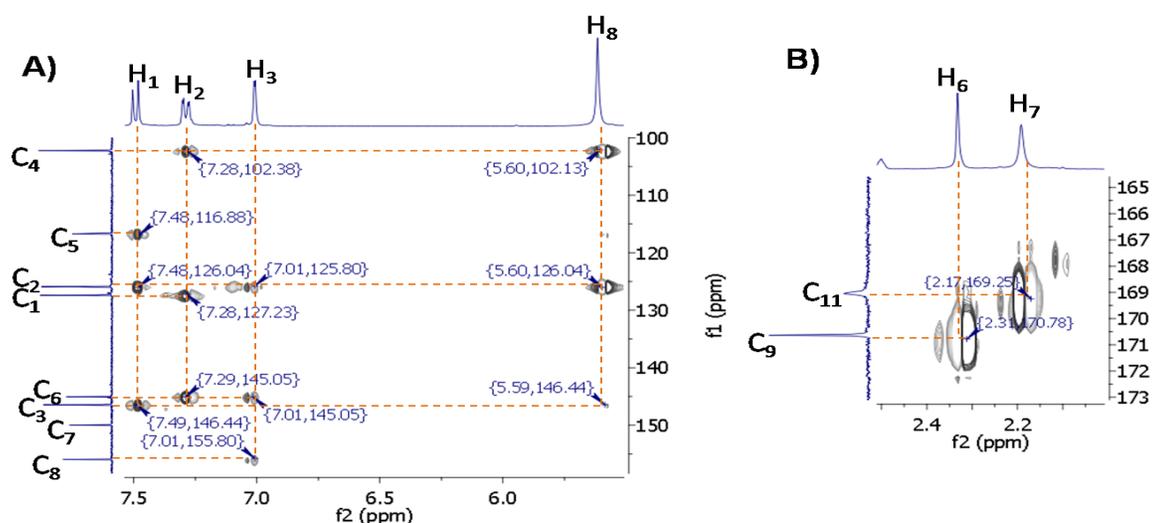


Fig. 30. Espectro HMBC de C, A) Zona aromática y B) Zona alifática.

En la **Fig. 31** se presenta el espectro de RMN-¹³C del intermediario C. A 24.40 ppm se observaron las señales que corresponden a los metilos de C₁₀ y C₁₂ de cada uno de los acetilos.

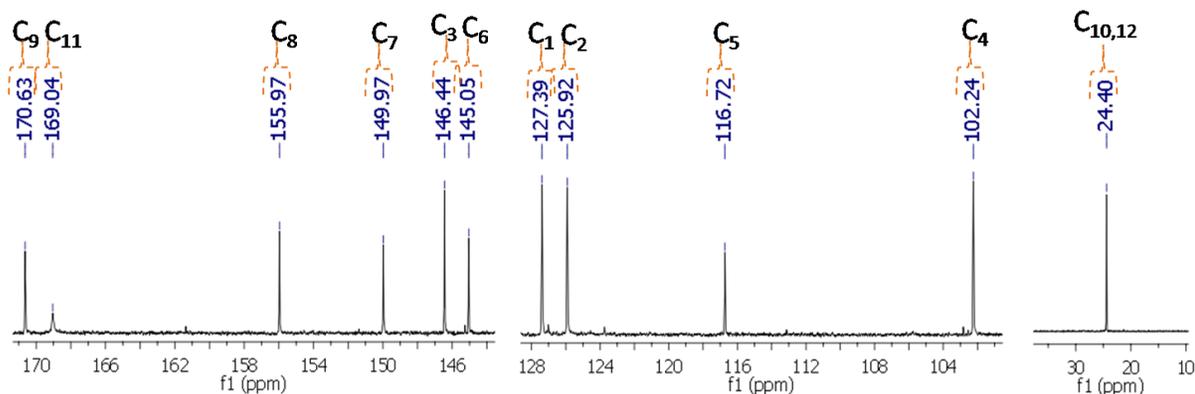


Fig. 31. Espectro RMN-¹³C de C.

7.1.4. Caracterización del Intermediario **D**

En la espectrometría de masas por electrospray se observó el ión molecular $M+1$ 176 m/z correspondiente peso molecular esperado. El espectro de infrarrojo presentó una banda cercana a 3399 y 3326 cm^{-1} que corresponde a la vibración de tensión asimétrica del enlace N-H de los grupos aminos presentes en las posiciones 2, 4 y 6 de la 2,4,6-triaminoquinazolina. Así mismo, la banda ancha presente a 3146 cm^{-1} es característica del enlace N-H asociado; la banda cercana a 1559 cm^{-1} corresponde a la vibración de tensión C=N y a 1520 cm^{-1} la banda de tensión C=C. En la región aromática, el espectro RMN- ^1H registró señales complejas; sin embargo, analizando las constantes de acoplamiento de cada uno de los protones se asignó al protón marcado como H_1 un doblete (comprendido por las señales a 6.97 ppm y 6.94 ppm, $J=9.24$ Hz acoplamiento orto) que se encuentra traslapado con la señal del protón marcado como H_3 y que se aprecia como un doblete (comprendido por los señales a 6.97 ppm y 6.95 ppm, $J=4.01$ Hz, acoplamiento meta), y el H_2 se mostró como un doble de dobles (7.02 ppm, $J= 9.25$ Hz, acoplamiento orto y 4.00 Hz acoplamiento orto), (**Fig. 32**).

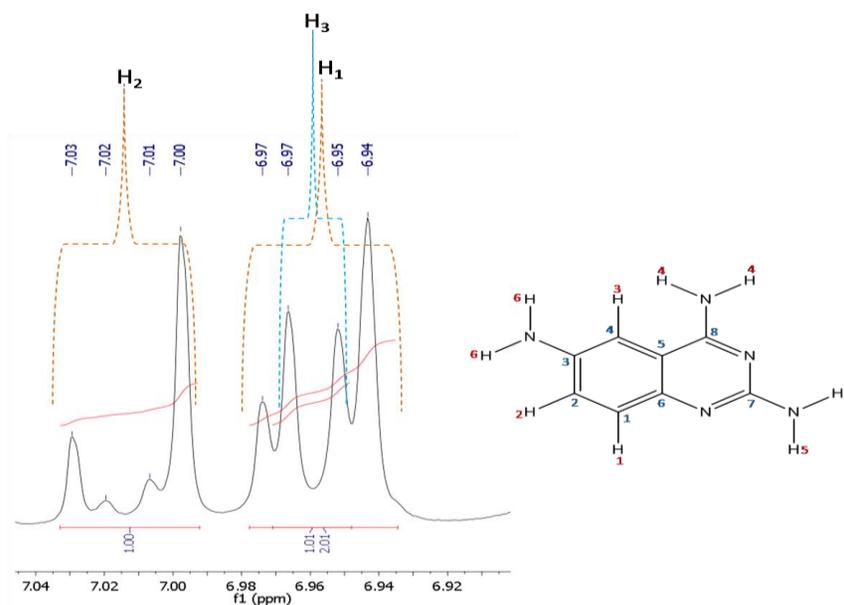


Fig. 32. Espectro RMN- ^1H de **D** ampliado de la zona aromática.

La asignación del desplazamiento químico (δ) de los hidrógenos de cada grupo amino se realizó con la adquisición del espectro HMBC; a 6.88 ppm se observó una señal ancha que integra para dos protones y corresponde al H₄, el cual mostró una correlación a dos enlaces de distancia con el C₅. Así mismo, se observó la correlación del H₃ con C₂, C₃, C₆ y C₈; de H₂ con C₃, C₄, C₅; y de H₁ con C₂, C₃, C₅ y C₆, (**Fig. 33**).

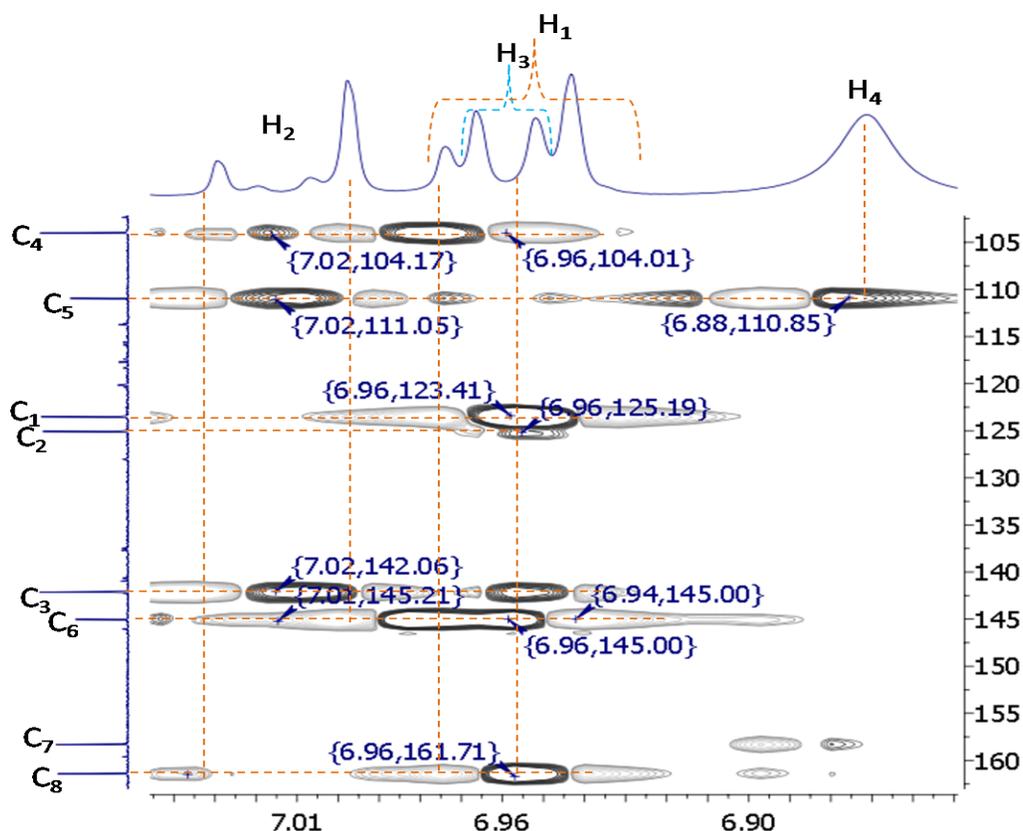


Fig. 33. Espectro HMBC ampliado de la zona aromática de D.

A 5.49 y 4.77 ppm se observaron dos señales anchas, cada una integra para dos protones, que corresponden a H₅ y H₆, (**Apéndice II**).

En la **Fig. 34** se observa que H₅ correlaciona con C₆ y C₈, y H₆ así como con C₁, C₃ y C₄.

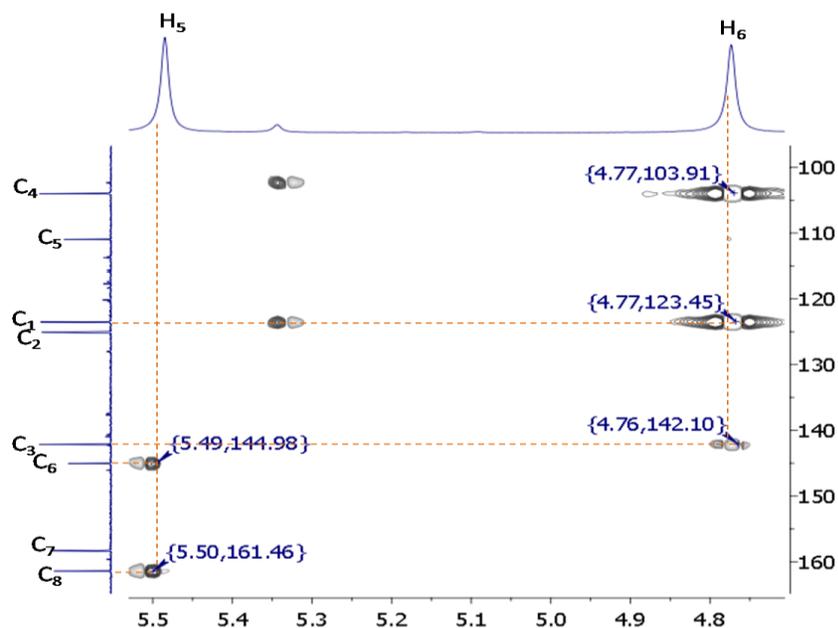


Fig. 34. Espectro HMBC ampliado de la zona de las aminas de D.

7.1.5. Caracterización del compuesto 1

En la espectrometría de masas por FAB del compuesto 1 se observó el ión molecular $M+1$ 336 m/z , correspondiente al peso molecular esperado. El espectro de infrarrojo mostró bandas correspondientes a la vibración de tensión asimétrica del enlace N-H de aminas primarias a 3394 y 3342 cm^{-1} . En 3197 cm^{-1} se apreció una banda intensa y ligeramente ancha debida al modo de tensión de enlace N-H de la amida. En 1635 cm^{-1} el modo de tensión para C=O; la banda a 1582 cm^{-1} correspondió a C=C, el modo de tensión para C=N se apreció en 1510 cm^{-1} . La presencia de una banda de tensión asimétrica para C-O se visualizó como una banda fuerte y aguda a 1308 cm^{-1} . El espectro de RMN- ^1H mostró para el anillo de quinazolina las señales que corresponden al protón marcado como H₁, como doblete (7.52 ppm, $J=8.1$ Hz acoplamiento orto), para el protón H₂ registró un doble de dobles (7.68 ppm, $J=8.8$ Hz acoplamiento orto y 2.2 Hz acoplamiento meta) y para el H₃ mostró un doblete (8.05 ppm, $J=2.2$ Hz acoplamiento meta), (Fig. 35).

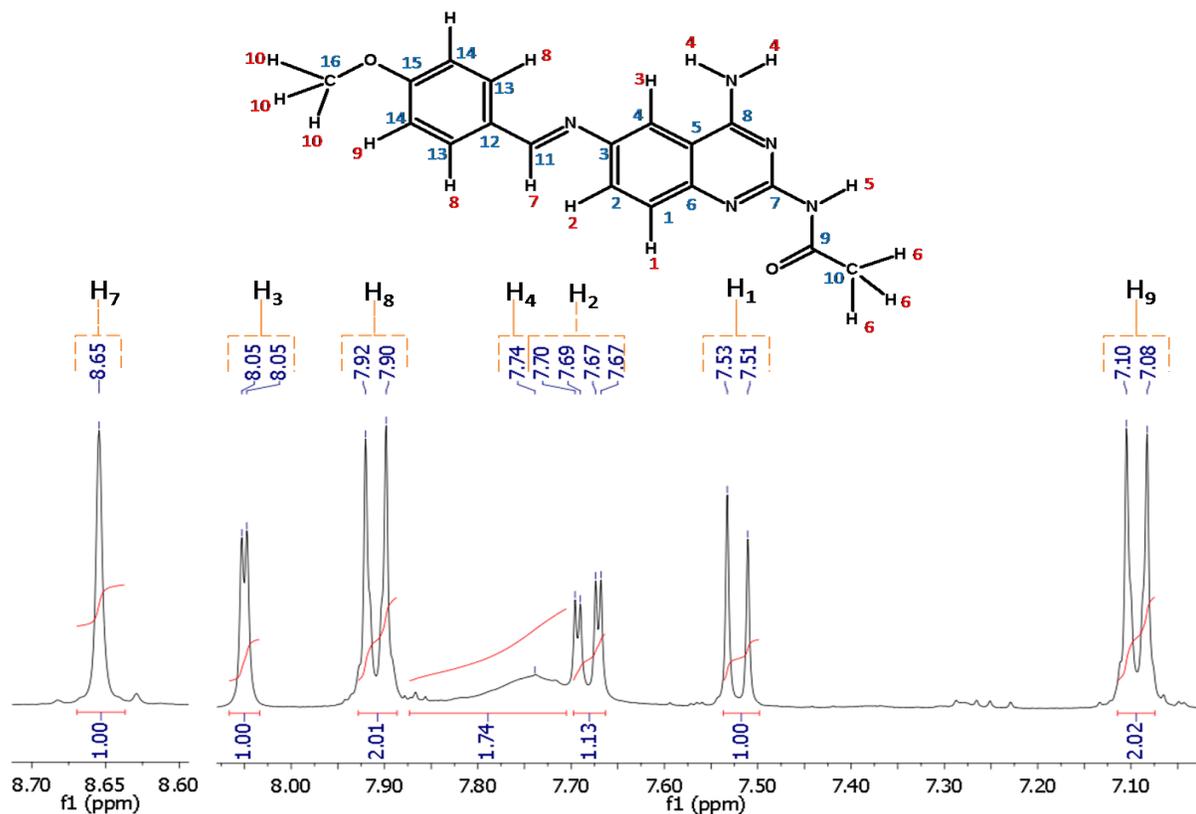


Fig. 35. Espectro RMN-¹H ampliado de 1.

Los protones del anillo bencenoide mostraron un doblete para el H₈ (7.91 ppm, $J=8.8$ Hz acoplamiento orto), para H₉ un doblete (7.09 ppm, $J=8.8$ Hz acoplamiento orto). El protón marcado como H₇ se observó como singlete a 8.65 ppm, y es la señal clave indicativa de la formación de la imina entre el *p*-metoxibenzaldehído y el intermediario C (Fig. 35). Los protones etiquetados como H₁₀, pertenecientes al grupo metoxilo, se observaron como un singlete que integra para tres protones (3.85 ppm).

En la Fig. 36 se muestra el espectro HSQC donde se registran las correlaciones a un enlace de distancia. Los datos permitieron la asignación del desplazamiento químico de los carbonos C₁, C₂, C₄, C₁₁, C₁₃ y C₁₄.

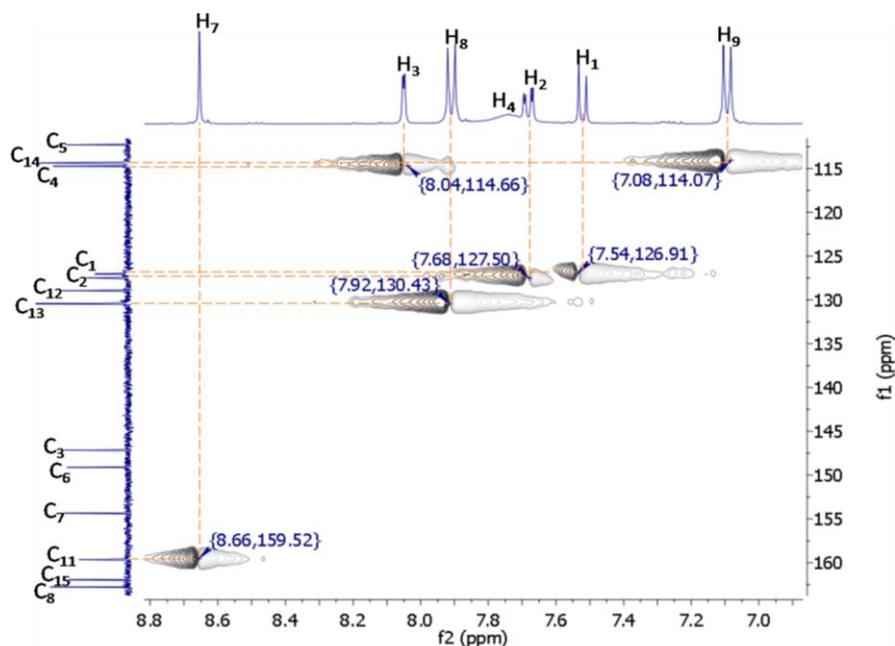


Fig. 36. Espectro HSQC de la zona aromática de 1.

En la **Tabla 4** se listan los datos obtenidos del experimento HMBC que fueron necesarios para asignar los desplazamientos químicos de C₃, C₅, C₆, C₇, C₈, C₁₂ y C₁₅. En la **Fig. 37** se muestra el espectro HMBC ampliado de la zona aromática indicando las correlaciones observadas.

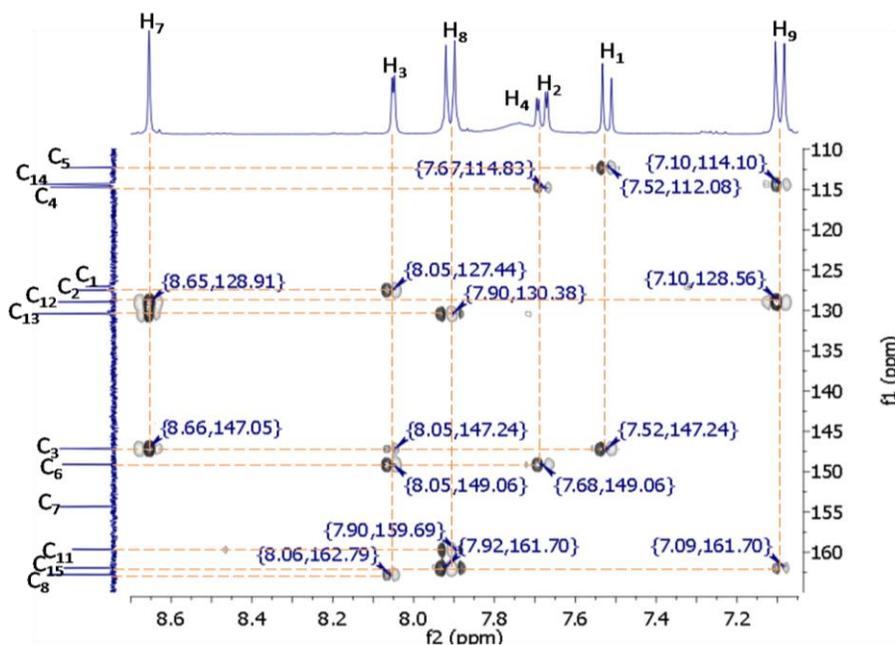


Fig. 37. Espectro HMBC ampliado de la zona aromática.

Con la adquisición del espectro HMBC no se logró observar el acoplamiento del hidrógeno presente en la amida del grupo aceto con alguno de los carbonos de la quinazolina. Por tal motivo, se adquirió el espectro NOE editado en los protones marcados como H₃ y H₁. En la **Fig. 38** se aprecia ligeramente afectada la señal ancha a 7.73 ppm que integra para dos hidrógenos cuando es editado el protón H₃; por lo que, al no verse afectado la señal correspondiente a 9.82 ppm que es que corresponde al protón de la amida, que integra para un hidrógeno, el amino que se encuentra acetilado es el que está vecino a C₇ (posición 2 del núcleo de la quinazolina).

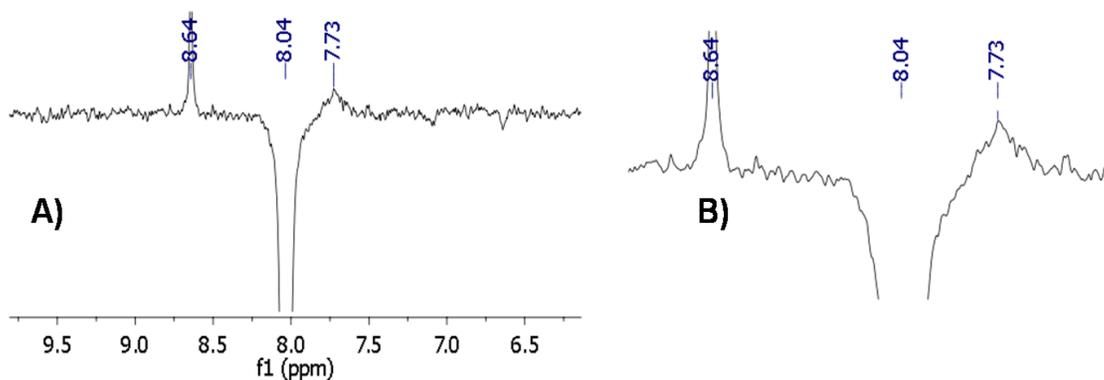


Fig. 38. Espectro NOE ampliado de **1** en el protón H₃. A) Señal a 7.73 ppm ligeramente afectada, B) Vista ampliada.

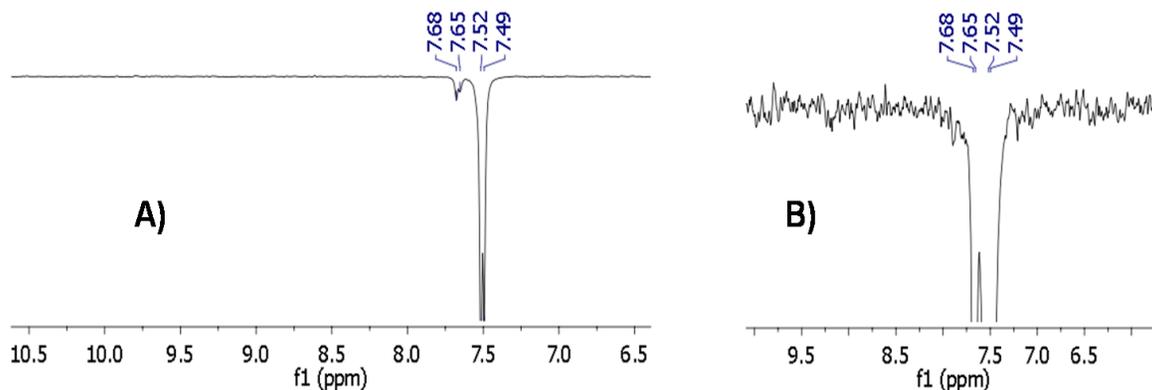


Fig. 39. Espectro NOE ampliado de **1** en el protón H₁. A) No se observa señal a 7.73 ppm y 9.80 ppm afectada. B) Vista ampliada.

7.1.6. Caracterización del compuesto 2

El espectro de masas por electrospray de iones positivos mostró el ión $M+1 = 364$ m/z , correspondiente al peso molecular esperado. Los datos espectroscópicos de infrarrojo mostraron dos bandas a 3394 y 3344 cm^{-1} típicas de aminas primarias correspondiente a las frecuencias de tensión simétrica y asimétrica del N–H. A 3197 cm^{-1} se apreció una banda ligeramente ancha correspondiente al enlace N–H. Las bandas de vibración de tensión correspondiente a $-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_3$ se registraron poco intensas a 2988 y 2935 cm^{-1} . A 1633 cm^{-1} se apreció la banda de tensión C=O presente en la amida; la frecuencia de tensión a 1582 cm^{-1} corresponde a C=N, la frecuencia de tensión C=C de la región aromática se observó a 1505 cm^{-1} y en 1284 cm^{-1} la frecuencia de tensión correspondiente a C–O. El espectro de RMN- ^1H mostró para la quinazolina las señales para el protón marcado como H_1 como un doblete (7.52 ppm, $J=8.8$ Hz acoplamiento orto), para H_2 como un doble de dobles (7.67 ppm, $J=8.8$ Hz acoplamiento orto y 2.2 Hz acoplamiento meta), y para H_3 como un doblete (8.05 ppm, $J=2.2$ Hz acoplamiento meta). El H_4 se observó como una señal ancha a 7.76 ppm. A campos bajos se observó el H_5 (9.81 ppm) del amino presente en el grupo acetilo. A 2.28 ppm, un singulete que integró para tres átomos de hidrógeno correspondió a H_6 . La señal del H_7 se mostró como un singulete a 8.59 ppm. En la región aromática del grupo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, el H_8 presentó un doblete (7.44 ppm, $J=1.87$ Hz acoplamiento meta) que se traslapa con la señal del H_{12} la cual mostró un doble de dobles (7.46 ppm y 7.43 ppm, $J=10.95$ Hz acoplamiento orto y 1.99 Hz acoplamiento meta); el H_{11} se registró como un doblete (7.01 ppm, $J=8.8$ Hz acoplamiento orto), (**Fig. 40**). Por último, el H_9 y H_{10} se mostraron como una señal compleja y traslapada a 4.31 ppm que integraron para cuatro hidrógenos.

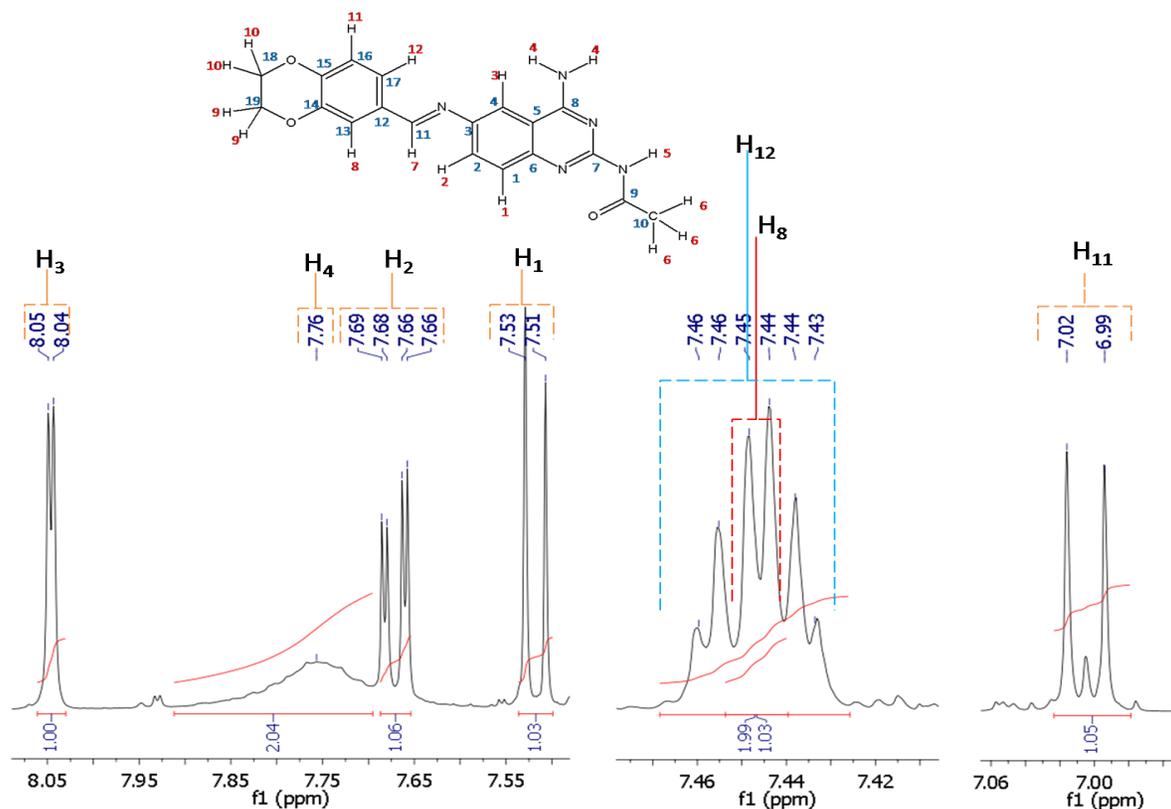


Fig. 40. Espectro RMN- ^1H de **2**, zona ampliada de la región aromática.

Una vez establecidos los desplazamientos químicos de los protones, se asignaron los de los átomos de carbono. Para C_1 , C_2 , C_4 , C_{10} , C_{11} , C_{13} , C_{16} , C_{17} , C_{18} y C_{19} , se utilizó del espectro HSQC (**Fig. 41**). Sin embargo, para el caso particular de los carbonos C_1 y C_2 como de C_{13} y C_{17} que se presentaron como señales muy cercanas y poco diferenciadas, la correcta asignación de sus desplazamientos químicos se logró con el espectro HMBC.

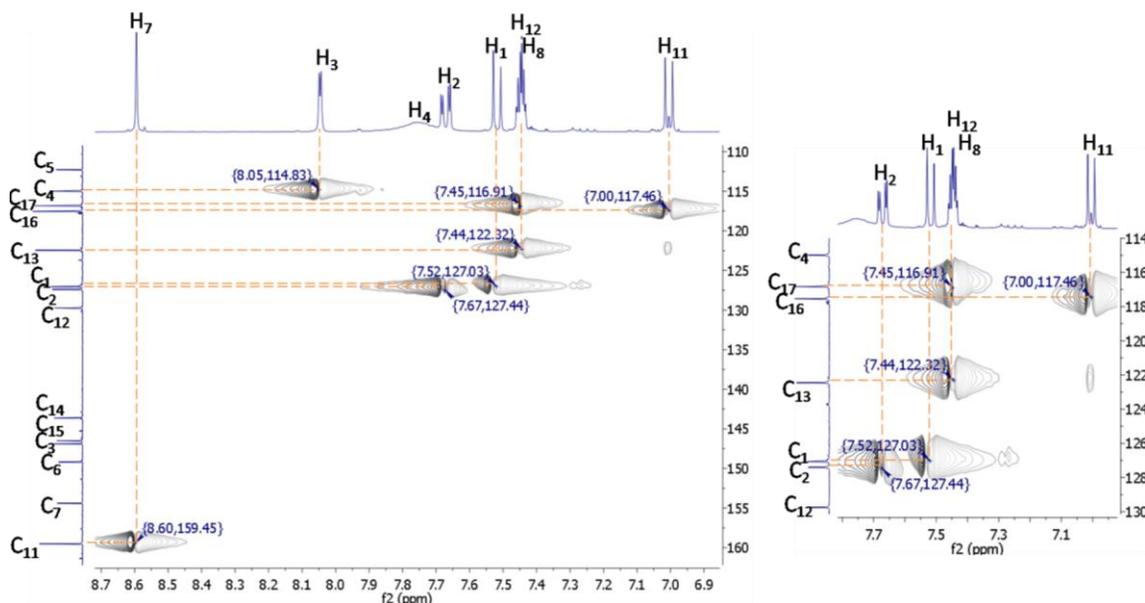


Fig. 41. Espectro HSQC ampliado de 2.

La interpretación del espectro HSQC indicó que tanto C_{13} como C_{17} se traslapan con la correlación a un enlace de distancia con los átomos de hidrogeno H_8 y H_{12} ; sin embargo, por HMBC se demostró que H_{11} correlacionó con C_{12} , C_{14} y C_{15} , (**Fig. 43**). Por lo tanto, la señal a 122.47 ppm corresponde a C_{13} . Los datos completos de las correlaciones, a dos y tres enlaces de distancia, se dan a conocer en la **Tabla 4**. En la **Fig. 42** se muestra una vista ampliada del espectro de RMN- ^{13}C .

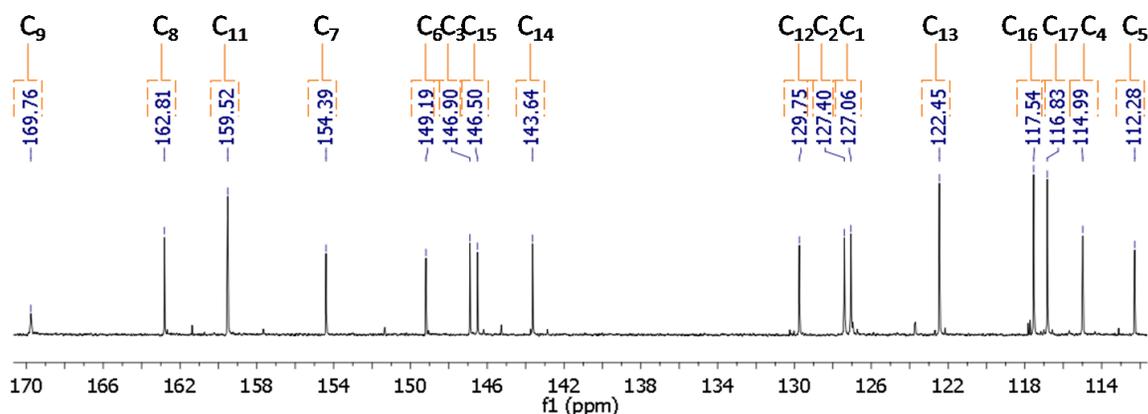


Fig. 42. Espectro RMN- ^{13}C del compuesto 6.

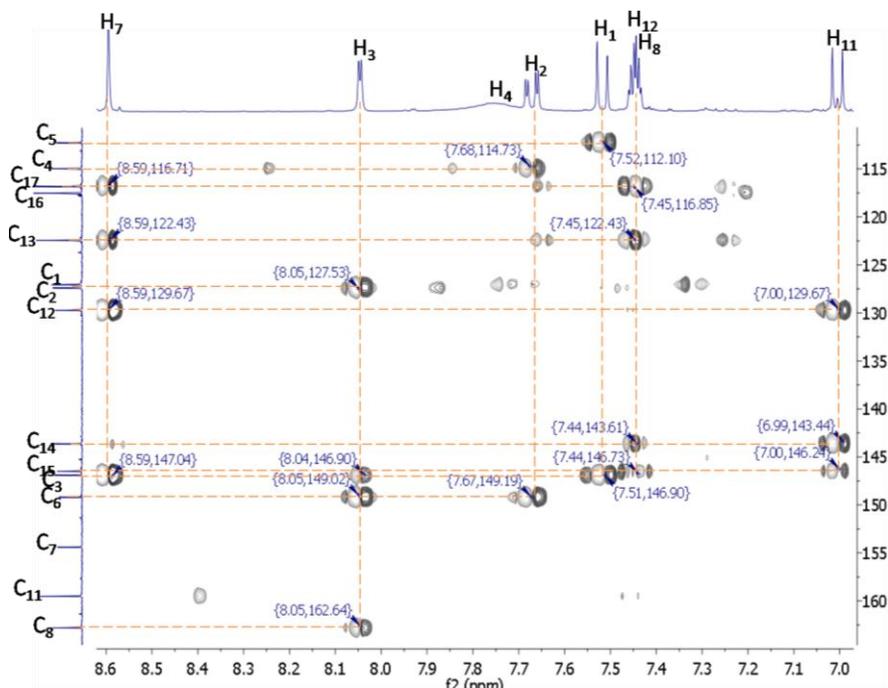


Fig. 43. Espectro HMBC ampliado de 2.

7.1.7. Caracterización del compuesto 3

El espectro de masas por FAB mostró el ión $M+1$ 322 m/z , correspondiente al esperado. Los datos espectroscópicos de infrarrojo registraron una banda a 3603 cm^{-1} correspondiente a la frecuencia de tensión de O–H, dos bandas a 3447 y 3347 cm^{-1} , correspondiente a las frecuencias de tensión simétrica y asimétrica del N–H. A 3174 cm^{-1} se apreció una banda ligeramente ancha correspondiente al enlace N–H asociado. La banda de vibración de tensión correspondiente a $-\text{CH}_3$ se mostró poco intensa a 2851 cm^{-1} . A 1659 cm^{-1} se apreció la banda de tensión C=O presente en la amida. La frecuencia de tensión a 1579 cm^{-1} correspondió al C=N. La frecuencia de tensión C=C de la región aromática se observó a 1512 cm^{-1} . La frecuencia de flexión del enlace O–H se observó a 1385 cm^{-1} , y en 1163 cm^{-1} , la frecuencia de tensión correspondiente a C–O. El espectro de RMN- ^1H mostró para la quinazolina las señales que corresponden al protón marcado como H₁ como un doblete (7.52 ppm , $J=8.8\text{ Hz}$ acoplamiento orto), para el protón marcado como H₂ como un doble de dobles

(7.65 ppm, $J=8.8$ Hz acoplamiento orto y 2.2 Hz acoplamiento meta) y para el H_3 como un doblete (8.02 ppm, $J=2.2$ Hz acoplamiento meta). El H_4 se observó como una señal ancha a 7.74 ppm. A campos bajos se observó el H_5 (9.81 ppm) del amino presente en el grupo acetilo. A 2.27 ppm se detectó un singulete que integró para tres átomos de hidrógeno (H_6). La señal del H_7 , ubicado en el grupo imino, se mostró como un singulete a 8.58 ppm. En la región del anillo bencenoide, el H_8 se presentó como un doblete (7.80 ppm, $J=8.7$ Hz acoplamiento orto), el H_9 como un doblete (6.91 ppm, $J=8.6$ Hz acoplamiento orto), el H_{10} como una señal ancha a 10.11 ppm, (Fig. 44).

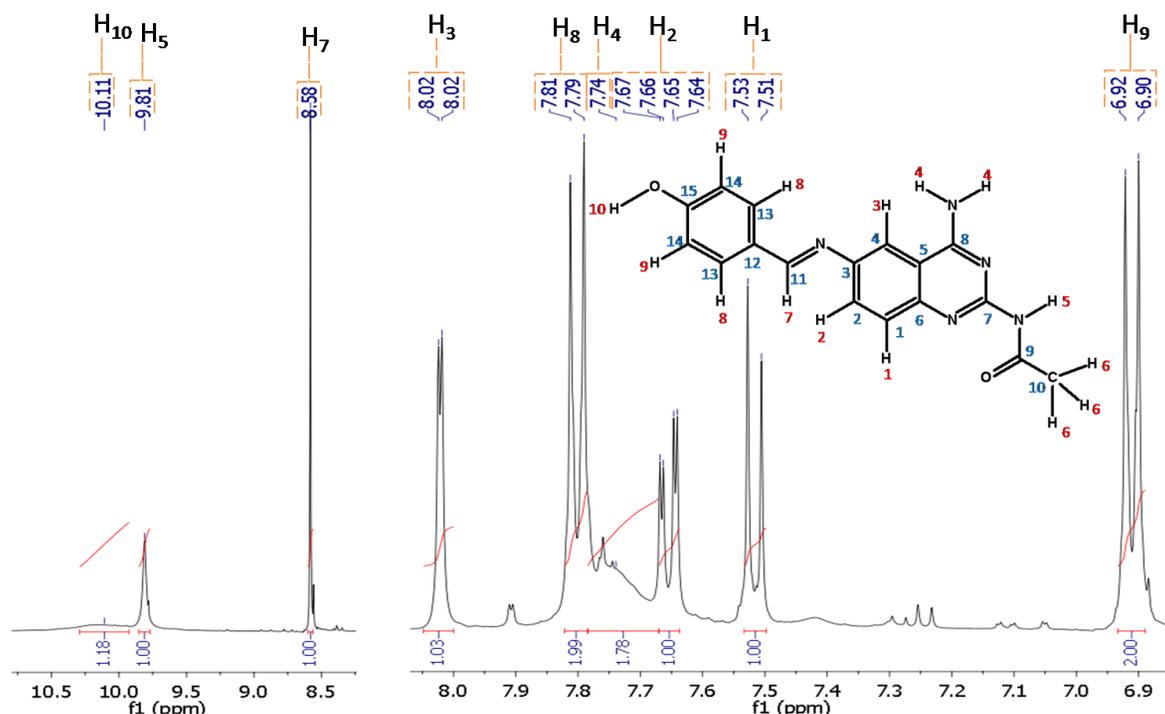


Fig. 44. Espectro RMN- 1H de 3.

La Fig. 45 muestra las correlaciones a un enlace de distancia del espectro HSQC, que permitió asignar las señales de desplazamiento químico de los átomos de carbono C_1 , C_2 , C_4 , C_6 , C_{11} , C_{13} y C_{14} .

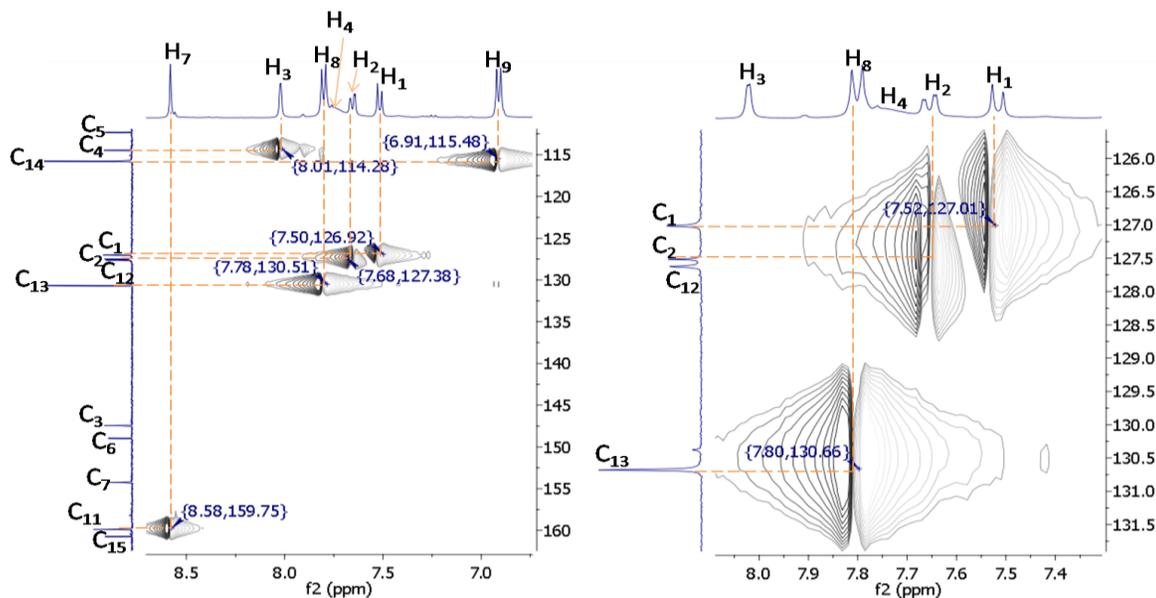


Fig. 45. Espectro HSQC ampliado del compuesto 3.

Con el espectro HMBC se corroboró el desplazamiento químico de C₈, que correlaciona a tres enlaces de distancia con H₃ y ligeramente se logra apreciar una correlación a cuatro enlaces de distancia con H₁. El átomo C₇ se caracterizó por no mostrar correlación a dos enlaces de distancia con H₅, (Fig. 46).

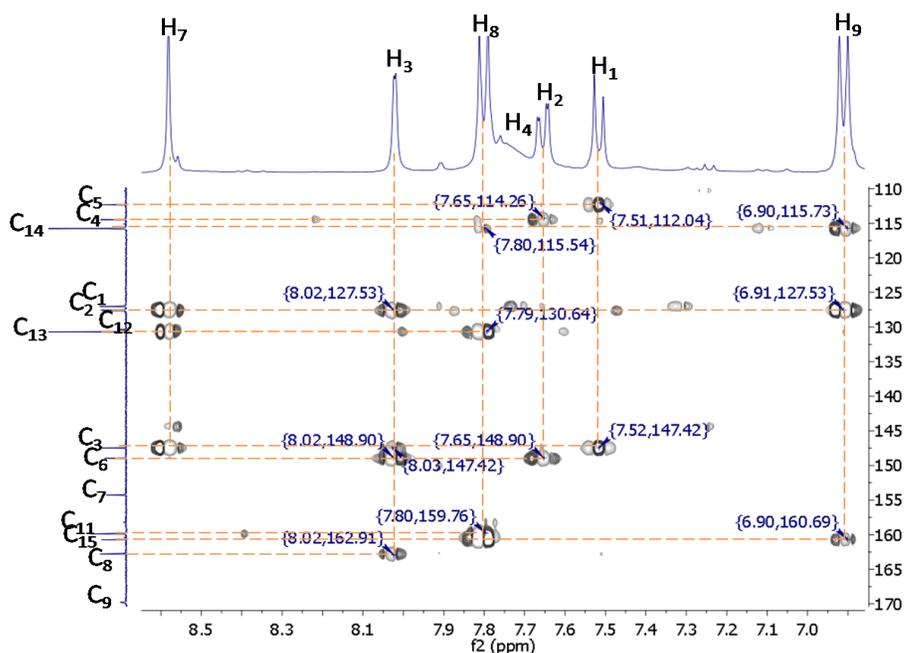


Fig. 46. Espectro HMBC ampliado del compuesto 3.

7.1.8. Caracterización del compuesto 4

El espectro de masas por FAB mostró el ión $M+1$ 390 m/z correspondiente al peso molecular esperado. Los datos espectroscópicos de infrarrojo registraron dos bandas a 3347 y 3402 cm^{-1} típicas de aminas primarias correspondiente a las frecuencias de tensión simétrica y asimétrica del N–H. A 3210 cm^{-1} se apreció una banda ligeramente ancha correspondiente al enlace N–H asociado. Las bandas de vibración de tensión correspondiente a $-\text{CH}_3$ se mostraron poco intensas a 2936 y 2878 cm^{-1} . En 1668 cm^{-1} se apreció la banda de tensión C=O presente en la amida, la frecuencia de tensión a 1586 cm^{-1} correspondió a C=N. La frecuencia de tensión C=C de la región aromática se observó a 1510 cm^{-1} . De 1245–1159 cm^{-1} se observó una banda ancha de cuatro picos característica de la frecuencia de tensión de $-\text{CF}_3$ y a 1297 cm^{-1} se mostró la frecuencia de tensión correspondiente a C–O. El espectro de RMN- ^1H mostró para la quinazolina las señales que corresponden al protón marcado como H_1 un doblete (7.55 y 7.52 ppm, $J=8.2$ Hz acoplamiento orto) que se encuentra traslapado con la señal del H_9 , (**Fig. 47**). El protón marcado como H_2 como un doble de dobles (7.74 ppm, $J=8.9$ Hz acoplamiento orto y 2.2 Hz acoplamiento meta) y el H_3 un doblete (8.13 ppm, $J=2.2$ Hz acoplamiento meta). El H_4 se observó como una señal ancha a 7.80 ppm, a campos bajos se observó el H_5 (9.85 ppm) del amino presente en el grupo acetilo, a 2.27 ppm se apreció un singulete que integró para tres átomos de hidrógeno y correspondió al H_6 , la señal del H_7 característico del grupo funcional imino se determinó como un singulete a 8.80 ppm. En la región del anillo bencenoide, el H_8 mostró un doblete (8.09 ppm, $J=8.8$ Hz acoplamiento orto) y el H_9 como un doblete (7.54 ppm, $J=8.8$ Hz acoplamiento orto), (**Fig. 47**).

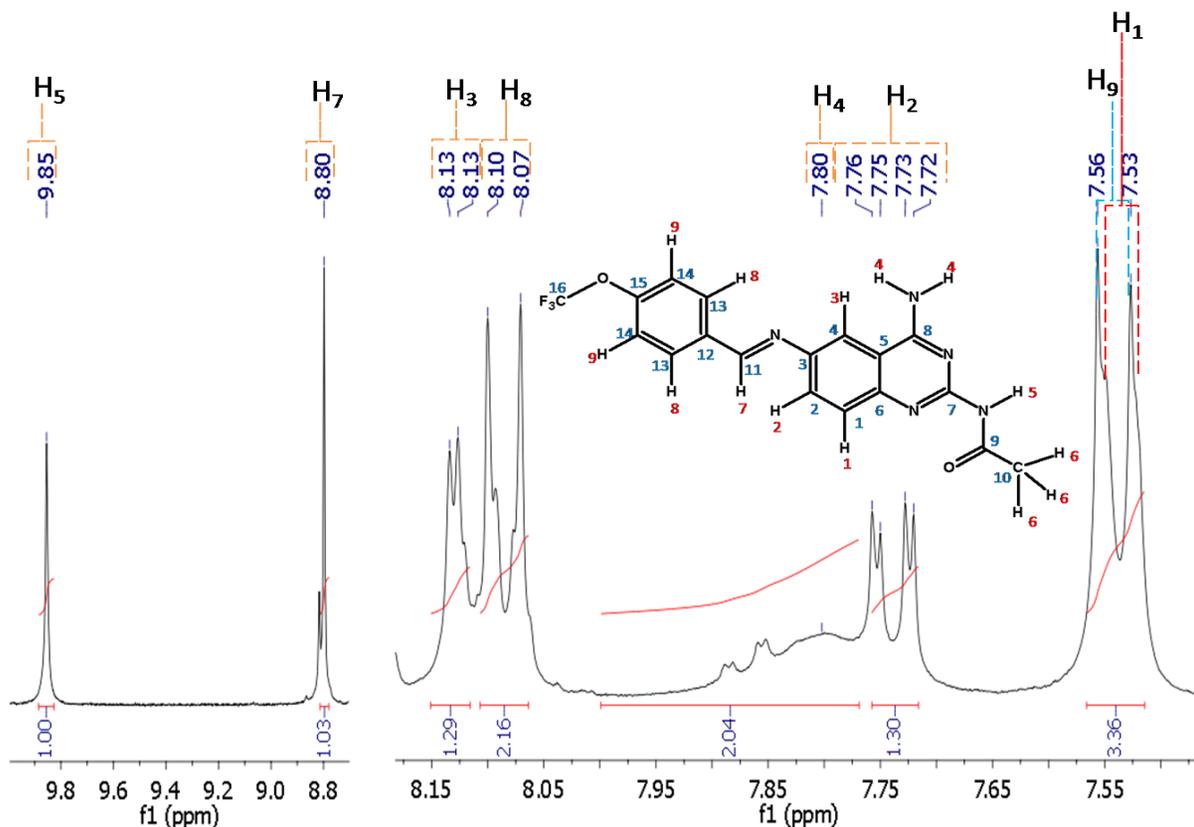


Fig. 47. Espectro RMN-¹H ampliado de la zona aromática del compuesto 4.

Con el espectro HSQC se asignaron los desplazamientos químicos de los carbonos que correlacionaron a un enlace de distancia para C₁, C₂, C₄, C₁₀, C₁₁, C₁₃ y C₁₄. Además, se dilucidó la existencia de dos señales traslapadas a 7.55 ppm observadas en el RMN-¹H, tal como se ve en **Fig. 47**, que corresponden a H₉ y H₁, y que correlacionan a un enlace de distancia con C₁₄ y C₁ respectivamente, (**Fig. 48**).

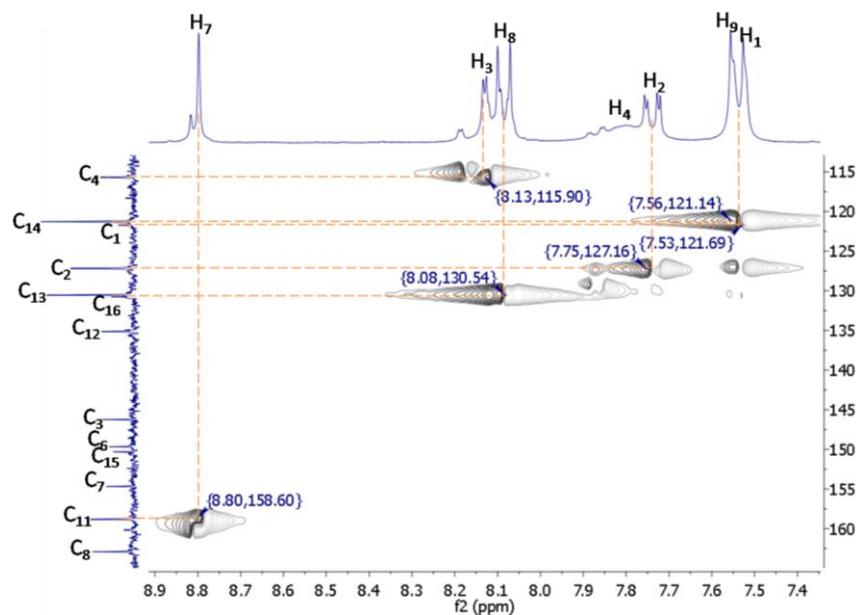


Fig. 48. Ampliación de la región aromática en el espectro HSQC de 4.

En la **Fig. 50** el espectro HMBC mostró que los átomos de hidrógeno marcados como H₉ y H₁ correlacionan con los átomos de carbono marcados como C₂, C₃, C₅, C₁₂, C₁₄ y C₁₅, de los cuales C₂, C₃ y C₅ correlacionan únicamente con H₁. En la **Fig. 49** se da a conocer la asignación de los átomos de carbono correspondientes al núcleo de la quinazolina y al anillo bencenoide. Los datos completos de la correlación de los átomos de hidrógeno con sus respectivos átomos de carbono se listan en la **Tabla 4**.

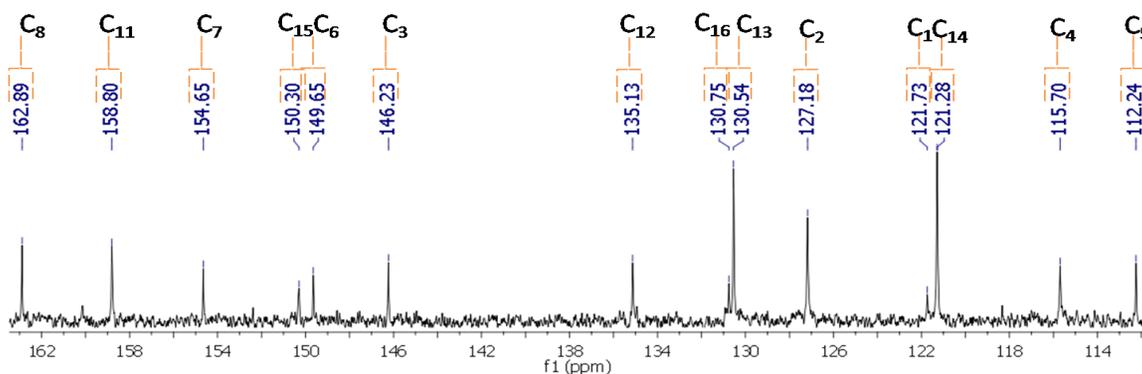


Fig. 49. Espectro RMN-¹³C del compuesto 4.

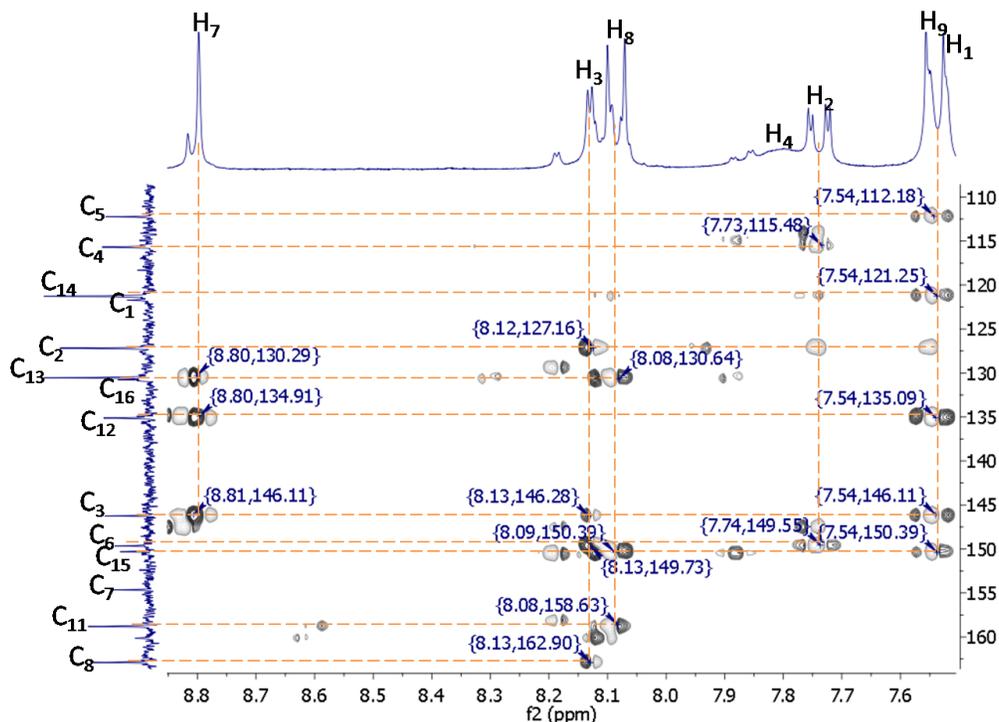


Fig. 50. Espectro HMBC ampliado del compuesto 4.

7.1.9. Caracterización del compuesto 5

El espectro de masas por FAB mostró el ión M+1 407 m/z correspondiente al peso molecular esperado. Los datos espectroscópicos de infrarrojo registraron dos bandas a 3342 y 3387 cm^{-1} típicas de aminas primarias correspondiente a las frecuencias de tensión simétrica y asimétrica del N–H. En 3198 cm^{-1} se apreció una banda ligeramente ancha correspondiente al enlace N–H asociado. Las bandas de vibración de tensión correspondiente a $-\text{CH}_2$ y $-\text{CH}_3$ se mostraron a 2942 y 2869 cm^{-1} . A 1635 cm^{-1} se observó la banda de tensión C=O presente en la amida. La frecuencia de tensión a 1570 cm^{-1} correspondió a C=N. La frecuencia de tensión C=C de la región aromática se observó a 1509 cm^{-1} y en 1166 cm^{-1} se mostró la frecuencia de tensión correspondiente a C–O. El espectro de RMN- ^1H mostró para la quinazolina las señales que correspondieron al protón marcado como H₁ un doblete (7.52 ppm, $J=8.8$ Hz acoplamiento orto), el protón marcado como H₂ como un doble de dobles (7.68

ppm, $J=8.8$ Hz acoplamiento orto y 2.2 Hz acoplamiento meta) y el H₃ como un doblete (8.05 ppm, $J=2.2$ Hz acoplamiento meta). El H₄ se observó como una señal ancha a 7.74 ppm, a campos bajos se apreció el H₅ (9.79 ppm) del amino presente en el grupo acetilo. A 2.27 ppm un singulete que integró para tres hidrógenos correspondió al H₆. La señal del H₇ característico del grupo funcional imino se determinó como un singulete a 8.64 ppm. En la región del anillo bencenoide, el H₈ mostró un doblete (7.89 ppm, $J=8.8$ Hz acoplamiento orto), el H₉ como un doblete (7.07 ppm, $J=8.8$ Hz acoplamiento orto), (Fig. 51).

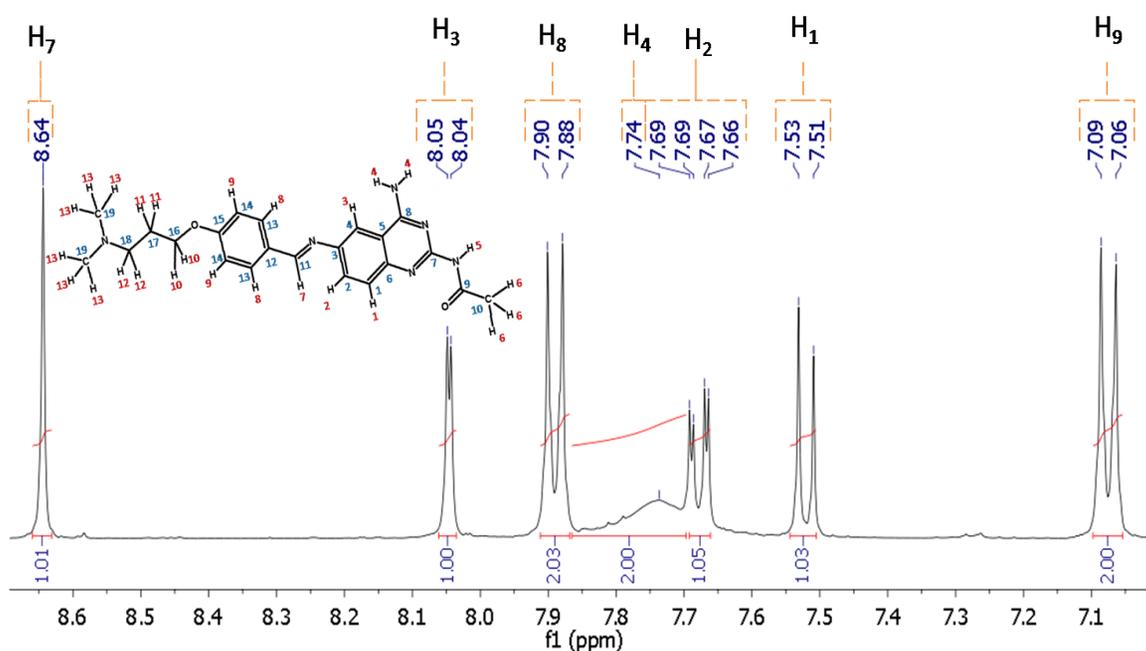


Fig. 51. Espectro RMN-¹H del compuesto 5.

De la parte alquílica, el H₁₀ mostró un triplete que integró para dos átomos de hidrógeno (4.08 ppm, $J=6.4$ Hz acoplamiento vecinal). El protón marcado como H₁₁ mostró una señal quintuple que integró para dos átomos de hidrógeno (1.88 ppm, $J=6.8$ Hz acoplamiento vecinal). El H₁₂ mostró un triplete que integró para dos hidrógenos (2.36 ppm, $J=6.4$ Hz acoplamiento vecinal). Por último el átomo de hidrógeno marcado como H₁₃ dio lugar a un singulete a 2.14 ppm que integró para seis átomos de hidrógeno, (Fig. 52).

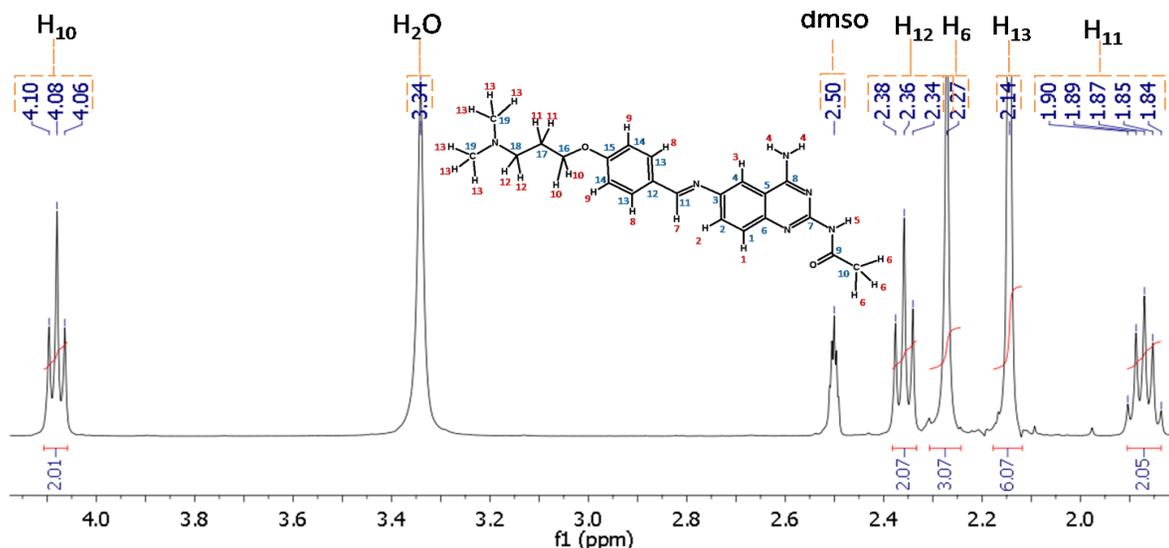


Fig. 52. Espectro RMN-¹H ampliado de la zona alifática del compuesto 5.

El espectro HSQC mostró la asignación de los desplazamientos químicos de los átomos de carbono que correlacionaron a un enlace de distancia para C₁, C₂, C₄, C₁₀, C₁₁, C₁₃, C₁₄, C₁₆, C₁₇, C₁₈ y C₁₉, (Fig. 53).

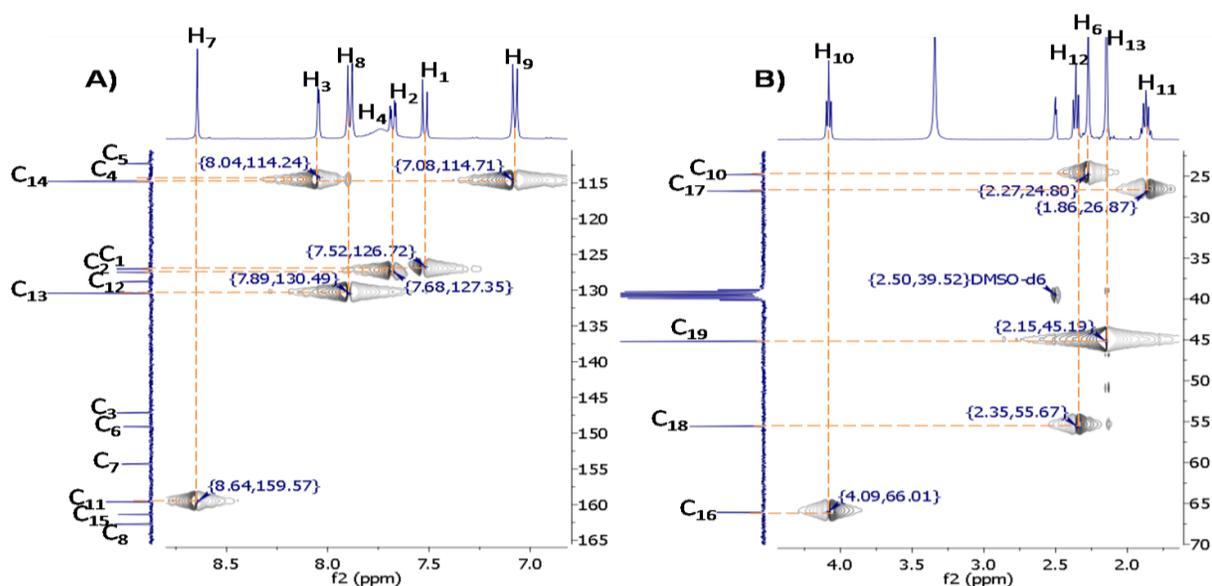


Fig. 53. Espectro HSQC ampliado del compuesto 5. A) zona aromática y B) zona alifática.

7.1.10. Caracterización del compuesto 6

El espectro de masas por FAB dio el ión M+1 294 m/z correspondiente al peso molecular esperado. El espectro de RMN-¹H mostró para la quinazolina las señales que correspondieron al protón marcado como H₁ un doblete (7.23 ppm, *J*=8.8 Hz acoplamiento orto). El protón marcado como H₂ como un doble de dobles (7.54 ppm, *J*=8.8 Hz acoplamiento orto y 2.2 Hz acoplamiento meta) y el H₃ como un doblete (7.92 ppm, *J*=2.2 Hz acoplamiento meta). El H₄ se observó como una señal ancha a 7.30 ppm. A campo alto se observó el H₅ (6.01 ppm). El H₆ se observó como un singulete característico de la imina formada por la reacción entre la 2,4,6-triaminoquinazolina y 4-metoxibenzaldehído. La región del anillo bencenoide mostró para el H₇ un doblete (7.88 ppm, *J*=8.7 Hz acoplamiento orto). El H₈ como doblete (7.07 ppm, *J*=8.7 Hz acoplamiento orto). Por último el H₉ del metoxilo dio origen a un singulete fino a 3.83 ppm, (**Fig. 54**).

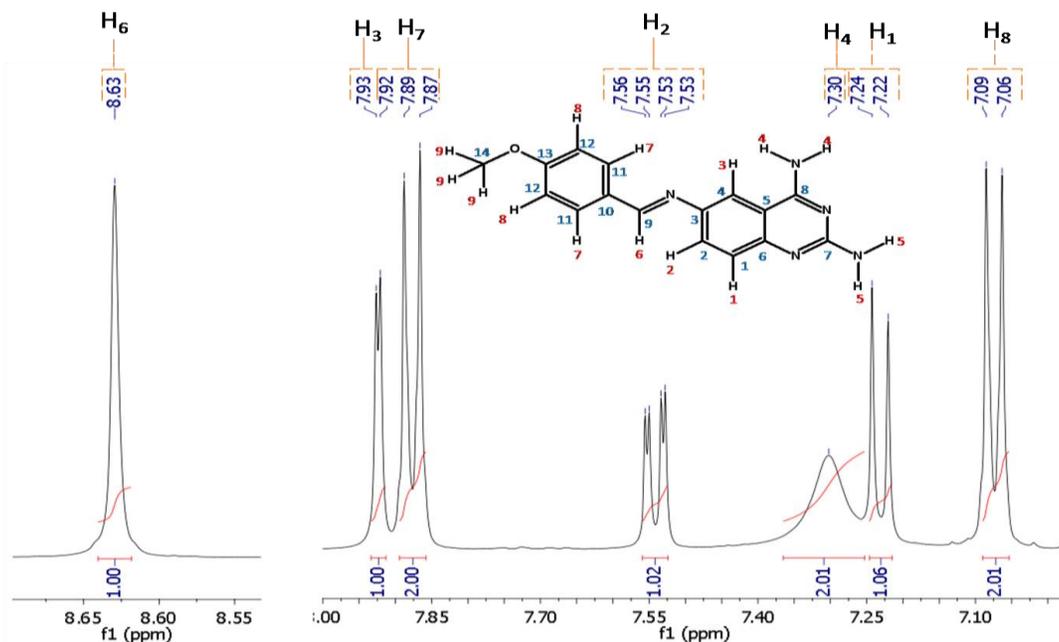


Fig. 54. Espectro RMN-¹H del compuesto 6.

Con la adquisición del espectro HSQC se demostró la correlación a un enlace de distancia de los átomos de carbono C₁, C₂, C₄, C₉, C₁₁, C₁₂ y C₁₄ y se asignaron los desplazamientos químicos de cada uno. Para asignar el desplazamiento químico de los átomos de carbono cuaternario se realizó el experimento HMBC (ver **apéndice II**) y se demostró para el caso de C₈ la correlación a cuatro enlaces de distancia con H₃. En la misma forma se interpretó y asignó el desplazamiento químico para el resto de los átomos de carbono que conforman la estructura. En la **Fig. 55** se muestra el espectro ampliado de ¹³C_RMN.

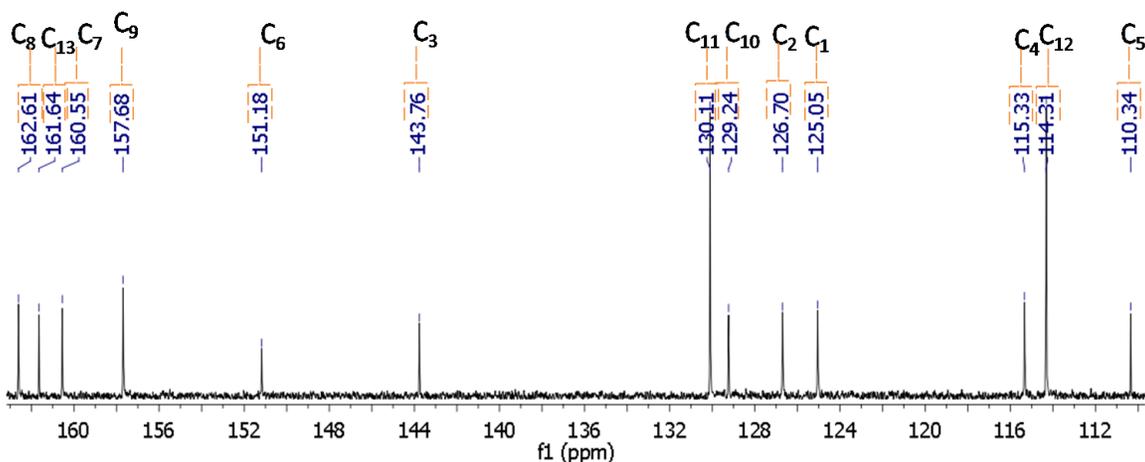


Fig. 55. Espectro RMN-¹³C del compuesto **6**.

Para la asignación inequívoca del desplazamiento químico de los protones que conforman a los grupos aminos que se localizan en las posiciones 2 y 4 del anillo bicíclico de la quinazolina se realizó el experimento NOE editando el protón H₃. En la **Fig. 56** se observó que la señal correspondiente a 7.28 ppm se vio afectada al editar H₃ por lo que esta corresponde al H₄.

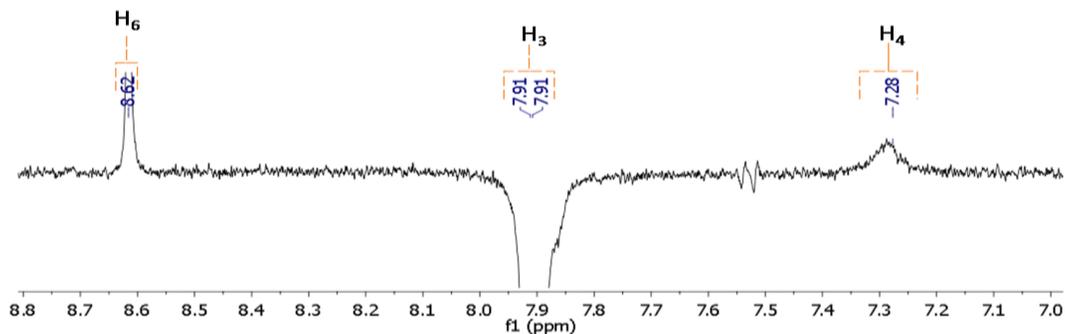


Fig. 56. Espectro NOE ampliado del compuesto 6.

7.1.11. Caracterización del compuesto 7

El espectro de masas por electrospray de iones positivos mostró el ión $M+1$ 322 m/z correspondiente al esperado. Los datos espectroscópicos de infrarrojo registraron dos bandas ligeramente anchas a 3325 y 3157 cm^{-1} correspondientes a las frecuencias de tensión simétrica y asimétrica del enlace N–H asociado. A 2937 y 2877 cm^{-1} se observaron las bandas de vibración de tensión correspondientes a $-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_3$ con poca intensidad. La frecuencia de tensión de C=N se observó a 1623 cm^{-1} . La banda correspondiente a la frecuencia de tensión C=C se detectó a 1556 cm^{-1} . La frecuencia de tensión del enlace C–O se apreció en 1260 cm^{-1} y la de flexión a 1064 cm^{-1} . El espectro de RMN- ^1H mostró para la quinazolina las señales que correspondieron al protón marcado como H_1 un doblete (7.22 ppm, $J=8.8$ Hz acoplamiento orto), el protón marcado como H_2 como un doble de dobles (7.53 ppm, $J=8.9$ Hz acoplamiento orto y 2.3 Hz acoplamiento meta) y el H_3 mostró un doblete (7.92 ppm, $J=2.3$ Hz acoplamiento meta). El H_4 se observó como una señal ancha a 7.29 ppm. A campo alto se determinó el H_5 (6.01 ppm) como singulete que integró para dos átomos de hidrógeno, a 8.57 ppm se identificó el H_6 como un singulete característico de la formación de la imina entre la reacción de la 2,4,6-triaminoquinazolina y 2,3-dihidro-1,4-benzodioxino-6-carbaldehído. Y en la región del anillo bencenoide, el H_7 mostró un doblete (7.42 ppm, $J=1.88$ Hz acoplamiento meta) que se traslapa con la señal del H_{11} que exhibió un doble de

dobles (7.40–7.43 ppm, $J=10.50$ Hz acoplamiento orto y 2.01 acoplamiento meta), **Fig. 57**.

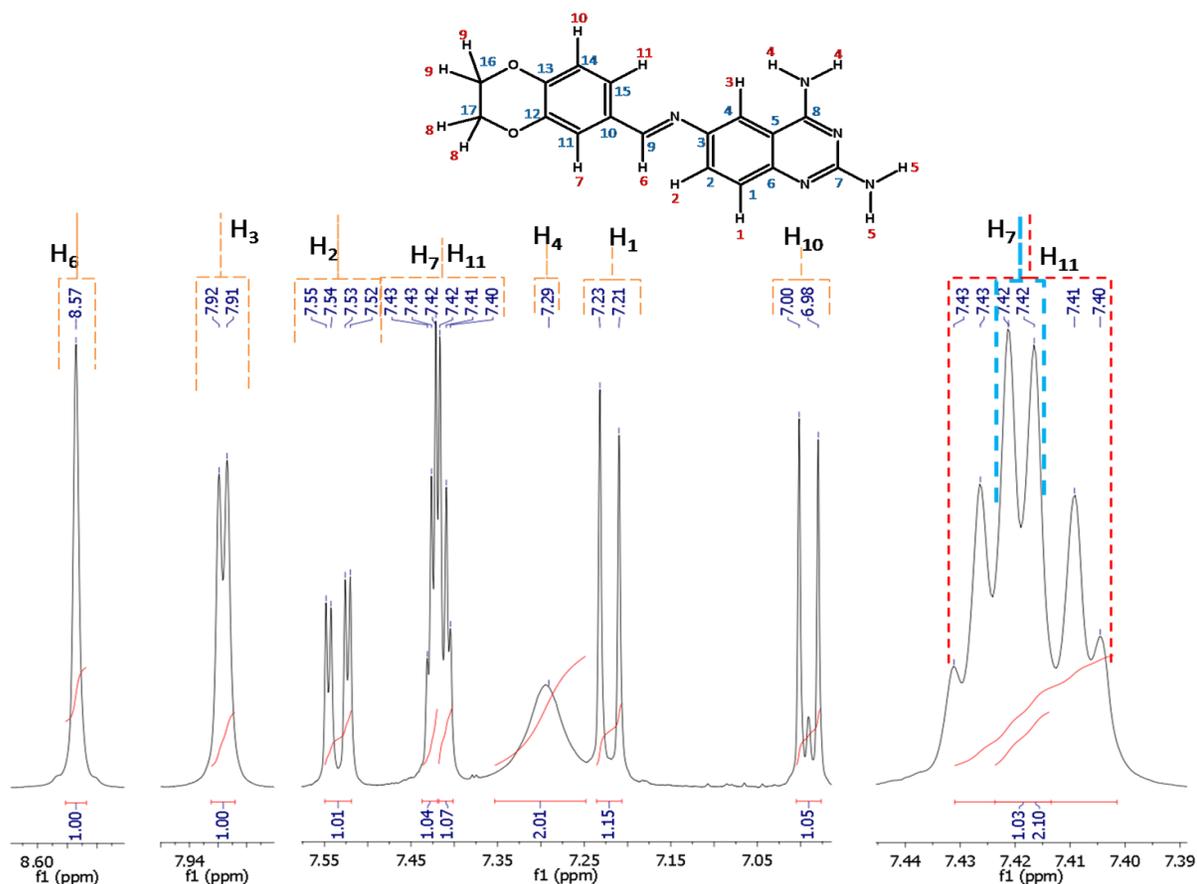


Fig. 57. Espectro RMN- ^1H ampliado, a la derecha una ampliación particular de los protones H₇ y H₁₁ traslapados a 7.42 ppm del compuesto 7.

El desplazamiento para los átomos de carbono C₁, C₂, C₄, C₉ y C₁₄ se realizó con la adquisición del espectro HSQC, **Fig. 58**. Sin embargo, la asignación para C₁₁, C₁₅, C₁₆ y C₁₇ no fue posible debido a la complejidad de las señales en el espectro de RMN- ^1H .

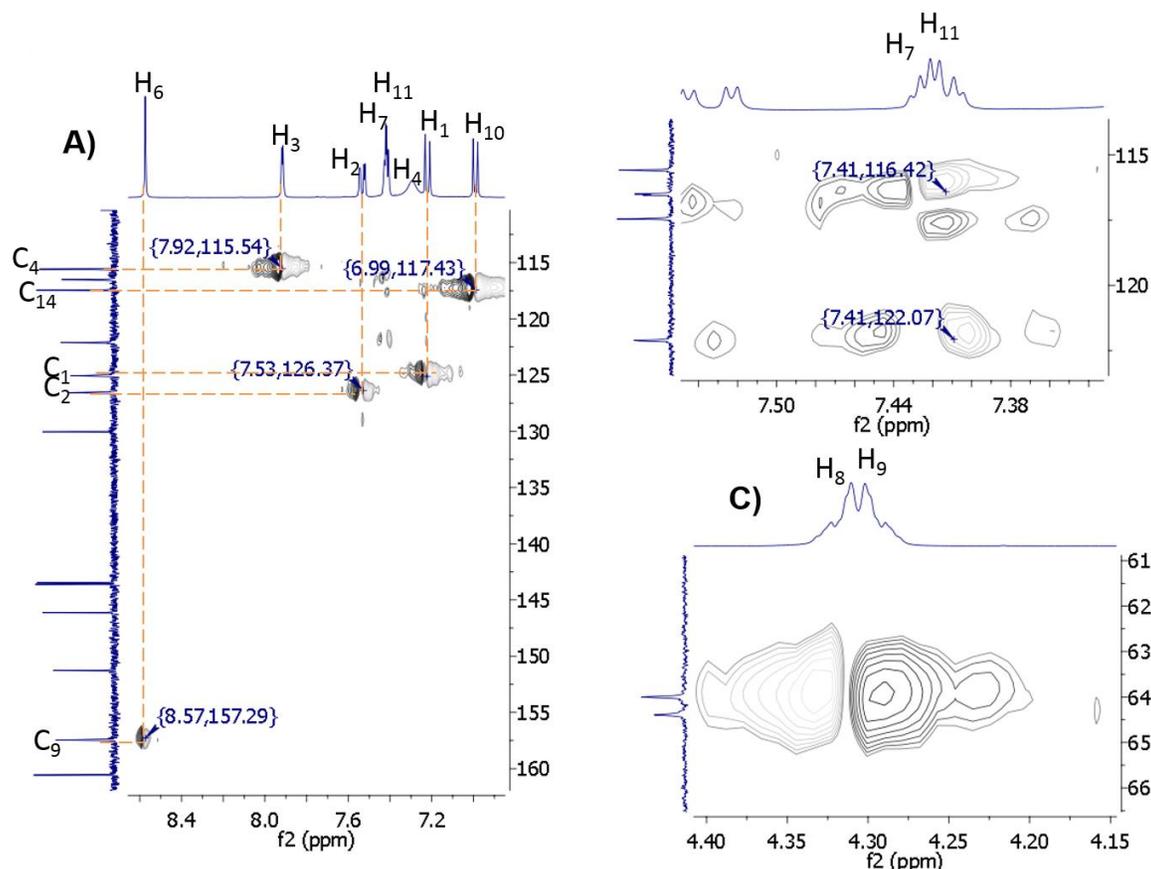


Fig. 58. Espectro HSQC, de 7. A) Correlación posible a un enlace de distancia, B) Solapamiento de señales entre H₇ y H₁₁ que hace complicada su asignación y C) Solapamiento de las señales de H₈ y H₉.

Con el espectro HMBC fue posible establecer el desplazamiento químico para los átomos de carbono faltantes, C₃ correlacionó a tres enlaces de distancia con H₆ y H₁, a dos enlaces de distancia con H₃. Sin embargo, no fue posible establecer con certeza a que desplazamiento concretamente corresponde C₃ debido a que se observan dos desplazamientos químicos muy cercanos que son 143.63 ppm y 143.50 ppm, una de esas señales corresponde a C₁₂ por mostrar correlación cercana en esa misma zona a tres enlaces de distancia con H₁₀ y a dos enlaces de distancia con H₇. C₈ tiene un desplazamiento químico a 162.64 ppm debido a que solo presenta una única correlación a tres enlaces de distancia con H₃. C₇ se apreció a 160.60 ppm y se caracterizó por no mostrar correlación a ninguna distancia de enlace. C₅ se mostró a 110.34 ppm y correlacionó a tres enlaces de distancia con H₁. El carbono marcado como C₆ se

registró a 151.29 ppm y correlacionó a tres enlaces de distancia con H₂ y H₃. C₁₀ se observó a 130.08 ppm y únicamente correlacionó a tres enlaces de distancia con H₁₀ y H₆. El carbono marcado como C₁₃ se determinó en 151.29 ppm y se caracterizó por presentar una correlación débil con H₇, y una correlación mayor con H₁₀ y H₁₁. Con base en esto se asignó la señal para C₁₂ a 143.63 ppm. Por último C₁₁ y C₁₅ se observaron a 22.16 y 116.56 ppm respectivamente, **Fig. 59**. El espectro de RMN-¹³C se muestra en el **apéndice II**.

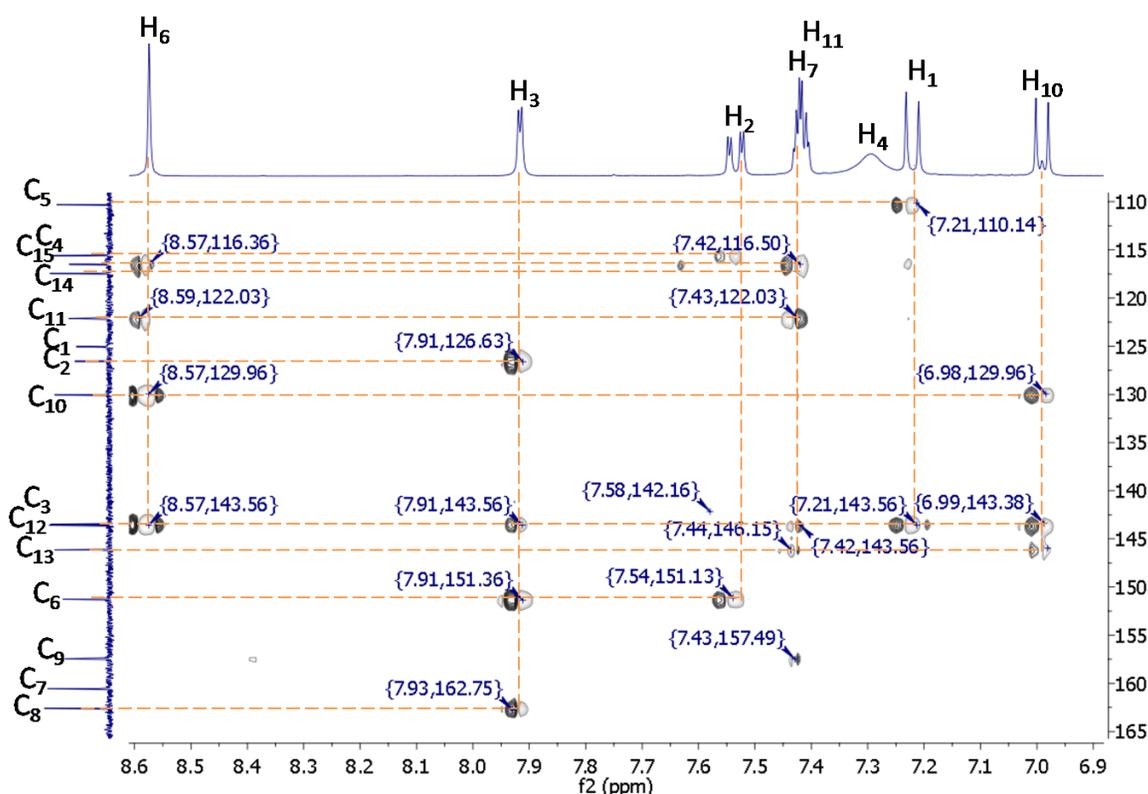


Fig. 59. Espectro HMBC ampliado del compuesto 7.

7.1.12. Caracterización del compuesto 8

El espectro de masas por FAB mostró el ión M+1 324 m/z correspondiente al peso molecular esperado. Los datos espectroscópicos de infrarrojo registraron dos bandas a 3386 y 3326 cm⁻¹ típicas de aminas primarias correspondientes a las frecuencias de tensión simétrica y asimétrica del N-H. En 3150 cm⁻¹ se

apreció una banda ligeramente ancha correspondiente al enlace N–H asociado. Las bandas de vibración de tensión correspondientes a –CH₃ se mostraron poco intensas a 2936 y 2968 cm⁻¹. En 1625 cm⁻¹ la frecuencia de tensión correspondiente a C=N. La frecuencia de tensión C=C de la región aromática se observó a 1556 cm⁻¹. En 1268 cm⁻¹ se observó la frecuencia de tensión correspondiente a C–O. El espectro de ¹H_RMN mostró para la quinazolina las señales que correspondieron al protón marcado como H₁ un doblete (7.23 ppm, *J*=8.8 Hz acoplamiento orto), el protón marcado como H₂ como un doble de dobles (7.54 ppm, *J*=10.8 Hz acoplamiento orto, 2.3 Hz acoplamiento meta) y el H₃ mostró un doblete (7.94 ppm, *J*=2.2 Hz acoplamiento meta). El H₄ se observa como una señal ancha a 7.31 ppm. A campos altos se observó el H₅ (6.02 ppm). En 8.61 ppm se observó el H₆ como un singulete característico de la formación de la imina entre la reacción de la 2,4,6-triaminoquinazolina y 3,4-dimetoxibenzaldehído. En la región del anillo bencenoide, el H₇ mostró un doblete (7.56 ppm, *J*=2.2 Hz acoplamiento meta). H₈ y H₉ mostraron un doblete a 3.84 ppm. El Hidrógeno marcado como H₁₀ se apreció como un doblete (7.09 ppm, *J*=8.4 Hz acoplamiento orto). Por último, el H₁₁ se observó un doble de dobles (7.43 ppm, *J*=8.3 Hz acoplamiento orto y 1.7 Hz acoplamiento meta), (Fig. 60).

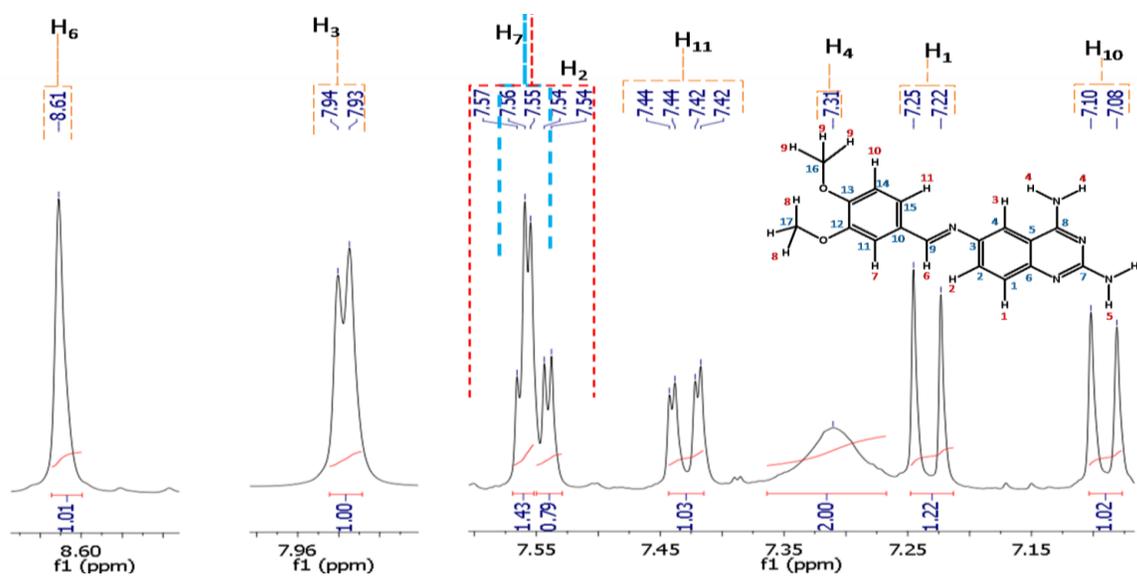


Fig. 60. Espectro RMN¹H ampliado de la zona aromática del compuesto 8.

La asignación del desplazamiento químico (δ) de los átomos de carbono del compuesto **8** se realizó con la adquisición del espectro HMBC y HSQC (ver **apéndice II**), y los datos de obtenidos de estos experimentos se pueden ver en la **tabla 4**. En la siguiente figura se muestra una vista ampliada del espectro de RMN- ^{13}C con las asignaciones correspondientes para cada átomo de carbono.

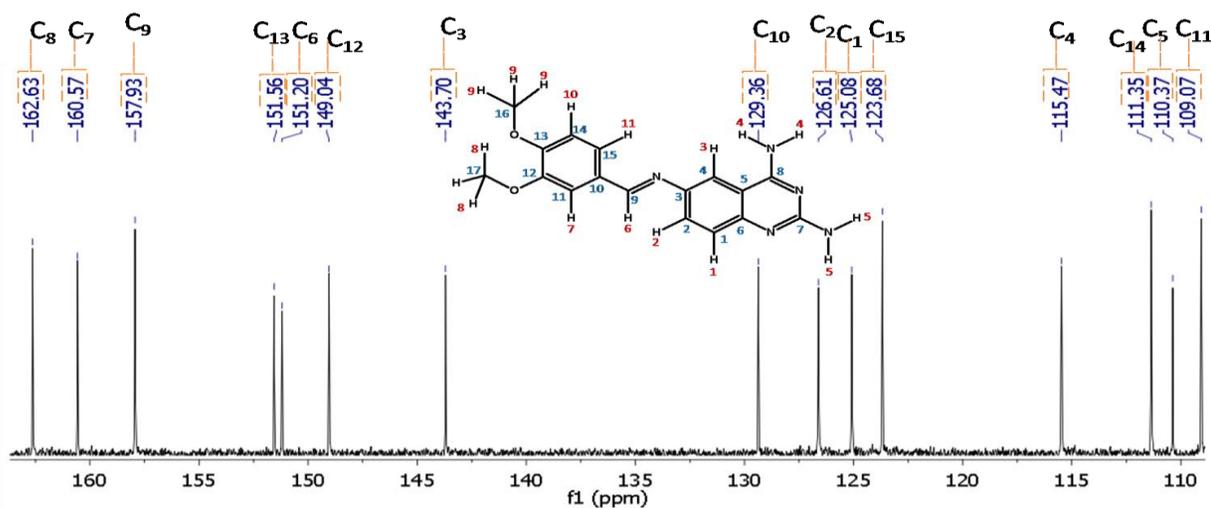


Fig. 61. Espectro RMN- ^{13}C ampliado del compuesto **8**.

7.1.13. Caracterización del compuesto **9**

El espectro de masas por electrospray de iones positivos mostró el ión $M+1$ 348 m/z correspondiente al peso molecular esperado. Los datos espectroscópicos de infrarrojo registraron dos bandas a 3445 y 3355 cm^{-1} típicas de aminas primarias correspondientes a las frecuencias de tensión simétrica y asimétrica del N–H. A 3112 cm^{-1} se apreció una banda ligeramente ancha correspondiente al enlace N–H asociado. Las bandas de vibración de tensión ubicados en 1672 cm^{-1} correspondieron a C=N. La frecuencia de tensión C=C de la región aromática se observó a 1623 cm^{-1} . De 1207–1151 cm^{-1} se observó una banda ancha de característica de la frecuencia de tensión de $-\text{CF}_3$. Las frecuencias de tensión correspondientes a la sustitución para del anillo aromático se observaron a 834 y 788 cm^{-1} . El espectro de RMN- ^1H mostró para la

quinazolina las señales que correspondieron al protón marcado como H₁ un doblete (7.25 ppm, $J=8.9$ Hz acoplamiento orto), el protón marcado como H₂ como un doble de dobles (7.61 ppm, $J=8.9$ Hz acoplamiento orto y 2.1 Hz acoplamiento meta) y el H₃ como un doblete (8.01 ppm, $J=2.2$ Hz acoplamiento meta). El H₄ se observó como una señal ancha a 7.37 ppm. A campos altos se observó el H₅ (6.11 ppm). A 8.50 ppm se observó el H₆ como singulete, característico del grupo funcional imino. En la región del anillo bencenoide, el H₇ mostró un doblete (8.06 ppm, $J=8.6$ Hz acoplamiento orto) y el H₈ se apreció como un doblete (7.51 ppm, $J=8.5$ Hz acoplamiento orto), (**Fig. 62**).

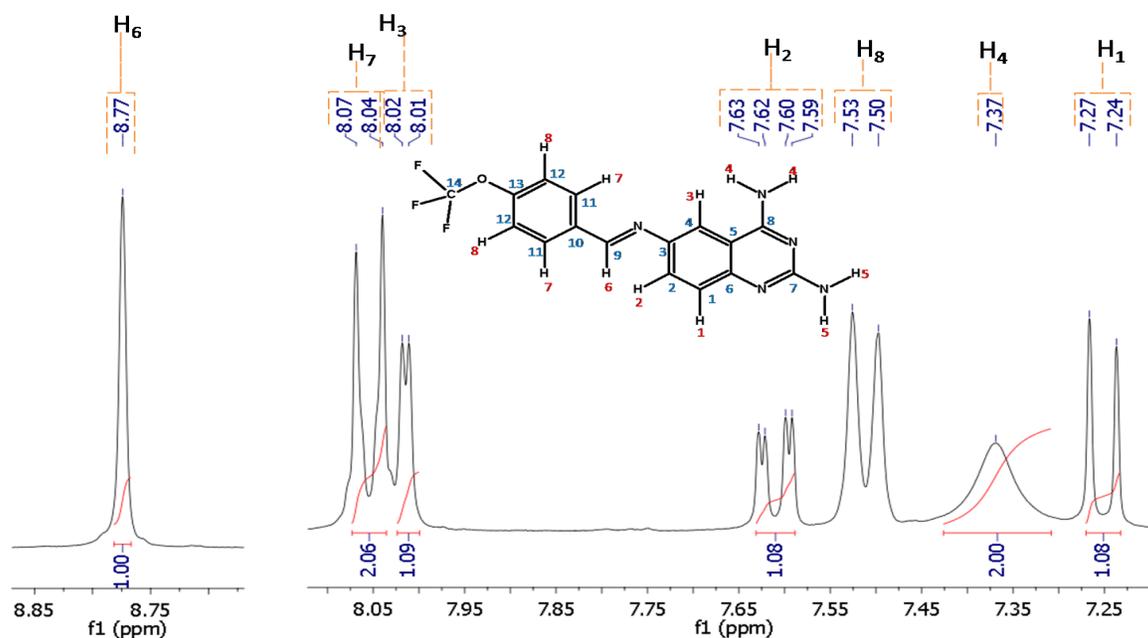


Fig. 62. Espectro RMN-¹H ampliado de la zona aromática del compuesto **9**.

La asignación del desplazamiento químico (δ) de cada uno de los átomos de carbono del compuesto **9** se realizó con la adquisición del espectro HMBC y HSQC (ver **apéndice II**), los datos obtenidos de estos experimentos se dan a conocer en la **Tabla 4**. En la siguiente figura se muestra una vista ampliada del espectro RMN-¹³C con las asignaciones correspondientes para cada átomo de carbono.

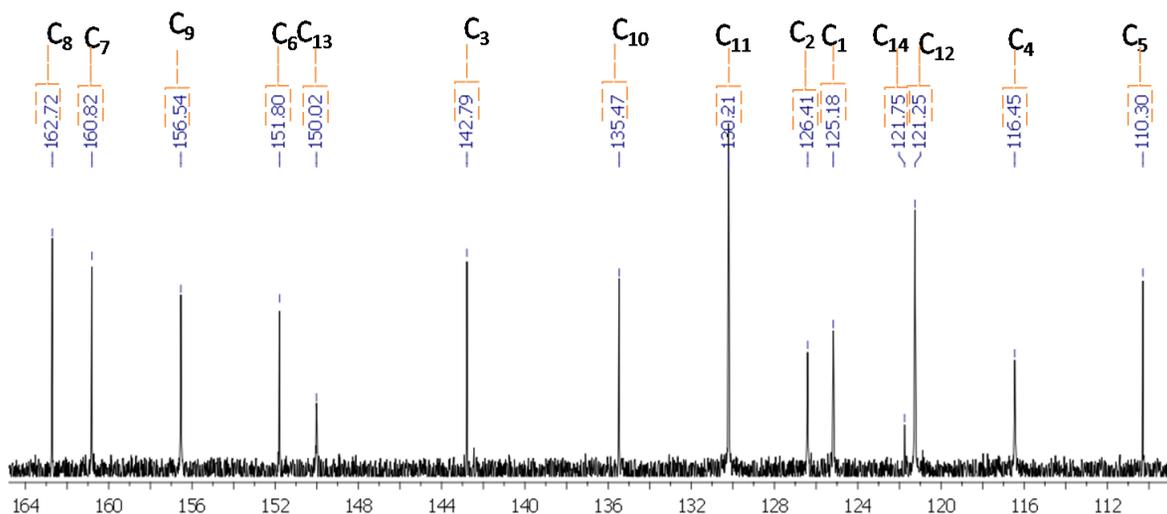


Fig. 63. Espectro RMN-¹³C ampliado del compuesto 9.

7.1.14. Caracterización del compuesto 10

El espectro de masas por electrospray de iones positivos mostró el ión M+1 372 m/z correspondiente al peso molecular esperado. Los datos espectroscópicos de infrarrojo registraron dos bandas a 3429 y 3332 cm⁻¹ típicas de aminas primarias correspondientes a las frecuencias de tensión simétrica y asimétrica del N–H. En 3093 cm⁻¹ se apreció una banda ligeramente ancha correspondiente al enlace N–H asociado. Las bandas de vibración de tensión correspondiente al enlace C=C de la región aromática se observó a 1622 cm⁻¹. En 1561 cm⁻¹ se observó el modo de tensión correspondiente a C=N. Las bandas de vibración del anillo ferroceno se detectaron a 792 cm⁻¹. El espectro de RMN-¹H mostró para la quinazolina las señales que correspondieron al protón marcado como H₁ un doblete (7.22 ppm, *J*=8.7 Hz acoplamiento orto), el protón marcado como H₂ como un doblete (7.46 ppm, *J*=8.7 Hz acoplamiento orto), sin embargo, si se realiza una apodizada de 0.00 Hz en esa región **Fig. 64 inciso b**, se observa ligeramente un desdoblamiento acercándose a un doble de dobles típico de todos los hidrógenos presentes en esta posición de los derivados de quinazolina con una constante de acoplamiento de 2.1 Hz acoplamiento meta. El H₃ mostró un singulete a 7.83 ppm. El H₄ se observó como una señal ancha a

7.34 ppm. A campo bajo se determinó el H₅ (5.99 ppm). En 8.50 ppm se detectó el H₆ como singulete, característico del grupo funcional imino. Las señales características de los protones del ferroceno se mostraron como singuletes, la señal correspondiente al anillo libre H₉ se localizaron a 4.27 ppm e integraron para 5 protones. Las señales pertenecientes a H₇ y H₈ se observaron a 4.71 y 4.51 ppm respectivamente, (Fig. 64).

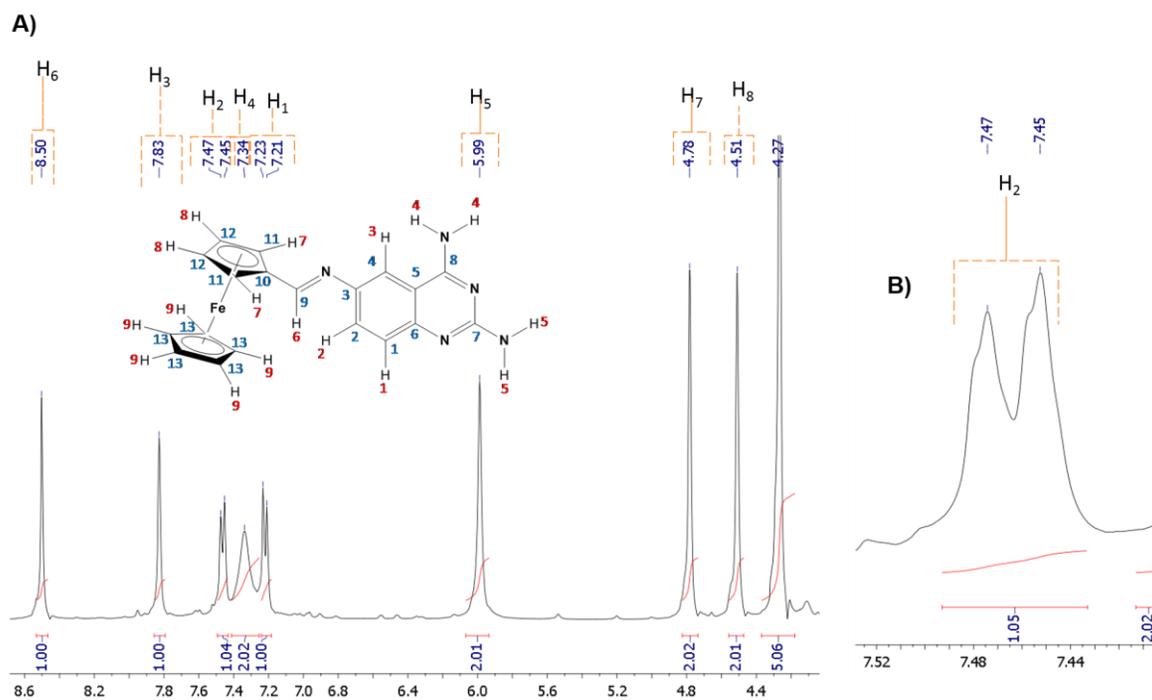


Fig. 64. Espectro RMN-¹H. A) Región de interés, B) Ampliación de la señal del H₂ con una apodizada de 0.00 Hz.

7.2. Análisis teórico

Con el objetivo de tener una explicación en la obtención de derivados monoacetilados en la posición 2 de los compuestos **1–5** sintetizados se realizó un estudio teórico.

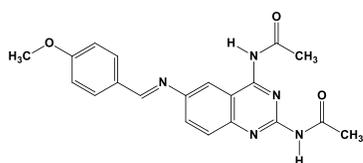
Se determinaron las mejores conformaciones de cada una de las quinazolininas monoacetiladas (**1–5**) asignándole 10 giros por cada enlace sencillo a excepción

de los grupos metilos terminales a los que únicamente se les asignó 3 giros. Los cálculos se realizaron con el programa Spartan'10 a un nivel de mecánica molecular aplicando el campo de fuerza MMFF, una vez obtenido el conformero de menor energía se escaló a un nivel de cálculo más riguroso aplicando la teoría de los funcionales de la densidad con el híbrido B3LYP y la base 6-31G (D).

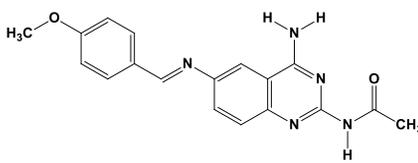
En la **Tabla 5** se muestran las estructuras estudiadas y la asignación de la clave de cada una de ellas a utilizar.

Tabla 5. Estructuras analizadas en el programa Spartan'10.

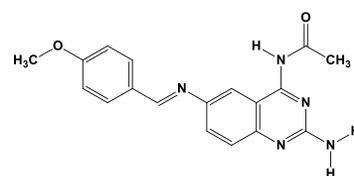
Compuesto 1



1a

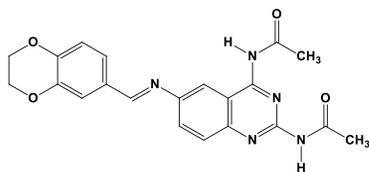


1b

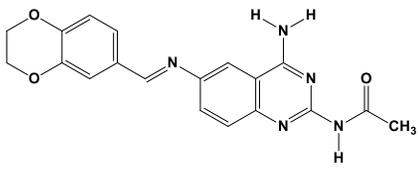


1c

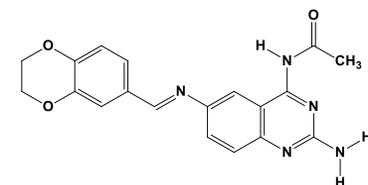
Compuesto 2



2a



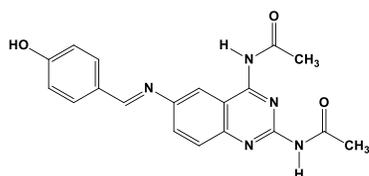
2b



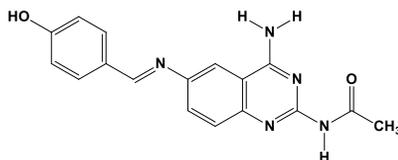
2c

Continuación de la **Tabla 5**

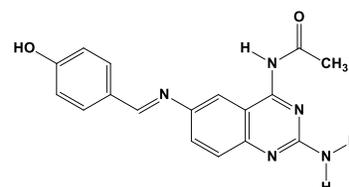
Compuesto 3



3a

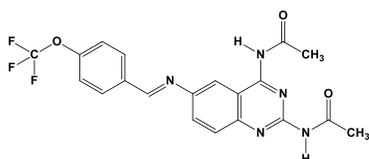


3b

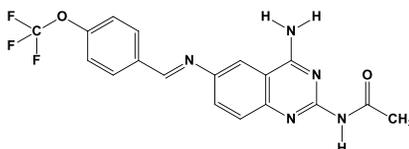


3c

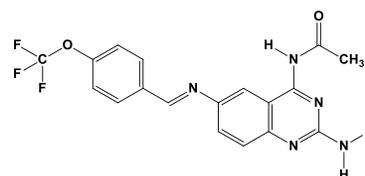
Compuesto 4



4a

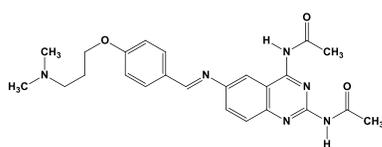


4b

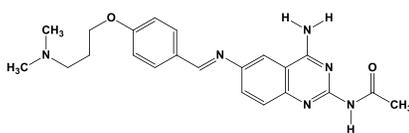


4c

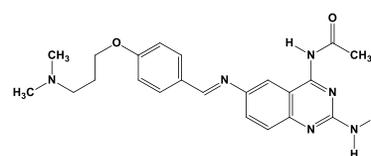
Compuesto 5



5a



5b



5c

En la **Tabla 6** se muestran los resultados de los valores de energía obtenidos de la optimización geométrica del funcional de la densidad empleando una base 6-31G (d). Con el fin de tener la certeza de haber obtenido el mínimo energético

se realizaron los cálculos de frecuencias de cada una de las estructuras y todas fueron positivas.

Tabla 6. Valores de energías relativas de la optimización geométrica de 1-5.

Estructura	Energía (Kcal/mol)
1a	186828.83
1b	282620.8
1c	282623.06
2a	115717.04
2b	211508.92
2c	211511.18
3a	211494.1
3b	307286.76
3c	307286.76
4a	0
4b	95791.76
4c	95793.77
5a	53425.35
5b	149217.28
5c	149219.59

Los resultados mostrados en la **Tabla 6** indican que de cada compuesto estudiado, el derivado diacetilado es el más estable energéticamente hablando. Sin embargo, en los derivados monoacetilados, los cálculos arrojados tanto para la posición 2 como para la 4, el que presentó el grupo acetilo en la posición 2 es ligeramente más estable que aquellas estructuras con el grupo acetilo en la posición 4. En la **Fig. 65** se muestra el comportamiento energético de todas las estructuras analizadas.

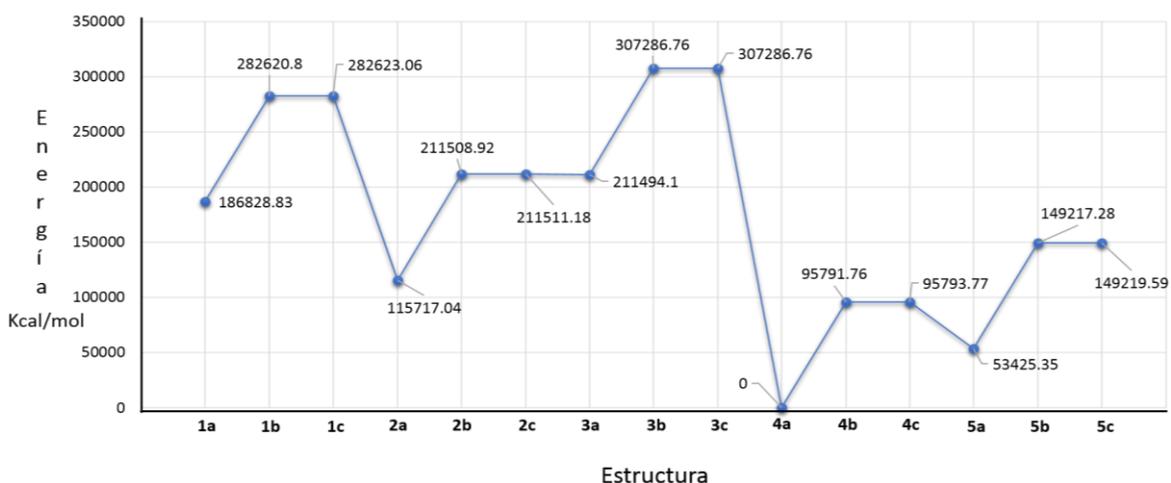


Fig. 65. Representación gráfica de los valores de energías relativas.

Otra propiedad determinada fue la densidad electrónica la cual fue mapeada con el potencial electrostático molecular con un isovalor de 0.004, (Fig. 66). De los resultados obtenidos se puede observar que la acetilación en la posición 2, a diferencia de la posición 4, se ve más influenciada por la densidad electrónica tanto por el N1 como por el N3.

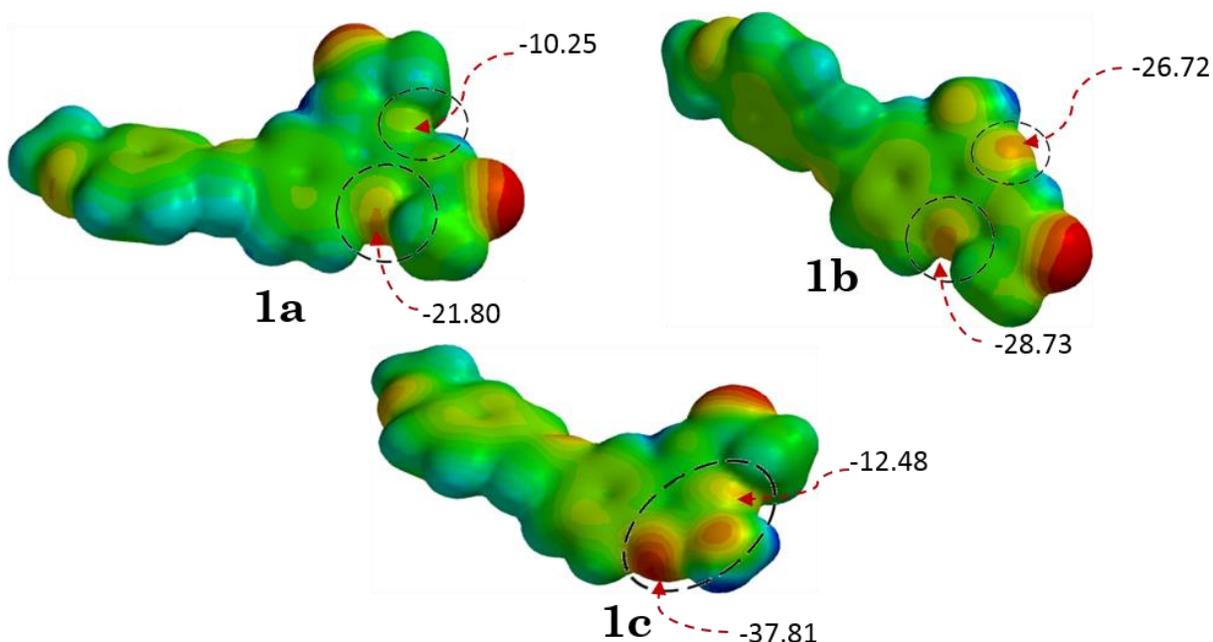


Fig. 66. Representación de los mapas de potencial electrostático y valores específicos en N1 y N3 Kcal/mol.

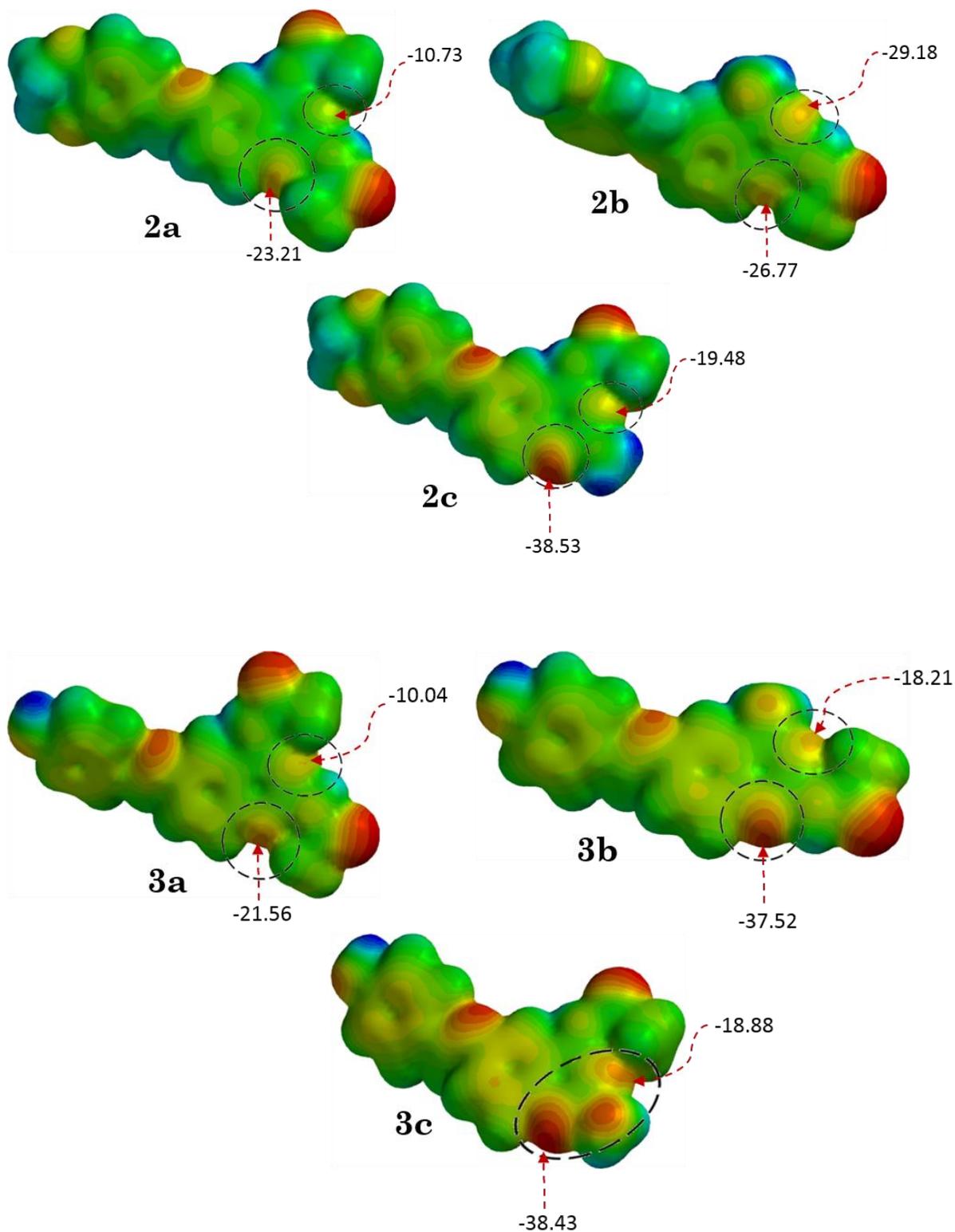


Fig. 66. Representación de los mapas de potencial electrostático y valores específicos en N1 y N3 en Kcal/mol. (Continuación)

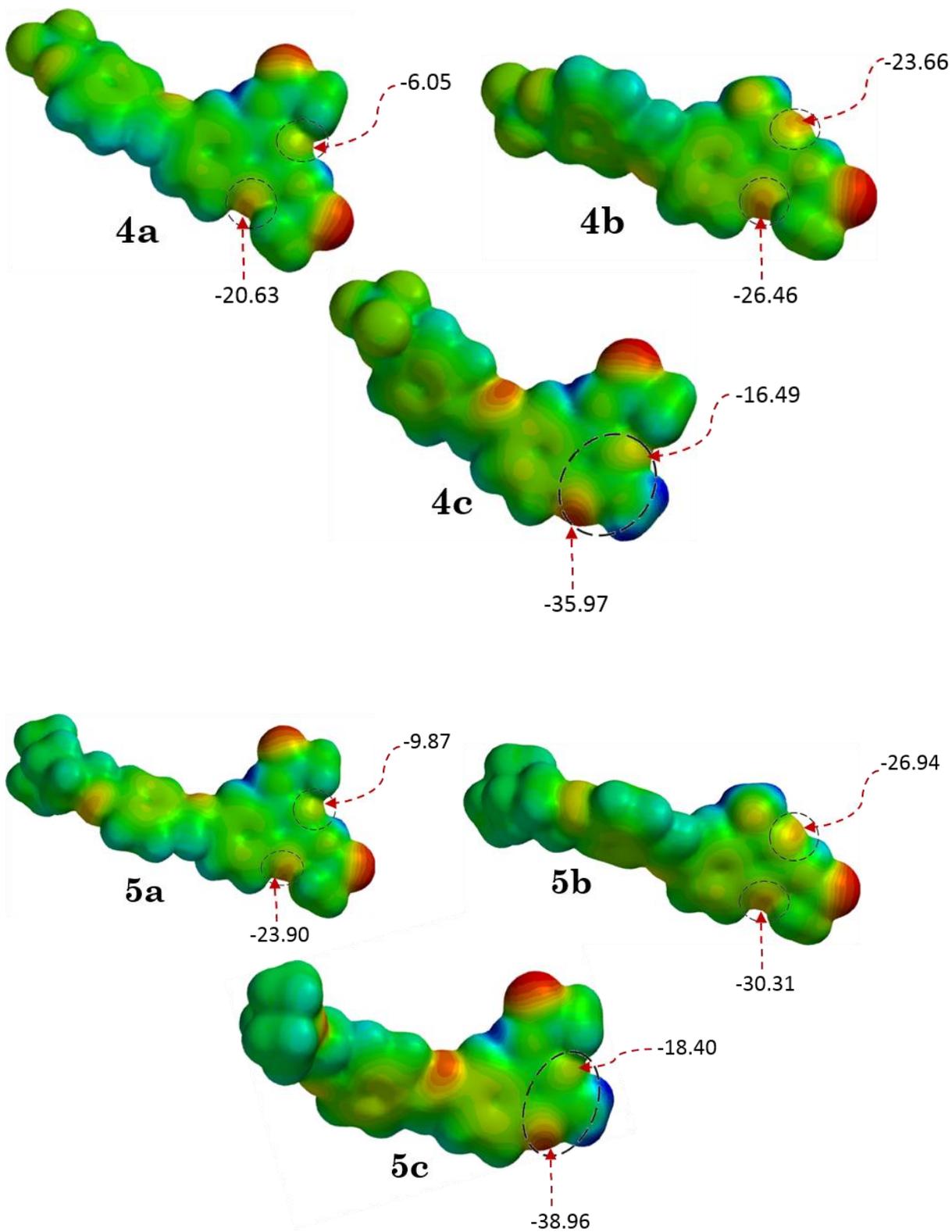


Fig. 66. Representación de los mapas de potencial electrostático y valores específicos en N1 y N3 en Kcal/mol. (Continuación)

A manera de propuesta, la acetilación en la posición 2 se vio favorecida debido a las mayores posibilidades de interacción, por fuerzas de van der waals, establecidas tanto por el átomo de hidrógeno de la amina, como por los hidrógenos del grupo metilo del acetilo que tienden a interactuar con la nube electrónica de los pares de electrones presentes en cada átomo de nitrógeno de la posición 1 y 3, además se aprecia una mayor distribución de la densidad electrónica en las estructuras 1b-5b favoreciendo la presencia del grupo acetilo en la posición 2 del núcleo de la quinazolina (**Fig. 66**). En tanto, que el acetilo de la posición 4 se estabiliza menos por la disminución de la influencia de la nube electrónica de estos dos nitrógenos, (**Fig. 67**).

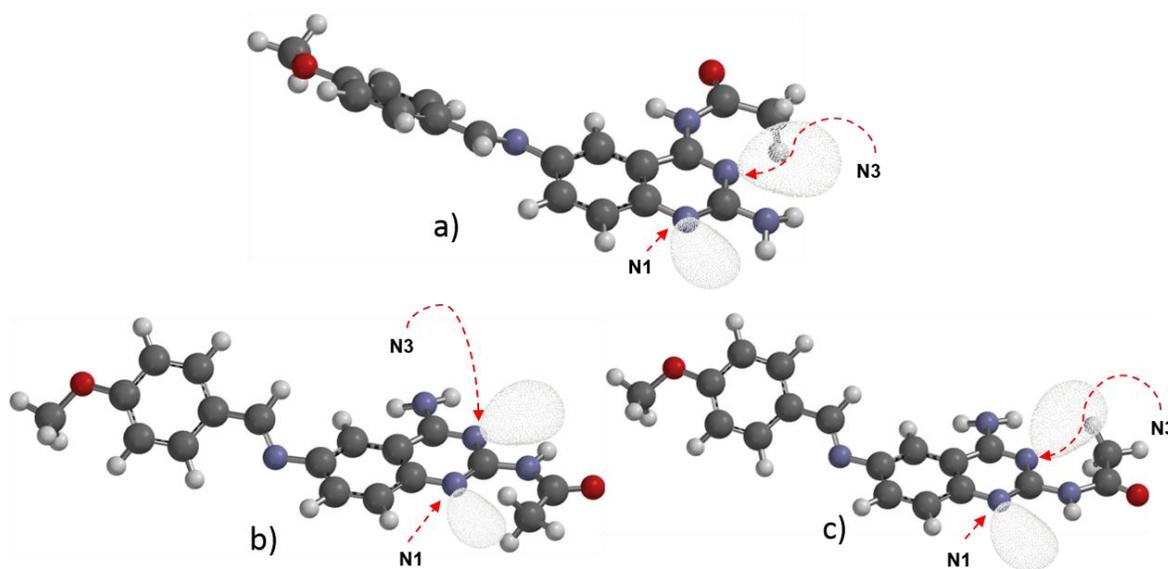


Fig. 67. Estructuras estudiadas, a) monoacetilado en la posición 4 de la quinazolina; b) monoacetilado en la posición 2, interacción metilo-N1; c) monoacetilado en la posición 2, interacción metilo-N3.

En la **Fig. 67** inciso **a** se representa a la estructura monoacetilada en posición 4 en donde se aprecia la interacción entre el metilo del acetilo con el par de electrones del N3, y el hidrógeno de la amida está libre de interacción con la parte de la zona de los átomos de nitrógeno de la quinazolina. Además, si se analiza otra posibilidad de conformero posible, la estructura tiende a desestabilizarse por la interacción de los pares de electrones del átomo de

oxígeno con los pares de electrones del átomo de nitrógeno de la posición 3 (N3). La estabilidad del compuesto monoacetilado en posición 2 se ve más influenciada por las posibilidades de interacción del metilo del acetilo tanto con el N1 como con N3; a su vez también se encuentra interaccionando los átomos de hidrógeno de la amida.

Otro dato que se consideró fue la medición de la distancia de enlace entre el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono del grupo carbonilo en cada grupo acetilo, es decir, considerando la estructura diacetilada, (**Fig. 68**). Se encontró en todos los casos analizados con los derivados presentados en la **Fig. 16**, que el enlace entre el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono del carbonilo en la posición 4 presentaron una longitud de enlace mayor (1.4008 Å) y el enlace en la posición 2 (1.399 Å). Esta pequeña diferencia también hace que este enlace sea más lábil y contribuya a favorecer a los compuestos monoacetilados en la posición 2 de la quinazolina.

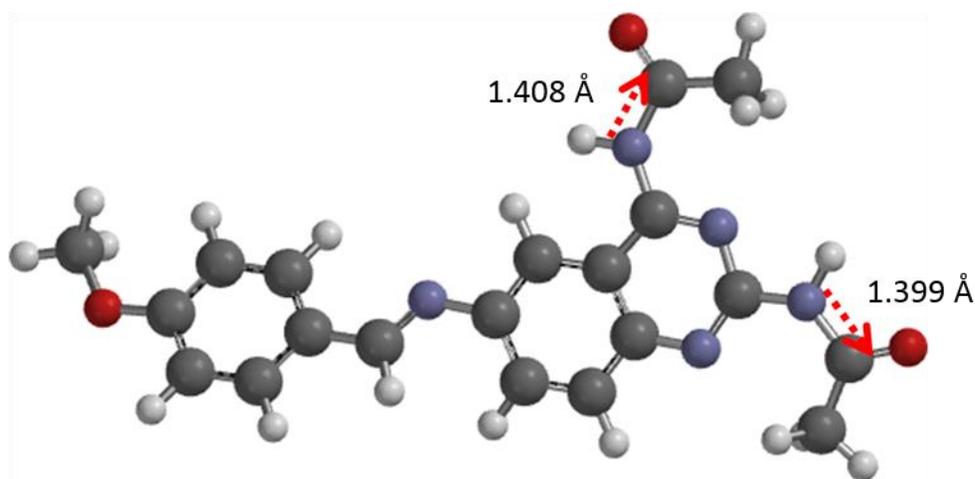


Fig. 68. Región de la distancia de enlace medida.

7.3. Parte biológica

Se realizó el ensayo *in vitro* de los compuestos 1–5, 7 y 9 en tripomastigotes sanguíneos de la cepa NINOA de *Trypanosoma cruzi* para evaluar la actividad

tripanocida determinada por el porcentaje de lisis. En la **Tabla 7** se resumen los resultados obtenidos de acuerdo a la lectura de 24 horas de incubación.

Tabla 7. Actividad tripanocida contra cepas NINOA

COMPUESTO 7		COMPUESTO 9		NIFURTIMOX		BENZNIDAZOL	
% lisis	[μM]	% lisis	[μM]	% lisis	[μM]	% lisis	[μM]
0	0.015	2	0.014	12	0.017	46	0.019
3	0.031	7	0.029	30	0.035	56	0.038
11	0.156	16	0.144	56	0.174	59	0.192
21	0.311	28	0.288	60	0.348	62	0.384

La **Fig. 69** muestra de manera gráfica los resultados de la **Tabla 7**, en donde se aprecia el comportamiento de los dos derivados no acetilados (compuestos **7** y **9**) al presentar actividad lítica moderada con respecto a los fármacos de referencia el nifurtimox (Lampit®) y el benznidazol (Radanil®).

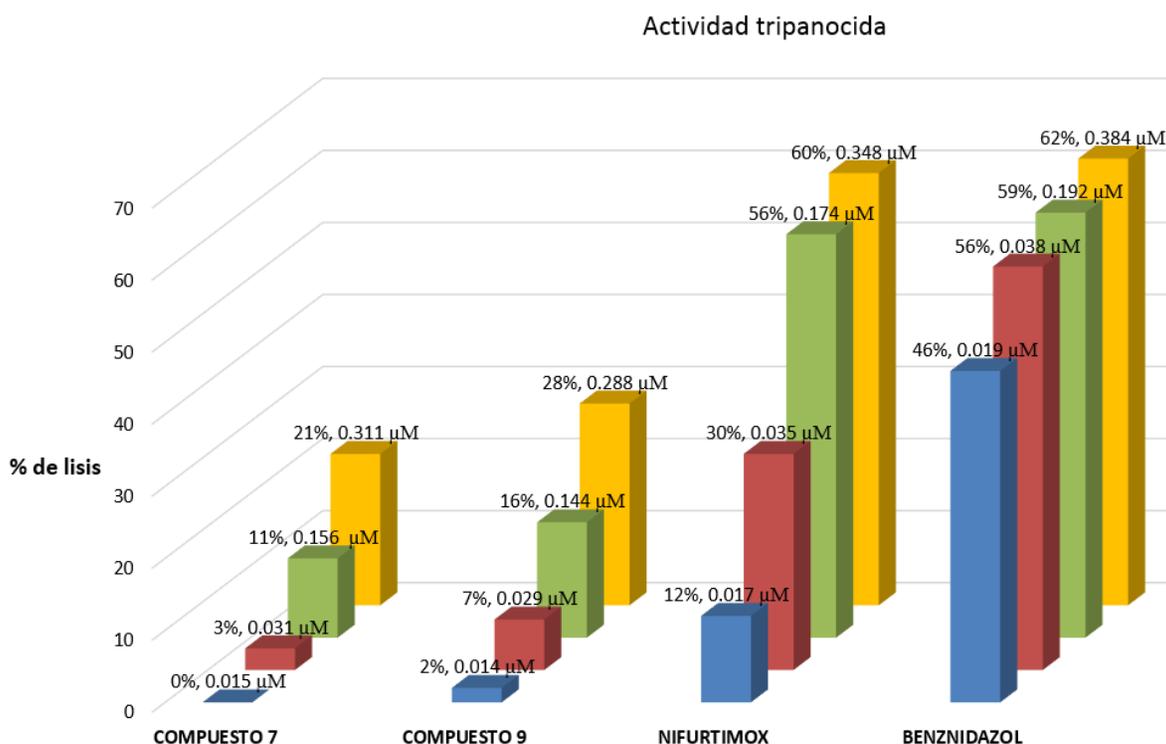
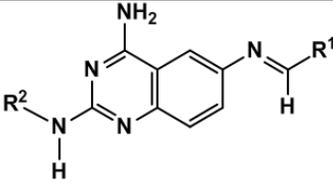
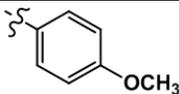
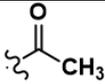
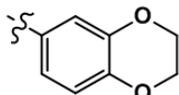
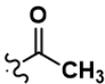
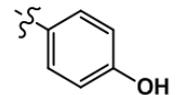
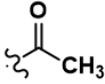
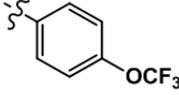
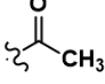
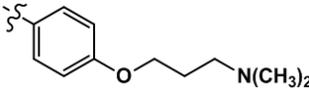
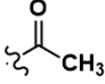
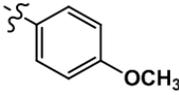
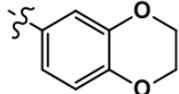
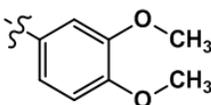
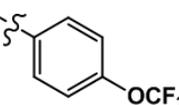


Fig. 69. Actividad tripanocida de los compuestos **7** y **9**.

Es importante resaltar que los compuestos monoacetilados no presentaron actividad biológica, esto nos arrojó un dato interesante sobre la posible interacción que logran tener los compuestos desacetilados como inhibidores de la DHFR. De interés mención son los compuestos **6**, **8** y **10** debido a que no se enviaron a evaluación *in vitro*, sin embargo, se espera que presenten un comportamiento similar a los compuestos **7** y **9**. Esto sugiere que probablemente los grupos aminos de las posiciones 2 y 4 son necesarios para la actividad tripanocida, por lo cual se plantea como perspectiva rediseñar nuevos compuestos, modificando sustituyentes en la posición 6 de la 2,4,6-triaminoquinazolina con el fin de mejorar la actividad biológica. Asimismo es necesario que estos nuevos compuestos presenten un enlace sencillo entre el nitrógeno de la posición 6 de la quinazolina con el metileno, ya que se encontró con este proyecto de tesis que los derivados en forma de iminas disminuyeron la actividad biológica en comparación con otros derivados como aminas sintetizados en nuestro grupo de investigación.

Finalmente fueron calculados valores teóricos de Log P para cada uno de los compuestos sintetizados mediante la aplicación del programa en línea Molinspiration v2011.04 y ninguno de los compuestos diseñados presenta excepciones a la regla de 5 de lipinski, **Tabla 8**.

Tabla 8. Valores de Log P de los compuestos sintetizados.

No.	R ¹	R ²	Clog P ^a
			
1			2.670
2			2.121
3			2.134
4			3.583
5			2.970
6		H	2.513
7		H	1.965
8		H	2.103
9		H	3.426
10		H	ND ^b

^aCalculado con Molinspiration v2011.04

^bNo determinado

8. CONCLUSIONES

En este proyecto de tesis se logró obtener 10 derivados de la 2,4,6-triaminoquinazolina con rendimientos aceptables y bajo condiciones suaves de reacción.

Los intermediarios obtenidos en este proyecto ya se habían reportado en trabajos anteriores, sin embargo, se mejoró la metodología y se logró alcanzar excelentes rendimientos principalmente en los intermediarios **C** y **D**, 94 y 91 % respectivamente.

Para todos los casos en la síntesis de los 10 derivados, se realizó a temperatura ambiente, sin embargo, también se lograron preparar a 40 °C.

Todos los compuestos fueron caracterizados por RMN-¹H, RMN-¹³C, espectrometría de masas e infrarrojo. Para la correcta asignación de los desplazamientos químicos se adquirieron experimentos bidimensionales como HMBC y HSQC.

Los compuestos **1–5** se obtuvieron monoacetilados en la posición 2, lo cual se comprobó mediante el uso de espectros NOE.

Se realizaron cálculos teóricos de valores de energías y mapeo de la densidad sobre el potencial electrostático molecular a nivel de la Teoría de Funcionales de la Densidad con el híbrido B3LYP/6–31G (d) y el resultado obtenido por el programa Spartan'10 mostró que los compuestos monoacetilados en la posición 2 poseen un valor de energía más estable que los monoacetilados en la posición 4 de la quinazolina.

Los compuestos **7** y **9** presentaron moderada actividad tripanocida, por lo que se sugiere modificar el diseño de estas moléculas para lograr mejorar la actividad biológica.

APÉNDICE I. Parte experimental

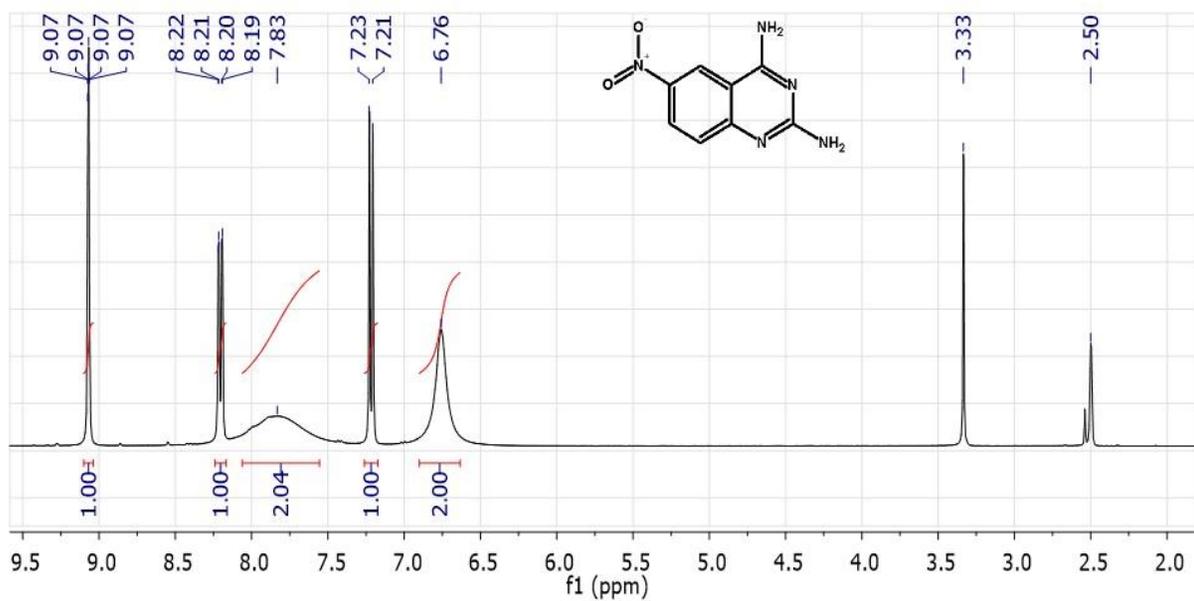
- Las materias primas empleadas fueron adquiridas de Sigma Aldrich, empleándose sin previo tratamiento.
- Para la evaporación de disolventes a presión reducida se utilizó un rotaevaporador marca BÜCHI modelo R-114 con baño acoplado a bomba de vacío marca GAST modelo 0523-V47-6528DX, enfriador marca VWR WScientific modelo 1107 y bomba de vacío marca Vacubrand modelo PC610.
- El punto de fusión de los compuestos sintetizados se realizó en un aparato marca BÜCHI modelo B-540 con capilares de vidrio propios del equipo y no están corregidos.
- La hidrogenación catalítica fue realizada en un equipo para hidrogenación marca PARR modelo 3916 EG adaptado a un tanque de hidrógeno de la compañía INFRA.
- Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear, Espectroscopia de Infrarrojo y Espectrometría de Masas, se realizaron en la USAI (Unidad de Servicios de Apoyos a la Investigación).
 - RMN (se prepararon en DMSO-D₆). Marca Varian, modelo BNMRS-400 MHz.
 - IR- FTIR por reflectancia ATR(cm⁻¹). Marca Perkin Elmer, Modelo Spectrum RXI.

- Espectrometría de masas: (**FAB**) Marca Thermo-Electron, Modelo Trace GC Ultra, Bombardeo con iones de Cesio, Analizador másico: Doble sector (magnético y eléctrico, geometría inversa). (**ESI**) Marca Waters, Modelo Synapt GS-2, Analizador Másico con Tiempo de Vuelo.

- El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía en capa analítica.
- Para la nomenclatura de los compuestos se utilizó el programa ACD/ChemSketch V 12.01.
- La asignación de los desplazamientos químicos tanto para RMN-¹H como para RMN-¹³C se realizó mediante la comparación con los programas ACD/ChemSketch y ChemBioDraw Ultra 12.0.
- Los cálculos teóricos fueron llevados a cabo con el programa Spartan'10.

APÉNDICE II. Parte espectroscópica

a)



b)

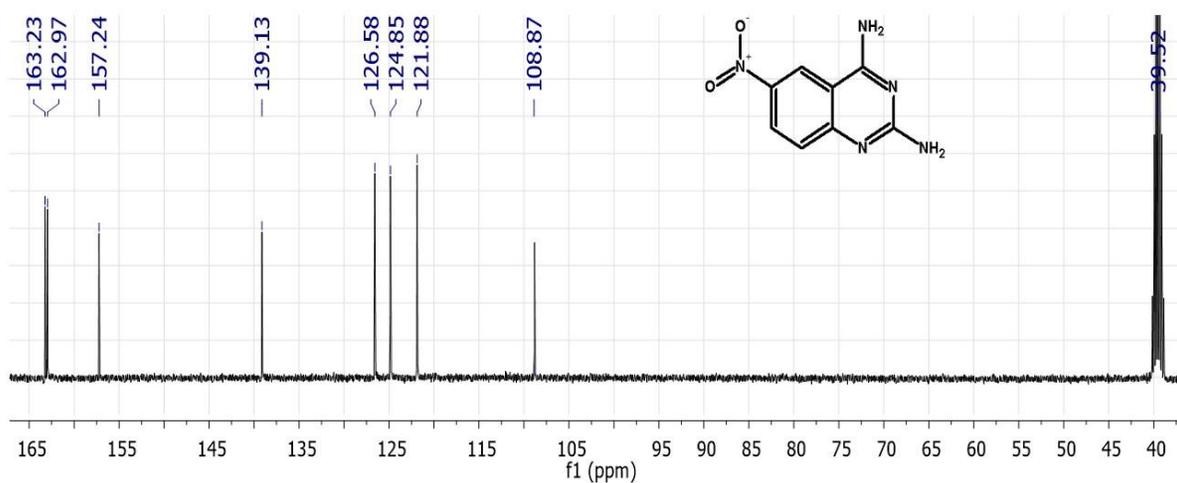


Fig. 70. Espectro de RMN de la 2,4-diamino-6-nitroquinazolina, (Intermediario A), a) RMN-¹H, b) RMN-¹³C.

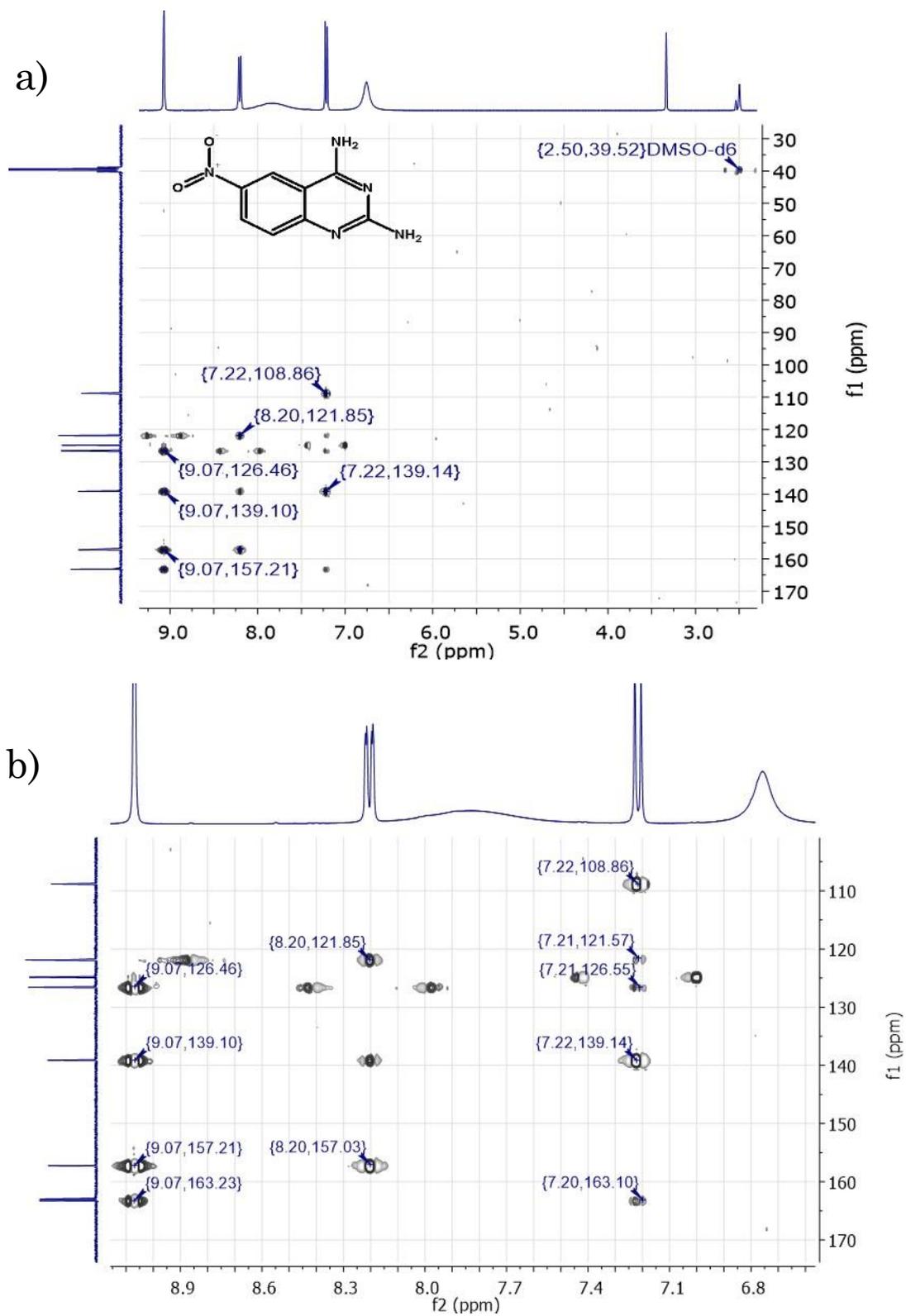


Fig. 71. Espectro HMBC de la 2,4-diamino-6-nitroquinazolina, a) vista completa; b) región de interés.

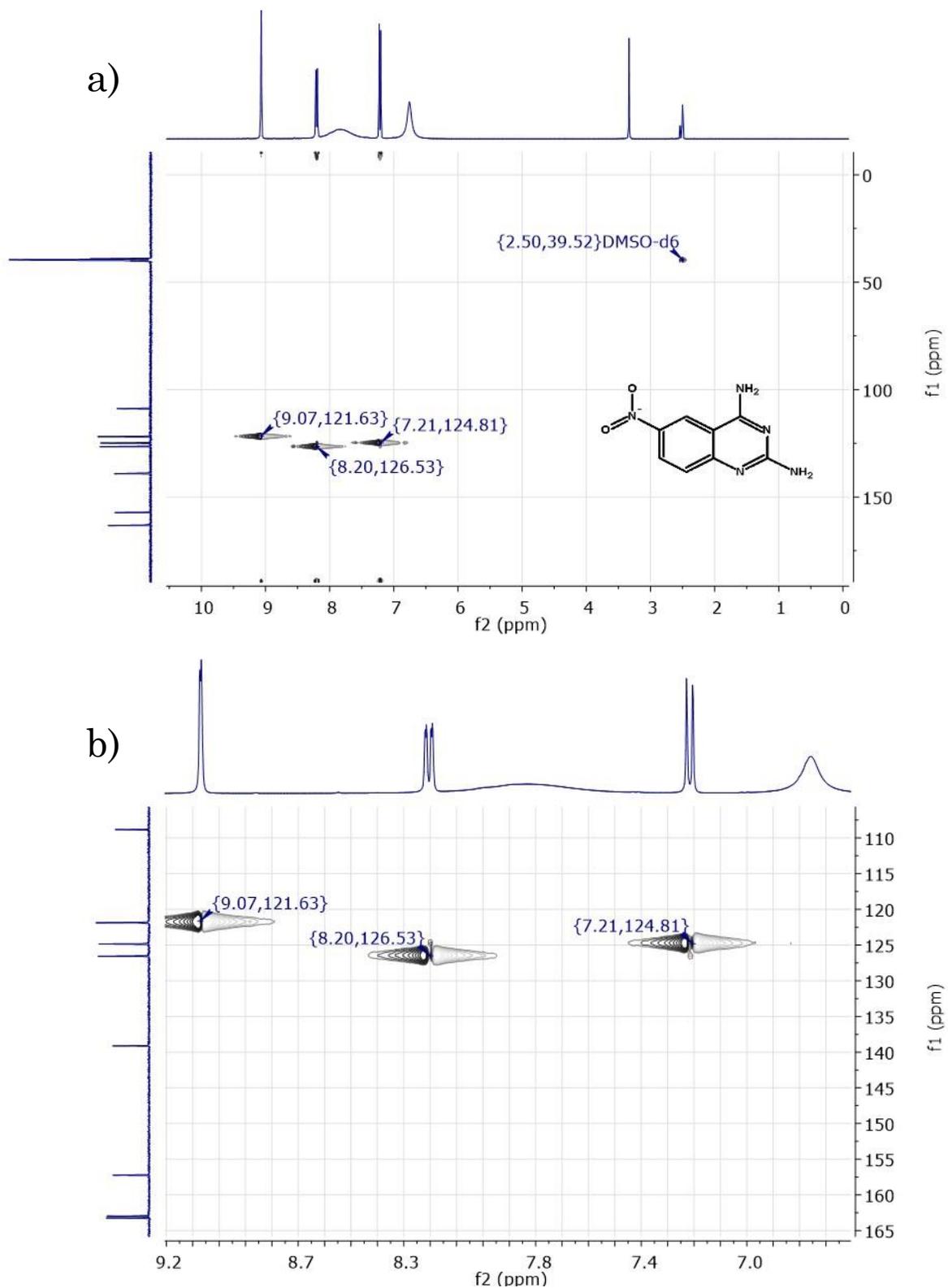


Fig. 72. Espectro HSQC de la 2,4-diamino-6-nitroquinazolina, (Intermediario A), a) vista completa; b) región de interés.

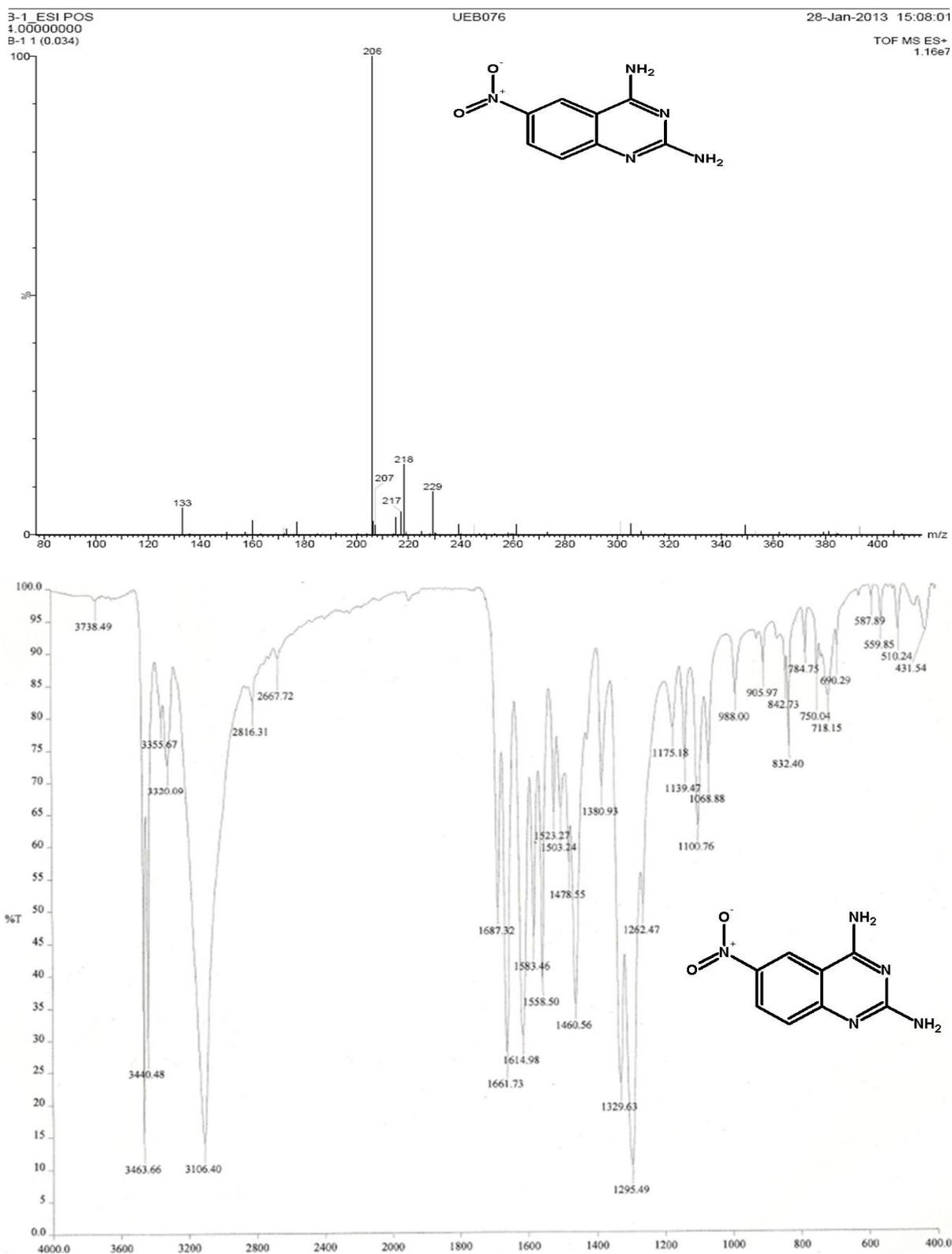
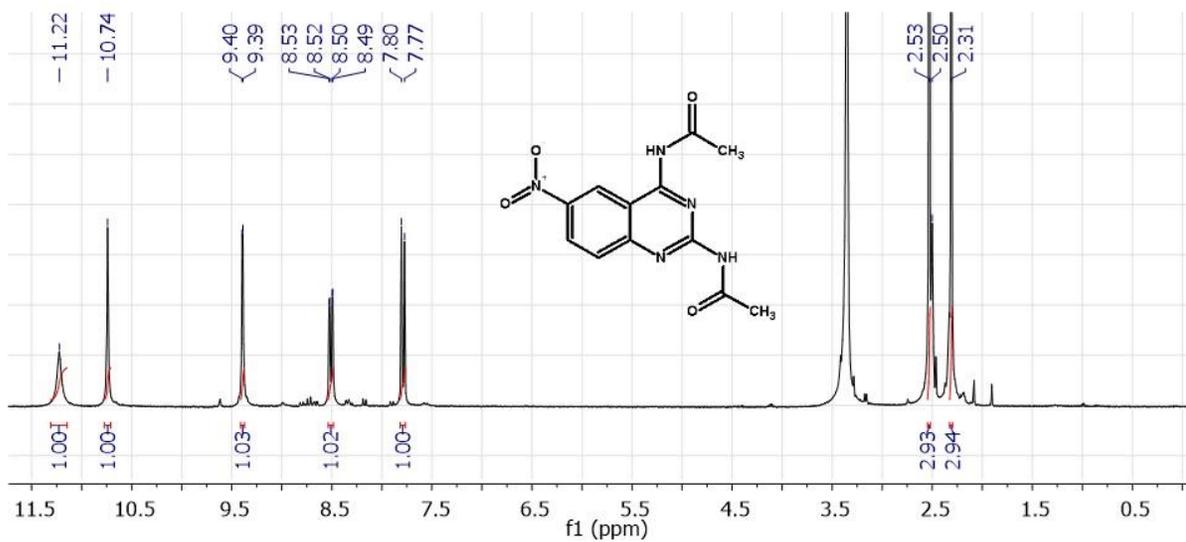


Fig. 73. Espectro de masas y de infrarrojo de la 2,4-diamino-6-nitroquinazolina.

a)



b)

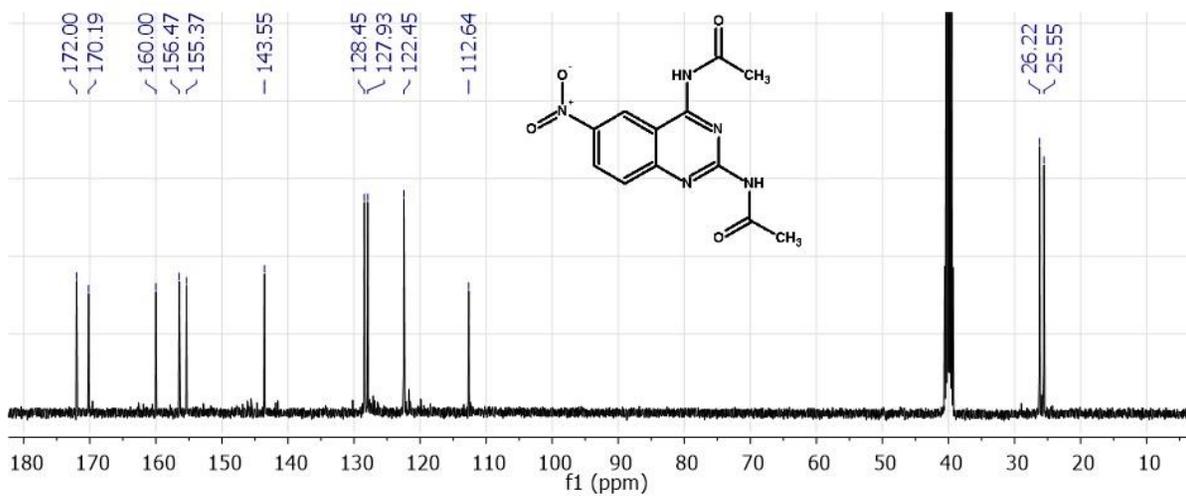


Fig. 74. Espectro de RMN de la 2,4-(diacetilamino)-6-nitroquinazolina, (Intermediario B), a) RMN-¹H b) RMN-¹³C.

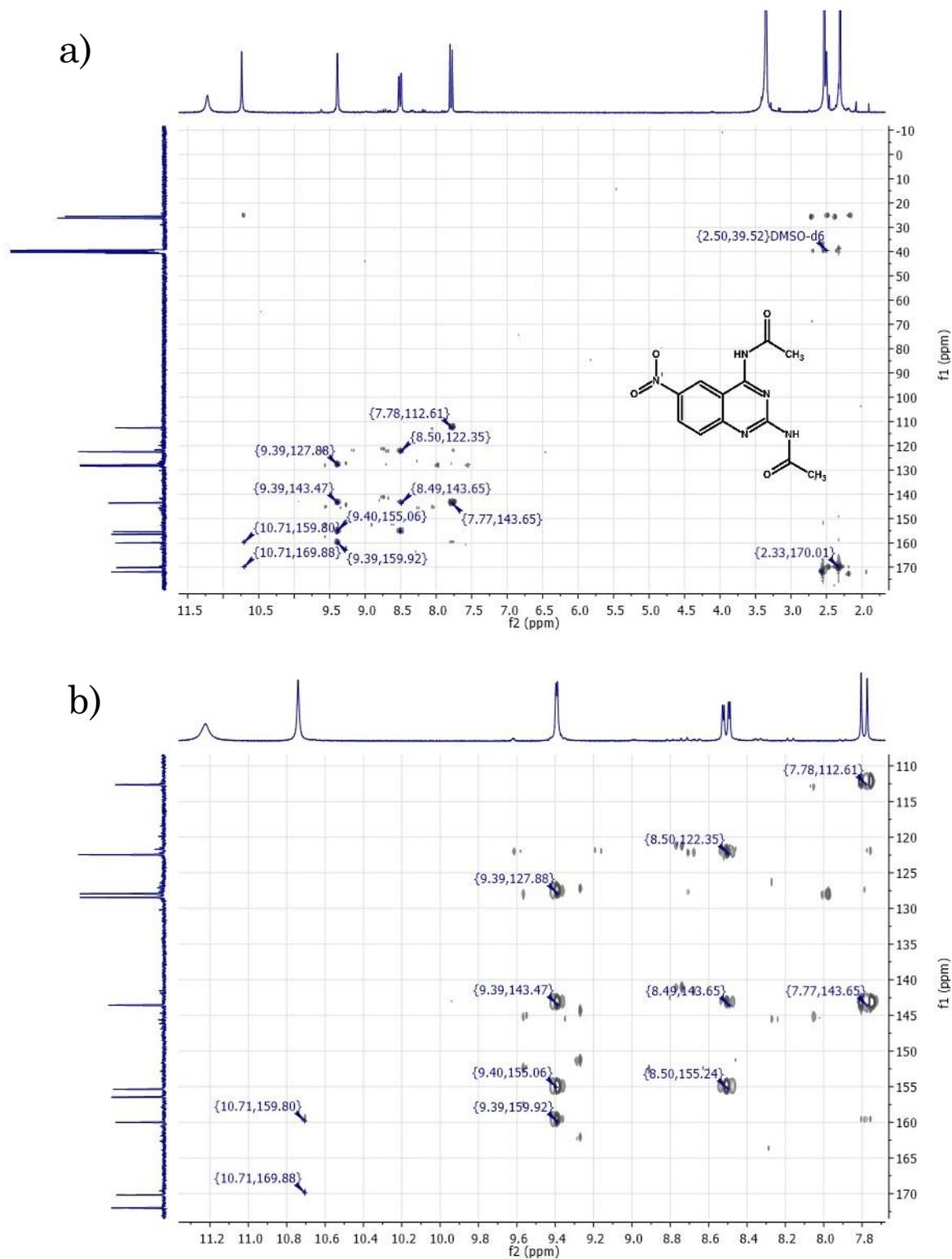


Fig. 75. Espectro HMBC de la 2,4-(diacetilamino)-6-nitroquinazolina, (Intermediario B), a) vista completa; b) región de interés.

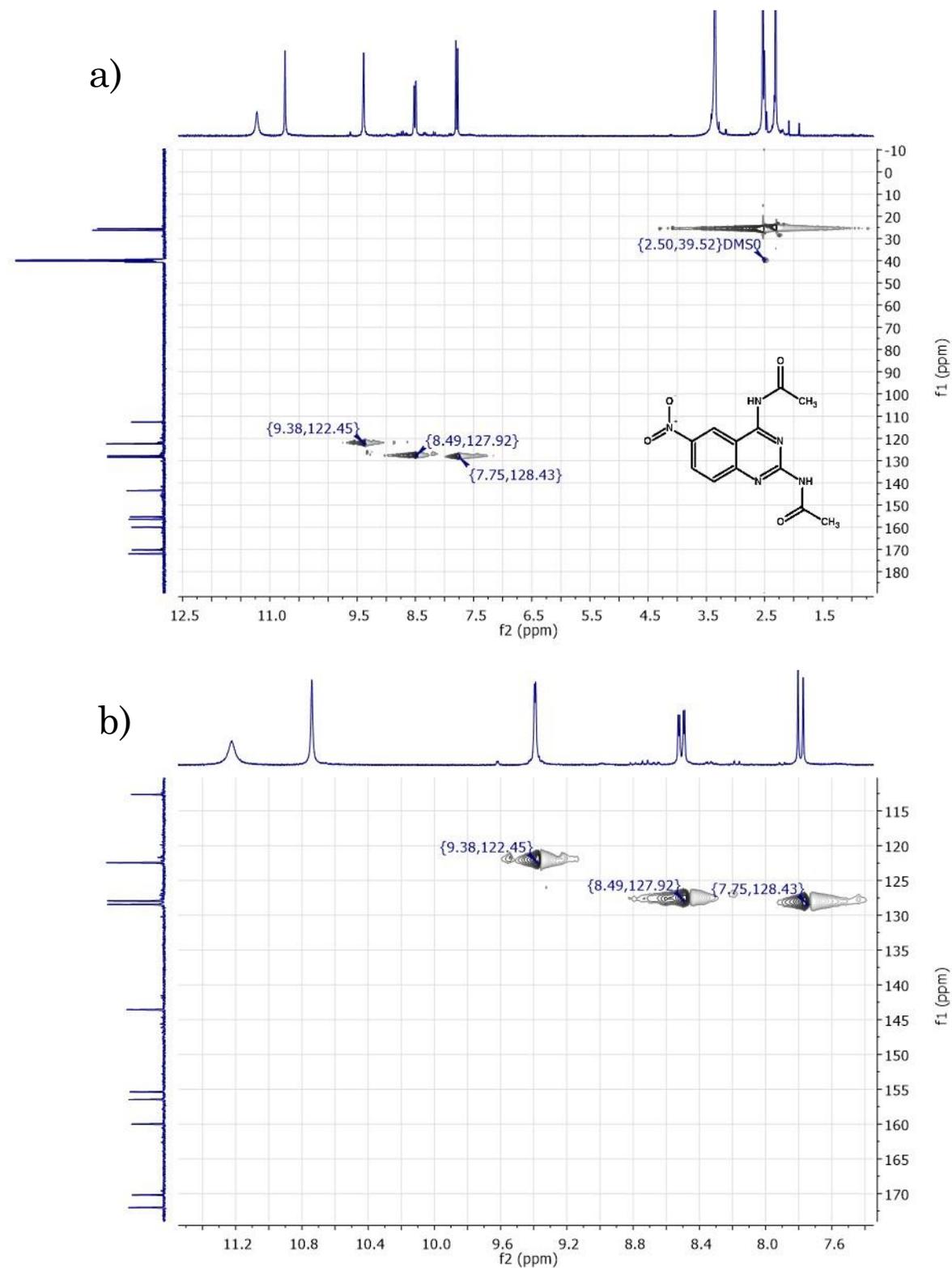


Fig. 76. Espectro HSQC de la 2,4-(diacetilamino)-6-nitroquinazolina (Intermediario B), a) vista completa; b) región de interés.

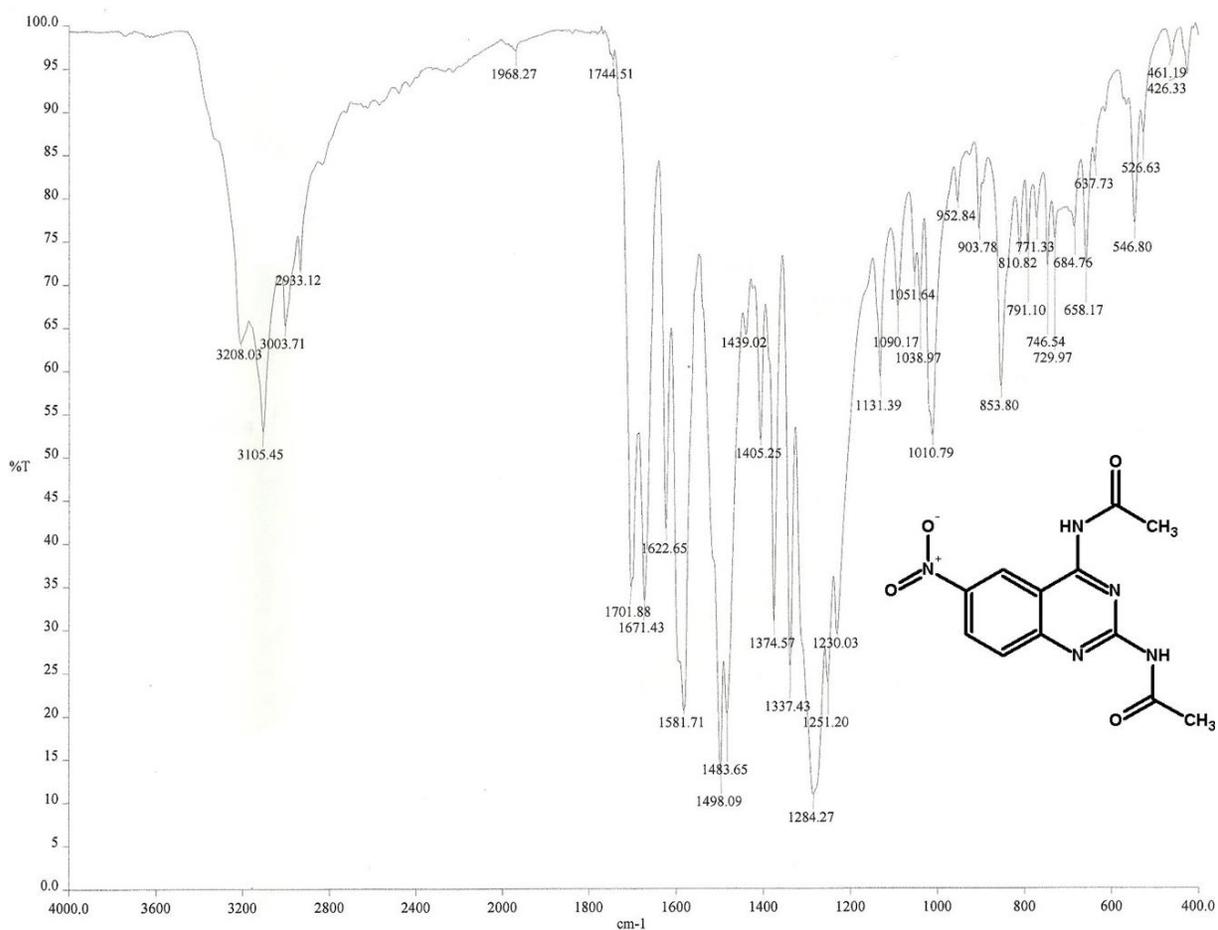
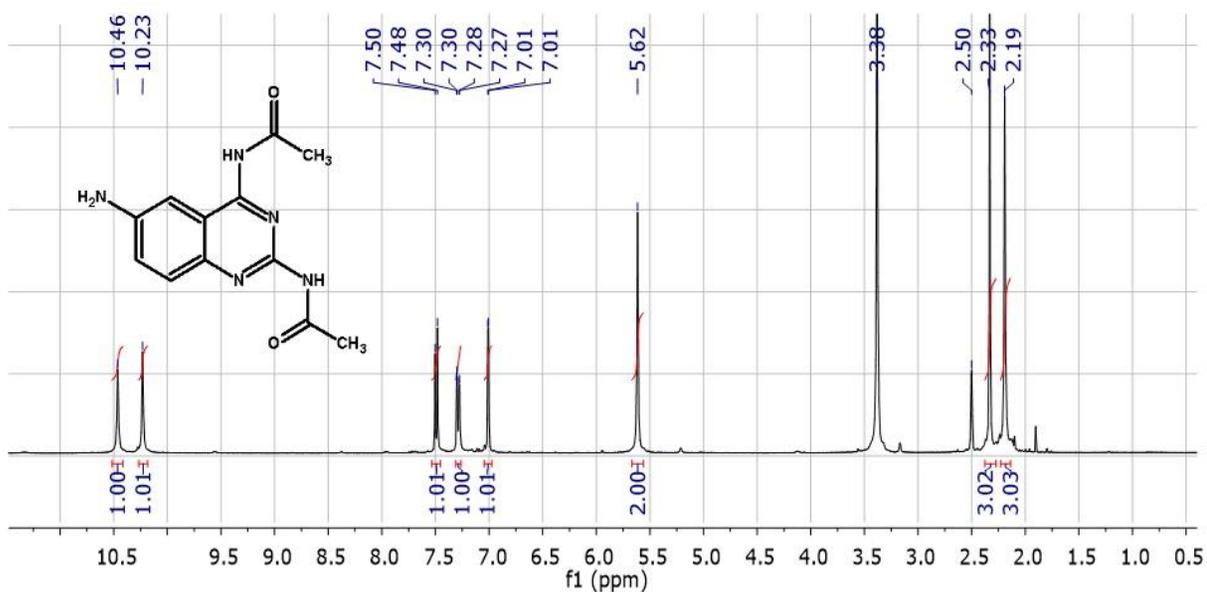


Fig. 77. Espectro de infrarrojo de la 2,4-(diacetilamino)-6-nitroquinazolina, (Intermediario B).

a)



b)

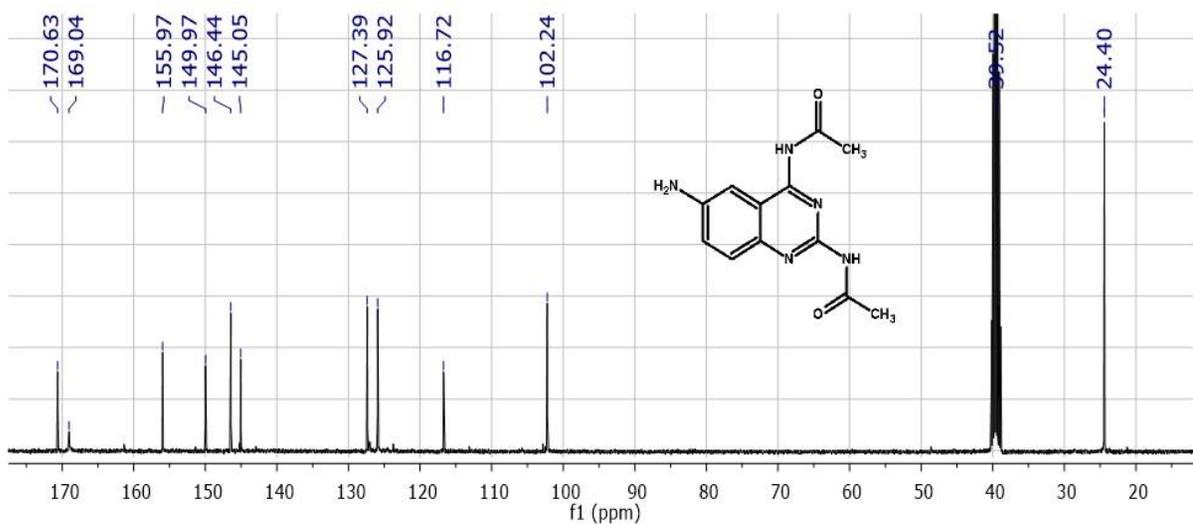


Fig. 78. Espectro de RMN de la 2,4-(diacetilamino)-6-aminoquinazolina, (Intermediario C), a) RMN-¹H, b) RMN-¹³C.

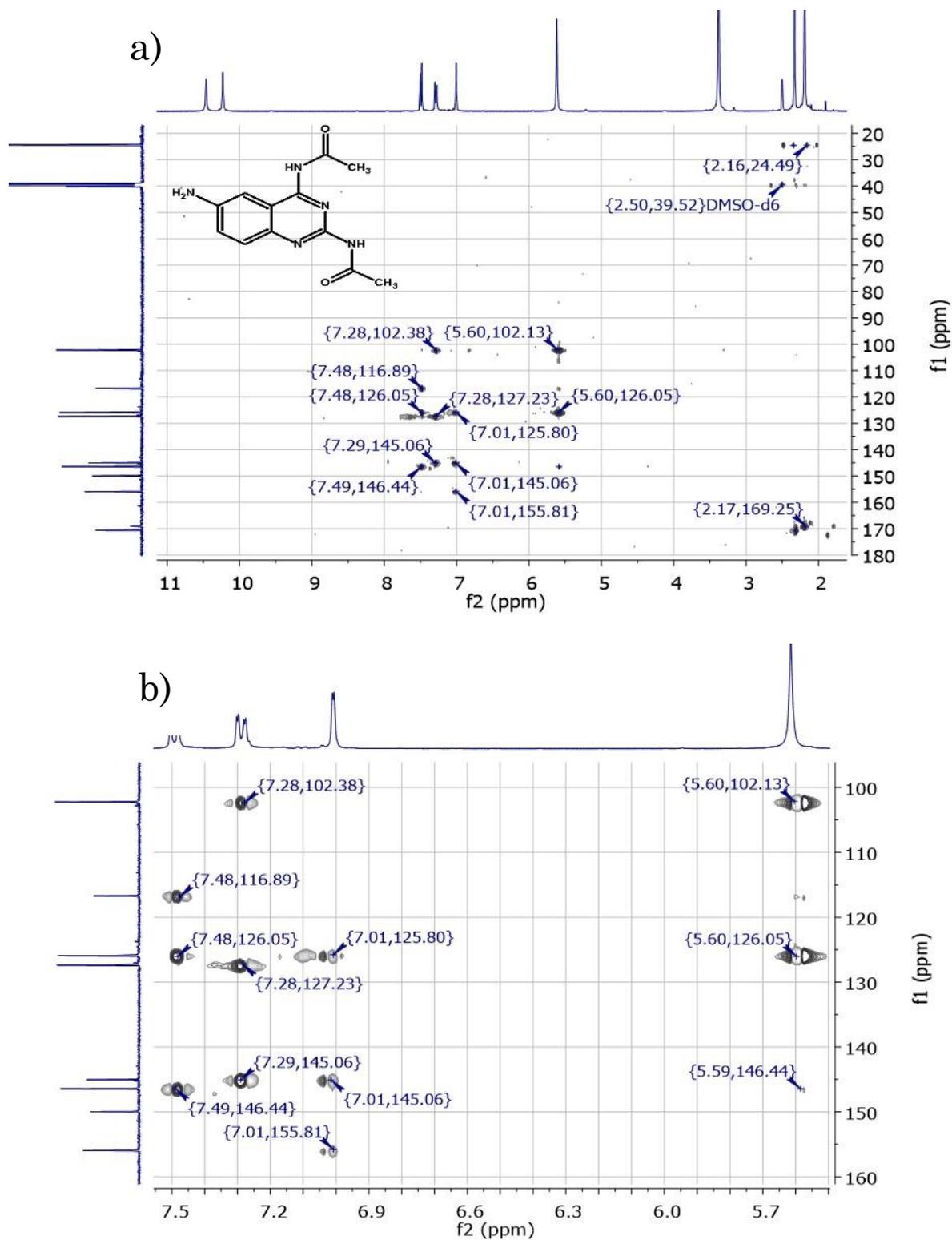


Fig. 79. Espectro HMBC de la 2,4-(diacetilamino)-6-aminoquinazolina, (Intermediario C), a) vista completa; b) región de interés.

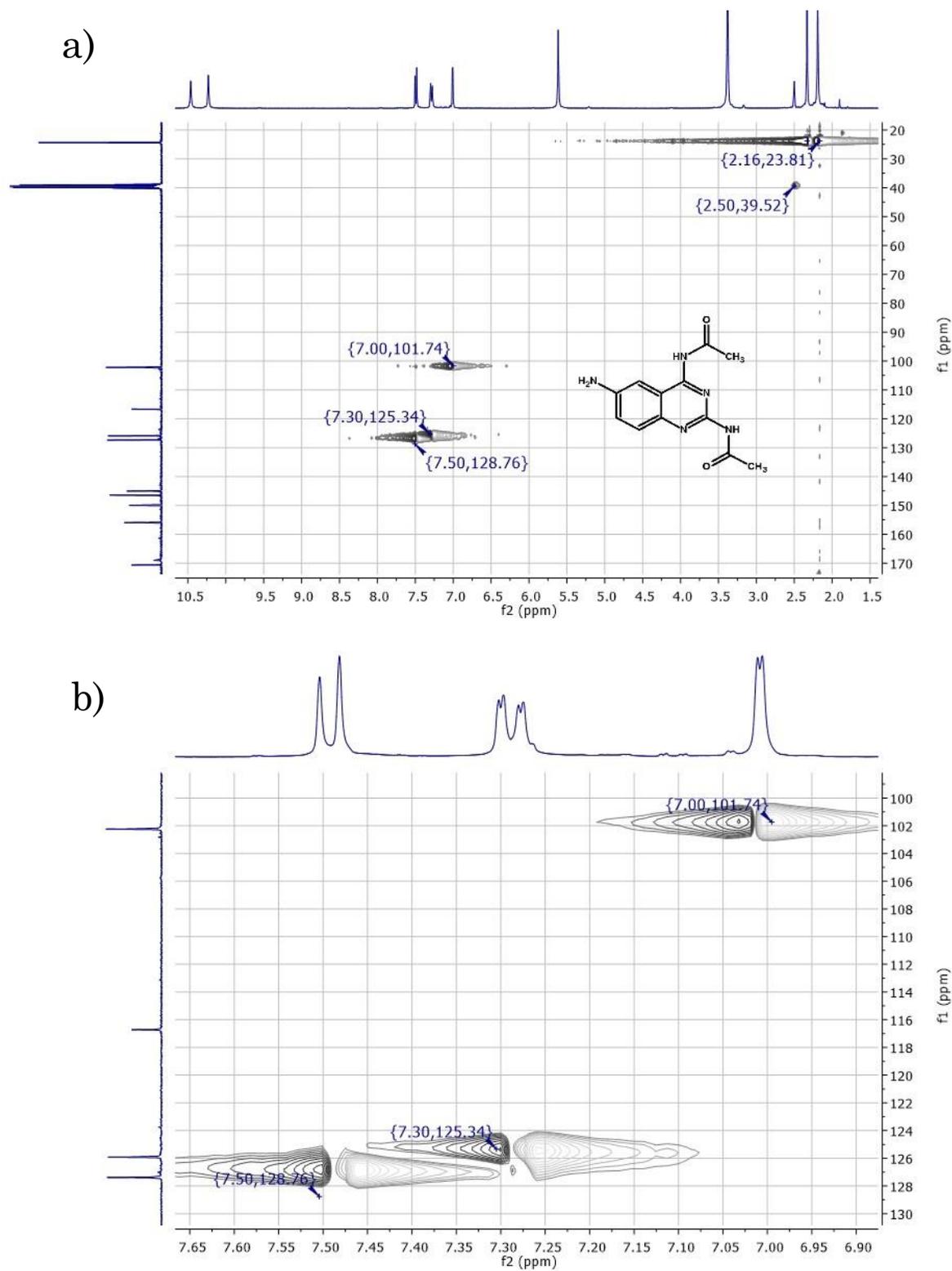


Fig. 80. Espectro HSQC de la 2,4-(diacetilamino)-6-aminoquinazolina, (Intermediario C), a) vista completa; b) región de interés.

OT9167_1 #1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 3.08E7
T: + c FAB Full ms [49.50-1000.50]

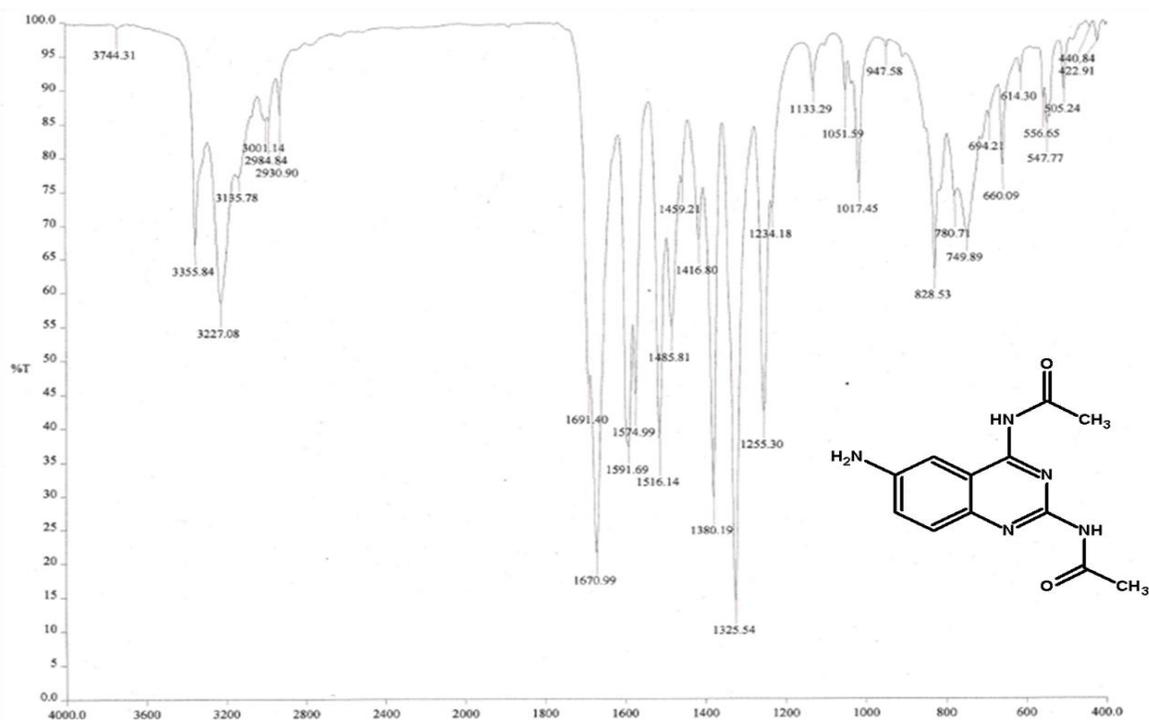
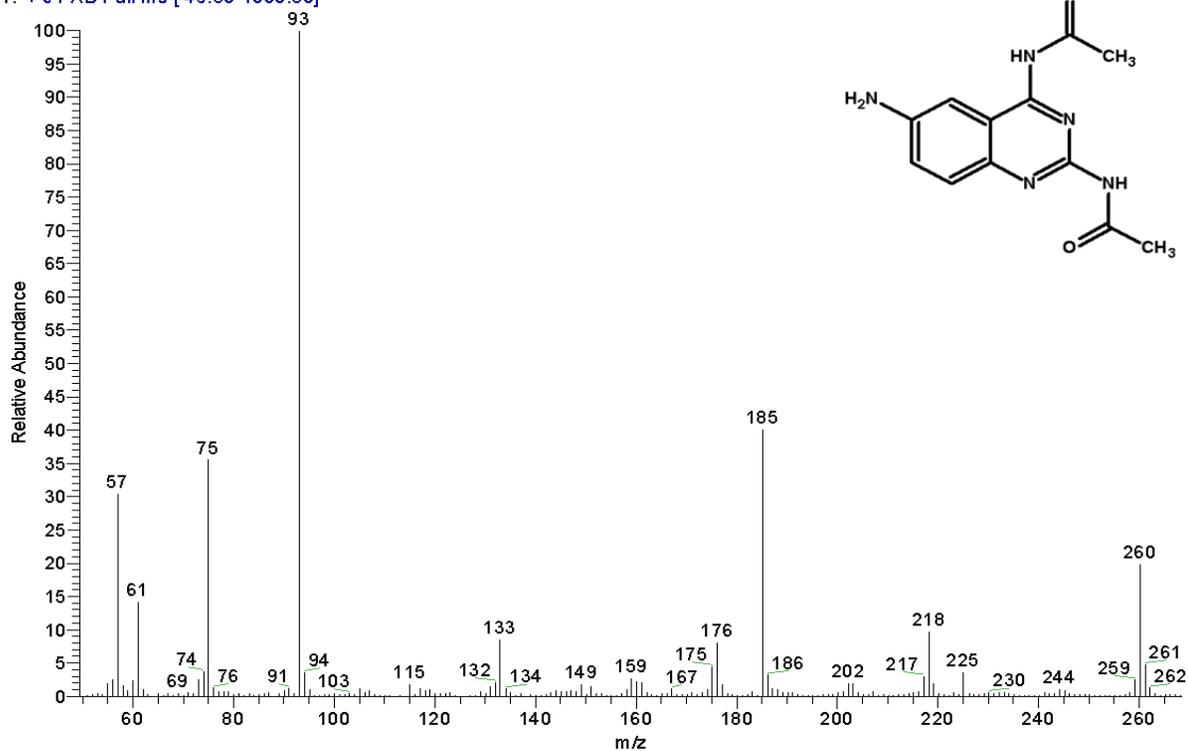
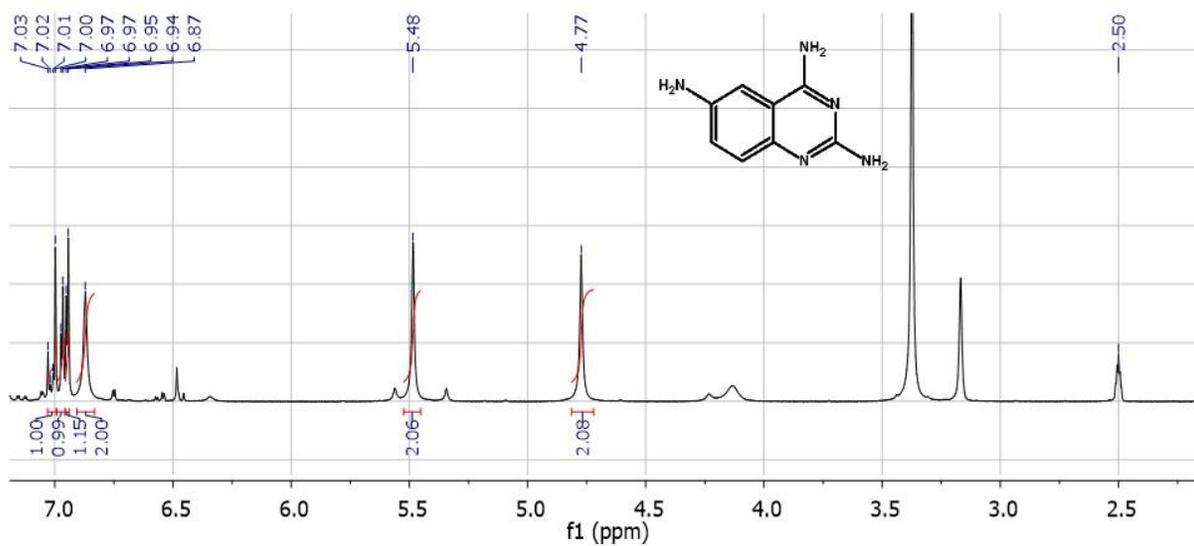


Fig. 81. Espectro de masas y de infrarrojo de la 2,4-(diacetilamino)-6-aminoquinazolina.

a)



b)

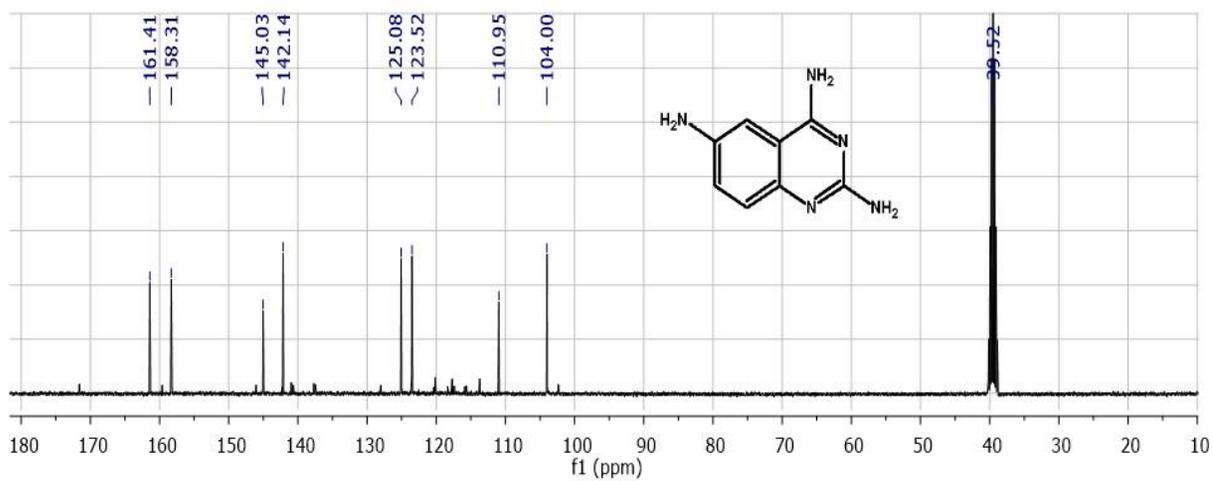


Fig. 82. Espectro de RMN de la 2,4,6-triaminoquinazolina, (Intermediario D), a) RMN-¹H, b) RMN-¹³C.

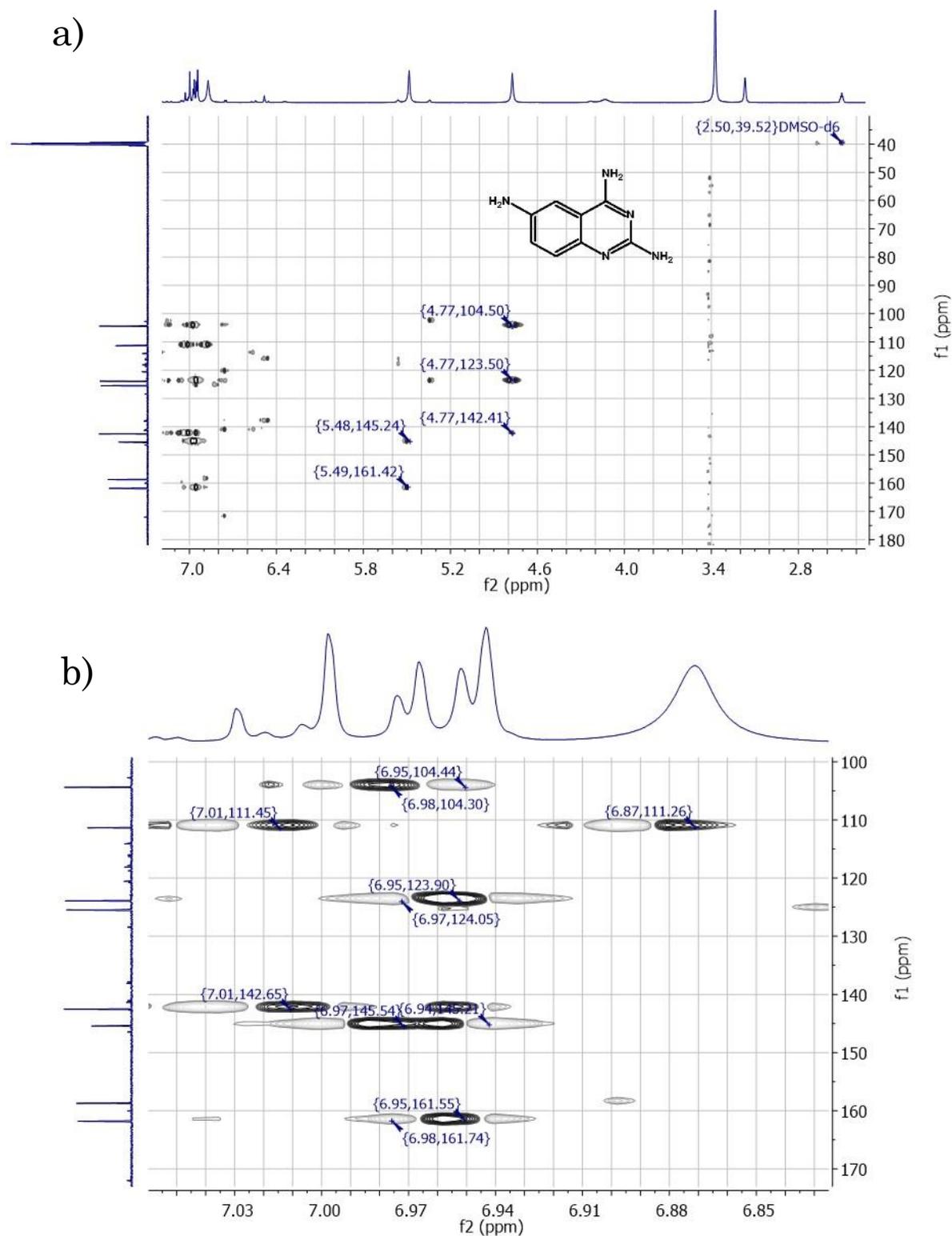


Fig. 83. Espectro HMBC de la 2,4,6-triaminoquinazolina, (Intermediario D), a) vista completa; b) región de interés.

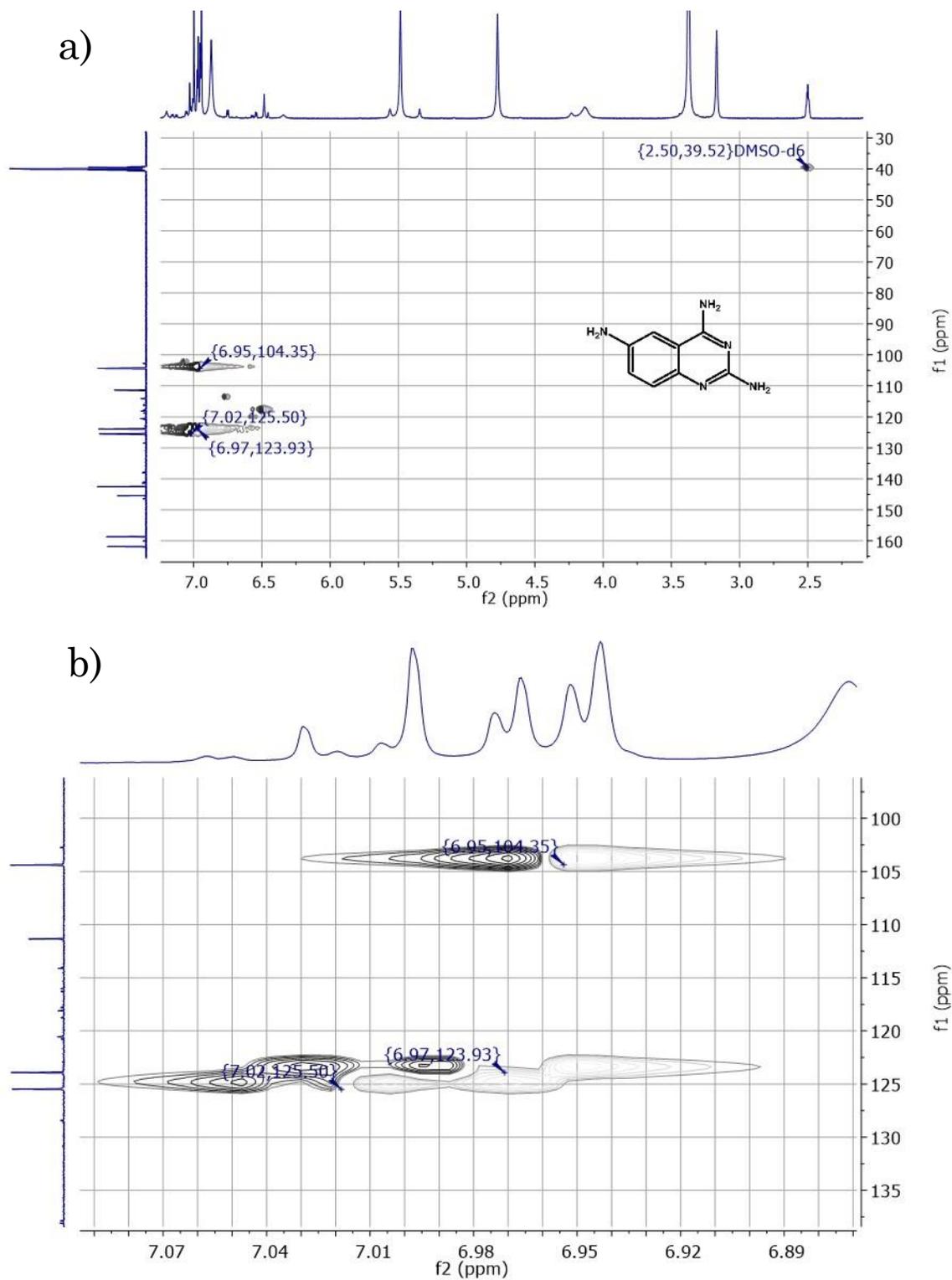


Fig. 84. Espectro HSQC de la 2,4,6-triaminoquinazolina, (Intermediario **D**), a) vista completa; b) región de interés.

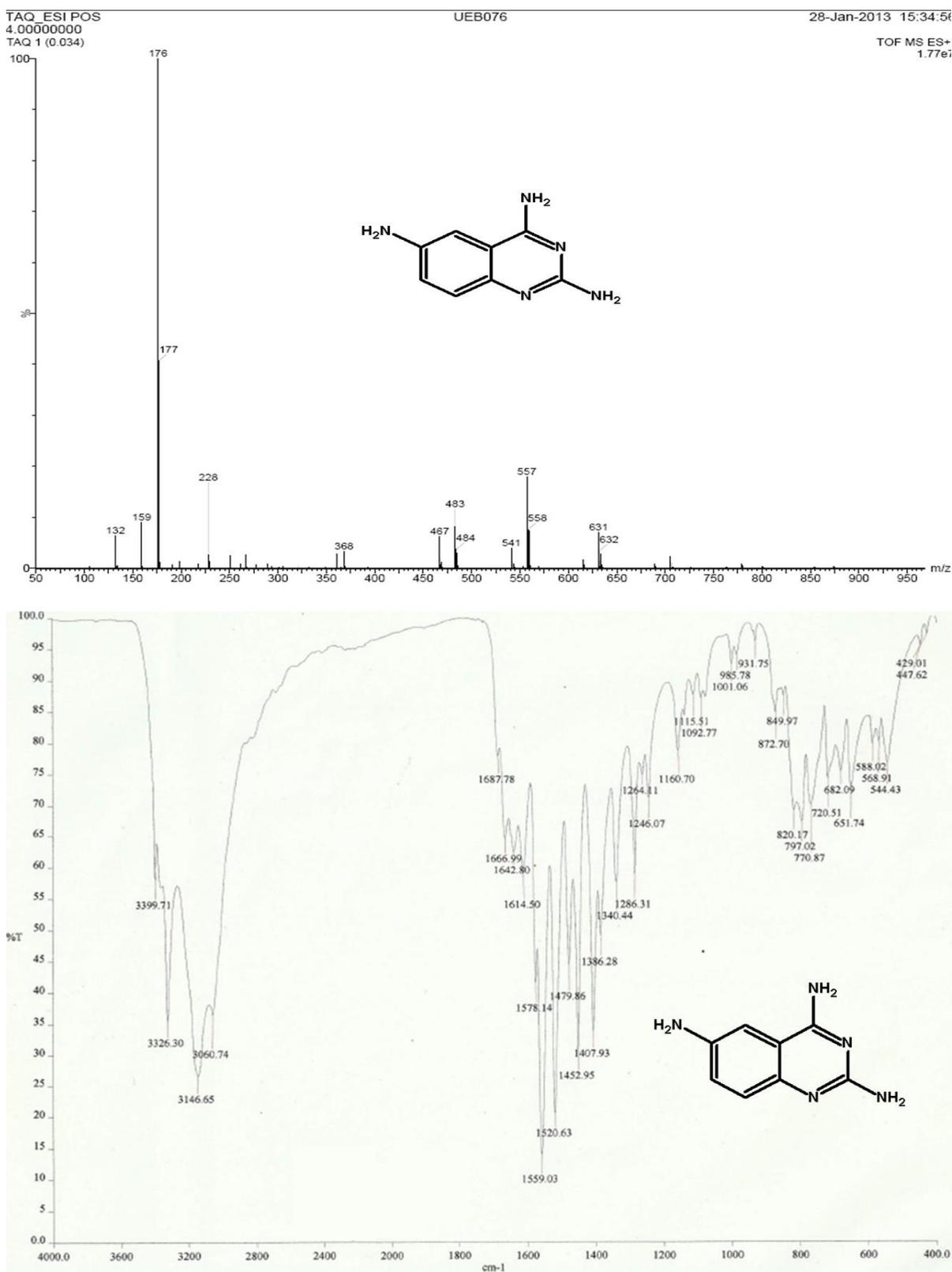
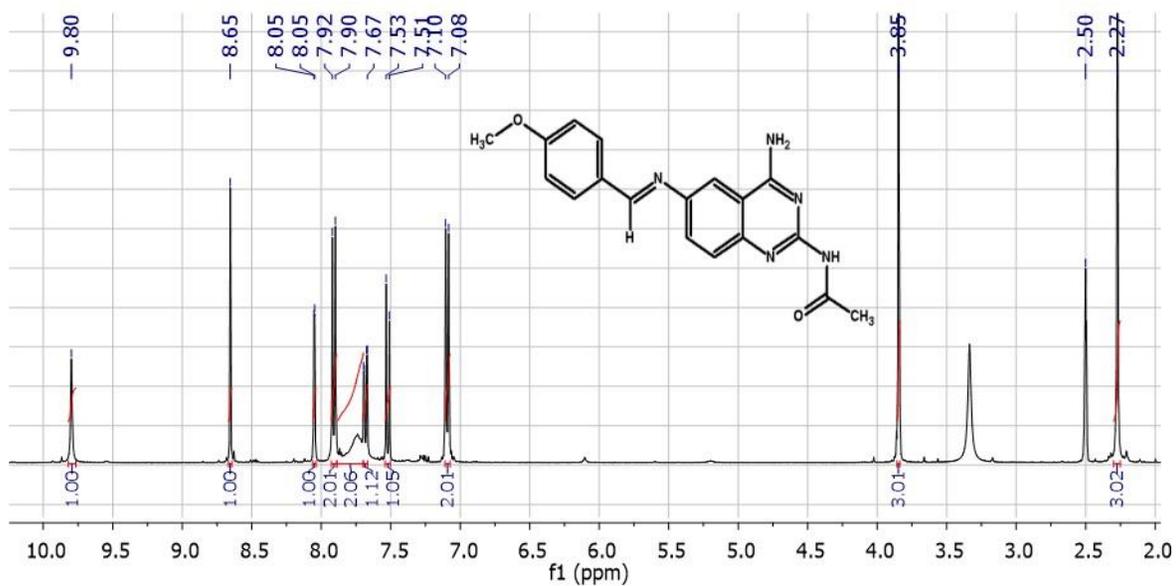


Fig. 85. Espectro de masas y de infrarrojo de la 2,4,6-triaminoquinazolina.

a)



b)

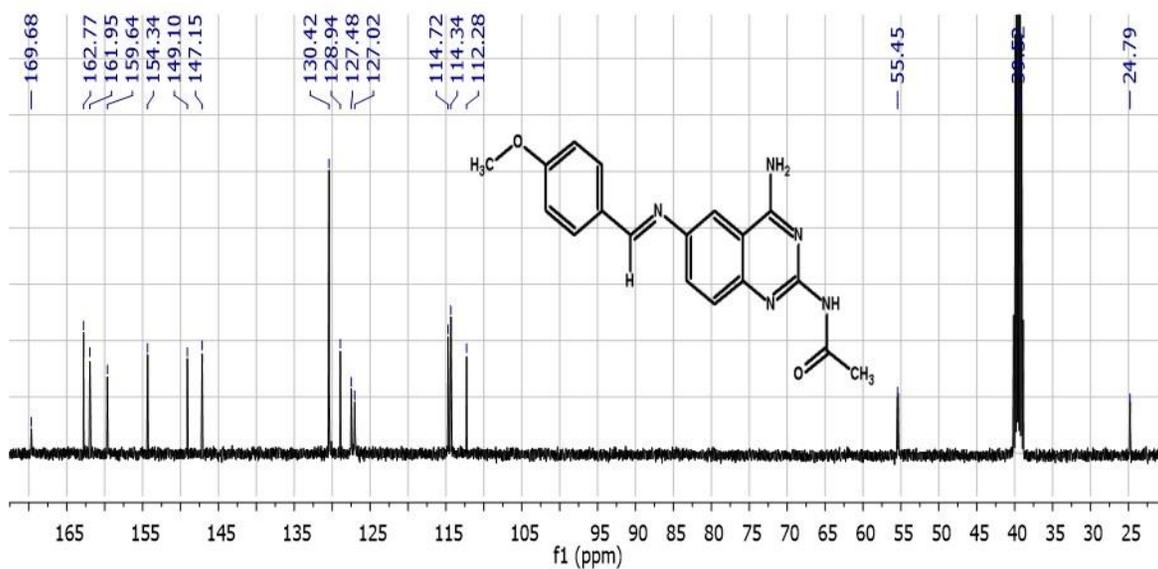


Fig. 86. Espectro de RMN de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 1), a) RMN-¹H, b) RMN-¹³C.

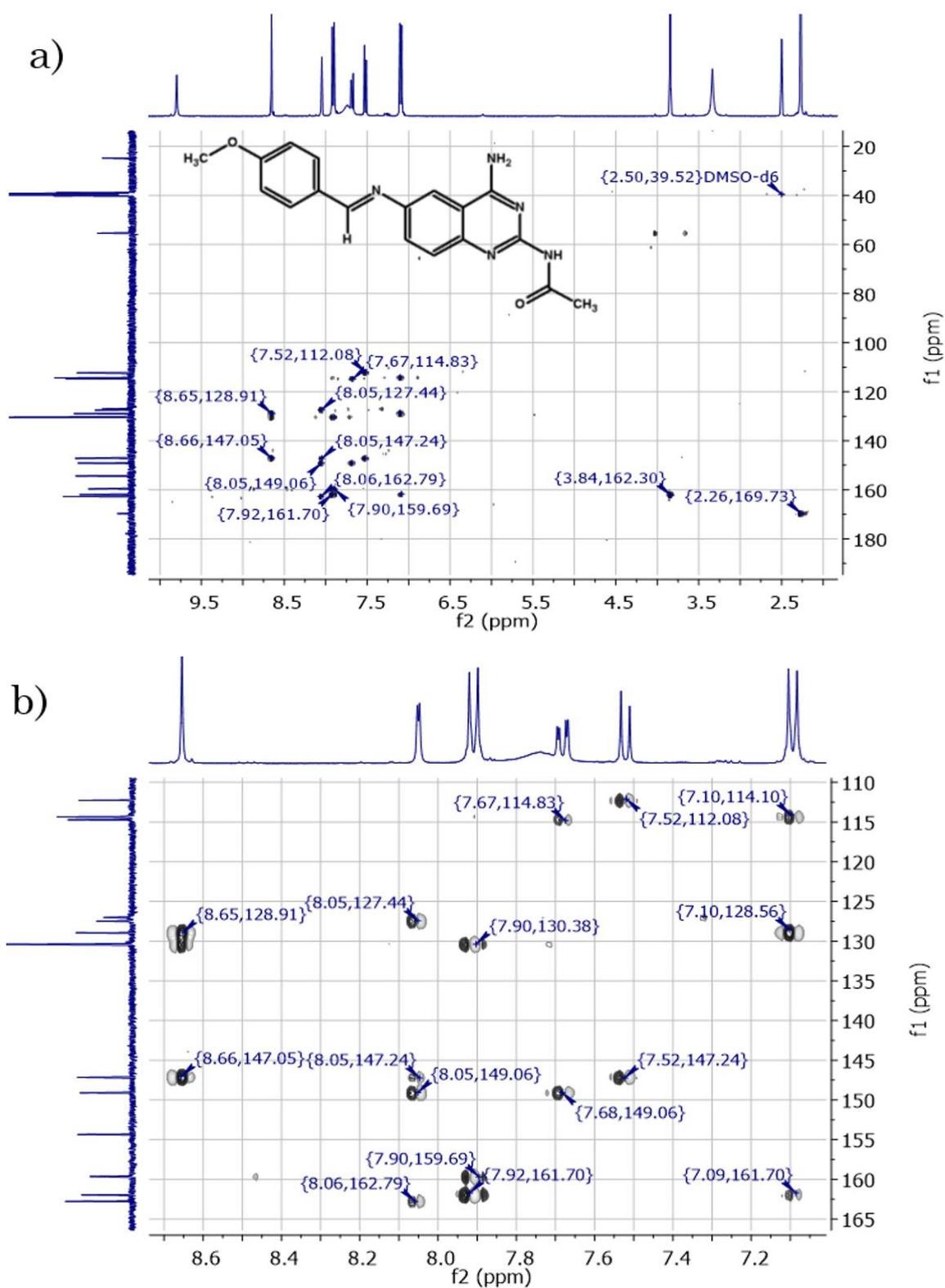


Fig. 87. Espectro HMBC de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 1), a) vista completa; b) región de interés.

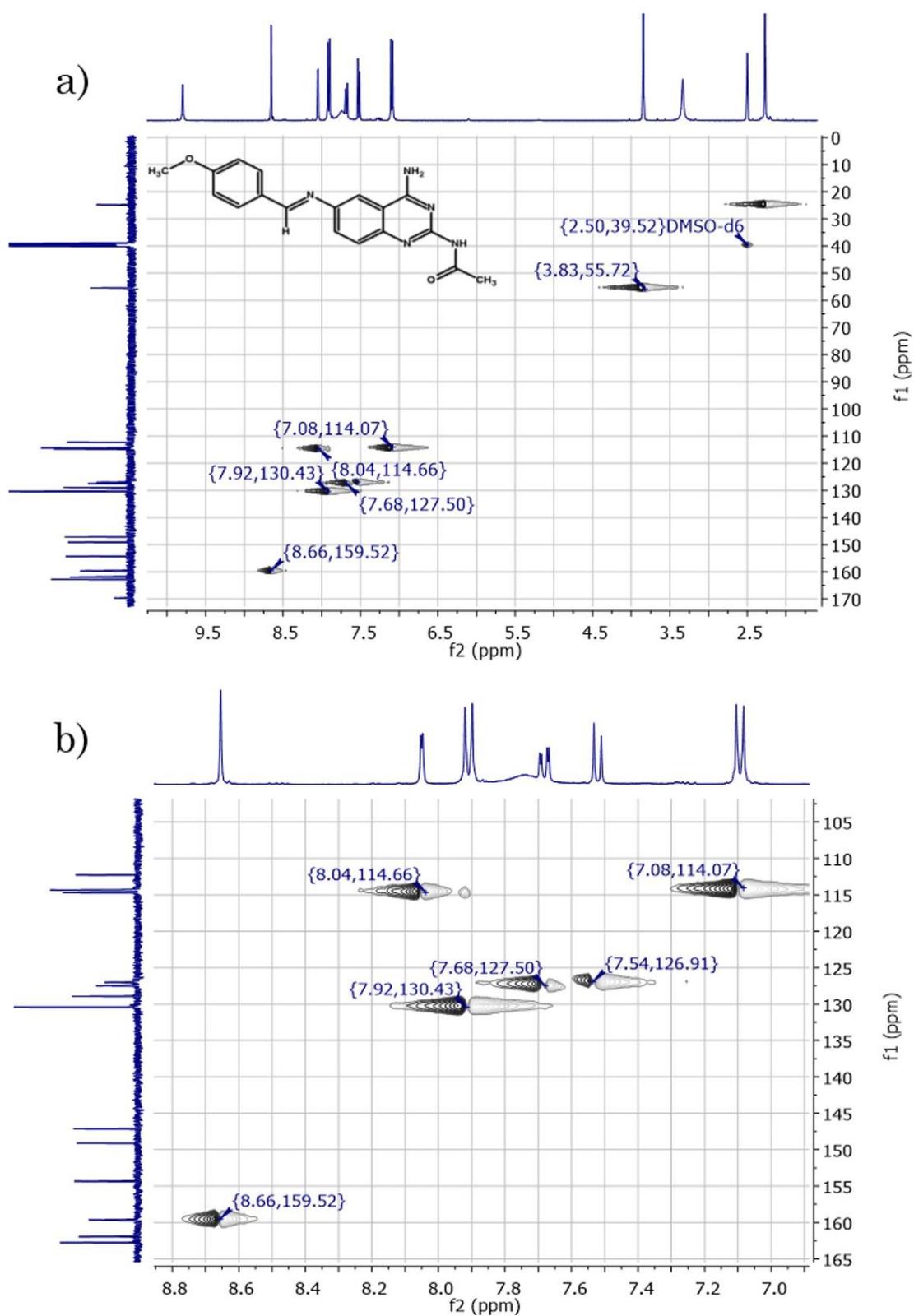


Fig. 88. Espectro HSQC de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 1), a) vista completa; b) región de interés.

DT9168_1 #1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 1.07E7
+ c FAB Full ms [49.50-1000.50]

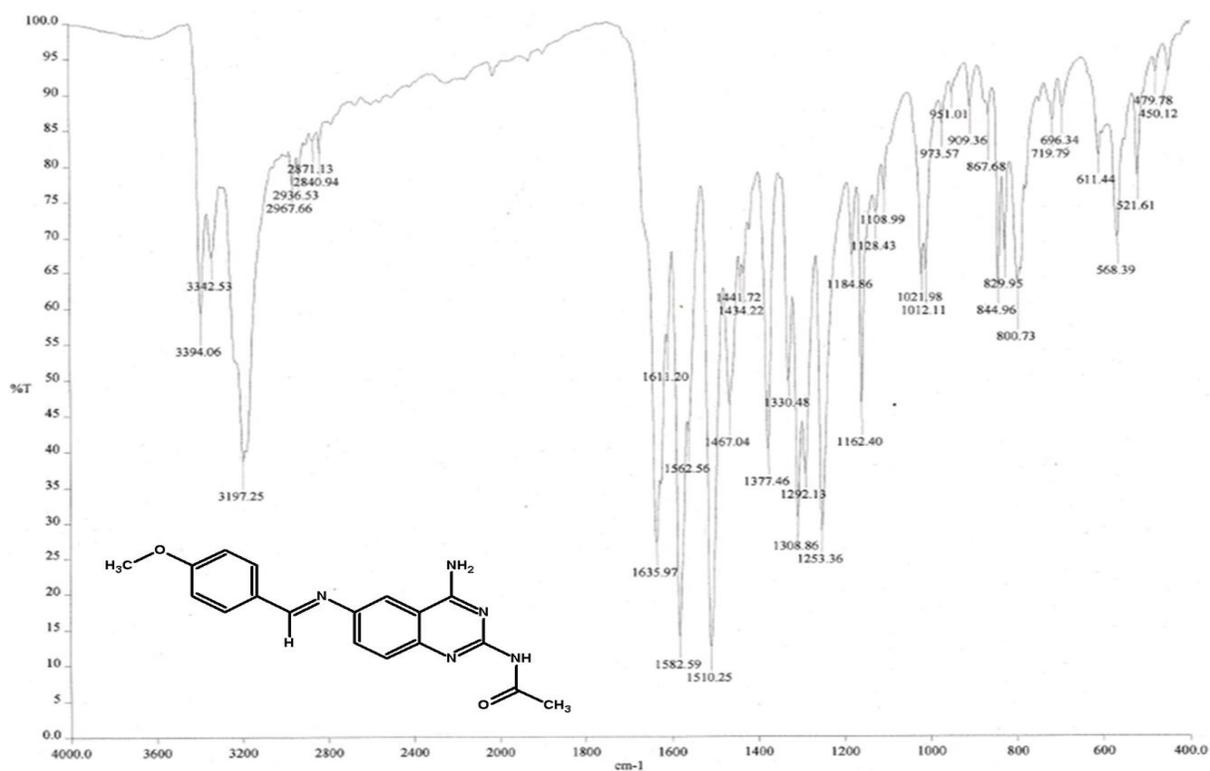
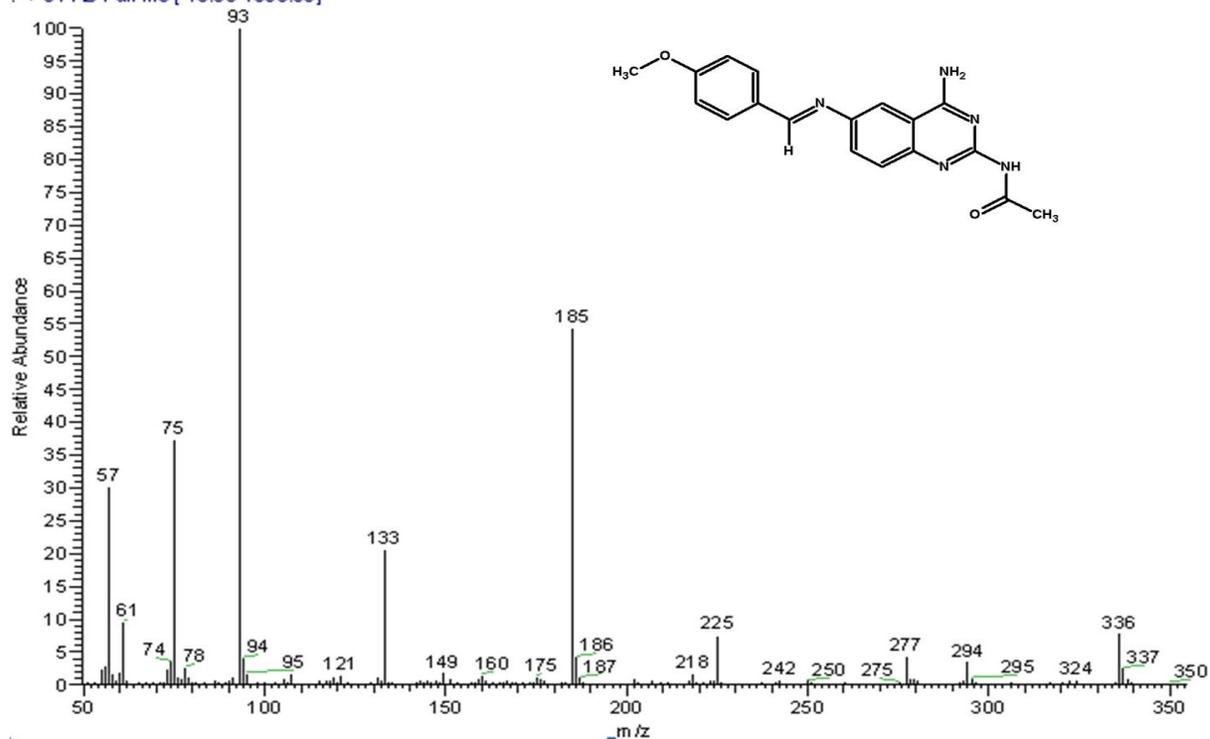
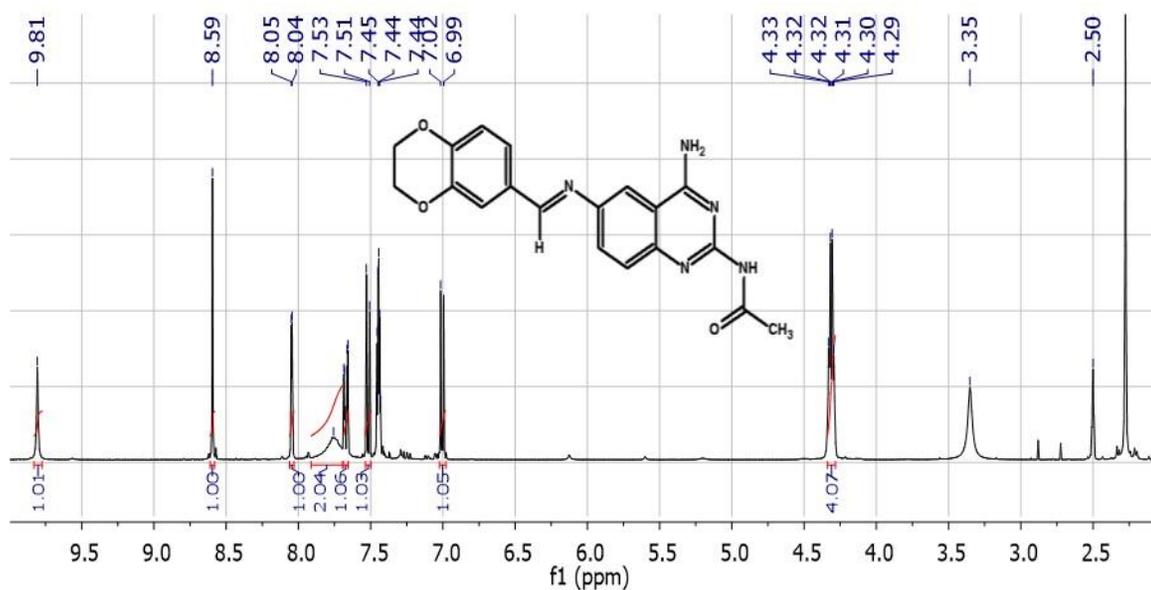


Fig. 89. Espectro de masas y de infrarrojo de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina.

a)



b)

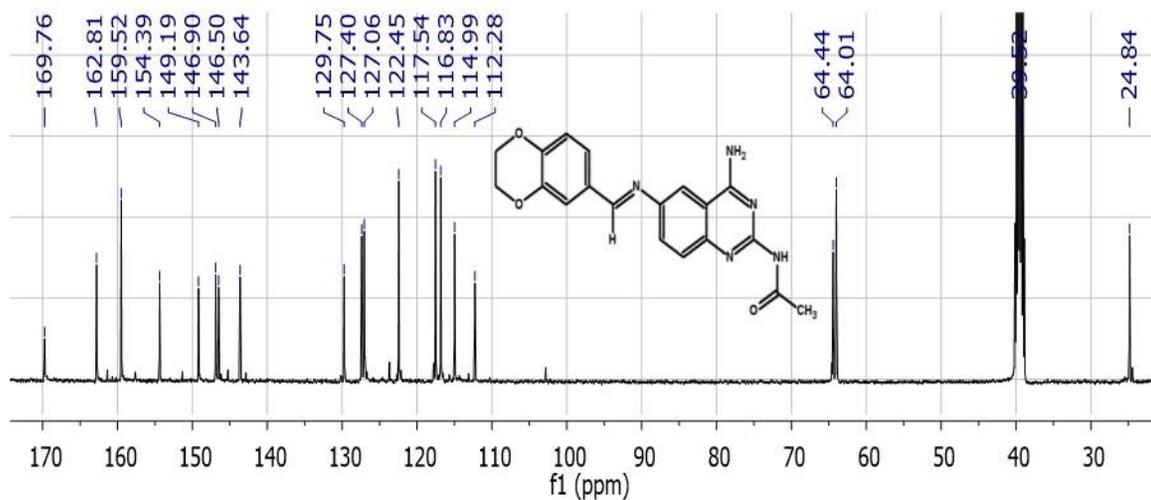


Fig. 90. Espectro de RMN de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilideno)amino]quinazolina, (Compuesto **2**), a) RMN-¹H, b) RMN-¹³C.

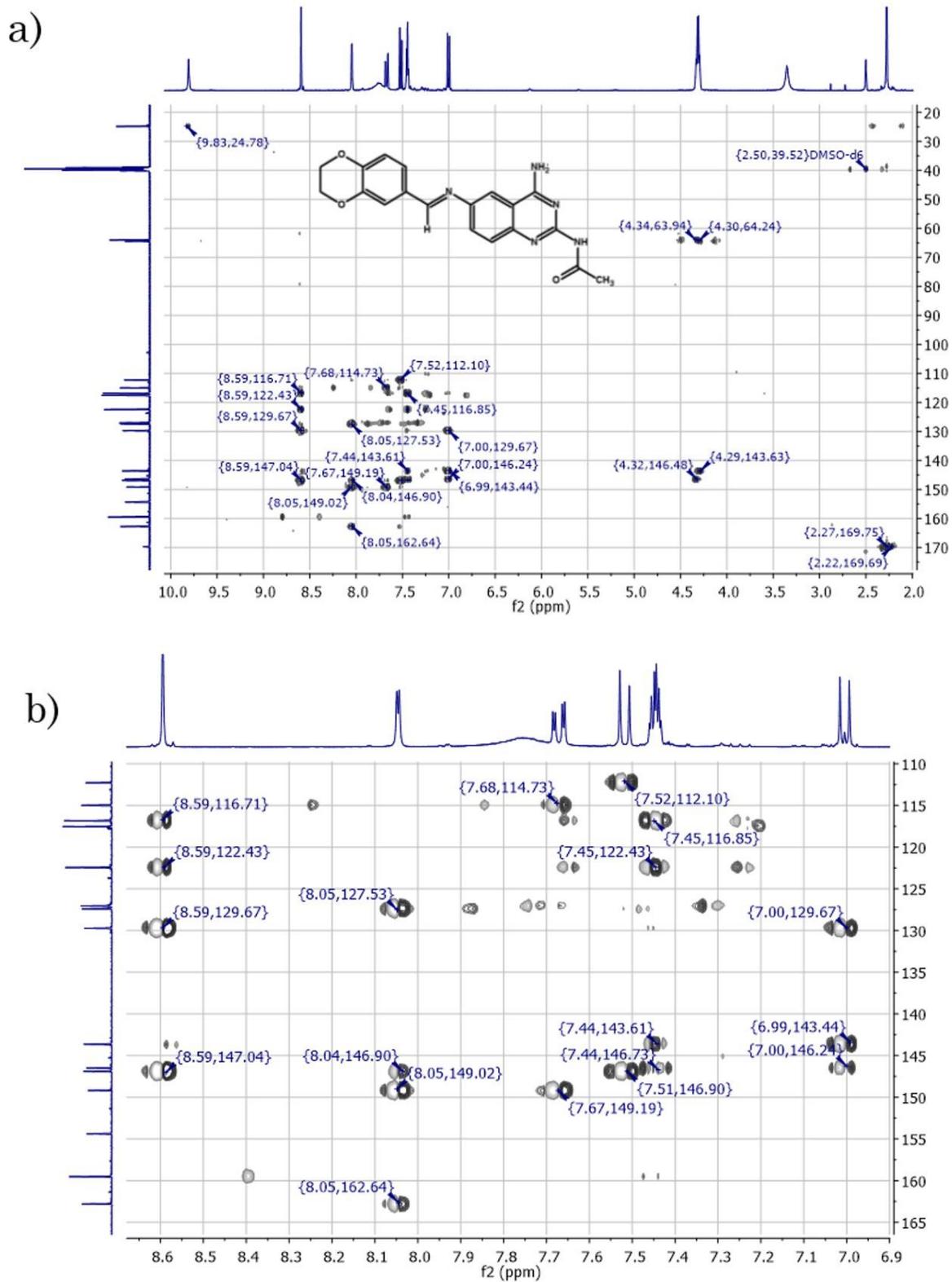


Fig. 91. Espectro HMBC de 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilideno)amino]quinazolina, (Compuesto **2**), a) vista completa; b) región de interés.

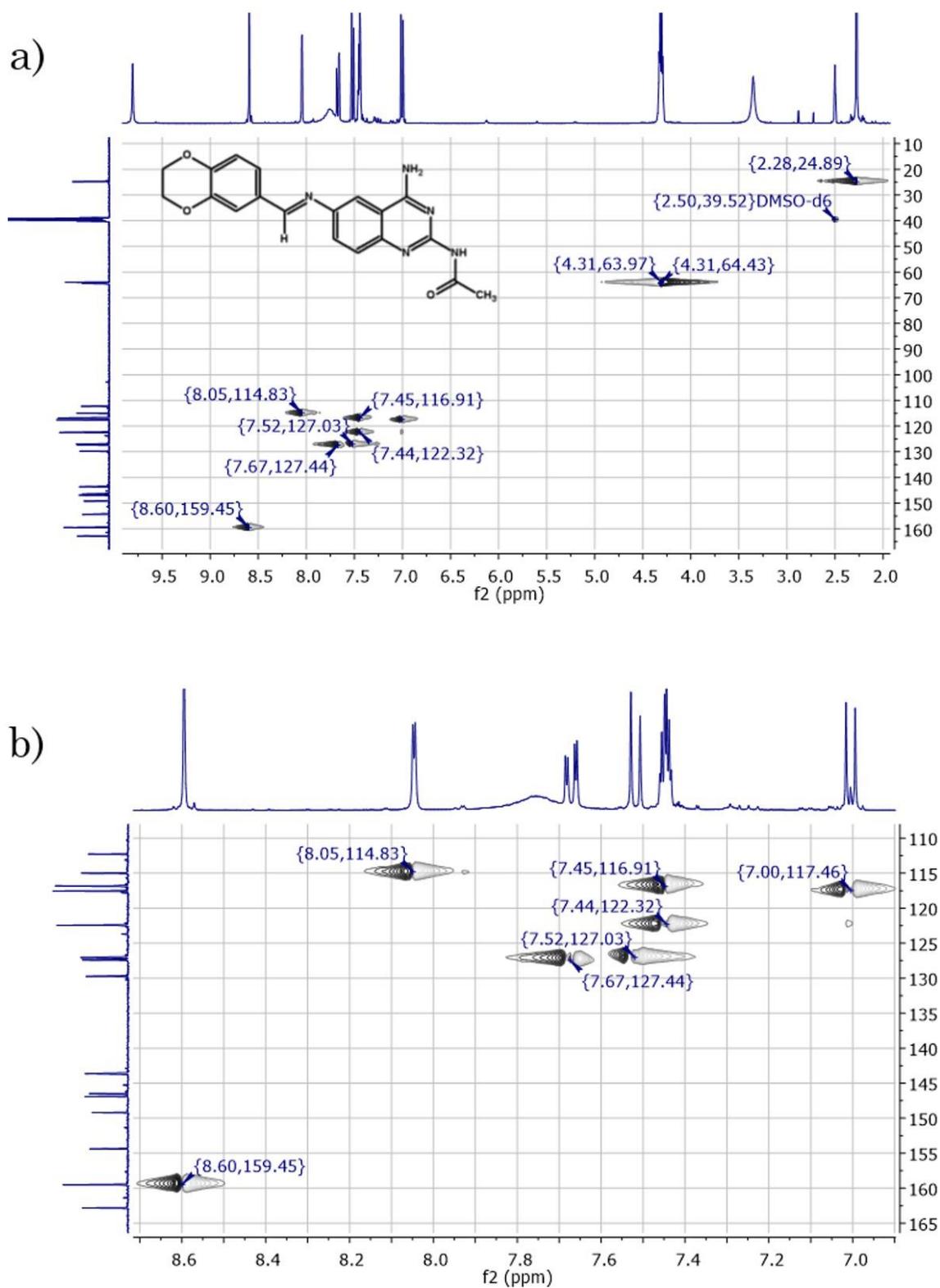


Fig. 92. Espectro HSQC de 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilideno)amino]quinazolina, (Compuesto **2**), a) vista completa; b) región de interés.

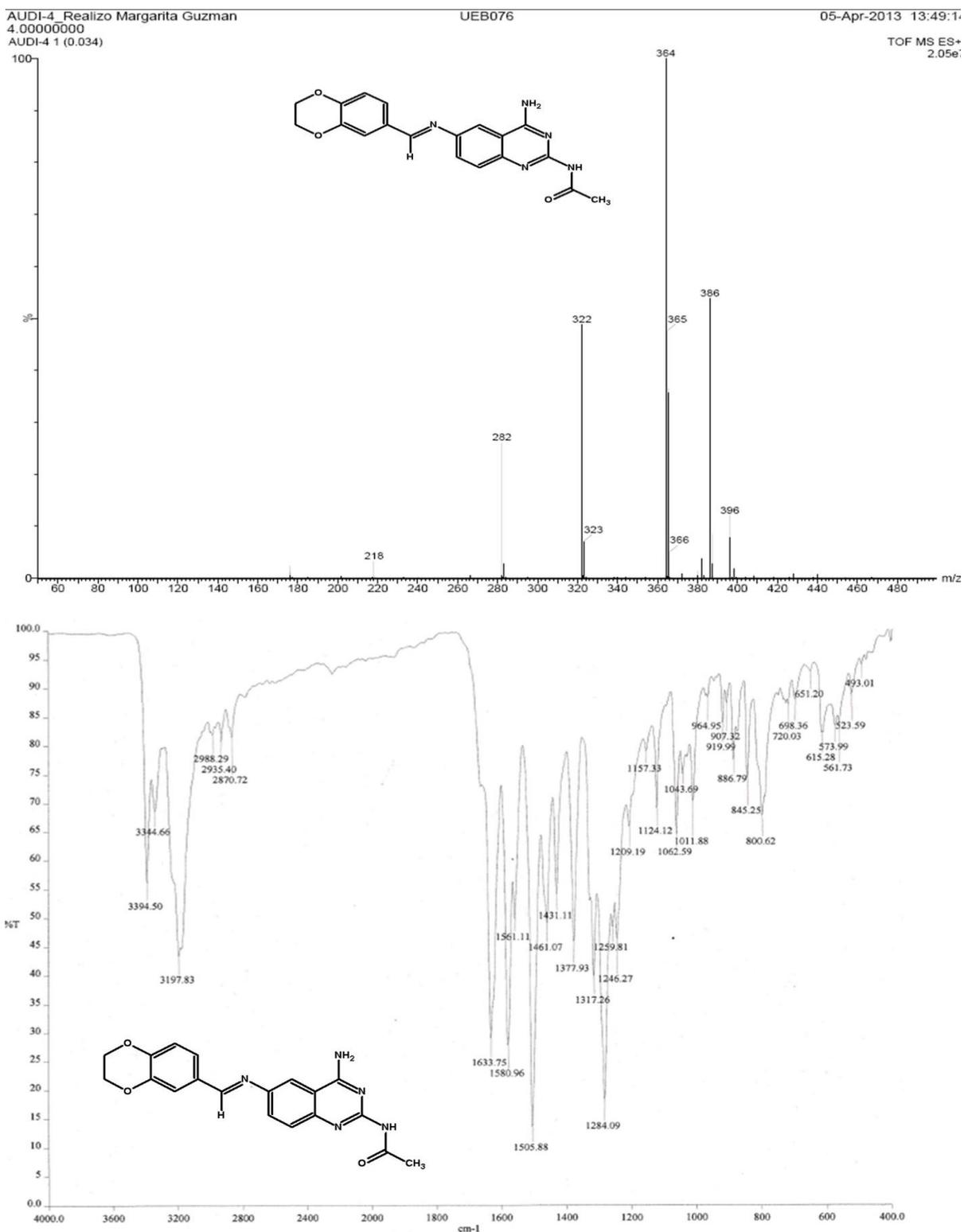


Fig. 93. Espectro de masas y de infrarrojo de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilideno)amino]quinazolina.

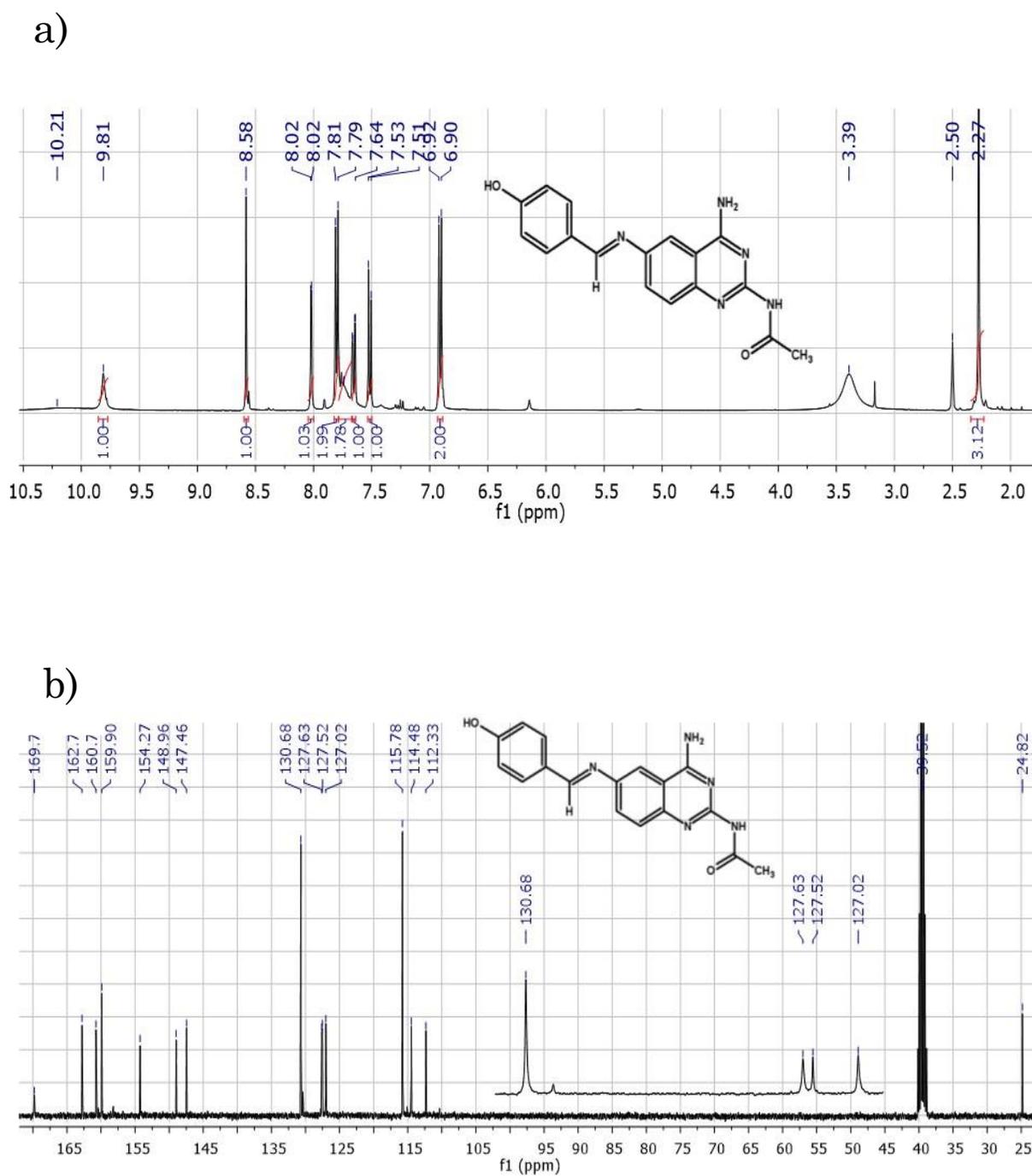


Fig. 94. Espectro de RMN de la la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-(4-hidroxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto **3**), a) RMN-¹H, b) RMN-¹³C.

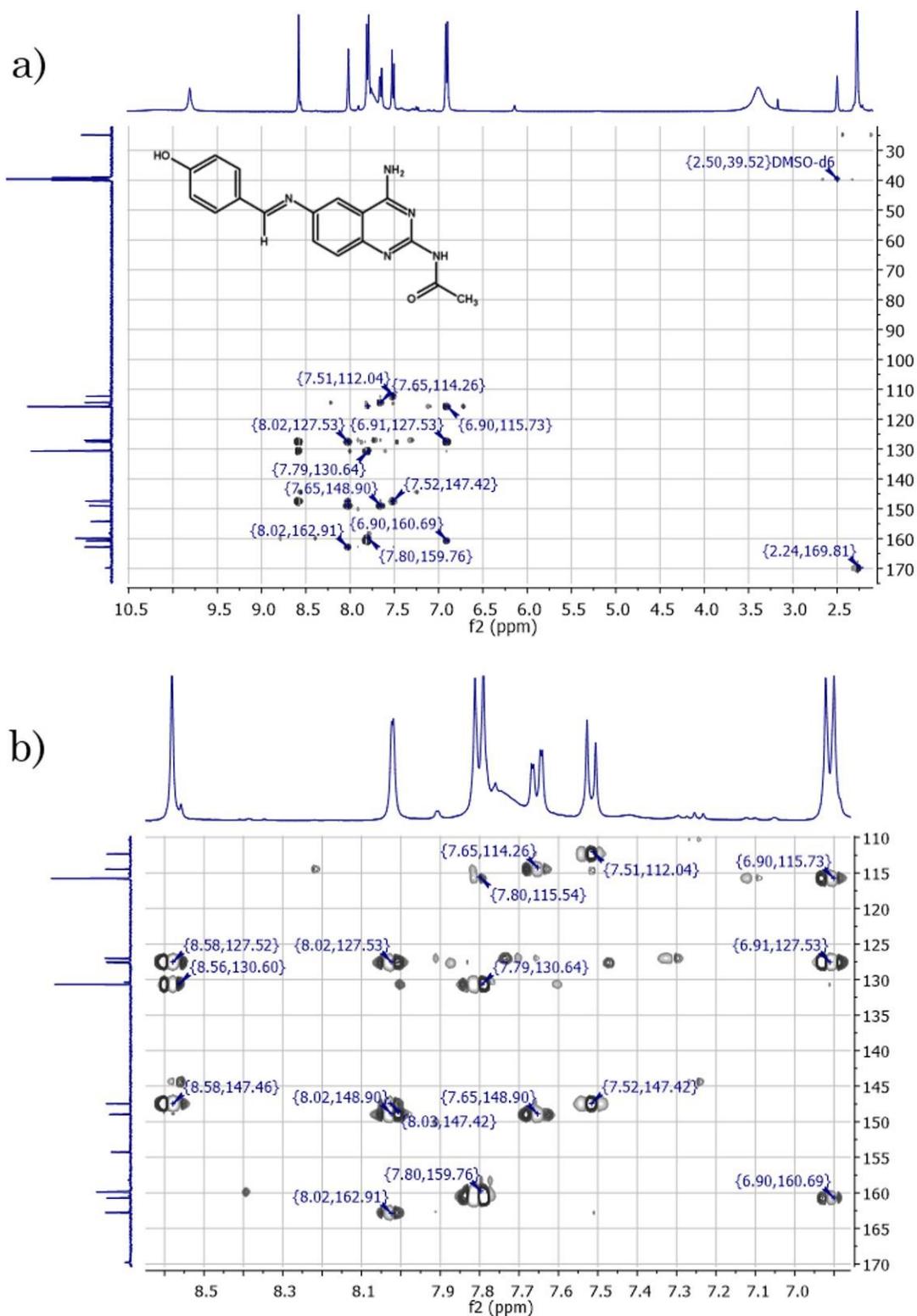


Fig. 95. Espectro HMBC de 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-(4-hidroxibencilideno)amino]quinazolina , (Compuesto 3), a) vista completa; b) región de interés.

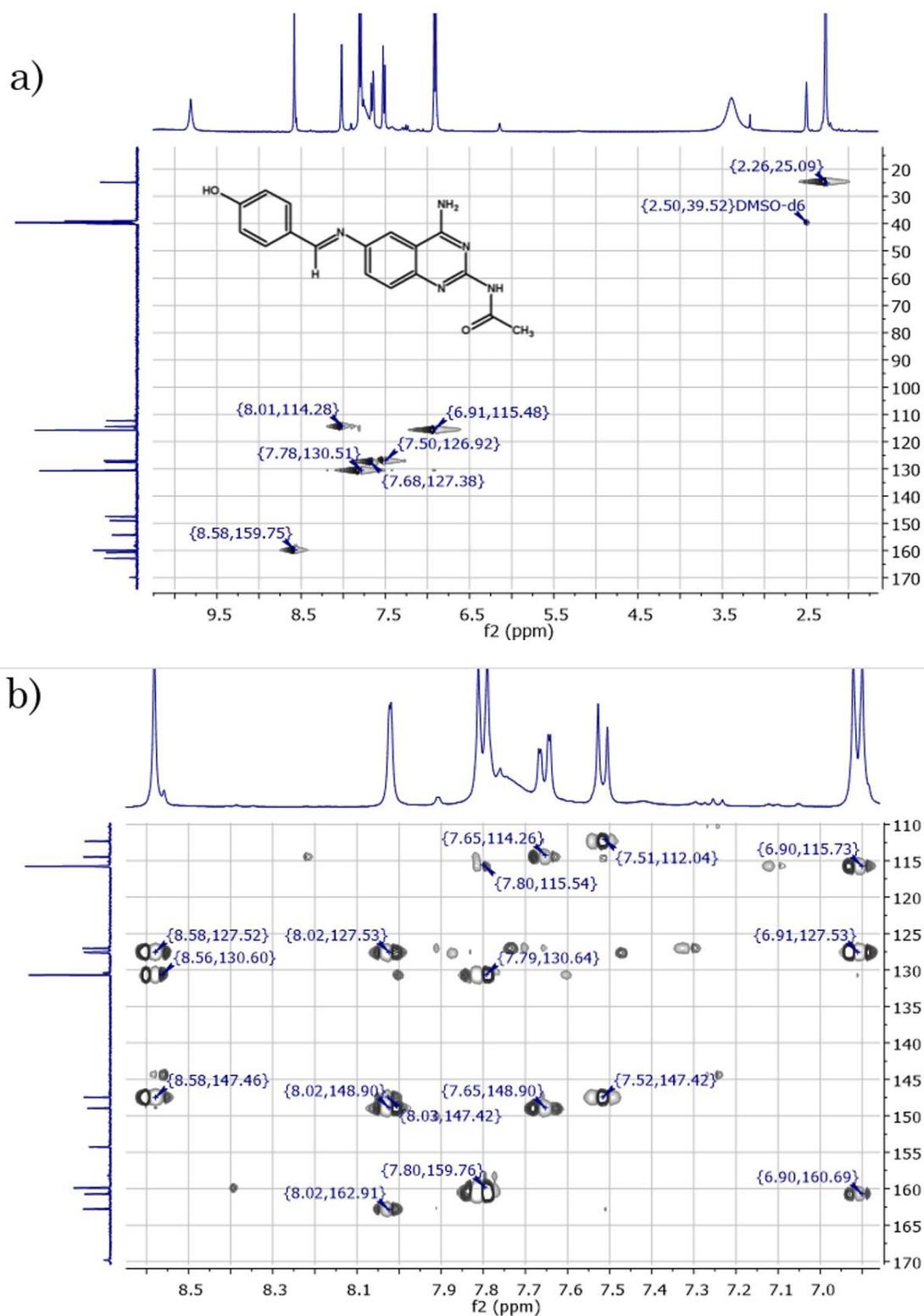


Fig. 96. Espectro HSQC de 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-(4-hidroxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 3), a) vista completa; b) región de interés.

D:\Xcalibur\data\USA\FAB\OT9164_1
GLICEROL, REALIZO MARGARITA GUZMAN
OT9164_1 #1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 7.67E6
T: + c FAB Full ms [49.50-1000.50]

3/7/2013 1:47:46 PM

AUDI-6

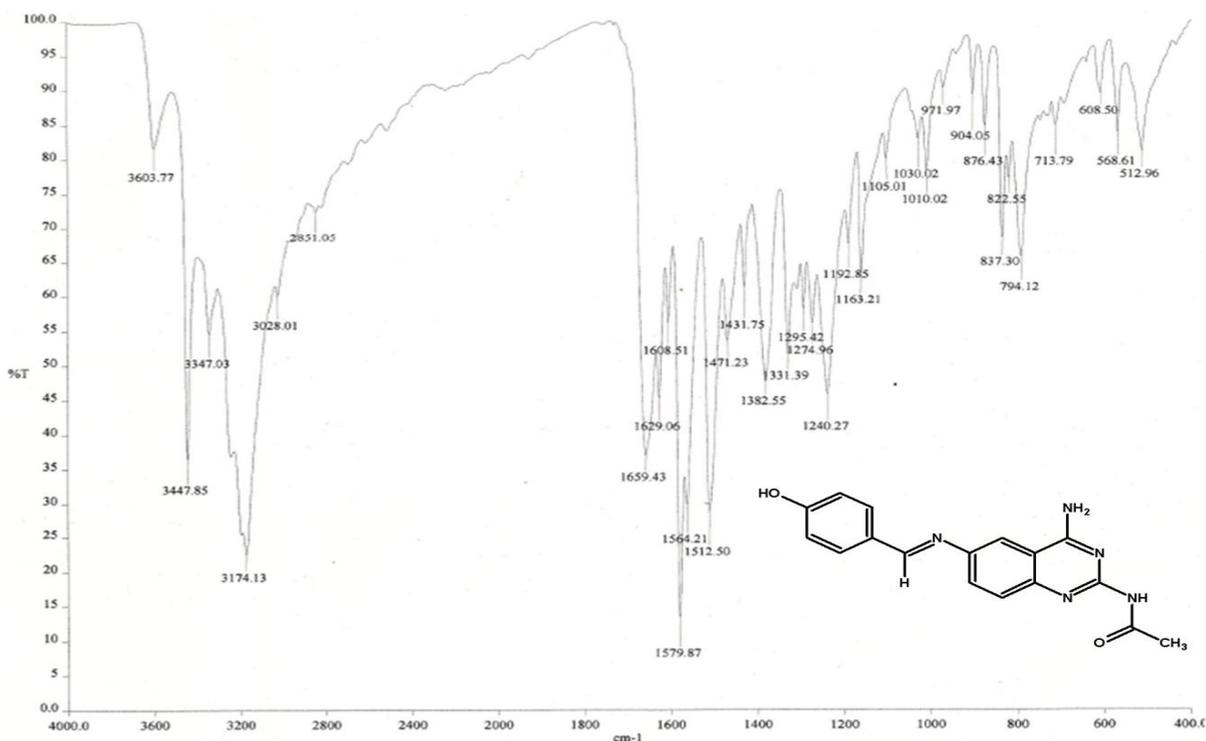
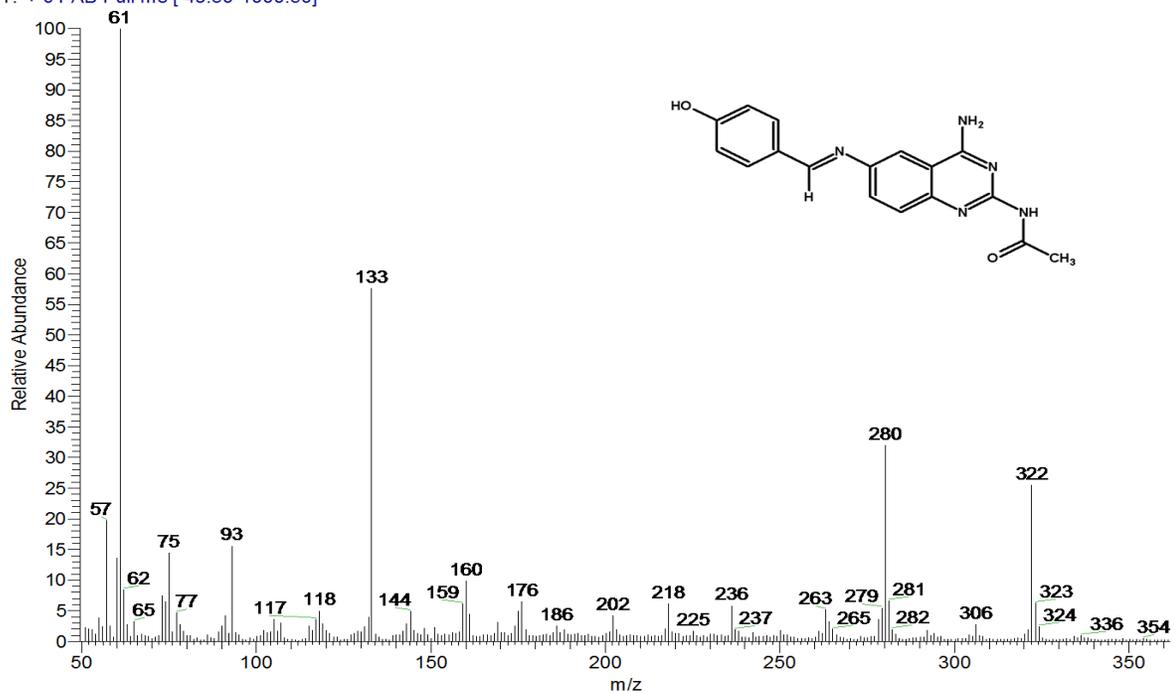


Fig. 97. Espectro de masas y de infrarrojo de la de 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-(4-hidroxi-bencilideno)amino]quinazolina.

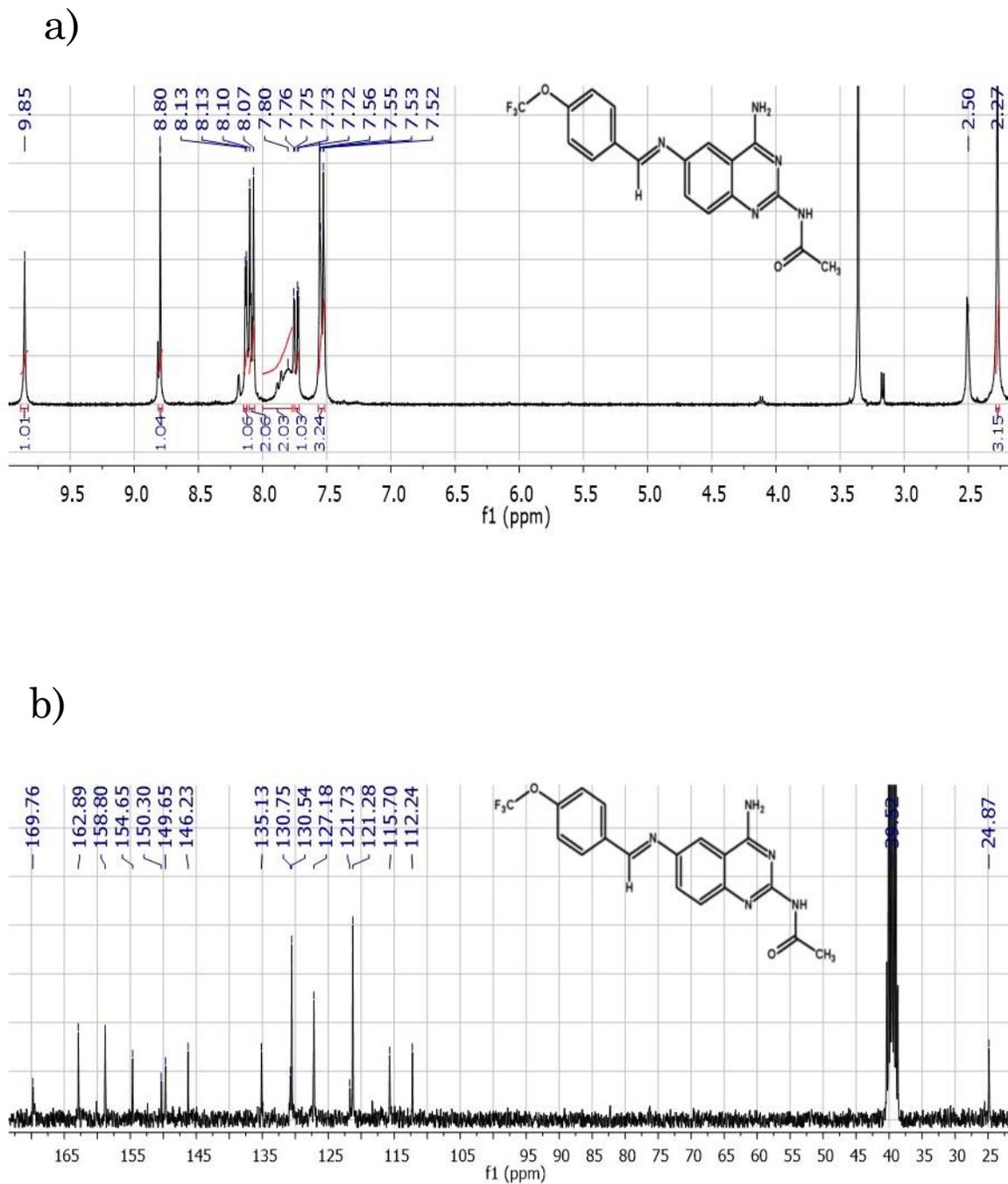


Fig. 98. Espectro de RMN de la la 2-(acetilamino)-4-amino-6-*(E)*-[4-(trifluorometoxi)bencilideno]amino}quinazolina, (Compuesto 4), a) RMN-¹H, b) RMN-¹³C.

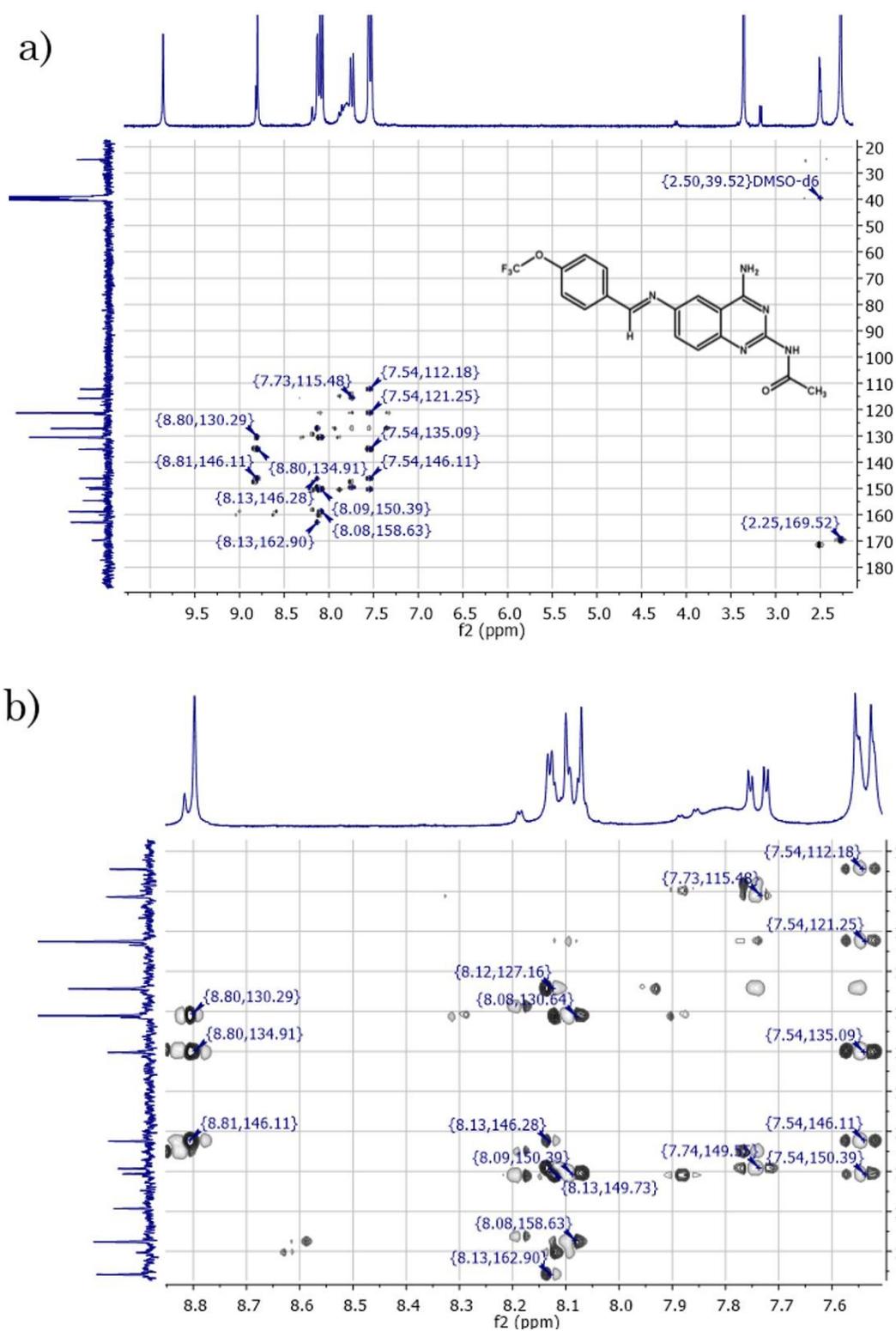


Fig. 99. Espectro HMBC de 2-(acetilamino)-4-amino-6-*(E)*-[4-(trifluorometoxi)benzylideno]amino]quinazolina, (Compuesto 4), a) vista completa; b) región de interés.

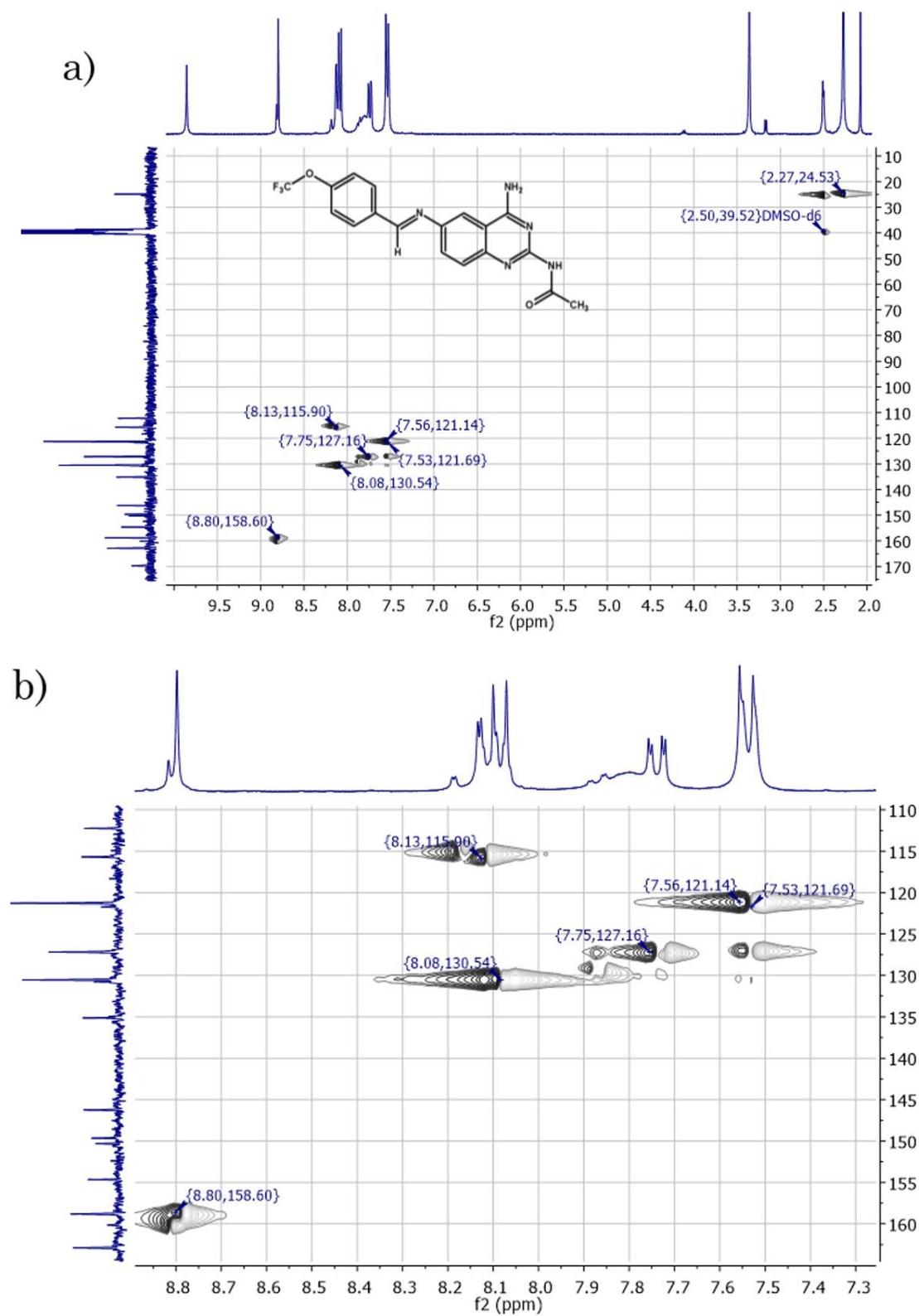


Fig. 100. Espectro HSQC de 2-(acetilamino)-4-amino-6-*(E)*-[4-(trifluorometoxi)bencilideno]amino]quinazolina, (Compuesto 4), a) vista completa; b) región de interés.

OT9165_1 #1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 9.87E6
 T: + c FAB Full ms [49.50-1000.50]

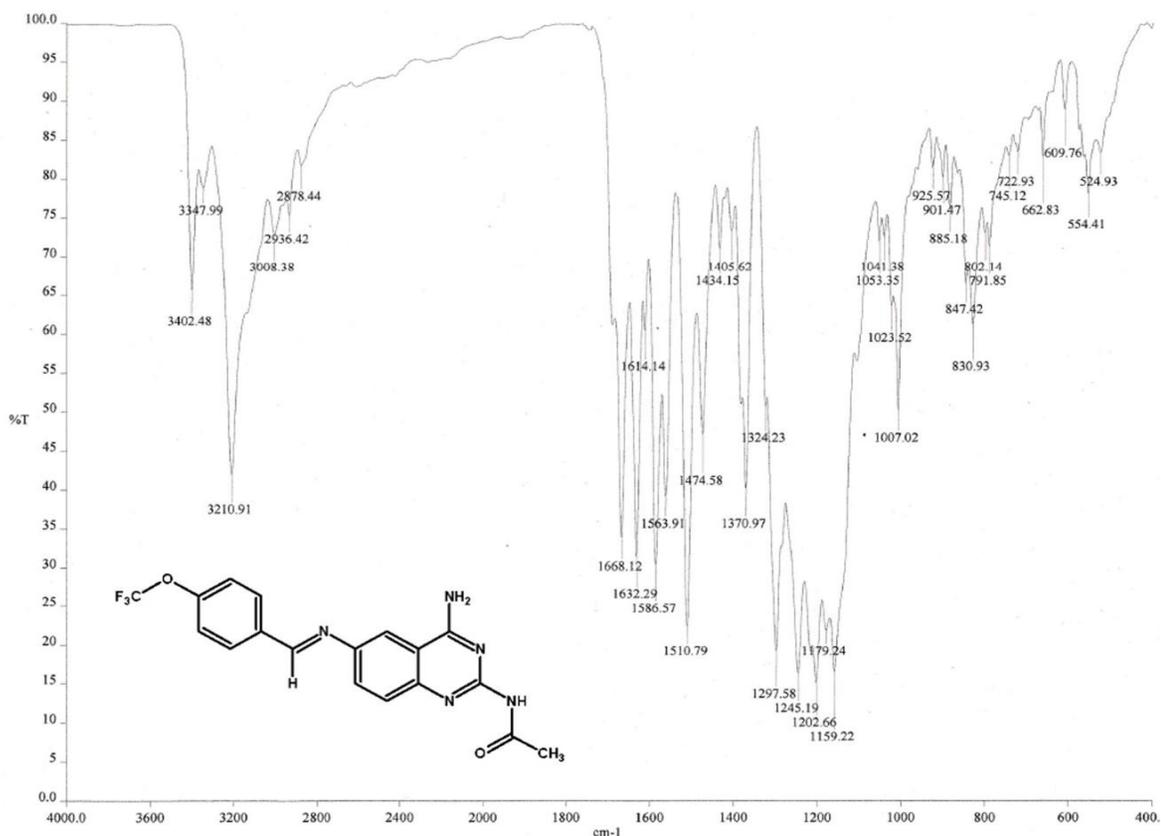
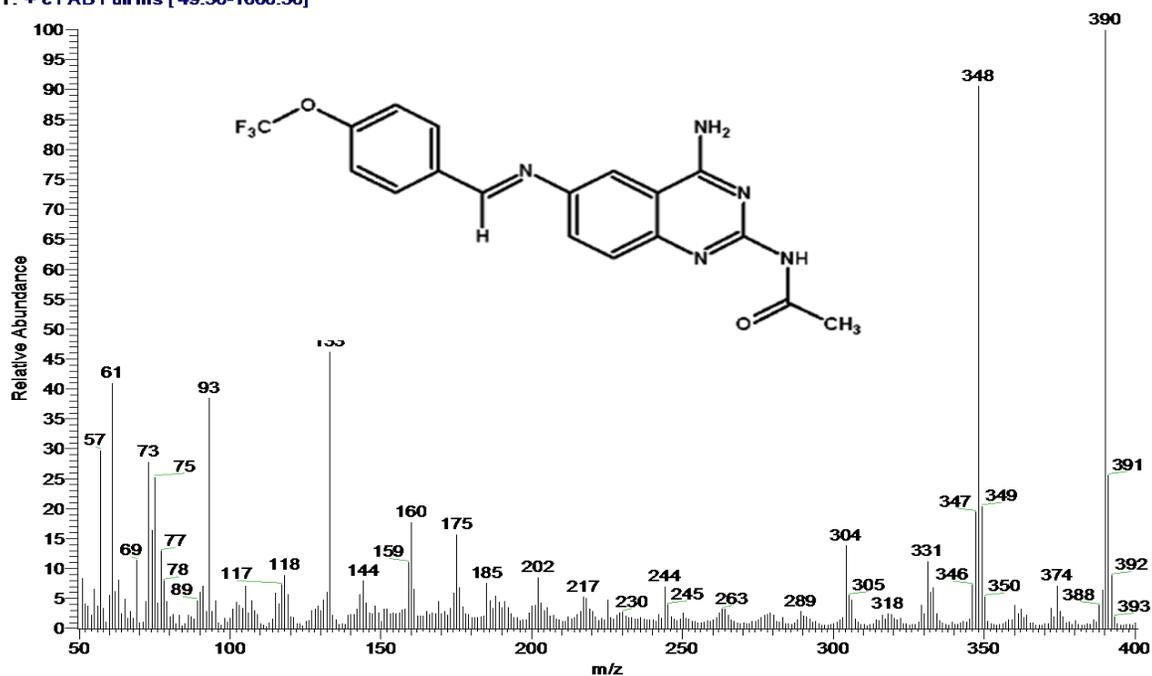


Fig. 101. Espectro de masas y de infrarrojo de la de 2-(acetilamino)-4-amino-6-*(E)*-[4-(trifluorometoxi)bencilideno]amino}quinazolina.

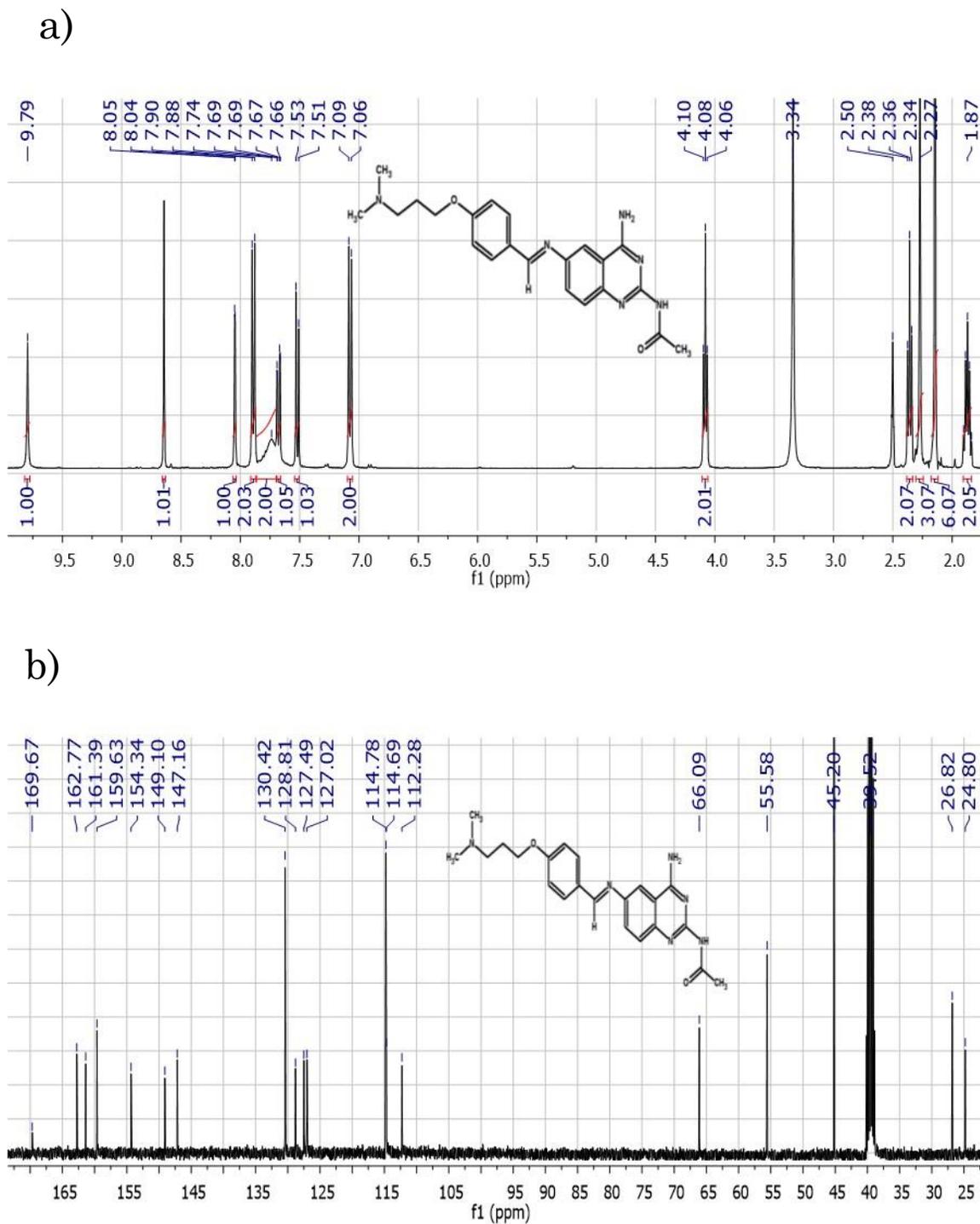


Fig. 102. Espectro de RMN de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-{4-[3-(dimetilamino)proxi]bencilideno}amino]quinazolina, (Compuesto 5), a) RMN-¹H, b) RMN-¹³C.

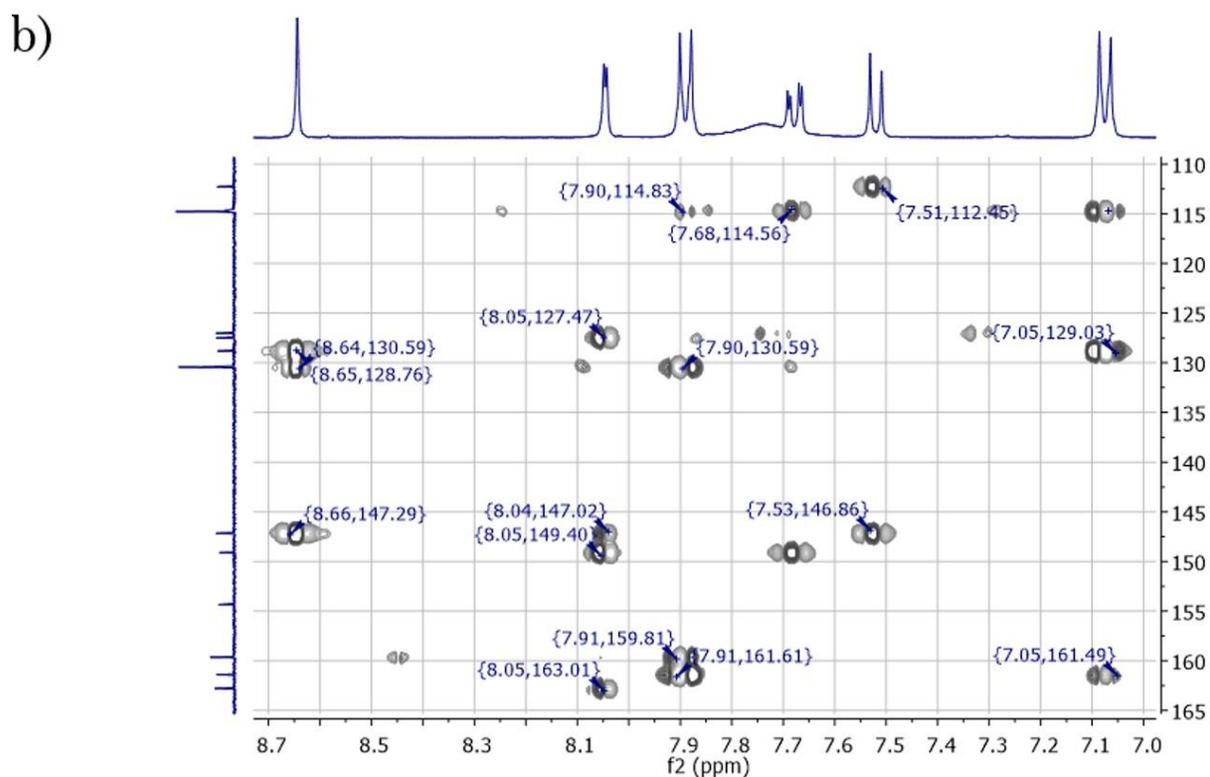
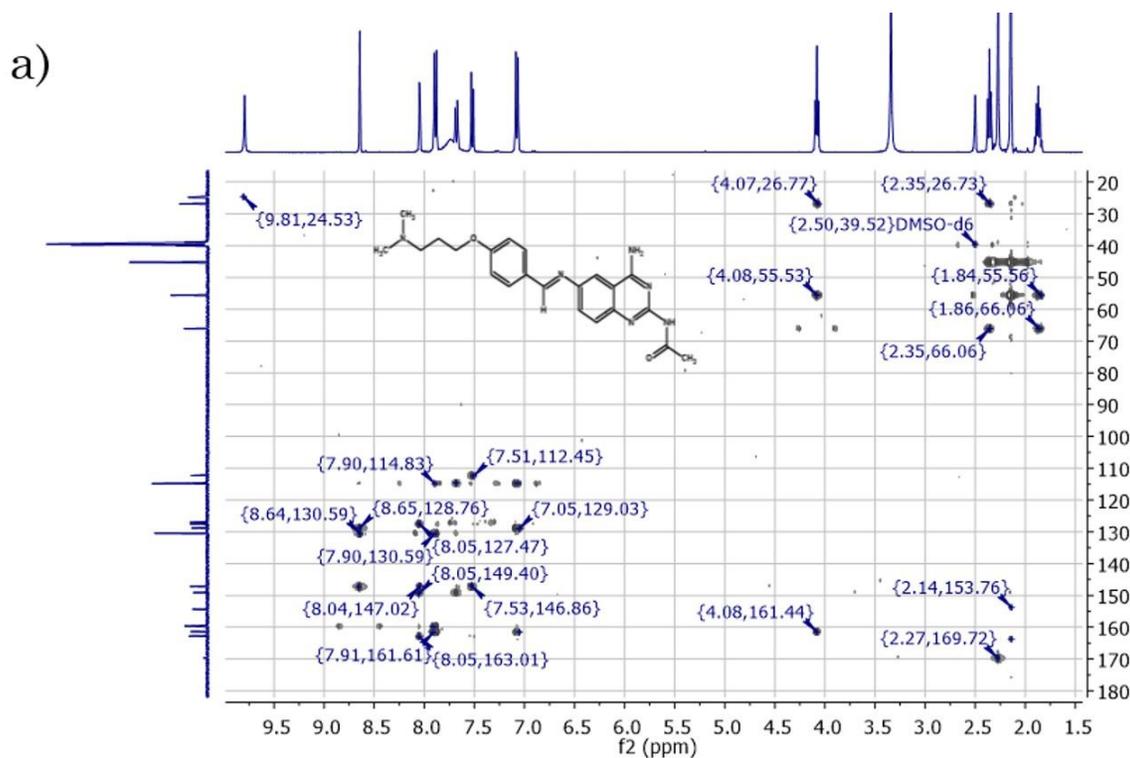


Fig. 103. Espectro HMBC de 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-{4-[3-(dimetilamino)proxi]benzilideno}amino]quinazolina, (Compuesto **5**), a) vista completa; b) región de interés.

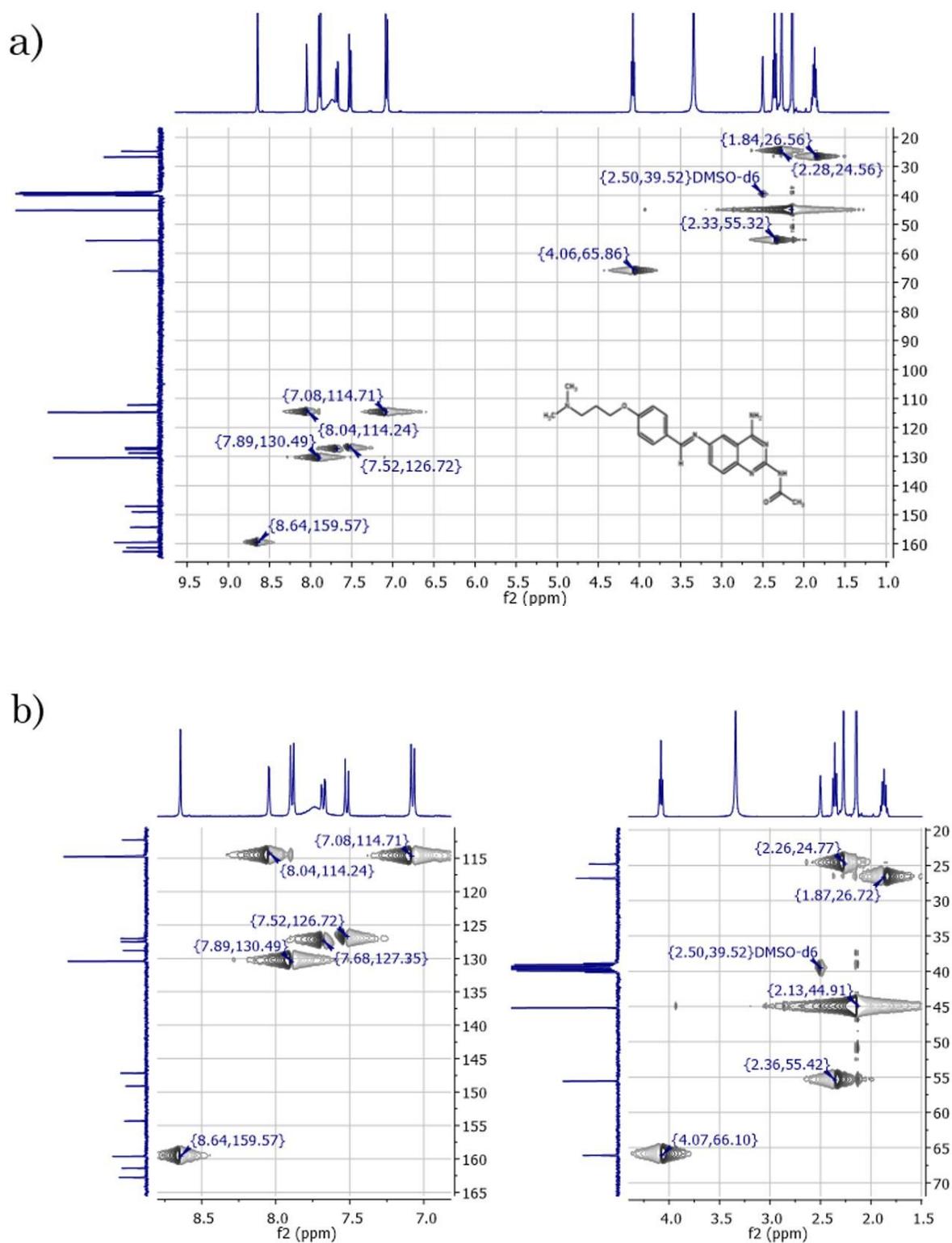


Fig. 104. Espectro HSQC de 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(*E*)-{4-[3-(dimetilamino)proxi]bencilideno}amino]quinazolina, (Compuesto **5**), a) vista completa; b) región de interés.

OT9162_1 #1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 8.73E6
T: + c FAB Full ms [49.50-1000.50]

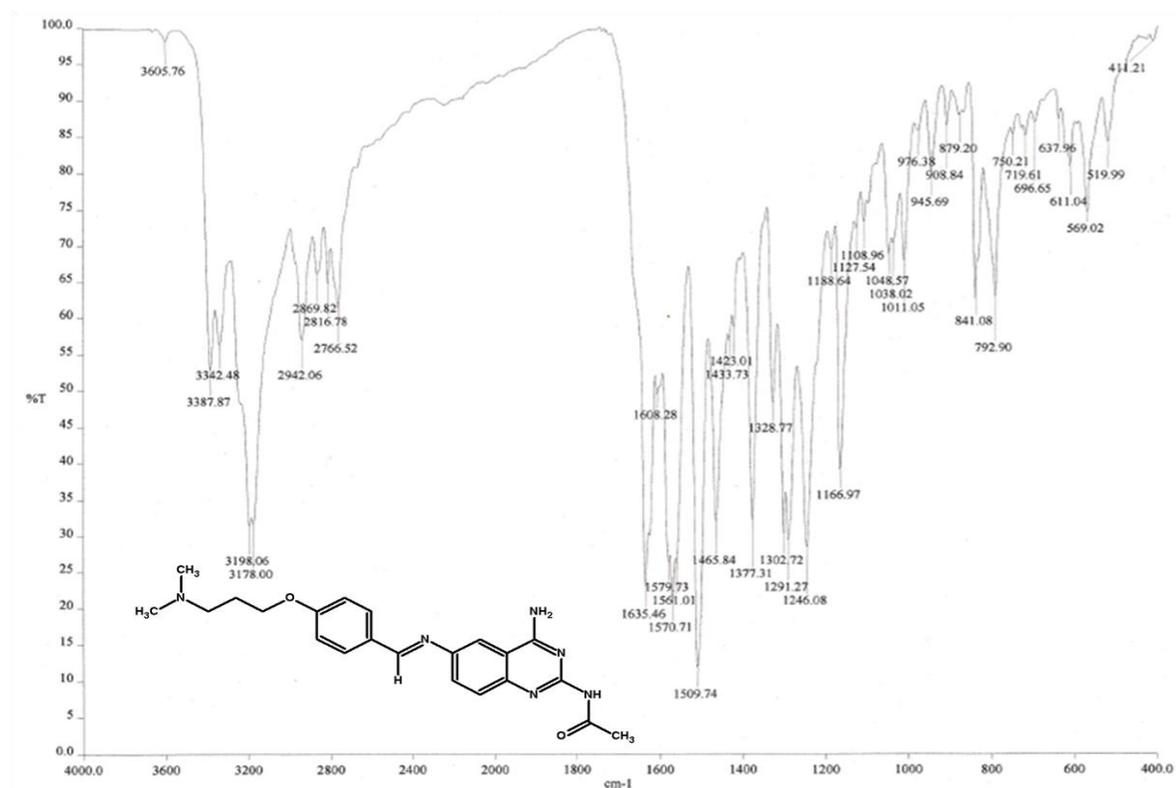
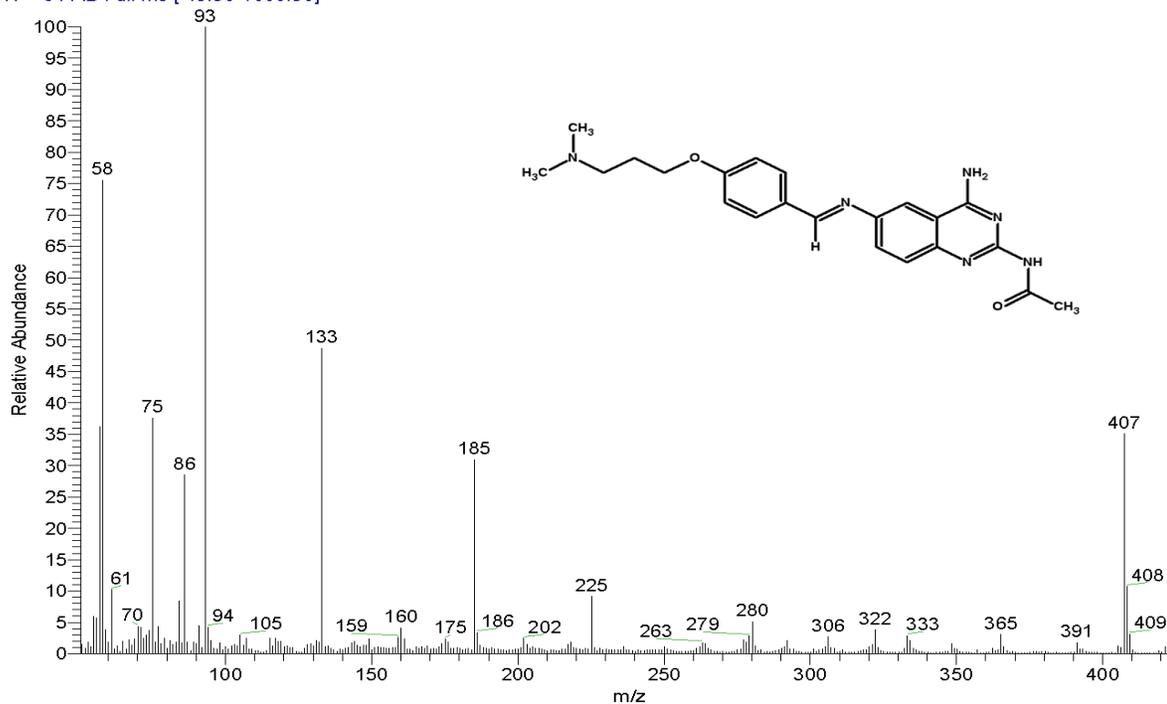
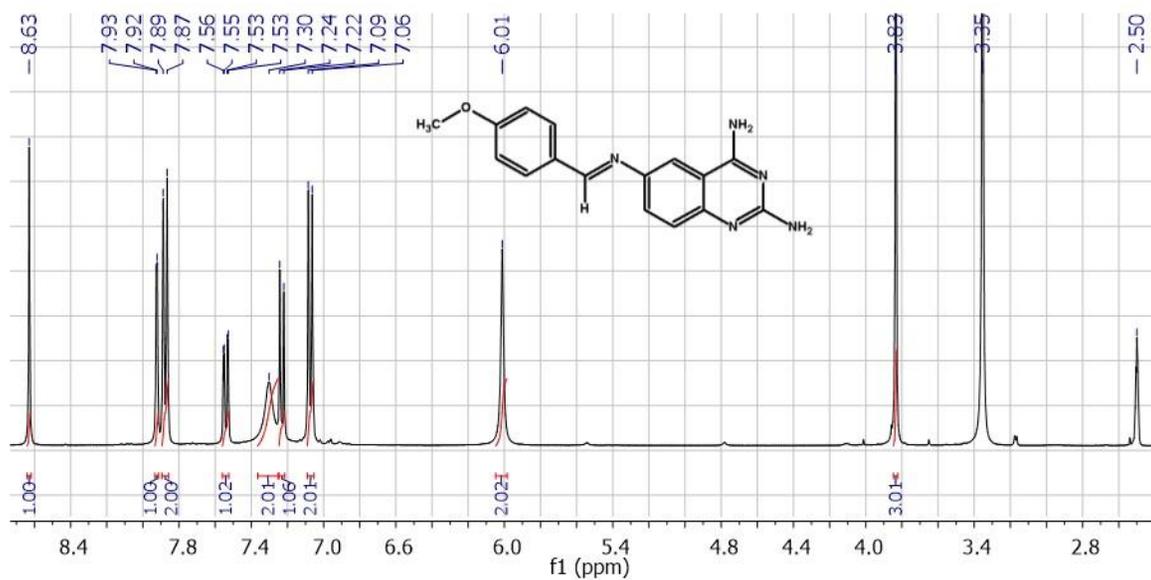


Fig. 105. Espectro de masas y de infrarrojo de la 2-(acetilamino)-4-amino-6-[(E)-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]bencilideno}amino]quinazolina.

a)



b)

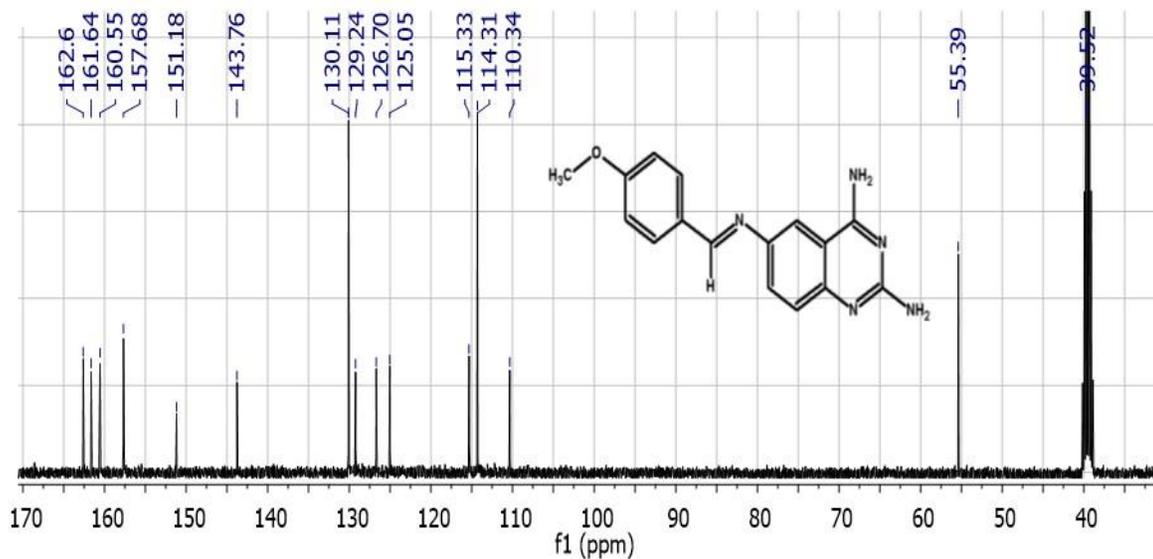


Fig. 106. Espectro de RMN de la 2,4-diamino-6-[(*E*)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto **6**),
 a) RMN-¹H, b) RMN-¹³C.

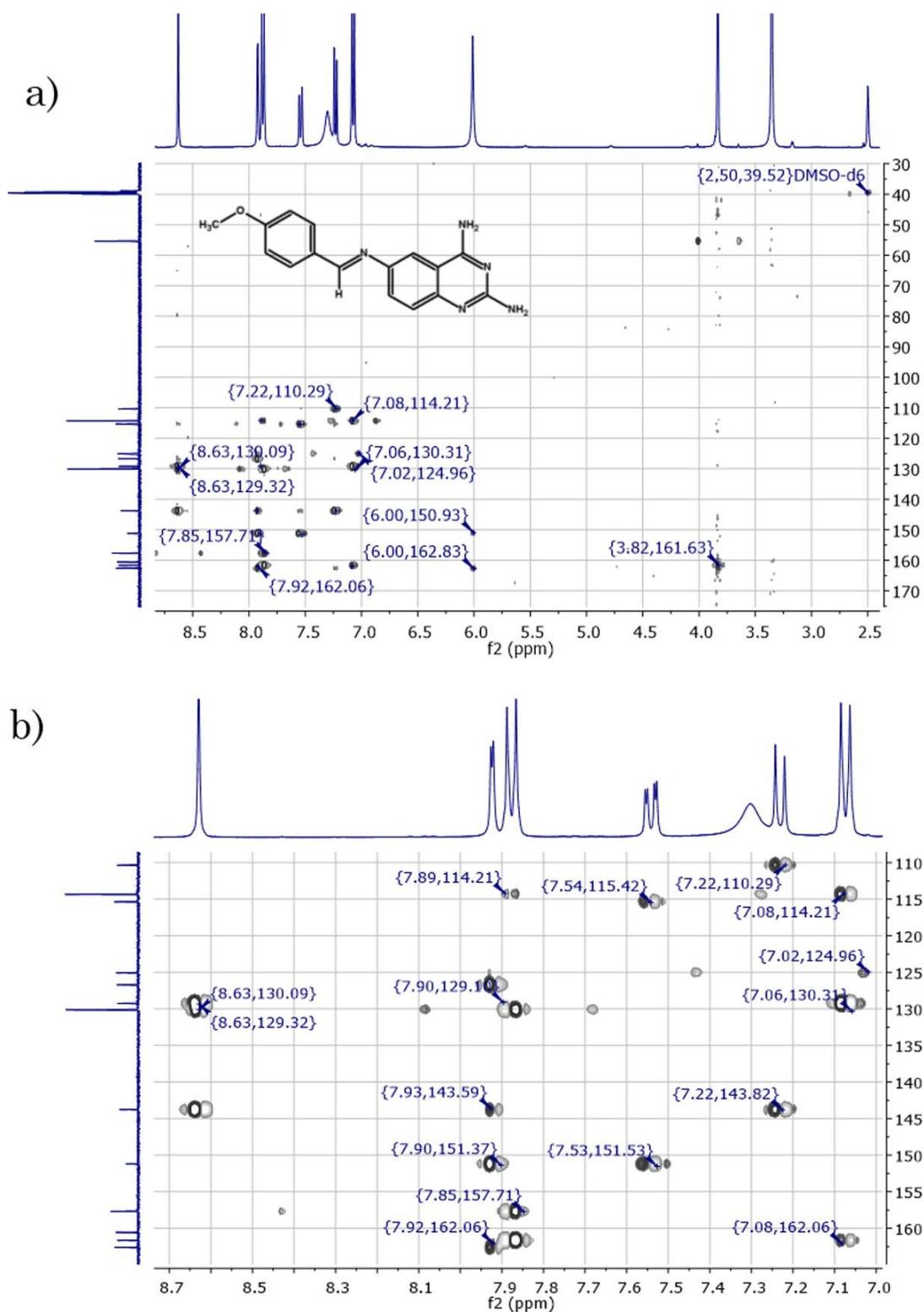


Fig. 107. Espectro HMBC de la 2,4-diamino-6-[(*E*)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 6), a) vista completa; b) región de interés.

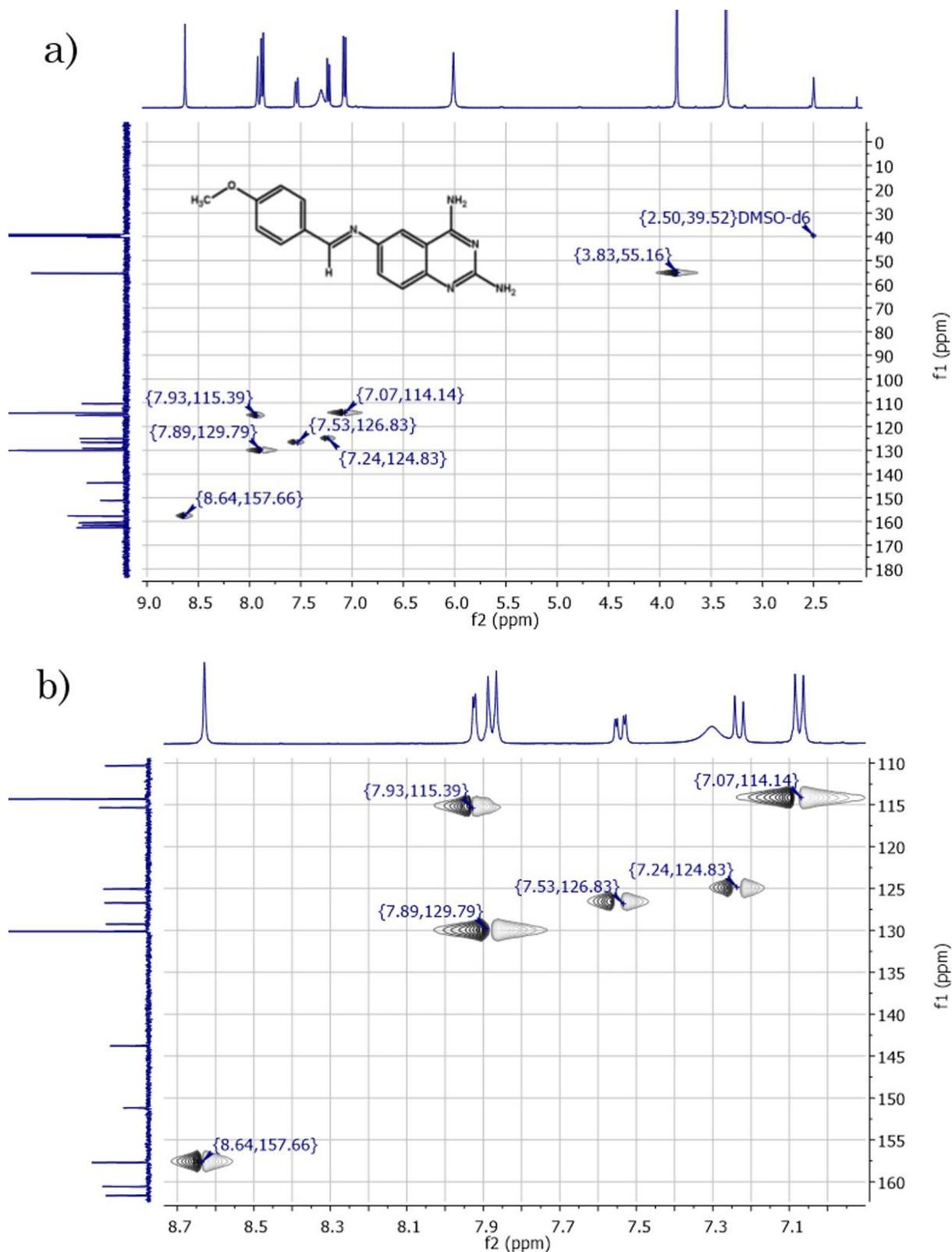


Fig. 108. Espectro HSQC de la 2,4-diamino-6-[(*E*)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto **6**), a) vista completa; b) región de interés.

OT9269_1#1-4 RT: 0.00-0.71 AV: 4 NL: 2.66E7
 T: + c FAB Full ms [49.50-1200.50]

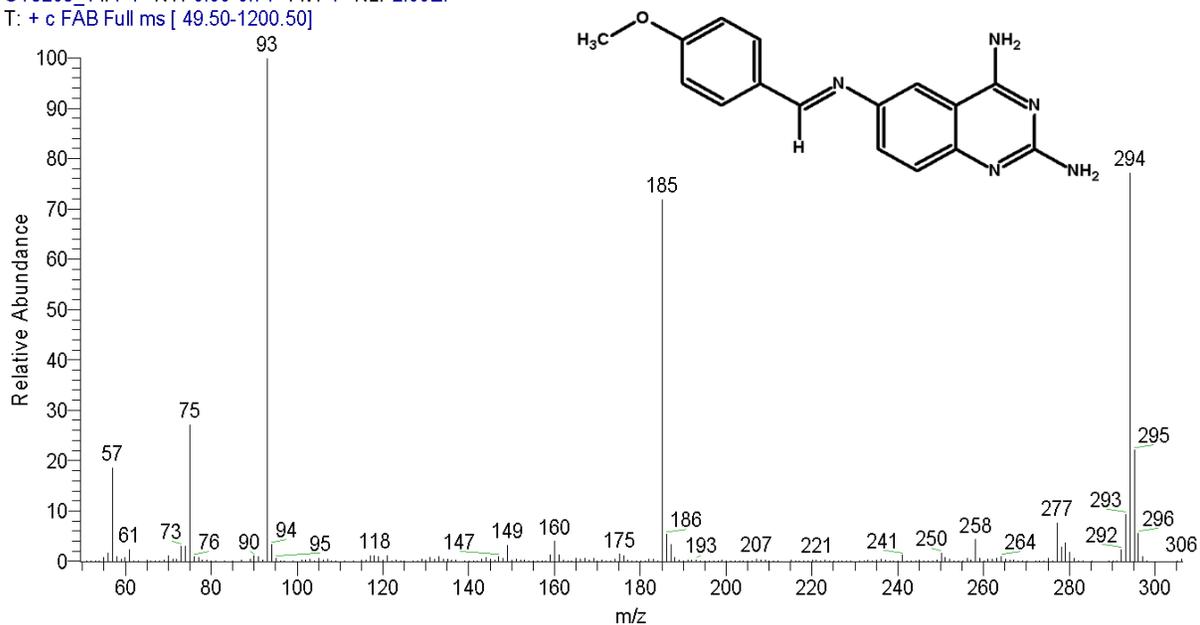
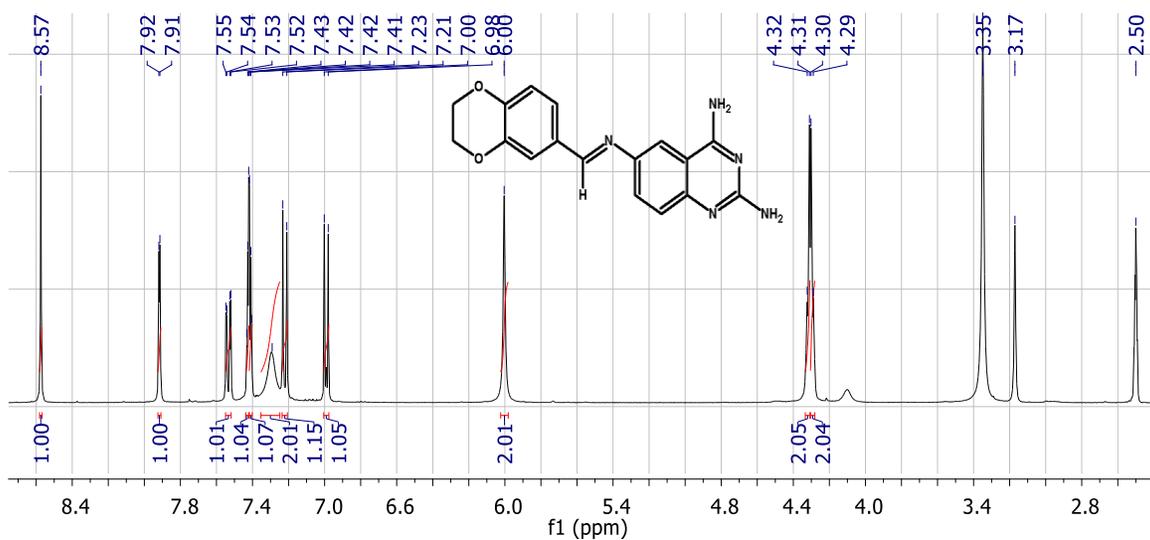


Fig. 109. Espectro de masas de la 2,4-diamino-6-[(*E*)-(4-metoxibencilideno)amino]quinazolina.

a)



b)

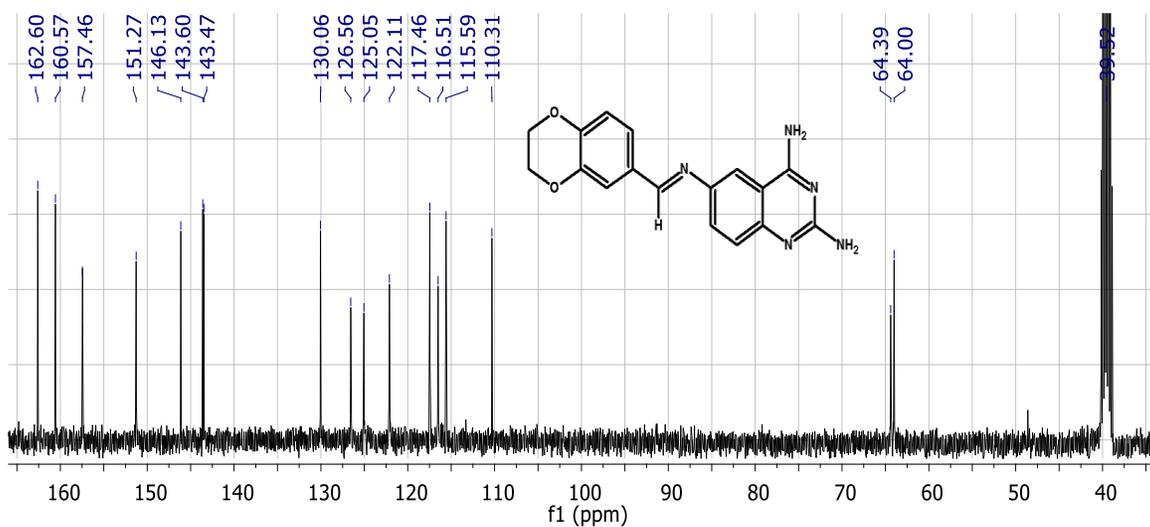


Fig. 110. Espectro de RMN de la 2,4-diamino-6-[(*E*)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxino-6-ilmetilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 7), a) RMN-¹H, b) RMN-¹³C.

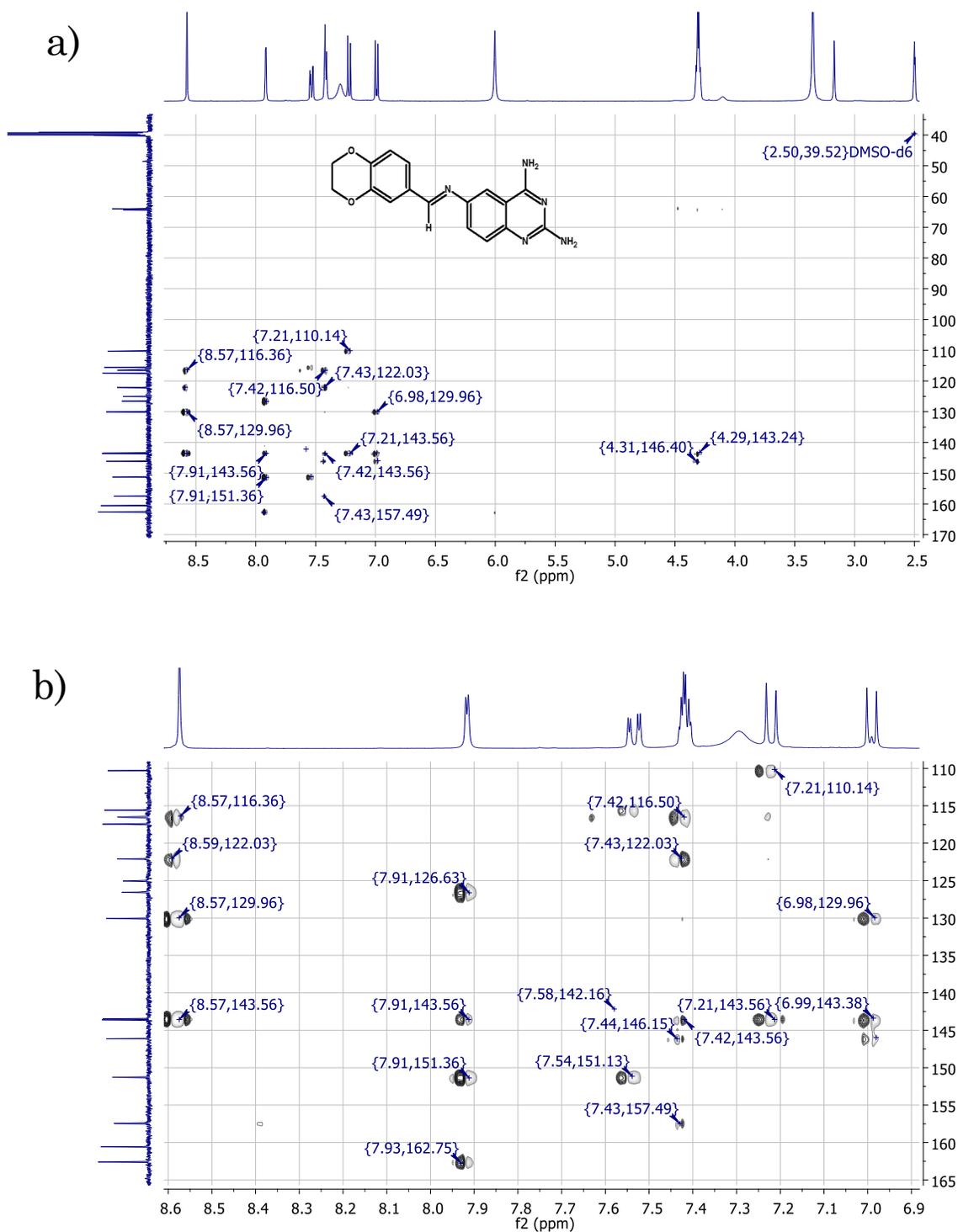


Fig. 111. Espectro HMBC de la 2,4-diamino-6-[(*E*)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxino-6-ilmetilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 7), a) vista completa; b) región de interés.

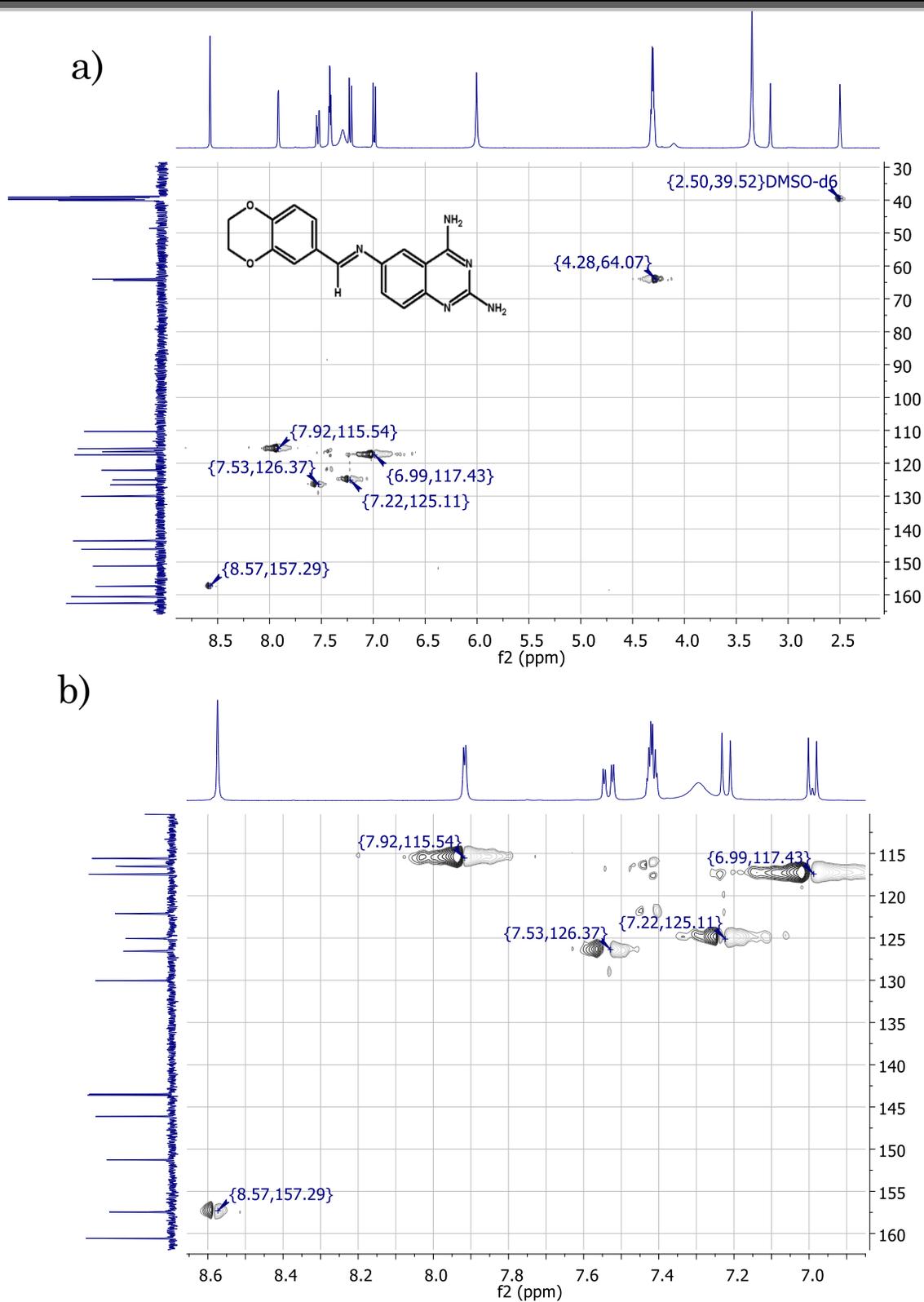


Fig. 112. Espectro HSQC de la 2,4-diamino-6-[(*E*)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxino-6-ilmetilideno)amino]quinazolina, (Compuesto **7**), a) vista completa; b) región de interés.

AUDI-4NH_ESI+_REALIZO MARGARITA GUZMAN
4.0000000

UEB076

18-Apr-2013 17:10:10

AUDI-4NH_2 1 (0.034)

TOF MS ES+
2.27e7

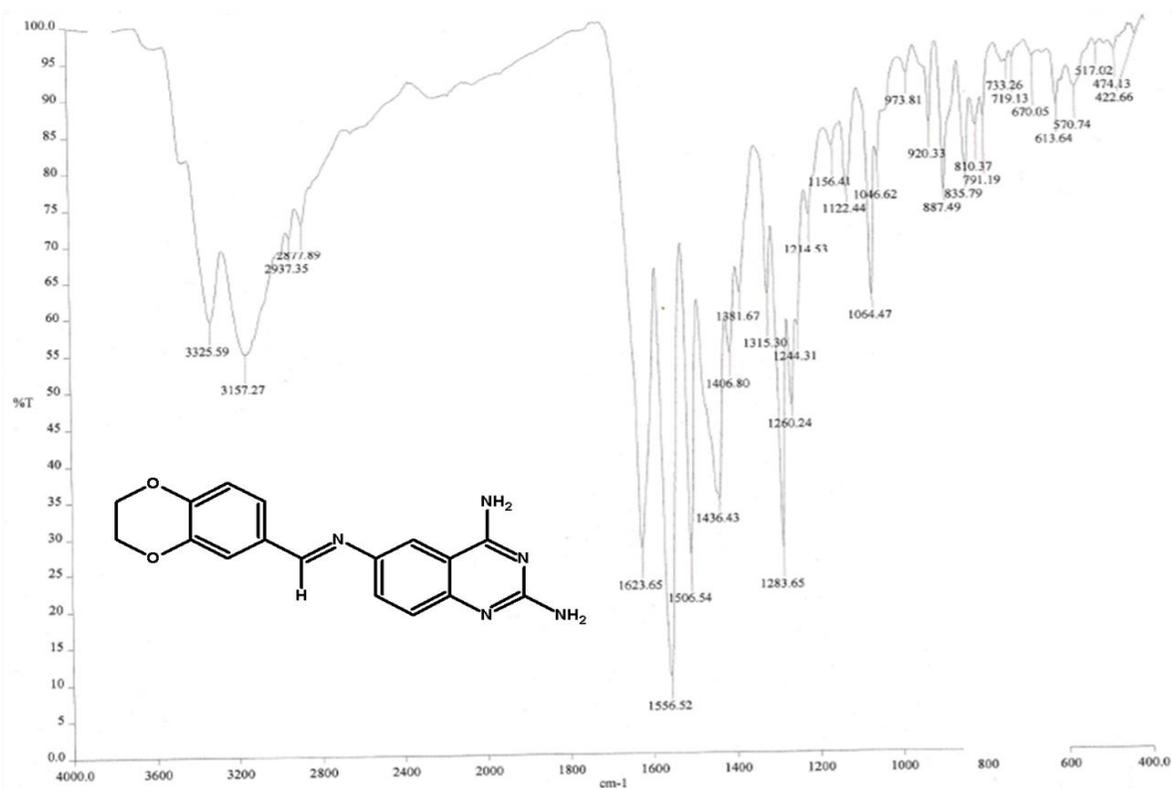
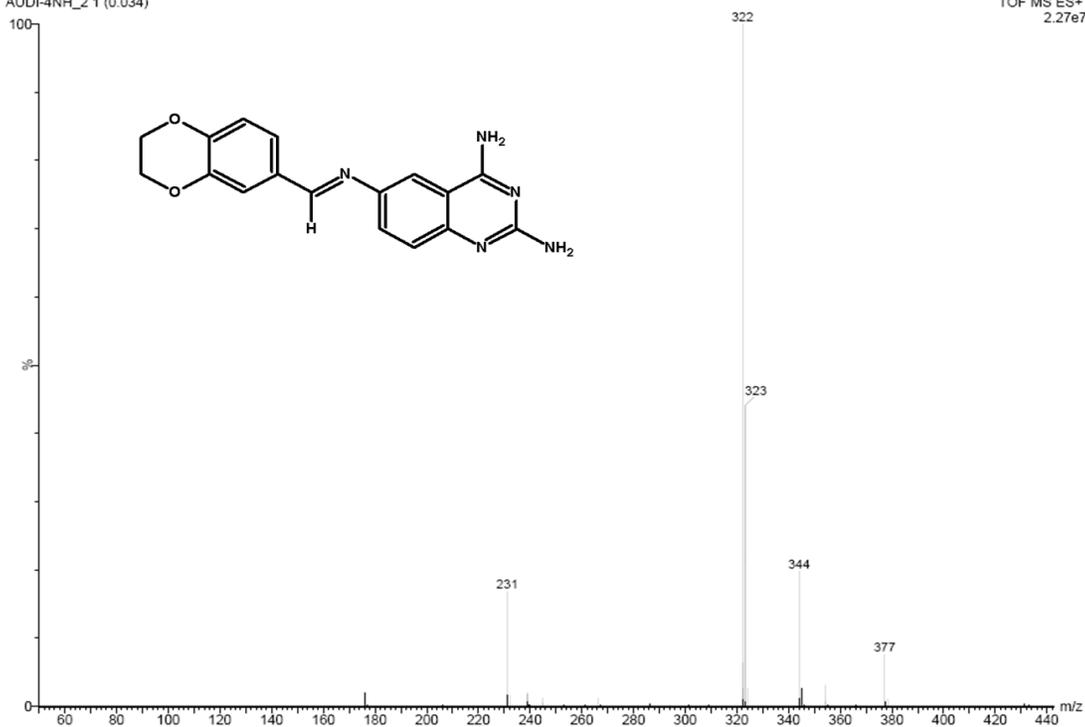
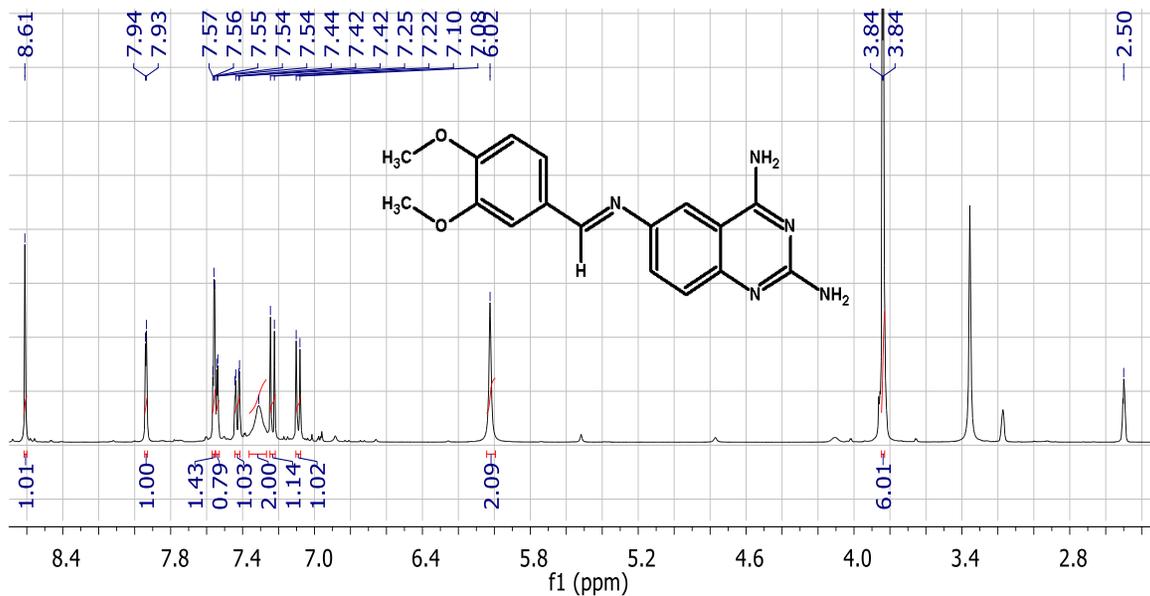


Fig. 113. Espectro de masas y de infrarrojo de la 2,4-diamino-6-[(E)-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxino-6-ilmetilideno)amino]quinazolina.

a)



b)

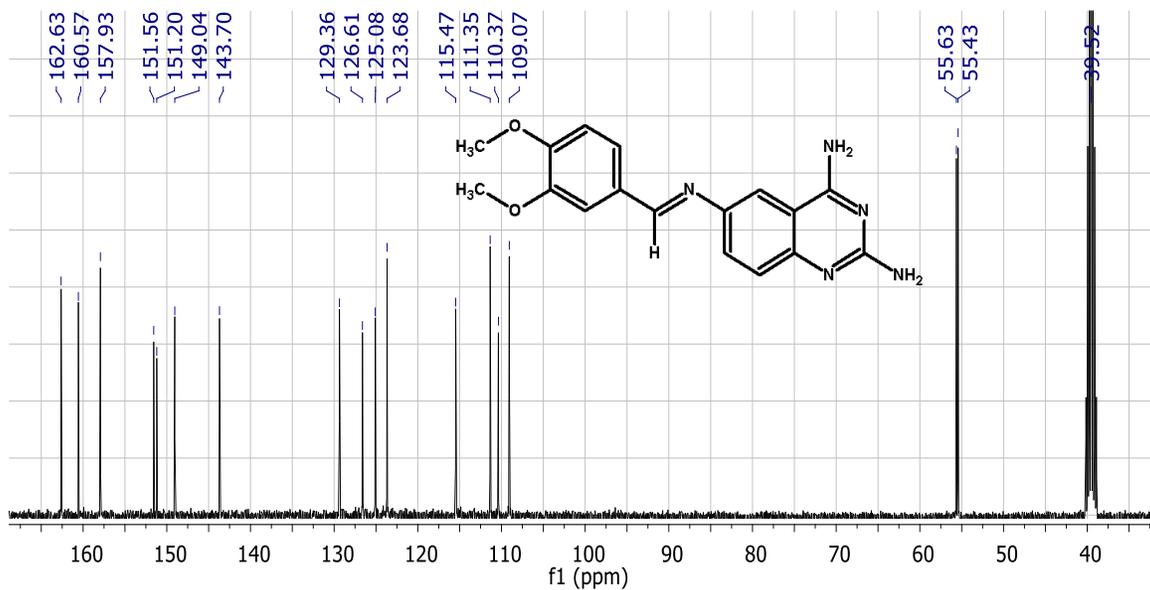


Fig. 114. Espectro de RMN de la 2,4-diamino-6-[(E)-(3,4-dimetoxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 8), a) RMN-¹H, b) RMN-¹³C.

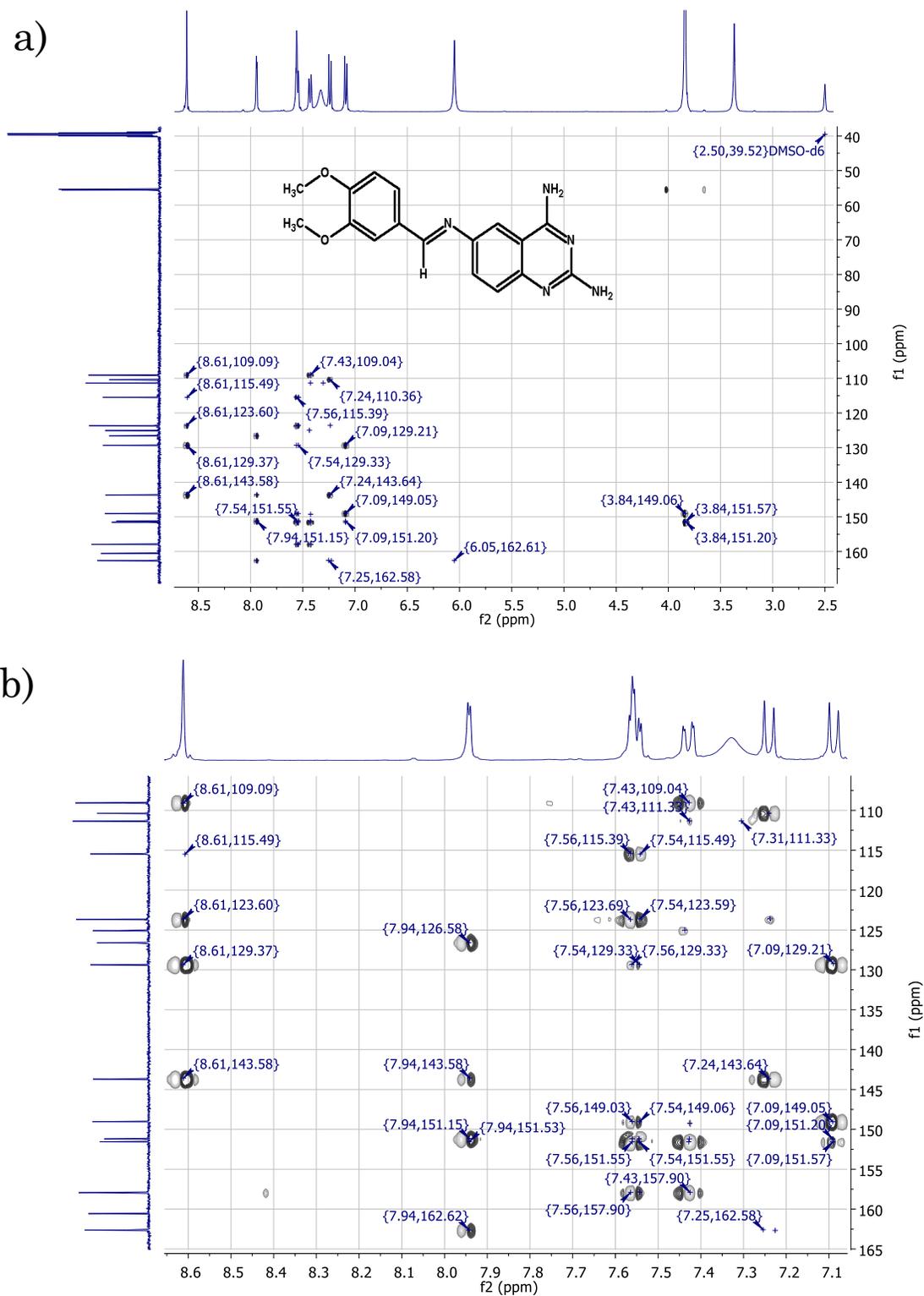


Fig. 115. Espectro HMBC de la 2,4-diamino-6-[(*E*)-(3,4-dimetoxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto 8), a) vista completa; b) región de interés.

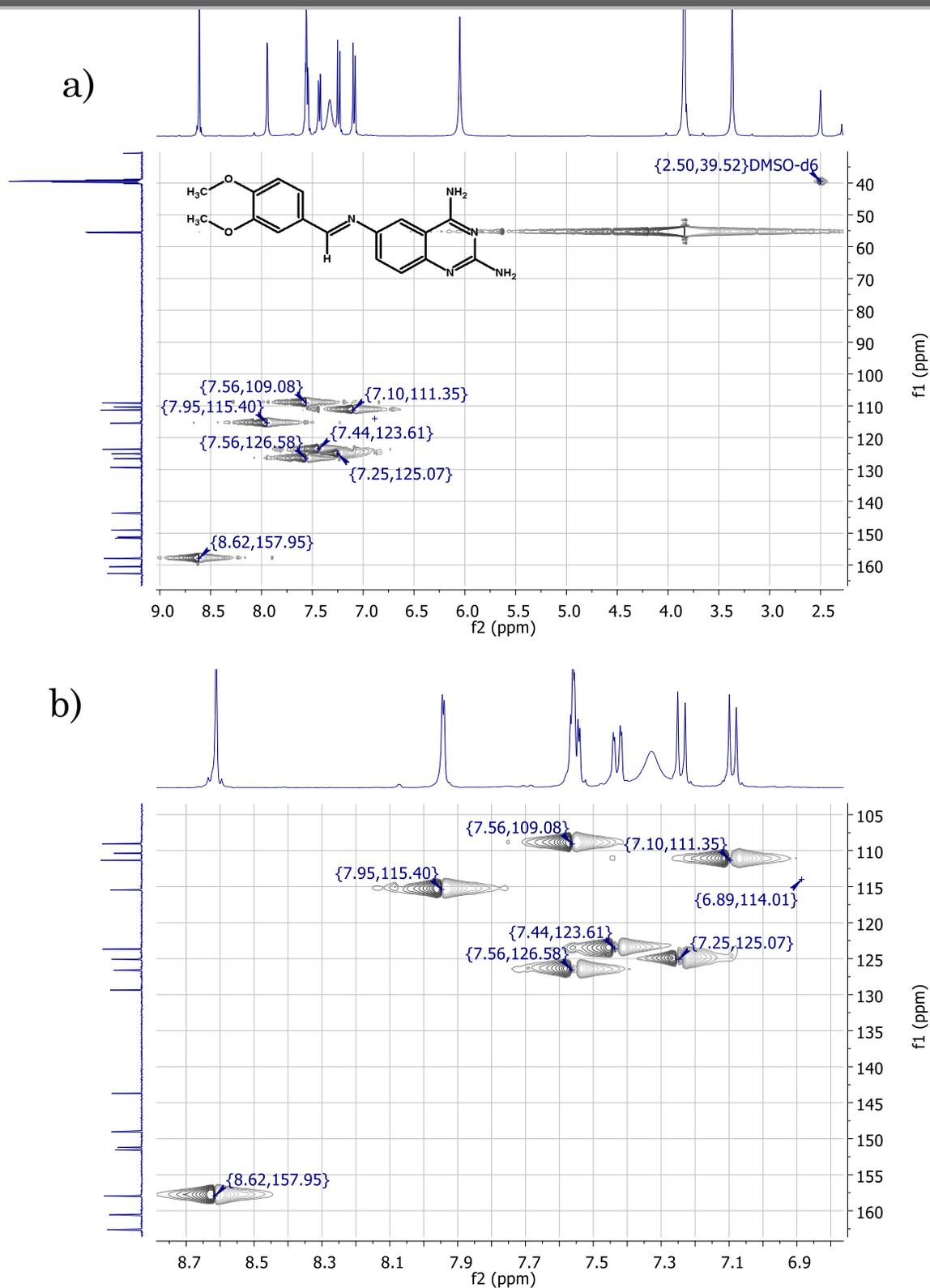


Fig. 116. Espectro HSQC de la 2,4-diamino-6-[(*E*)-(3,4-dimetoxibencilideno)amino]quinazolina, (Compuesto **8**), a) vista completa; b) región de interés.

OT9268_1#1-4 RT: 0.00-0.71 AV: 4 NL: 3.85E7
T: + c FAB Full ms [49.50-1200.50]

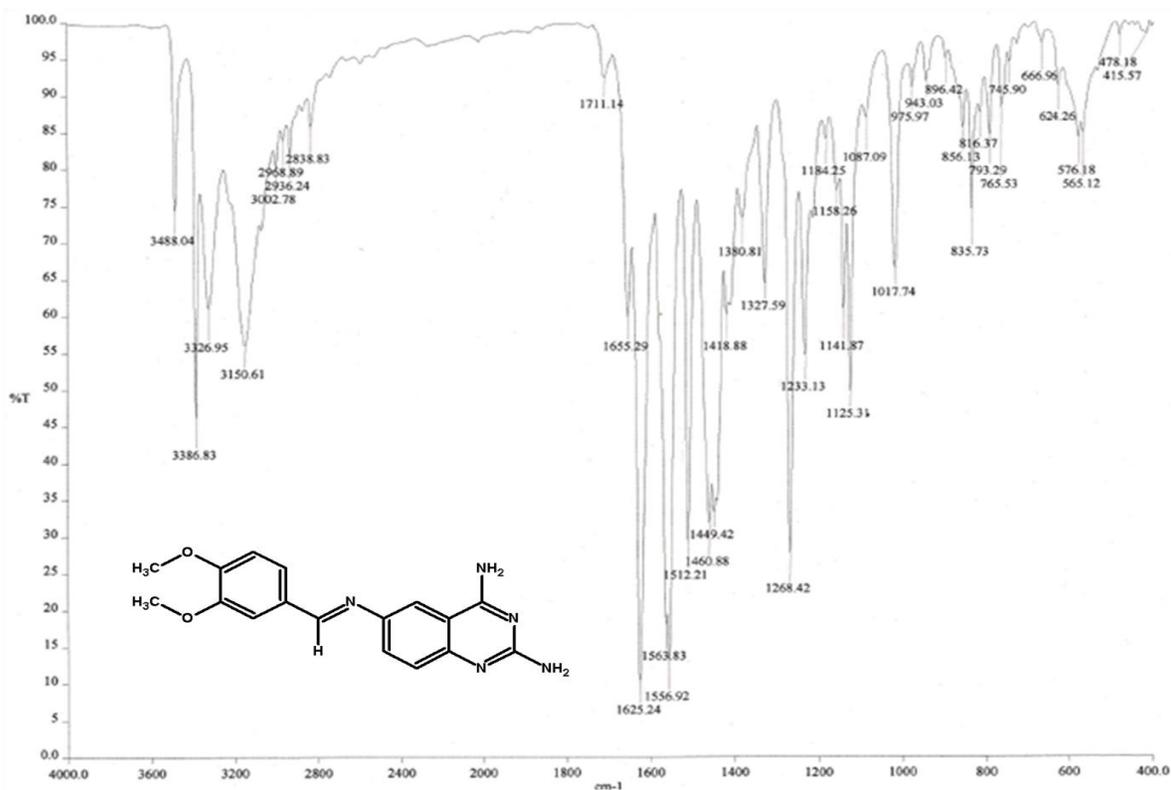
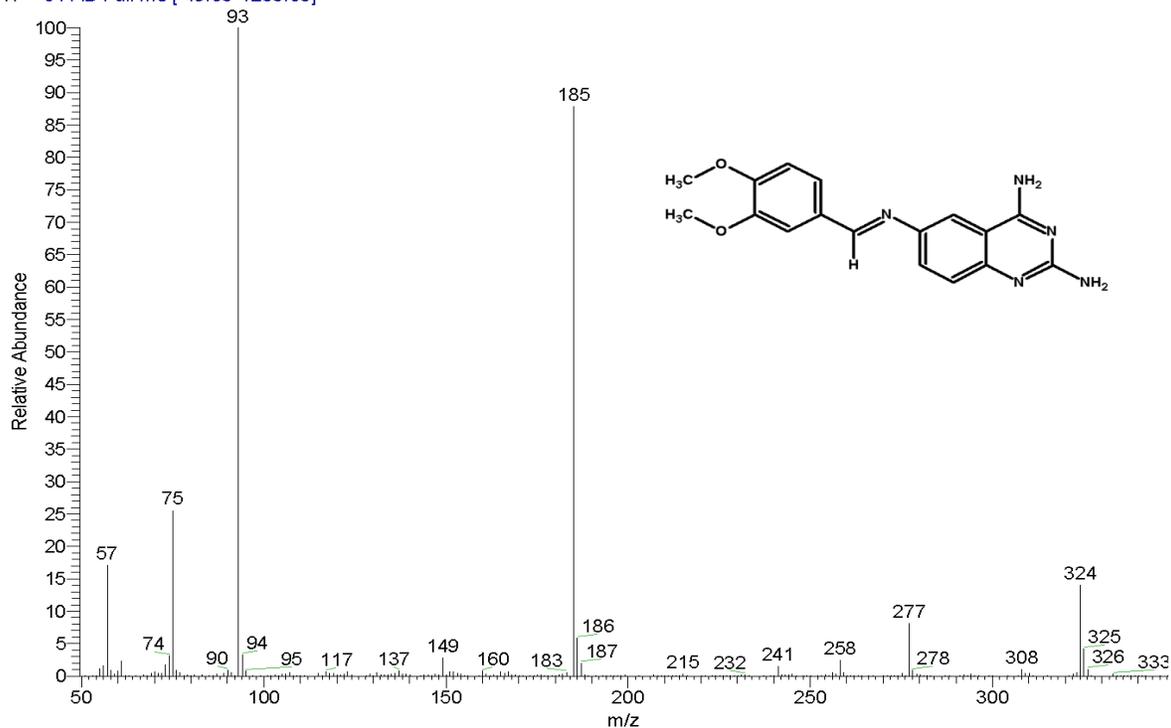
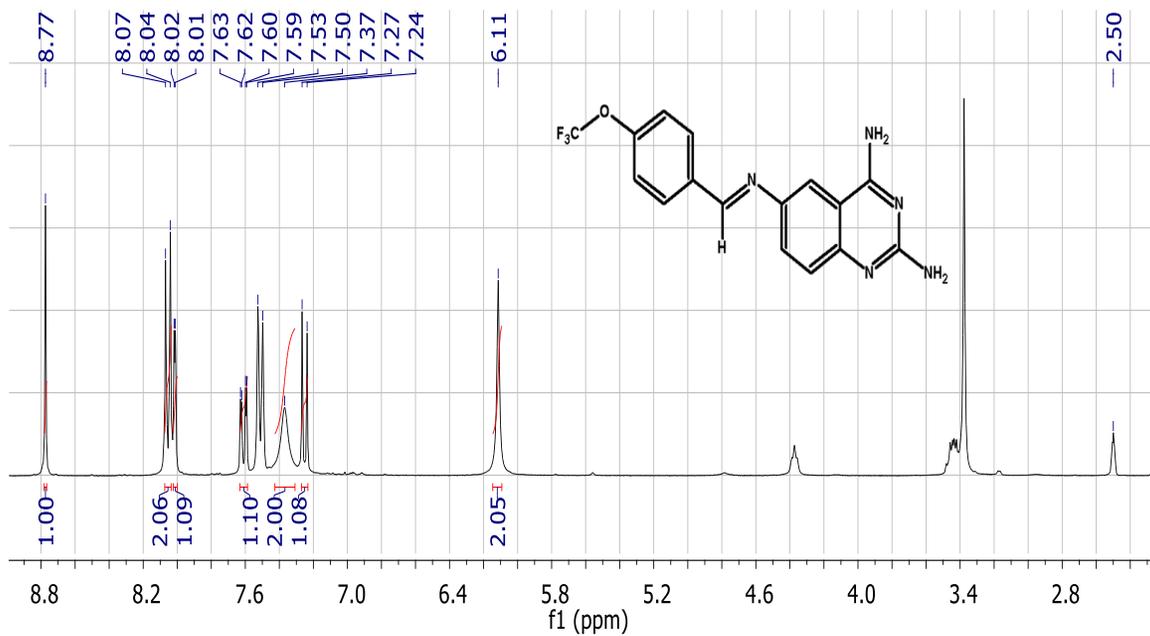


Fig. 117. Espectro de masas y de infrarrojo de la 2,4-diamino-6-[(*E*)-(3,4-dimetoxibencilideno)amino]quinazolina.

a)



b)

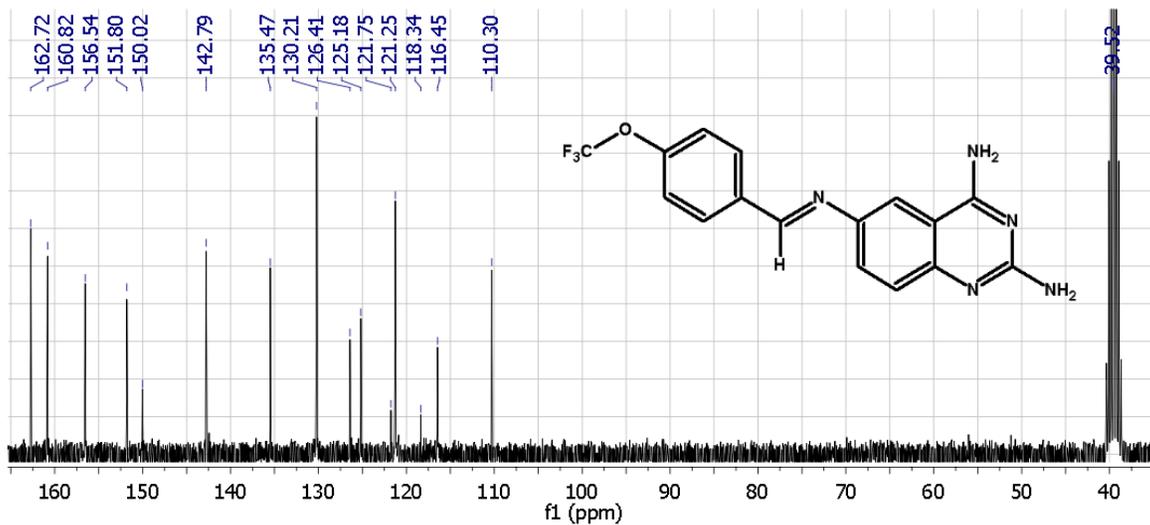


Fig. 118. Espectro de RMN de la 2,4-diamino-6-*(E)*-[4-(trifluorometoxi)encilideno]amino}quinazolina, (Compuesto 9), a) RMN-¹H, b) RMN-¹³C.

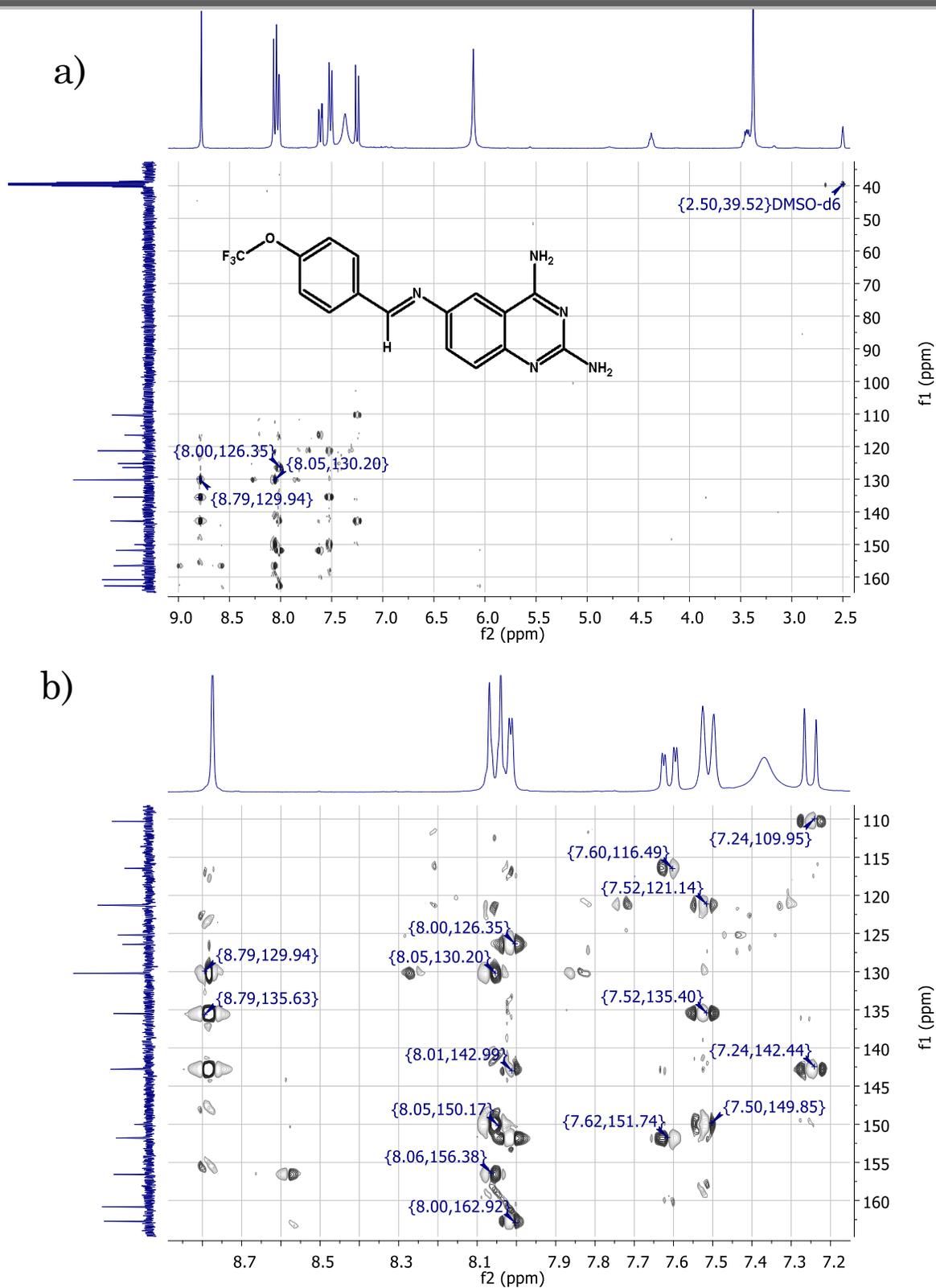


Fig. 119. Espectro HMBC de la 2,4-diamino-6-*(E)*-[4-(trifluorometoxi)bencilideno]amino}quinazolina, (Compuesto **9**), a) vista completa; b) región de interés.

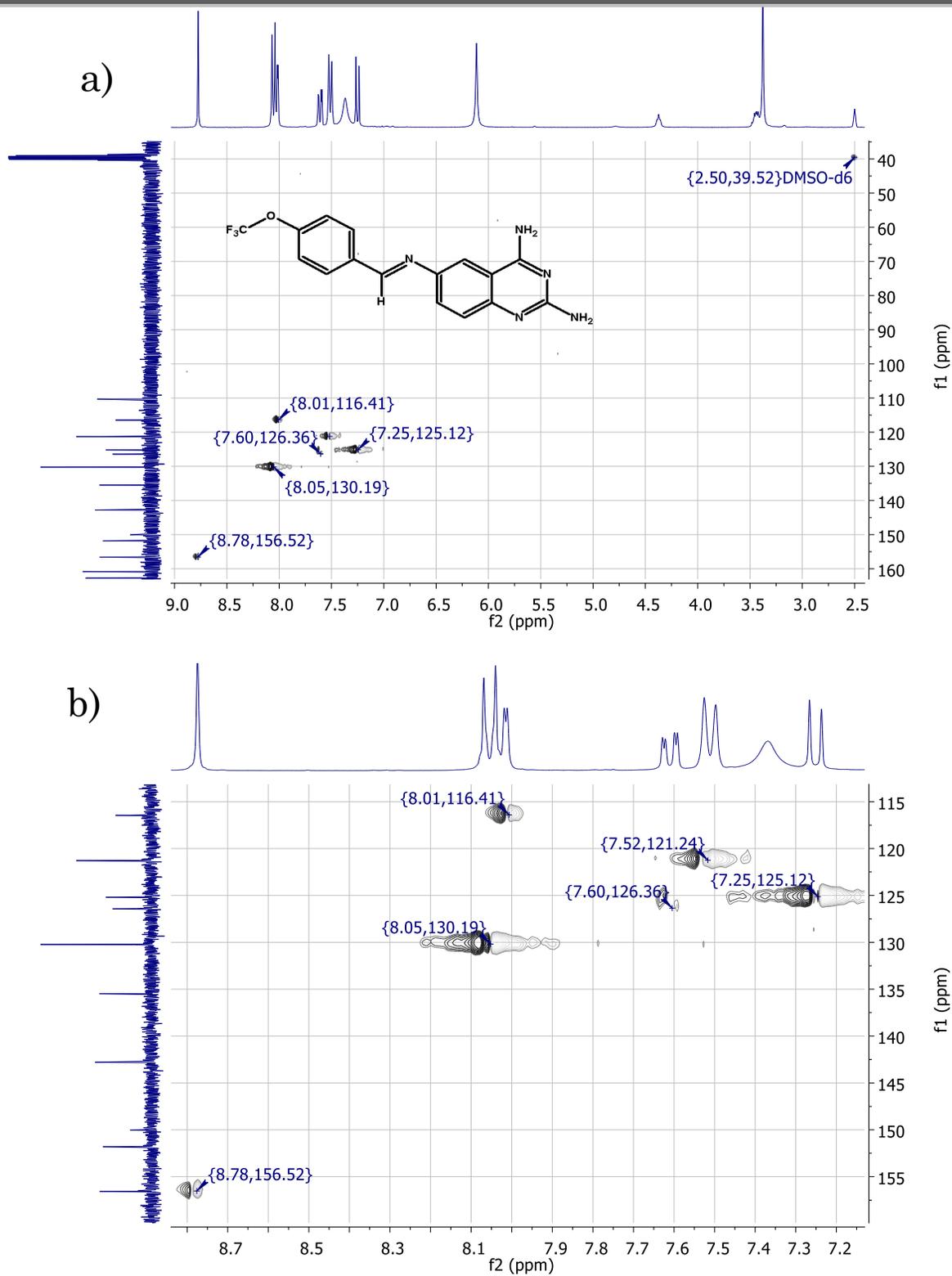


Fig. 120. Espectro HSQC de la 2,4-diamino-6-*(E)*-[4-(trifluorometoxi)benzilideno]amino}quinazolina, (Compuesto 9), a) vista completa; b) región de interés.

AUDI-9VAL_ESI+_REALIZO MARGARITA GUZMAN
4.00000000

UEB076

18-Apr-2013 17:19:31

AUDI-9VAL_2 1 (0.034)

TOF MS ES+
1.96e7

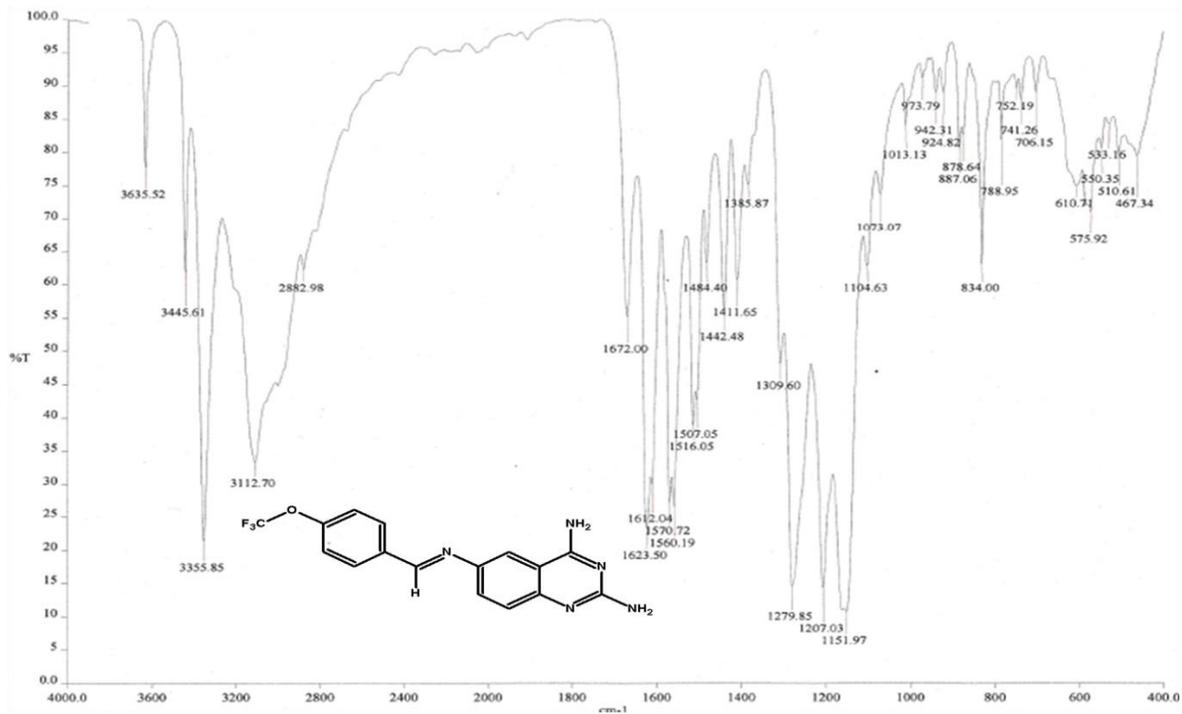
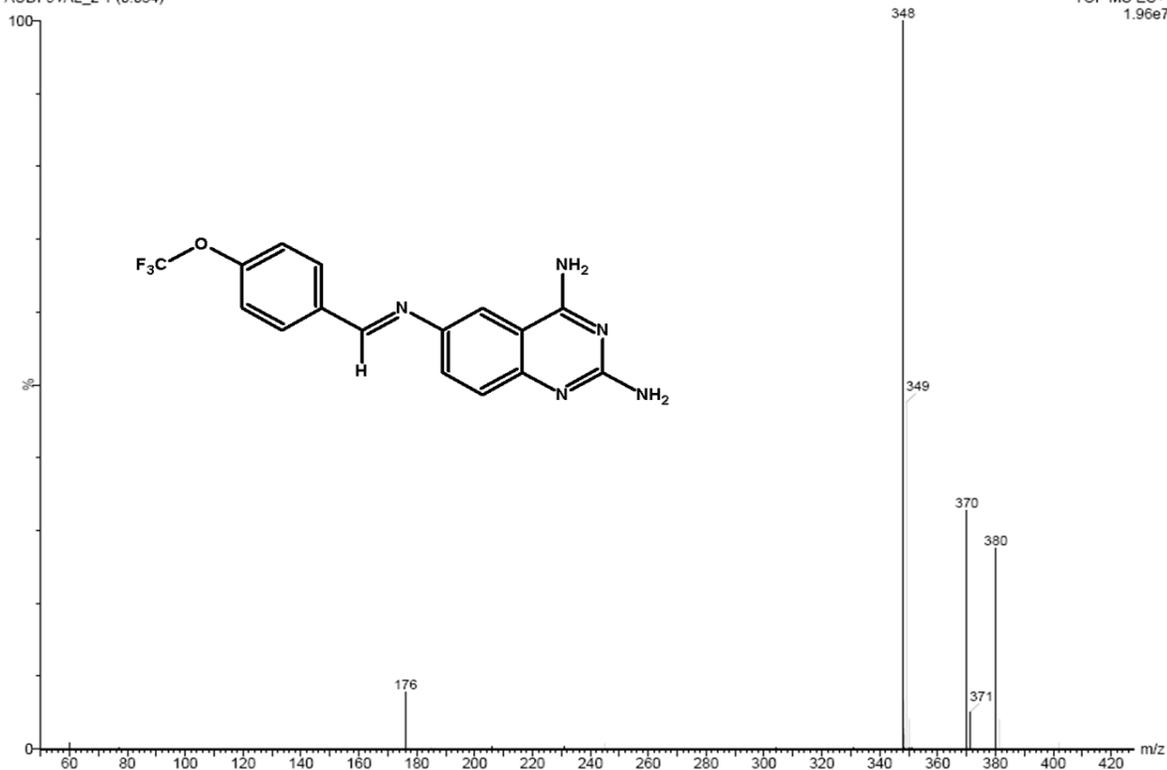


Fig. 121. Espectro de masas y de infrarrojo de la 2,4-diamino-6-*(E)*-[4-(trifluorometoxi)benzilideno]amino;quinazolina.

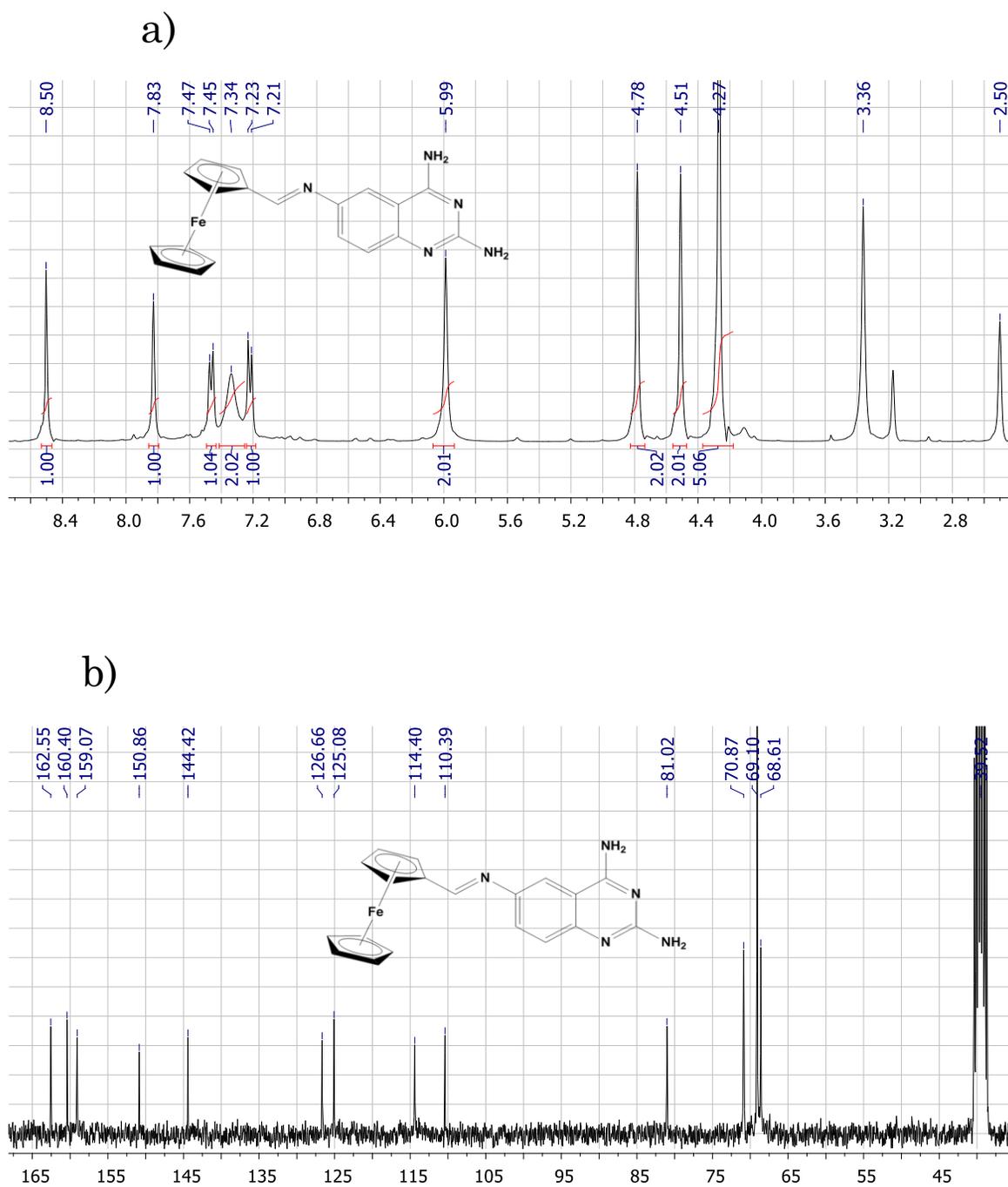


Fig. 122. Espectro de RMN de la 2,4-diamino-6-[(*E*)-(ferrocenometilideno)amino]quinazolina .
(Compuesto 10), a) RMN-¹H, b) RMN-¹³C.

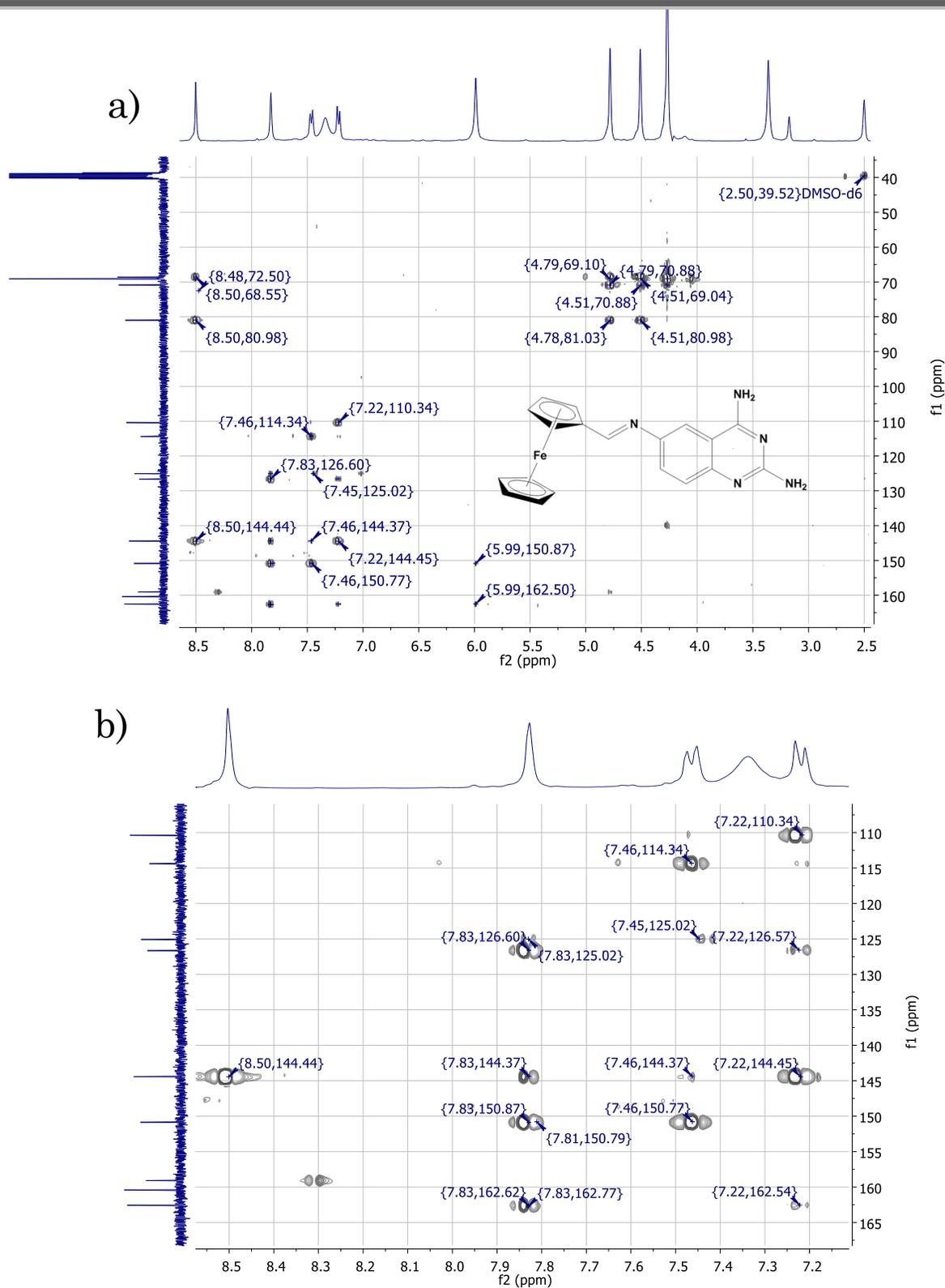


Fig. 123. Espectro HMBC de la 2,4-diamino-6-[(E)-(ferrocenometilideno)amino]quinazolina.

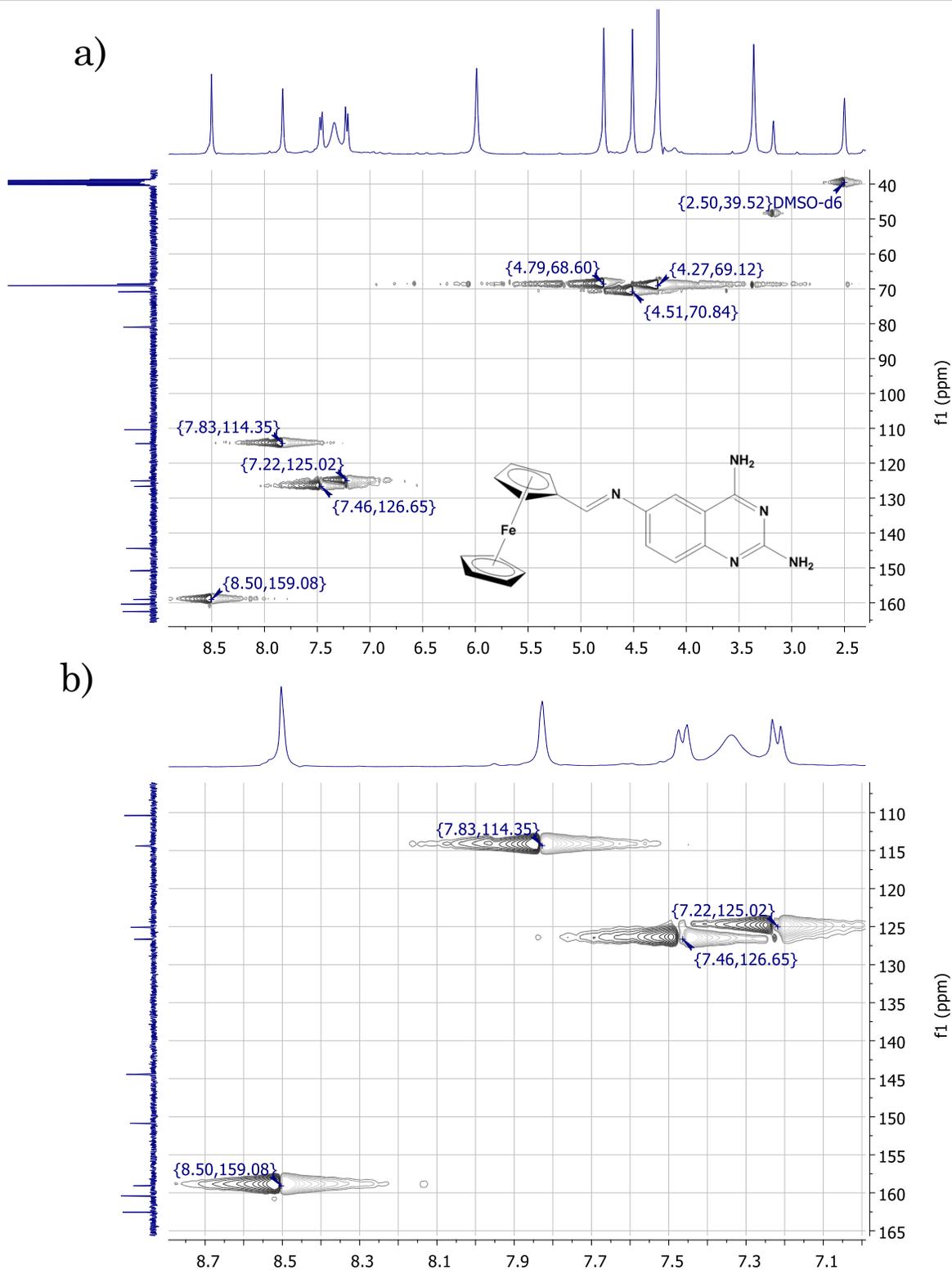


Fig. 124. Espectro HSQC de la 2,4-diamino-6-[(E)-(ferrocenometilideno)amino]quinazolina.

AUDI_Realizo Margarita Guzman
4.00000000
AUDI-11 1 (0.034)

UEB076

05-Apr-2013 13:44:19

TOF MS ES+
1.62e7

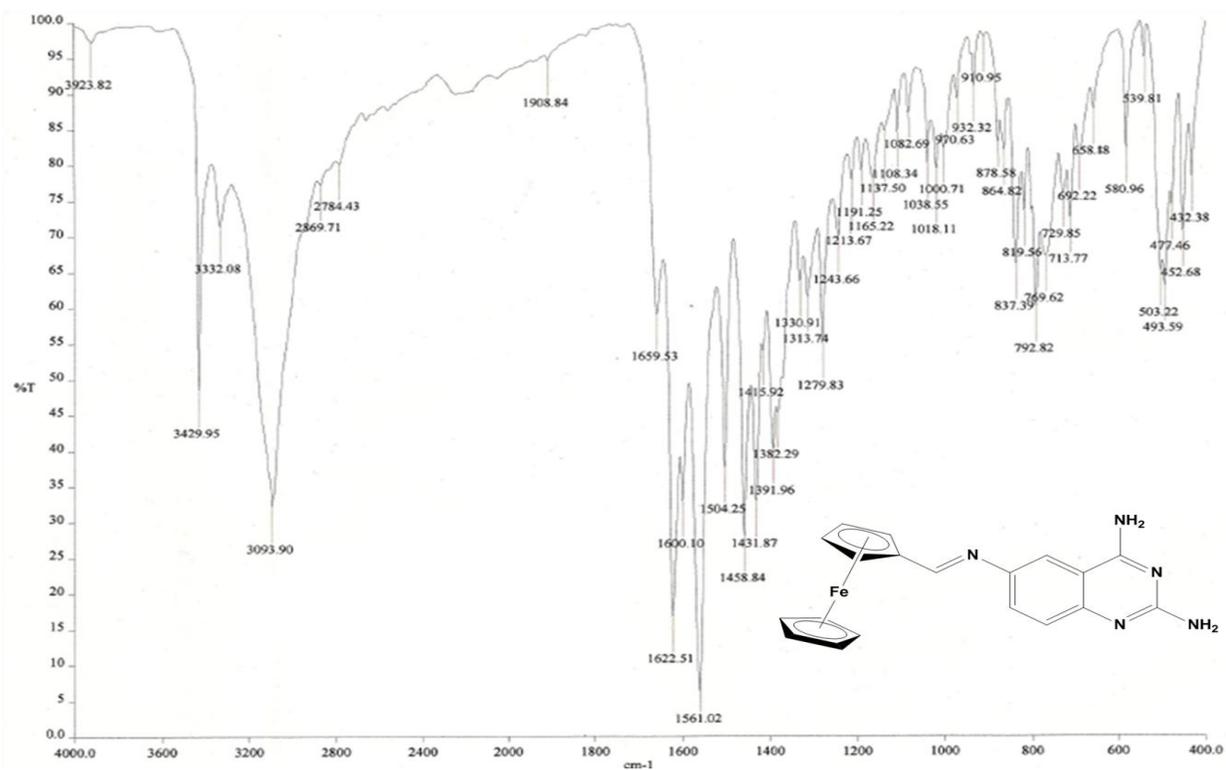
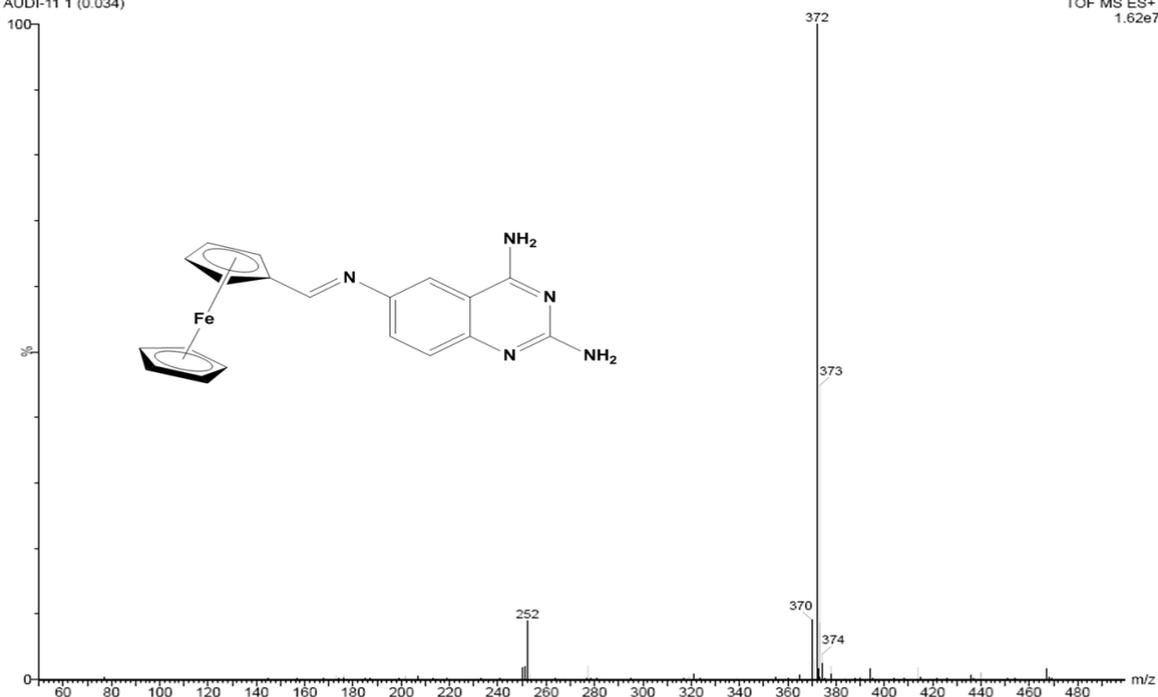


Fig. 125. Espectro de masas y de infrarrojo de la 2,4-diamino-6-[(*E*)-ferrocenometilideno]amino]quinazolina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Biagi, F. F., Tay, Z. J., Álvarez, C. R., Gutiérrez, Q. M. 1996, *Parasitología Médica: Parte C libro cuatro*; INTERSISTEMAS: México D.F., 24–25.
2. Llop, H. A., Valdés-Dapena, V. Ma. M., Zuazo, S. J. 2001, *Microbiología y Parasitología Médicas: Tomo III*; Ciencias Médicas: La Habana, 49–68.
3. Tay, Z. J., Velasco, C. O., Lara, A. R., Gutiérrez, Q. M. 2002, *Parasitología Médica*, 7a ed.; Méndez Editores: México D.F., 123.
4. Souza, W. A short review on the Morphology of *Trypanosoma cruzi*: from 1909 to 1999. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [online]. **1999**, *94*, 17–36.
5. Corallini, J.; Fernández, O.; Fernández, O.; Della, A.; Dicroce, M.; Bianconi, M.; González, M.; Puyou, N.; Gallinger C.; Salvo, S.; Martín, M.; Tedeschi, M.; Gargiulo, M.; Correa, S.; Abadie, M.; Arguiano, S. Enfermedad de Chagas–Mazza: seroprevalencia, características epidemiológicas y sociales. *Acta bioquim. Clin. Latinoam.* [online]. **2011**, *45*, 431–439.
6. Toso, M. A.; Vial u, F.; Galanti, N. Transmisión de la enfermedad de Chagas por vía oral. *Rev. Méd. Chile* [online]. **2011**, *139*, 258–266.
7. Rodríguez, C. J.; Pinto, D. J.; Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease – 100 years after its discovery. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [online]. **2009**, *104*, 31–40.
8. Gilbert, I. H., Inhibitors of dihydrofolate reductase in leishmania and trypanosomes. *Biochim. Biophys. Acta.* **2002**, *1587*, 249–257.
9. OMS. [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>] accesado Abril 4, 2013.
10. Cruz-Reyes, A.; Pickering-López, J. M. Chagas disease in México: an analysis of geographical distribution during the past 76 years – A Review. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [online]. **2006**, *101*, 345–354.
11. Guzmán-Marín, E.; Zavala-Castro, J. E.; Acosta-Viana, K. Y.; Rosado-Barrera, M. E.; Importancia de la caracterización de cepas de *Trypanosoma cruzi*. *Rev. Biomed.* [online]. **1999**, *10*, 177–184.
12. Docampo, R.; Souza, W.; Miranda, K.; Rohloff, P.; Moreno, S. Acidocalcisomes– Conserved from bacteria to man. *Nature Rev. Mic.* **2005**, *3*, 251–261.
13. Pumarola, A., Rodríguez-Torres, A., García-Rodríguez, J. A., Piedrola-Angulo, G. 1987, *Microbiología y Parasitología Médica*, 2a ed.; Salvat: Barcelona, 827–828.
14. Botero, D., Restrepo, M. 2003, *Parasitosis humanas: Incluye animales venenosos y ponzoñosos, y atlas en color al final*, 4a ed. Corporación para Investigaciones Biológicas: Medellín, Colombia, 210–237.
15. Veiga-Santos, P.; Barrias, E. S.; Santos, J. F. C.; Moreira, T. L. B.; Carvalho T. M. U.; Urbina, J. A.; De Souza, W. Effects of amiodarone and posaconazole on the growth and ultrastructure of *Trypanosoma cruzi*. *Int. J. Antimicrob. Ag.* **2012**, *40*, 61–71.
16. Romero, C. R. 2007, *Microbiología y Parasitología Humana*, 3a ed.; Panamericana: México D.F., 1427–1437.
17. Silva, E. O.; Saraiva, E. M. B.; De Souza, W. Souto-Padrón, T. Cell surface characterization of amastigotes of *Trypanosoma cruzi* obtained from different sources. *Parasitol Res.* **1998**, *84*, 257–263.
18. Tyler, K. M.; Engman, D. M. The life cycle of *Trypanosoma cruzi* revisited. *Int. J. Parasitol.* **2001**, *31*, 472–481.
19. CDC. [<http://www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html>] accesado abril 2013.

20. Tarleton, R. L.; Zhang, L. Chagas Disease Etiology: Autoimmunity or parasite persistence?. *Parasitol. Today*, **1999**, *15*, 94–99.
21. Lannes-Vieira, J.; De Araújo-Jorge, T.; Soeiro, C. M.; Gadelha, P.; Corrêa-Oliveira, R. The centennial of the discovery of Chagas disease: facing the current challenges. *PLoS Negl. Trop. Dis.* [online]. **2010**, *4*, 1–4.
22. Camargo, P. E. Perspectives of vaccination in Chagas disease revisited. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [online]. **2009**, *104*, 275–280.
23. Wizel, B.; Nunes, M.; Tarleton, L. R.; Identification of *Trypanosoma cruzi* Trans-Sialidase family members as targets of protective CD8⁺ TC1 Responses. *J. Immun.* **1997**, *159*, 6120–6130.
24. Wizel, B.; Garg, N.; Tarleton, L. R. Vaccination with trypomastigote surface antigen 1-encoding plasmid DNA confers protection against lethal *Trypanosoma cruzi* infection. *Infect. Immun.* **1998**, *66*, 5073–5071.
25. Vázquez-Chagoyán, C. J.; Gupta, S.; Garg, J. N. Vaccine development against *Trypanosoma cruzi* and Chagas disease. *Adv. Parasit.* **2011**, *75*, 121–146.
26. Coura, R. J.; L de Castro, S. A Critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [online]. **2002**, *97*, 3–24.
27. Villalta, F.; De Souza, W.; Leon, W. The effect of Lampit on *Trypanosoma cruzi* in mice organs and in the bloodstream. *Z. Parasitol. Res.* **1979**, *61*, 21–27.
28. Bern, C.; Martin, L. D.; Gilman, H. R. Chapter 2. Acute and congenital Chagas disease. *Adv. Parasit.* **2011**, *75*, 19–47.
29. Bahia, T. M.; De Andrade, M. I.; Martins, F. T.; Do Nascimento, Da S. A.; Diniz, De F. L.; Caldas, S. I.; Talvani, A.; Trunz, B. B.; Torrele, E.; Ribeiro, I. Fexinidazole: A potential new drug candidate for Chagas disease. *PLoS Negl. Trop. Dis.* [online]. **2012**, *6*, 1–9.
30. Kaiser, M.; Bray, A. M.; Cal, M.; Trunz, B. B.; Torrele, E.; Brun, R. Antitrypanosomal activity of Fexinidazole, a new oral nitroimidazole drug candidate for treatment of sleeping sickness. *Antimicrob. Agents Ch.* [online]. **2011**, *55*, 5602–5608.
31. Rivera, G.; Bocanegra-García, V.; Ordaz-Pichardo, C.; Noguera-Torres, B.; Monge, A. New therapeutic targets for drug design against *Trypanosoma cruzi*, advances and perspectives. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 3286–3293.
32. Rosowsky, A.; Forsch, A. R.; Queener, F. S. Further studies on 2,4-diamino-5-(2',5'-disubstitutedbenzyl)pyrimidines as potent and selective inhibitors of dihydrofolate reductases from three major opportunistic pathogens of AIDS. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1726–1736.
33. Marlowe, K. C.; Selassie, D. C.; Santi, V. D. Quantitative structure-activity relationships of the inhibition of *Pneumocystis carinii* dihydrofolate reductase by 4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimethyl-1-(X-phenyl)-s-triazines. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 967–972.
34. Oefner, C.; D'arcy, A.; Winkler, F. Crystal structure of human dihydrofolate reductase complexed with folate. *Eur. J. Biochem.* **1988**, *174*, 377 – 385.
35. Rosowsky, A.; Forsch, A. R.; Queener, F. S. Inhibition of *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, and *Mycobacterium avium* dihydrofolate reductases by 2,4-Diamino-5-[2-methoxy-5-(ω -carboxyalkyloxy)benzyl]pyrimidines: marked improvement in potency relative to trimethoprim and species selectivity relative to piritrexim. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 233–241.

36. Forsch, A. R.; Queener, F. S.; Rosowsky, A. Preliminary in vitro studies on two potent, water-soluble trimethoprim analogues with exceptional species selectivity against dihydrofolate reductase from *Pneumocystis carinii* and *Mycobacterium avium*. *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1811–1815.
37. Maya, D. J.; Cassels, K. B.; Iturriaga-Vázquez, P.; Ferreira, J.; Faúndez, M.; Galanti, N.; Ferreira, A.; Morello, A.; Mode of action of natural and synthetic drugs against *Trypanosoma cruzi* and their interaction with the mammalian host. *Com. Biochem. and Phys. A* [online]. **2007**, *146*, 601–620.
38. Kompis, M. I.; Islam, K.; Then, L. R.; DNA and RNA Synthesis: antifolates. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 593–620.
39. Urbina, A. J.; Concepción, L. J.; Montalvetti, A.; Rodríguez, B. J.; Docampo, R. Mechanism of action of 4-phenoxyphenoxyethyl thiocyanate (WC-9) against *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of Chagas' disease. *Antimicrob. Agents Ch.* [online]. **2003**, *47*, 2047–2050.
40. Mendoza, M. C. Síntesis, evaluación biológica y estudios *in silico* de moléculas diseñadas como híbridos contra *Trypanosoma cruzi*. Tesis, UNAM, México, D.F., **2009**.
41. Purcell, T. W.; Ettinger, S. D.; Novel antifolate drugs. *Current Oncology Reports.* **2003**, *5*, 114–125.
42. Al-Omary, A. M.; Hassan, S. G.; El-Messery, M. S.; Nagi, N. M.; Habib, E. E.; El-Subbagh, I. H. Nonclassical antifolates, part 3: synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of some new 2-heteroarylthio-quinazolin-4-ones. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 33–45.
43. Richter, E. W. McCormack, J. J. Inhibition of mammalian dihydrofolate reductase by selected 2,4-diaminoquinazolines and related compounds. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 943–947.
44. Bo, C.; Xian-kun, T.; Wei, T.; De-Wen, L.; Pei-Lan, H.; Jean-Michael, G.; Li-Min, Z.; An-Hui, G.; Li, Y.; Jia, L.; Fa-Jun, N.; Michael, J.; Ralf, A.; Jian-Ping, Z.; You-Hong, H. Discovery and optimization of 2,4-diaminoquinazoline derivatives as a new class of potent dengue virus inhibitors. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3135–3143.
45. Gangjee, A.; Vidwans P. A.; Vasudevan, A.; Queennes, F. S.; Kisliuk, L. R.; Cody, V.; Li, R.; Galitsky, N.; Luft, R. J.; Pangborn, W. Structure-based design and synthesis of lipophilic 2,4-diamino-6-substituted quinazolines and their evaluation as inhibitors of dihydrofolate reductases and potential antitumor agents. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3426–3434.
46. Gangjee, A.; Adair, O. O.; Pagley, M.; Queener, F. S. N⁹-substituted 2,4-diaminoquinazoles: synthesis and biological evaluation of lipophilic inhibitor of *Pneumocystis carinii* and *Toxoplasma gondii* dihydrofolate reductase. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6195–6200.
47. Harris, V. N.; Smith, C.; Bowden, K. Antifolate and antibacterial activities of 5-substituted 2,4-diaminoquinazolines. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 434–444.
48. Wyss, C. P.; Gerber, P.; Hartman, G. P.; Hubschwerlen, C.; Locher, H.; Marty, H.; Stahl, M. Novel dihydrofolate reductase inhibitors. structure-based versus diversity-based library design and high-throughput synthesis and screening. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2304–2312.
49. Gourley, G. D.; Schüttelkopf, W. A.; Leonard, A. G.; Luba, J.; Hardy, W. L.; Beverley, M. S.; Hunter, N. W. Pteridine reductase mechanism correlates pterin metabolism

- with drug resistance in trypanosomatid parasites. *Nat. Struct. Biol.* [online]. **2001**, *8*, 521–525.
50. Tulloch, B. L.; Martini, P. V.; Iulek, J.; Huggan K. J.; Lee, H. J.; Gibson, L. C.; Smith, K. T.; Suckling, J. C.; Hunter, N. W. Structure-based design of pteridine reductase inhibitors targeting African Sleeping Sickness and the Leishmaniasis. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 221–229.
51. Cavalli, A.; Lizzi, F.; Bongarzone, S.; Brun, R.; Krauth-Siegel, L. R.; Bolognesi, L. M. Privileged structure-guided synthesis of quinazoline derivatives as inhibitors of trypanothione reductase. *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3031–3035.
52. Rosowsky, A.; Forsch, a. R.; Bader, H.; Freisheim. synthesis and in vitro biological activity, and methotrexate with and L-ornithine side chain. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1447–1454.
53. FDA. [<http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-vandetanib>] accesado abril 2013.
54. FDA. [<http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-erlotinib-hydrochloride>] accesado abril 2013.
55. FDA. [<http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-lapatinib>] accesado abril 2013.
56. Noolvi, N. M.; Patel, M. H.; Synthesis, method optimization, anticancer activity of 2,3,7-trisubstituted quinazoline derivatives and targeting EGFR-tyrosine kinase by rational approach. *Arab. J. Chem.* **2013**, *6*, 35–48.
57. [<http://livertox.nih.gov/Prazosin.htm>] accesado abril 2013.
58. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/020326s015lbl.pdf] accesado abril 2013.
59. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021287s016lbl.pdf] accesado abril 2013.
60. Elslager, F. E.; Johnson, L. J.; Werbel, M. L. Folate antagonist. 20. Synthesis and antitumor and antimalarial properties of trimetrexate and related 6-[(Phenylamino)methyl]-2,4-quinazolinediamines. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1753–1760.
61. Zuccotto, F.; Zvelebil, M.; Brun, R.; Chowdhury, F. S.; Di Lucrezia, R.; Leal, I.; Maes, L.; Ruiz-Perez, M. L.; Pacanowska, G. D.; Gilbert, H. I. Novel inhibitors of *Trypanosoma cruzi* dihydrofolate reductase. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 395–405.
62. Schormann, N.; Velu, E. S.; Murugesan, S.; Senkovich, O.; Walker, K.; Chenna, C. B.; Shinkre, B., Desai, A.; Chattopadhyay, D. Synthesis and characterization of potent inhibitors of *Trypanosoma cruzi* dihydrofolate reductase. *Bioor. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4056–4066.
63. Juaristi, E. *Fisicoquímica Orgánica*, 1a ed.; El Colegio Nacional: México, D.F. 2008, 283.
64. Levine, N. I. *Química cuántica*, 5a ed.; Pearson: España, 2001, 407.