

**SÍNTESIS DE ANÁLOGOS QUINOLÍNICOS Y EVALUACIÓN *in vitro* DE LA
ACTIVIDAD ANTIPLASMODIAL Y HEMOLÍTICA**



MARIA CATALINA AGUIRRE DELGADO

**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
PROGRAMA DE QUÍMICA**

MONTERÍA – CÓRDOBA

2021

**SÍNTESIS DE ANÁLOGOS QUINOLÍNICOS Y EVALUACIÓN *in vitro* DE LA
ACTIVIDAD ANTIPLASMODIAL Y HEMOLÍTICA**

**TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO**

MARIA CATALINA AGUIRRE DELGADO

DIRECTOR

FERNIS JOSÉ MARIN SEVERICHE

M.Sc. Química

CODIRECTOR

ROGER DAVID ESPINOSA SÁEZ

M.Sc. Química

**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
PROGRAMA DE QUÍMICA**

MONTERÍA – CÓRDOBA

2021

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

MONTERÍA-2021

DEDICATORIA

A Dios por estar conmigo siempre y acompañarme en todo momento a alcanzar mis metas.

A mi familia por ser el motivo de salir adelante, por darme ánimos, por ser mi fortaleza, por estar siempre ahí, son todo para mi

AGRADECIMIENTOS

A Dios por acompañarme en cada instante, por brindarme su sabiduría y apoyo

A mi madre ANAY DELGADO, A mi padre BELARMINO AGUIRRE, a mis hermanos JORGE IVÁN, ANDRÉS DAVID Y JOSÉ MARIO, quienes han sido el motor para alcanzar este logro, por siempre darme fuerzas para culminar esta meta.

A la Universidad de Córdoba por permitirme formarme como profesional

A mis grandes amigos que me acompañaron en esta carrera, YUVEIDYS CHAMORRO, YAIR PETRO, quienes siempre estuvieron para darme una voz de aliento y animarme, a JESÚS ARGUMEDO por su motivación y apoyo en cada momento para salir adelante, a HEIDI RODRÍGUEZ por su solidaridad y compañía en el laboratorio.

A los profesores FERNIS MARÍN SEVERICHE y ROGER ESPINOSA SAEZ, por guiarme y encaminarme en el transcurso de mi trabajo de grado. Gracias al profesor FAVIO PETRO por sus consejos en el laboratorio.

A la Dra. SARA ROBLEDO RESTREPO Coordinadora unidad ensayos biológicos del grupo de investigación “ESTUDIO Y CONTROL DE ENFERMEDADES TROPICALES - PECET” en la Universidad de Antioquia, por la realización de los ensayos biológicos

A todos los profesores del Departamento de Química por su sabiduría, sus consejos y por ser los guías de estudio en esta carrera.

A todas las personas que me brindaron un hermoso hogar en el transcurso de toda la carrera, LUCIA MÉNDEZ y SANDRA MARZOLA, quienes son unas mujeres luchadoras de la vida, incansables, amables y amorosas.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 2. OBJETIVOS..... | 3 |
| 2.1 OBJETIVO GENERAL | 3 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 3 |
| 3. MARCO TEÓRICO | 4 |
| 3.1 GENERALIDADES DE LA MALARIA..... | 4 |
| 3.2 CICLO VITAL DEL <i>Plasmodium</i> | 4 |
| 3.3 EPIDEMIOLOGIA..... | 6 |
| 3.3.1 Epidemiología en Colombia..... | 6 |
| 3.4 SÍNTOMAS | 7 |
| 3.5 FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS | 7 |
| 3.6 QUINOLINA..... | 7 |
| 3.7 COMPUESTO BASADO EN EL NÚCLEO QUINOLÍNICO | 8 |
| 3.7.1 Análogos de la Cloroquina..... | 9 |
| 3.7.2 Análogos de Amodiaquina..... | 10 |
| 3.7.3 Análogos de la Primaquina | 10 |
| 3.8 SÍNTESIS DE 2-ARILQUINOLINAS | 11 |
| 3.8.1 Métodos de obtención de 2-arilquinolinas | 11 |
| 4. METODOLOGÍA | 14 |
| 4.2 SÍNTESIS DE ANÁLOGOS QUINOLÍNICOS | 15 |
| 4.3 ENSAYOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA | 16 |
| 4.3.1 Ensayo de Citotoxicidad. | 16 |
| 4.3.2 Evaluación de la actividad antiplasmodial <i>in vitro</i> | 17 |
| 4.3.3 Evaluación de la actividad hemolítica..... | 18 |
| 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS..... | 19 |
| 5.1 SÍNTESIS DE ANÁLOGOS QUINOLÍNICOS | 19 |
| 5.1.1 Síntesis de (<i>E</i>)-2-(2-(quinolin-2-il)vinil)fenil acetato (RQ1)..... | 20 |

| | |
|--|----|
| 5.1.3 Síntesis de (<i>E</i>)-4-Bromo-2-(quinolin-2-il)vinil)fenil acetato (RQ7)..... | 29 |
| 5.2 ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA | 36 |
| 5.2.1. Ensayos de Citotoxicidad, Actividad antiplasmodial y hemolítica <i>in vitro</i> | 36 |
| 6. CONCLUSIONES | 39 |
| 7. RECOMENDACIONES | 40 |
| 8. REFERENCIAS | 41 |
| 9. ANEXOS | 44 |

ABREVIATURAS

| | |
|--|---|
| CCD | Cromatografía en capa delgada |
| CDCl ₃ | Cloroformo deuterado. |
| CE ₅₀ | Concentración Efectiva 50 |
| CL ₅₀ | Concentración Letal 50 |
| COSY | Espectroscopia de correlación ¹ H - ¹ H |
| DCM (CH ₂ Cl ₂) | Diclorometano |
| dd | Doble doblete |
| DS | Desviación estándar |
| dt | Doble triplete |
| HMBC | Correlación de enlaces múltiples heteronucleares ¹ H - ¹³ C |
| HSQC | Coherencia cuántica única heteronuclear ¹ H - ¹³ C |
| Hz | Hertz |
| IS | Índice de selectividad |
| m | Multiplete |
| mL | Mililitro |
| MTT | Bromuro de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio |
| ppm | Partes por millón |
| RMN- ¹³ C | Resonancia magnética nuclear de carbono 13 |
| RMN- ¹ H | Resonancia magnética nuclear de protones |
| RQ1 | 2-[(E)-2-(2-Acetiloxifenil)etenil]quinolina |
| RQ7 | 2-[(E)-2-(2-Acetiloxi-5-bromofenil)etenil]quinolina |
| s | Singlete |
| t | Triplete |
| U- 937 | Línea celular promonocítica humana |
| δ | Desplazamiento químico |
| μg | Microgramos |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|-----|
| Figura 1: Ciclo vital del <i>Plasmodium</i> | 6 |
| Figura 2: Estructura de medicamentos usados en el tratamiento de la malaria, Cloroquina (CQ), Amodiaquina (AQ)y Primaquina (PQ) | 8 |
| Figura 3: Derivados de Cloroquina AQ-13, Piperaquina | 9 |
| Figura 4: Análogos de Amodiaquina FAQ y TQ | 10 |
| Figura 5: Derivado de Primaquina..... | 11 |
| Figura 6: Reacción de condensación tipo Perkin | 12 |
| Figura 7: Ruta sintética utilizada para obtener quinolinas 2-sustituidas utilizando reactivos organometálicos..... | 12 |
| Figura 8: Reacción de Friedländer acoplada a la reacción de condensación de Knoevenagel | 13 |
| Figura 9: Ruta sintética de la reacción de Povarov | 13 |
| Figura 10: Mecanismo propuesto para la reacción tipo Perkin..... | 20 |
| Figura 11: Reacción de obtención de (E)-2-(2-(quinolin-2-il)vinil)fenil acetato..... | 21 |
| Figura 12: Estructura del compuesto RQ1 enumerada..... | 21 |
| Figura 13: Ampliación del espectro RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 100 MHz) del compuesto RQ1 | 22 |
| Figura 14: Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) del compuesto RQ1..... | 23 |
| Figura 15: Ampliación del experimento DEPT 135 (CDCl ₃ , 100 MHz) del compuesto RQ1..... | 24. |
| Figura 16: Ampliación del Espectro COSY (CDCl ₃ , 300 MHz) del compuesto RQ1..... | 25 |
| Figura 17: Ampliación de Espectro HSQC (CDCl ₃ , 100 MHz) del compuesto RQ1..... | 26 |
| Figura 18: Ampliación de espectro HMBC (CDCl ₃ , 100 MHz) del compuesto RQ1. | 27 |
| Figura 19: Síntesis de(E)-4-Bromo-2-(quinolin-2-il)vinil)fenil acetato..... | 29 |
| Figura 20: Estructura del compuesto RQ7 enumerada..... | 29 |
| Figura 21: Ampliación del Espectro RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 100 MHz) del compuesto RQ7..... | 30 |

| | |
|--|----|
| Figura 22: Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) del compuesto RQ7..... | 31 |
| Figura 23: Ampliación del Espectro DEPT 135 (CDCl ₃ , 100 MHz) del compuesto RQ7... | 32 |
| Figura 24: Ampliación del Espectro COSY (CDCl ₃ , 300 MHz) del compuesto RQ7..... | 33 |
| Figura 25: Ampliación de Espectro HSQC (CDCl ₃ , 100 MHz) del compuesto RQ7. ¡Error! Marcador no definido. | 34 |
| Figura 26: Ampliación de espectro HMBC (CDCl ₃ , 100 MHz) del compuesto RQ7. | 35 |
| Figura 27: Compuesto sintetizado por santafé y colaboradores..... | 37 |

LISTA DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1: Datos espectroscópicos del compuesto RQ1..... | 28 |
| Tabla 2: Datos espectroscópicos del compuesto RQ7..... | 36 |
| Tabla 3: Resultados de la actividad citotóxica, antiplasmodial y hemolítica in vitro de los compuestos sintetizados. | 38 |

RESUMEN

En el presente trabajo se sintetizaron mediante una reacción de condensación tipo Perkin entre quinaldina y aldehídos aromáticos, los compuestos (E)-2-(2-(quinolin-2-il)vinil)fenil acetato (RQ1) y (E)-4-Bromo-2-(quinolin-2-il)vinil)fenil acetato (RQ7) con rendimientos de 83% y 82%, respectivamente. Las estructuras se confirmaron por medio de técnicas espectroscópicas de: Resonancia Magnética Nuclear unidimensional (RMN-¹H, ¹³C y DEPT 135) y bidimensional (COSY, HMQC Y HMBC).

Se determinó la actividad antiplasmodial *in vitro* de los compuestos sintetizados mediante el método de espectrofluorimetría frente a cepas de *Plasmodium falciparum*, los compuestos mostraron buena actividad antiplasmodial con valores de CE₅₀ 20.91 µg/mL y CE₅₀ 17.31 µg/mL, así mismo, mostraron ser citotóxicas con valores de CL₅₀ 8,9 µg/mL y CL₅₀ de 25,3 µg/mL, respectivamente.

También se evaluó la actividad hemolítica *in vitro* mediante el método espectrofotométrico en donde los compuestos RQ1 y RQ7 presentaron hemólisis a concentraciones superiores a 200µg/mL, por lo que se consideran no hemolíticos

Se presentaron valores de índice de selectividad (IS) donde se destaca solo el compuesto RQ7 con un IS de 1.46, por lo cual se puede considerar promisorio y seguir con estudios *in vivo* que permitan validar su actividad antiplasmodial.

1. INTRODUCCIÓN

La malaria o paludismo es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un problema de salud pública a nivel mundial, por estar relacionada al bajo desarrollo socioeconómico y por presentarse en países ubicados en regiones tropicales y subtropicales, como el Sudeste Asiático, África y la Amazonía, estas zonas son las más afectadas del planeta, donde cada año se presentan entre 50 y 100 millones de casos de la enfermedad, este padecimiento es considerado una enfermedad tropical con negligencia cuyo gerenciamiento y manejo clínico carecen de mayor efectividad en el ámbito de la salud pública. Según la OMS en 2020, se estimaron 409.000 muertes por malaria en todo el mundo siendo los niños el grupo más vulnerable representando el 67% (272 000) de toda la tasa de mortalidad (Nascimento, et al., 2019; OMS 2020).

Esta infección parasitaria es causada por protozoarios del género *Plasmodium* y transmitida al humano por la picadura de la hembra del mosquito Anopheles. Se pueden encontrar diferentes especies de *Plasmodium*, como: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae*, siendo endémicas en 108 países (Favier et al., 2017).

En Colombia, la transmisión de la malaria es baja e inestable con una carga de casos que oscila entre 50.000 y 70.000 afectados anualmente; las características geográficas, las condiciones epidemiológicas y climáticas favorecen el desarrollo del vector y la transmisión de la enfermedad. Según los casos reportados a la semana epidemiológica 41, 2020 del INS, en el país predomina la infección por *P. falciparum* con 49,7 %, seguido de *P. vivax* con 49,4 % e infección mixta con 0,8 %, (INS, 2020).

En el mundo se han desarrollado muchos fármacos a partir de fuentes naturales como la quinina que presentó una alta actividad sobre *Plasmodium*, convirtiéndose en el primer medicamento contra esta enfermedad, inspirando al descubrimiento de nuevas moléculas de interés (Mesa, 2017). Pero se hace preocupante la resistencia de los fármacos utilizados contra este padecimiento, relacionándose a cambios biológicos en el parásito, al mal uso, a

la administración incontrolada de los medicamentos y al abandono de los tratamientos por parte de los pacientes, aumentando la prevalencia y disminuyendo su efectividad, en donde los procesos de resistencia han presentado reacciones de efectos adversos a las drogas antimaláricas (Venanzi & López, 2016; João et al., 2017), conllevando a limitaciones en el uso del tratamiento contra esta enfermedad.

Los compuestos que contienen el núcleo de quinolina han sido los pilares de la quimioterapia contra la malaria. La aparición de cepas de *P. falciparum* resistentes a casi todos los antipalúdicos, ha contribuido a que la monoterapia sea menos eficaz, lo que ha llevado a estudiar las terapias combinadas con un mecanismo de acción alternativo y nuevas moléculas que aumente la efectividad y acorte la duración del tratamiento para así evitar que se presente resistencia durante la terapia y se puedan reducir los efectos secundarios (Hu et al., 2017).

La síntesis química es una nueva alternativa para la elaboración de nuevas moléculas activas contra la enfermedad, tomando como base compuestos heterocíclicos, como la quinaldina y la 8-hidroxiquinaldina, para la obtención de compuestos con núcleos quinolínicos, los cuales se caracterizan por presentar una amplia actividad antiprotozoaria (Torres et al., 2020). Con el propósito de encontrar nuevas moléculas activas sobre la malaria, Torres y colaboradores (2014) sintetizaron las estililquinolina 2-[(E)-2-[3`-(2`-cloroquinolin)] etenil] quinolin-8-il-acetato y 2-[(E)-2-(3,4-dimetoxifenil) etenil] quinolin-8-ol, a partir de la reacción de condensación tipo Perkin entre quinaldina y aldehídos aromáticos, los cuales mostraron una alta actividad antimalárica frente a cepas FCB-2 de IC₅₀ 6.4μM, IC₅₀ 10.8 μM, respectivamente, y una moderada citotoxicidad. Utilizando el mismo método, Santafé y colaboradores (2016) sintetizaron la estililquinolinas 2-[(E)-2-(4-isopropilfenil) etenil] quinolina presentando una alta actividad antimalárica *in vitro* con valores IC₅₀ de 38.46 μg/mL frente a cepas FCB-2 resistente a la cloroquina y 33.70 μM frente a la cepa NF-54 sensible a la cloroquina (Torres et al., 2014; Santafé et al., 2016).

Por consiguiente, el objetivo de este trabajo es sintetizar análogos quinolínicos y evaluar su actividad antiplasmodial y hemolítica *in vitro*, con el propósito de encontrar nuevas alternativas más eficaces y seguras para el tratamiento de esta enfermedad.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

- ❖ Sintetizar dos análogos quinolónicos y evaluar su actividad antiplasmodial y hemolítica *in vitro*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Sintetizar dos análogos quinolinicos mediante reacción de condensación tipo Perkin entre quinaldina con los aldehídos aromáticos: 2-hidroxibenzaldehído, 2-hidroxi-5-bromobenzaldehído.
- ❖ Comprobar las estructuras de los compuestos sintetizados mediante técnicas espectroscópica de análisis: Resonancia Magnética Nuclear monodimensional (RMN-¹H y ¹³C) y bidimensional (COSY, HMQC Y HMBC).
- ❖ Evaluar la actividad citotóxica *in vitro* de las moléculas sintetizadas frente a células U-937, empleando el micro-método enzimático del MTT
- ❖ Evaluar la actividad antiplasmodial *in vitro* de las moléculas sintetizadas mediante espectrofluorimetría frente a cepas de *P. falciparum*.
- ❖ Evaluar la actividad hemolítica *in vitro* de las moléculas sintetizada utilizando el método espectrofotométrico

3. MARCO TEÓRICO

3.1 GENERALIDADES DE LA MALARIA

La malaria o paludismo es una vieja enfermedad que se originó en África, en 1903 el paludismo se extendió en América, Europa y Asia, siendo muy común en las áreas pantanosas de Roma y por ende su nombre se deriva del italiano malaria o “mal aire” por su asociación a los vapores malolientes de los pantanos. Además, Se desarrollaba con facilidad en la cuenca de los ríos. En la mitad del siglo XX se controló el vector con ayuda de los métodos antimaláricos, quedando confinada en las regiones tropicales y subtropicales, en países pobres con condiciones higiénicas deficientes. Esta es una enfermedad infecciosa, producida por un parásito del género *Plasmodium*, del cual cuatro especies infectan naturalmente al hombre: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*. Este padecimiento constituye uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial (Fernández, 2020).

La transmisión de la malaria se da a través de la picadura del mosquito hembra del género *Anopheles*, el cual cuenta con una amplia distribución geográfica, este vector incluye la franja tropical y subtropical. A nivel mundial se ha identificado que la ubicación, la edad, el nivel socio económico y el número de personas que habitan por vivienda; son determinantes del riesgo para la trasmisión de esta infección. (Aristizábal, Martínez, & Quintero, 2017)

3.2 CICLO VITAL DEL *Plasmodium*

Cuando el mosquito hembra del género *Anopheles* pica a una persona infectada por *Plasmodium*, introduce en su estómago sangre que contiene, además de la hemoglobina necesaria para la maduración de sus huevos, formas intraeritrocitarias y gametocitos masculinos y femeninos de este parásito. Las primeras son destruidas rápidamente, pero los gametocitos sobreviven e inician el ciclo sexuado en el estómago del mosquito. Tras la fecundación de un gameto hembra por un gameto macho se forma un cigoto diploide (ooquinetos) que atraviesa la pared estomacal y se adhiere a la cara externa de esta pared,

convirtiéndose en ooquiste. El desarrollo de éste conduce a la producción asexual de numerosos esporozoítos haploides que, al liberarse, se dispersan en el cuerpo del mosquito.

Todo el ciclo vital del parásito en el insecto dura entre 4 y 15 días, dependiendo de la temperatura ambiente. En el momento de la picadura en la sangre del hospedador, los esporozoítos presentes en las glándulas salivares del mosquito se inyectan con su saliva, comenzando el ciclo asexual o esquizogonia del parásito. En los humanos hay dos fases de multiplicación asexual: la primera ocurre en los hepatocitos (esquizogonia exoeritrocitaria), donde penetran los esporozoítos abandonando el sistema vascular, y la segunda en los glóbulos rojos (esquizogonia eritrocitaria).

En los hepatocitos, los esporozoítos alcanzan el tamaño de un ooquiste en menos de 48 horas, aunque en las especies *P. vivax* y *P. ovale* algunos de ellos pasan por una fase de espera llamada hipnozoíto antes de empezar la multiplicación asexual. En ésta se forman los merozoítos, que se agrupan formando un esquizonte. Cuando los hepatocitos se rompen, los merozoítos liberados a la sangre invaden los glóbulos rojos, iniciando la esquizogonia eritrocitaria con la creación de un esquizonte formado por merozoítos hemáticos. Cuando éstos se liberan por la ruptura del eritrocito infectado, van a infectar a nuevos glóbulos rojos y, tras 2 o 3 esquizogonias eritrocíticas, algunos merozoítos en lugar de convertirse en trofozoítos se desarrollan en microgametocitos y macrogametocitos. Finalmente, cuando un mosquito transmisor chupa sangre de una persona con gametocitos, éstos entrarán en la sangre del vector transmisor, perpetuándose el ciclo vital del parásito (Figura 1) (Avendaño, 2015).

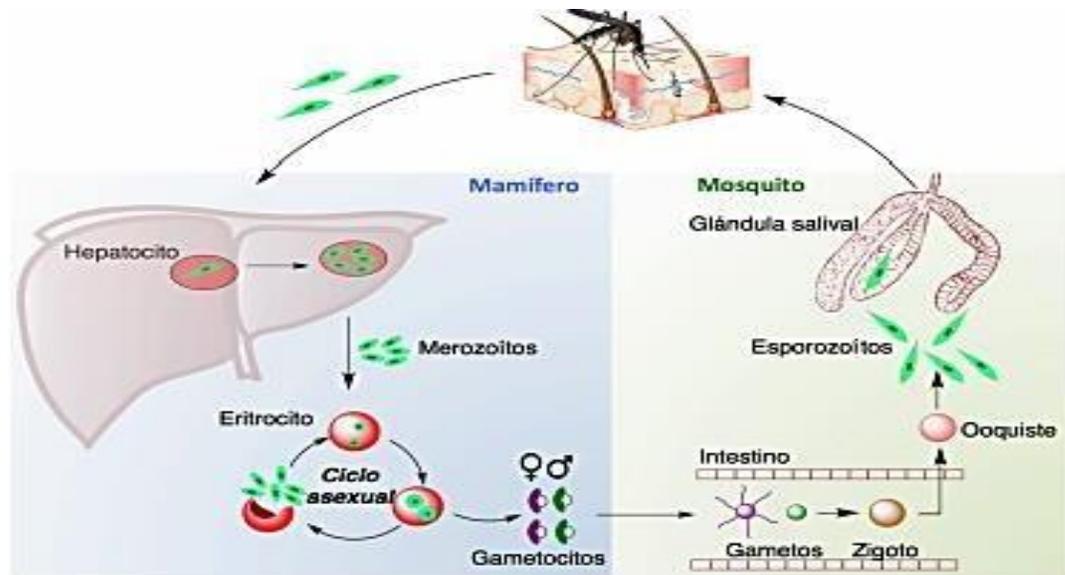


Figura 1: Ciclo vital del *Plasmodium* (Avenidaño, 2015)

3.3 EPIDEMIOLOGIA

La malaria es una de las enfermedades infecciosas transmitidas por vectores que tiene mayor prevalencia a nivel mundial, aunque el número de casos ha disminuido a través del tiempo debido a que se encuentra en proceso de control y erradicación, en la Región de Asia Sudoriental la tasa de incidencia disminuyó de 17 casos por cada 1000 habitantes en riesgo en 2010 a cinco casos en 2018 (una disminución del 70%). En la Región de África, los niveles de incidencia de casos también disminuyeron de 294 en 2010 a 229 en 2018, lo que representa una reducción del 22%. En la Región de las Américas según la OMS en 2018 registró un aumento, en gran parte debido a los aumentos en la transmisión de la malaria en la República Bolivariana de Venezuela (Aristizábal et al., 2017; OMS 2019).

3.3.1 Epidemiología en Colombia

Se estima que al menos el 85% del territorio colombiano es apto para la transmisión de la malaria por sus zonas climáticas, sin embargo, el paludismo no se ha presentado de forma homogénea en el país. La mayoría de los casos son reportados en las zonas más endémicas como en el departamento de Chocó y Nariño ubicadas en la costa Pacífica colombiana, al

igual que Cauca y Buenaventura seguidos por las regiones de Urabá, bajo Cauca y alto Sinú (Carmona, 2017; Padilla et al.,2015).

3.4 SÍNTOMAS

Las características clínicas de la malaria dependen de la especie del parásito, la concentración de parásitos asexuales en sangre (parasitemia) y del estado inmunitario del huésped. El cuadro clínico clásico consiste en escalofrío, fiebre y sudoración. El ataque agudo se inicia con accesos febriles precedidos por escalofrío que se repite cada 48 o 72 horas según la especie de *Plasmodium*. Este período febril suele acompañarse de otros síntomas como cefalea intensa, mialgias, artralgias, náuseas, vómito y malestar general (Arévalo et al.,2015).

3.5 FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS

Los medicamentos antimaláricos actúan principalmente para eliminar las etapas eritrocíticas de los parásitos de la malaria. Los regímenes de medicamentos para el tratamiento de malaria para *P. falciparum* son diferentes, debido a la resistencia del parásito a medicamentos más antiguos. En la lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS, se pueden encontrar medicamentos usados para el tratamiento de la malaria como mefloquina, piperaquina, amodiaquina. Los fármacos utilizados en el tratamiento de esta enfermedad se pueden dividir en: esquizonticidas sanguíneos; esquizonticidas tisulares y esquizonticidas sanguíneos de acción lenta (Cui et al.,2015; Tse et al.,2019).

3.6 QUINOLINA

Las quinolinas son heterociclos aromáticos, compuestos por un anillo bencénico y uno de piridina; son conocidos como moléculas fuertemente aceptoras de electrones debido a su alta afinidad por los mismos procedentes de los átomos de nitrógeno insaturados. Además, es

aplicada en la química orgánica industrial y sintética, utilizada en la fabricación de colorantes, conservantes y pinturas. Es muy utilizada por los químicos orgánicos y farmacéuticos para la obtención de compuestos medicinales.

Los compuestos quinolinicos que se clasifican en químicos medicinales tienen propiedades farmacológicas puesto que actúan en contra de enfermedades tales como la malaria y el cáncer, así mismo, presentan actividad antibacteriana, antifúngica, antiasmáticos, antihipertensivo, antiinflamatoria y antileishmania, además poseen propiedades antioxidantes, entre otras. (Macías, Prieto, & Romanelli,2016)

3.7 COMPUESTO BASADO EN EL NÚCLEO QUINOLÍNICO

Los compuestos basados en el núcleo quinolínico se han convertido en líderes para el tratamiento de la malaria y han sido empleados como modelos para realizar nuevos medicamentos antimaláricos por vía sintética, como lo son: cloroquina (CQ), amodiaquina (AQ) y primaquina (PQ) (Figura 2) (Mesa, 2018).

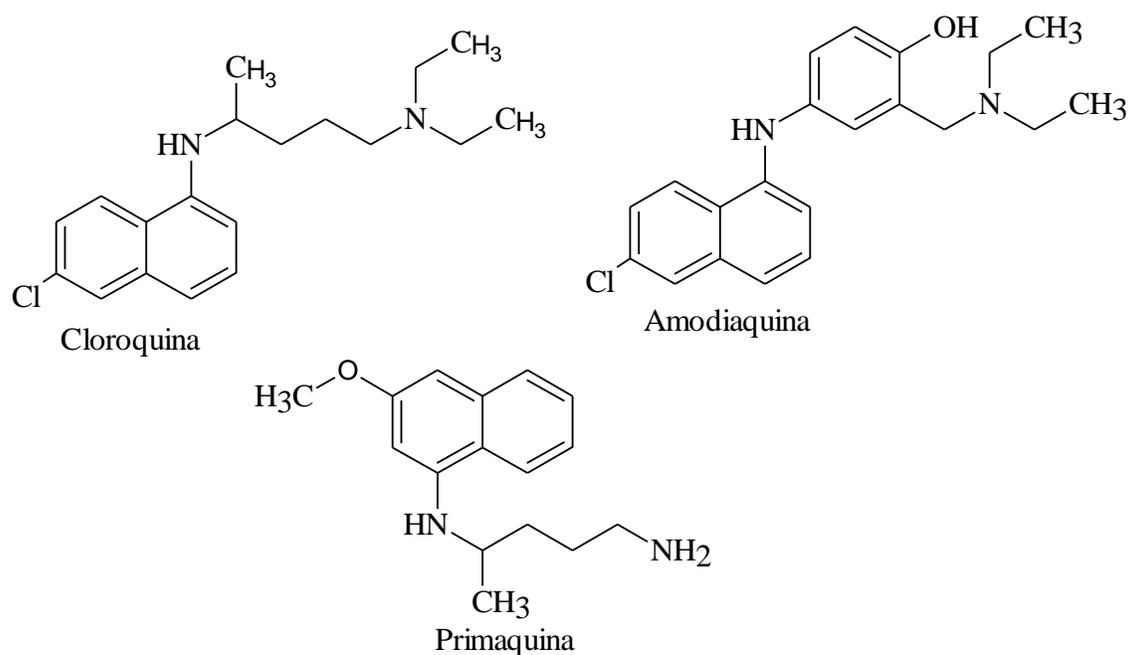


Figura 2: Estructura de medicamentos usados en el tratamiento de la malaria, Cloroquina (CQ), Amodiaquina (AQ) y Primaquina (PQ) (Mesa, 2018).

3.7.1 Análogos de la Cloroquina.

Se han desarrollado diferentes derivados de la cloroquina entre los cuales tenemos los compuestos sintetizados AQ-13 y piperaquina (Figura 3). La molécula AQ-13 presentó actividad antipalúdica frente a cepas resistentes a CQ (*Pf*CRT). La Piperaquina es un análogo de dímero de CQ, con un comportamiento antimalárico similar a la CQ utilizada a inicialmente en china en donde se usó ampliamente para el tratamiento contra *P. falciparum*. Este compuesto tiene dos de los grupos 4-aminoquinolina que se han unido entre sí mediante un conector dipiperazina-propilo (Parhizgar & Tahghighi, 2017).

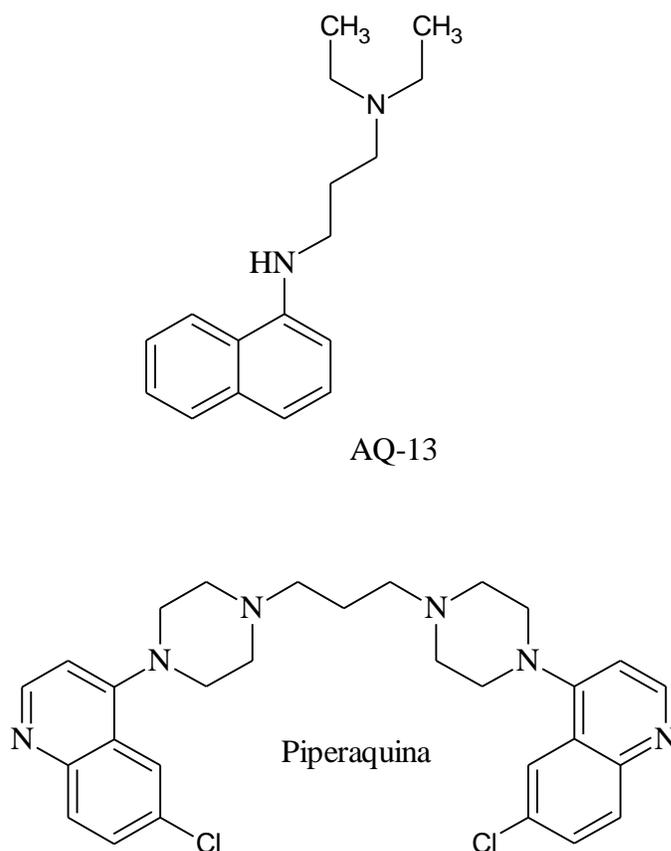


Figura 3: Derivados de Cloroquina AQ-13, Piperaquina (Parhizgar & Tahghighi, 2017)

3.7.2 Análogos de Amodiaquina

Entre los análogos de la amodiaquina se encuentra la fluoroamodiaquina (FAQ) y tebuquina (TQ) (Figura 4). El compuesto FAQ obtiene un cambio en el grupo hidroxilo del anillo fenilo con un átomo de Flúor, el cual hace que se mantenga una actividad antipalúdica favorable y más activa que la amodiaquina, otro compuesto análogo es la tebuquina (TQ) que se prepara mediante la sustitución del resto 4-clorofenilo de la cadena lateral de hidroxianilina de AQ, siendo este compuesto más activo que la cloroquina y la amodiaquina en estudios *in vitro* e *in vivo*. (Parhizgar & Tahghighi, 2017)

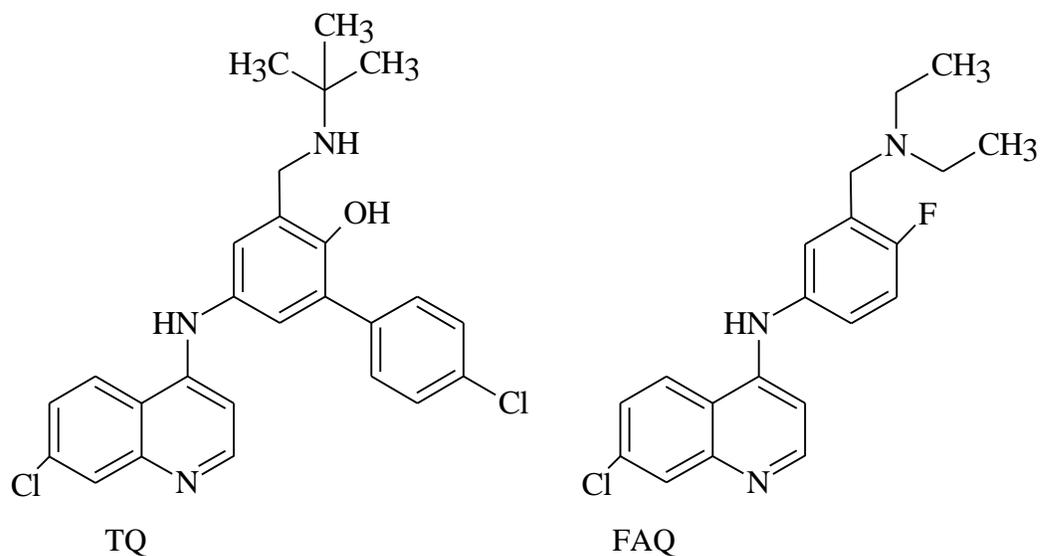


Figura 4: Análogos de Amodiaquina FAQ y TQ (Parhizgar & Tahghighi, 2017)

3.7.3 Análogos de la Primaquina

La Tafenoquina (Figura 5) se derivada de la Primaquina y fue aprobada por la administración de drogas y alimentos de los Estados Unidos para su uso como la primera nueva dosis para el tratamiento radical de *la* malaria por *P. vivax*. De todos los análogos de la Primaquina, las

4-alkil-5-alcoxi, 4-metil-5-fenoxi y 2-terc-butil-primaquina presentan actividad curativa, toxicidad reducida y con una mayor promesa terapéutica. (Mesa, 2018)

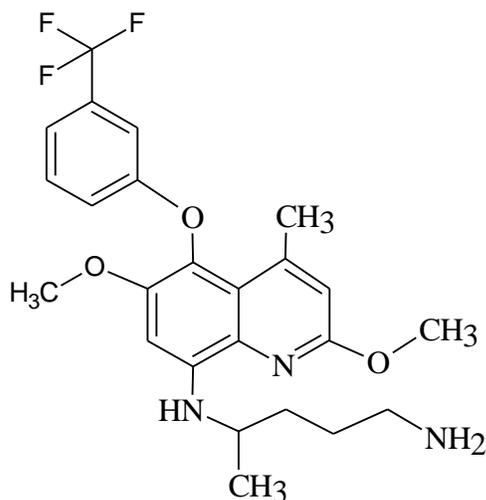


Figura 5: Tafenoquina, derivado de la Primaquina (Mesa, 2018).

3.8 SÍNTESIS DE 2-ARILQUINOLINAS

Los compuestos a base de quinolina son de especial interés para los químicos orgánicos y médicos debido a su variedad en el campo de la farmacia, entre esos compuestos tenemos las 2-arilquinolinas (Barón et al., 2015).

Existen diferentes métodos para la obtención de 2-arilquinolinas entre los cuales se mencionan la reacción de tipo Perkin, síntesis de 2-arilquinolinas empleando reactivos de Grignard, reacción de Friedländer acoplada a la reacción de condensación de Knoevenagel y reacción de Povarov (Orozco, et al., 2020), los cuales se muestran a continuación.

3.8.1 Métodos de obtención de 2-arilquinolinas

La reacción de condensación tipo Perkin (Figura 6) es uno de los métodos más sencillos para la síntesis de 2-Arilquinolina, La reacción se lleva a cabo por tratamiento de quinaldina o 8-hidroxiqinaldina con un aldehído aromático, utilizando como medio de reacción anhídrido y altas temperaturas. Esta síntesis presenta algunas ventajas por la accesibilidad de reactivos,

el fácil montaje de la reacción y generan rendimientos de hasta de un 80%. (Torres et al., 2020)

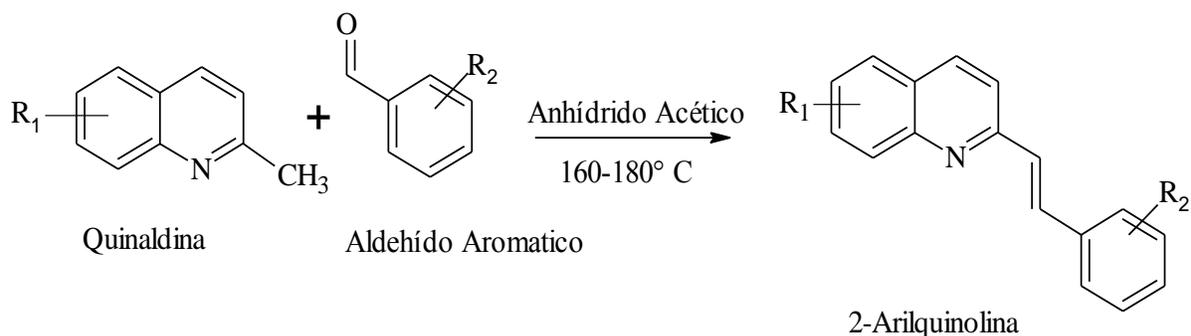


Figura 6: Reacción de condensación tipo Perkin (Torres et al.,2020)

También se ha publicado la síntesis de 2-arylquinolinas empleando reactivos de Grignard, con rendimientos entre 30-80% (Figura 7) estas reacciones generalmente presentan una buena regio selectividad, y se da normalmente empleando reactivos organometálicos en THF a bajas temperaturas, generando inicialmente el N-óxido de la quinolina y tratándolo seguidamente con el reactivo de Grignard (Guo & Harutyunya, 2019).

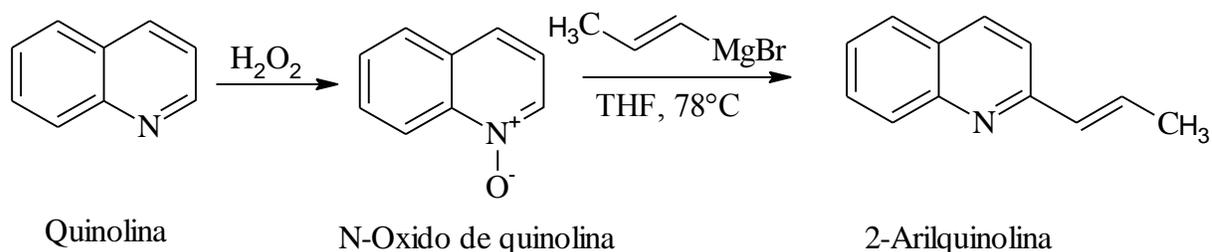


Figura 7: Ruta sintética utilizada para obtener quinolinas 2-sustituidas utilizando reactivos organometálicos (Guo & Harutyunya, 2019).

Peyman, diseñó una novedosa técnica para sintetizar estililquinolinas con rendimientos de hasta 90%, se utiliza la reacción de Friedländer, en donde se coloca a reaccionar una 2-aminoarilcetona con una metilcetona, seguida de la reacción de condensación de Knoevenagel utilizando un aldehído aromático en presencia de 1-metilimidazoliumtrifluoroacetato ([Hmim]TFA), como ácido de Brønsted líquido iónico,

siendo este último el catalizador de la reacción, obteniéndose finalmente 2-Arilquinolina, (Figura 8) (Orozco, et al., 2020).

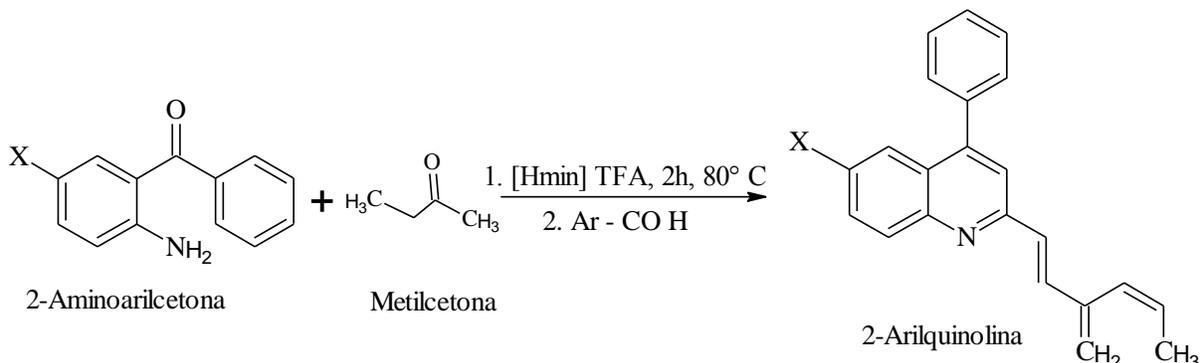


Figura 8: Reacción de Friedländer acoplada a la reacción de condensación de Knoevenagel (Orozco, et al., 2020).

La reacción de Povarov para obtener estilrilquinolinas con altos rendimientos 68-97 %, que se lleva a cabo utilizando tres componentes: una arilamina, vinil éteres y cinamaldehído , catalizada por Nitrato de Cerio (IV) y Amonio (CAN) tipo II Reacción de Povarov, esta reacción genera una imina α, β -insaturada (Base de Schiff) como intermediario, produciendo posteriormente la 1,2-tetrahidroestirilquinolina (Figura 9) que seguidamente es oxidada (aromatización) utilizando 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) obteniéndose finalmente 2-Arilquinolina (Orozco, et al., 2020)

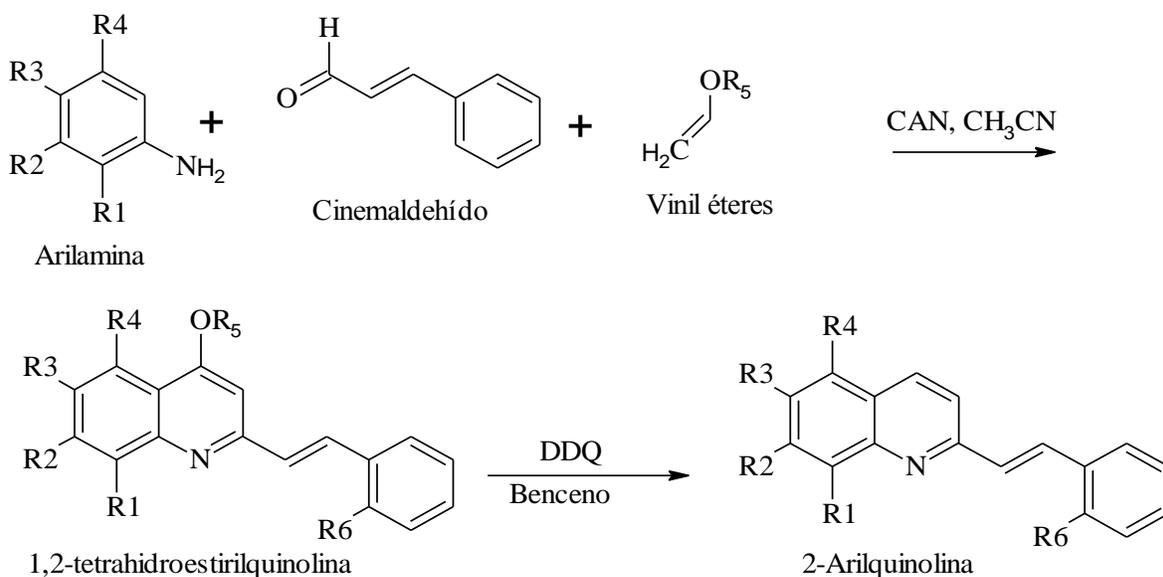


Figura 9: Ruta sintética de la reacción de Povarov (Orozco, et al., 2020).

4. METODOLOGÍA

La parte experimental de este trabajo se desarrolló en el laboratorio del grupo de investigación IDEFARMA adscrito al Departamento de Regencia y Farmacia perteneciente a la Universidad de Córdoba. Los ensayos de actividad biológica se realizaron en el grupo PECET adscrito en el Departamento de Bacteriología en la Universidad de Antioquia. La metodología de síntesis y de evaluación de actividad biológica que se empleó se describe a continuación.

4.1 MATERIALES Y EQUIPOS:

- Lámpara Ultravioleta marca CAMAG (con longitudes de onda de 254 y 366 nm)
- Rotaevaporador Heidolph G1
- Balanza analítica PRECISA –XB 220^a
- Espectrómetro de RMN: Espectrómetro BRUCKER de 300 MHz y 75 MHz
- bomba de vacío Labconco modelo 117
- Pipetas (1 mL, 5 mL, 10 mL)
- Embudo de separación (250 ml)
- Balón de reacción (500 ml)
- Sistema de reflujo
- Termómetro
- Estufa
- Beacker (100 ml, 200ml)

REACTIVOS

Marca de los reactivos Merck[®]

- Quinaldina
- 2-hidroxibenzaldehído
- 2-hidroxi-5-bromobenzaldehído
- Anhídrido acético

- Bicarbonato de sodio
- Acetato de etilo
- Benzina de petróleo
- Diclorometano
- Metanol
- Etanol
- Sulfato de sodio anhidro
- Reactivo de Dragendorff

4.2 SÍNTESIS DE ANÁLOGOS QUINOLÍNICOS

Para la síntesis de los análogos quinolínicos se empleó la siguiente metodología: En un balón de fondo plano de 100 mL, se agregó quinaldina y anhídrido acético, luego de 15 minutos se le adicionó los diferentes aldehídos aromáticos (2-hidroxibenzaldehído y 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído), esta mezcla de la reacción se sometió a reflujo por intervalos de tiempos que oscilaron entre 6 y 24 horas y se monitoreó periódicamente empleando cromatografía en capa delgada (CCD). Una vez finalizada la reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente con la posterior neutralización de esta por la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) hasta obtener la hidrólisis completa, luego se adicionó 3 porciones de 20 mL de Bencina: acetato de etilo en proporción 1:2 para la obtención de la fase orgánica, esta se secó con sulfato de sodio anhídrido y posteriormente se concentró a presión reducida (Cantero et al., 2021). Se observó la formación de cristales de los compuestos, los cuales fueron lavados y llevados a recristalización con una mezcla de bencina de petróleo: acetato de etilo en proporción 7:3 para la obtención del producto puro.

4.3 ENSAYOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

4.3.1 Ensayo de Citotoxicidad.

La citotoxicidad se evaluó sobre las células U-937 empleando el micrométodo enzimático con bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). Las células en fase exponencial de crecimiento se ajustaron a una concentración de 100.000 células/mL de medio RPMI-1640 suplementado con SFB y antibióticos. En cada pozo de una placa para cultivo celular de 96 pozos se depositaron 100 μ l de células. Para la evaluación de la actividad citotóxica se realizaron 6 diluciones dobles seriadas preparadas a partir de una solución madre de 200 μ g/mL en dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma-Aldrich, St Louis MO, USA), equivalentes a 100, 50, 10, 2.5, 0.625 y 0.156 μ g/mL para las estililquinolinas sintetizadas. Luego se adicionó en cada pozo 100 μ l de cada una de las concentraciones del respectivo compuesto. Como control negativo (viabilidad o no citotoxicidad) se usaron células en medio RPMI completo y mantenidas bajo las mismas condiciones de incubación, pero en ausencia de cualquier compuesto; como control de citotoxicidad se utilizaron células expuestas a Doxorubicina (Torres et al., 2020).

Las células en presencia de las diferentes soluciones de los compuestos, así como los controles se incubaron a 37°C en una atmósfera al 5% de CO₂ durante 72 horas. Transcurrido el período de incubación, el efecto de los compuestos sobre las células se determinó midiendo la actividad de la enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa. Para ello, se adicionó, 10 μ l/pozo de una solución de MTT con concentración 5 μ g/mL (Sigma) y se incubaron a 37°C durante 3 horas. Pasado este período de incubación se adicionaron 100 μ L/pozo de una solución de 50% de isopropanol y 10% de dodecilsulfato de sodio (SDS) para solubilizar los cristales de formazan. Los platos se incubaron durante otros 30 minutos y la producción de formazan (que es proporcional al porcentaje de células viables) se midió en un lector de microplacas a una densidad óptica de 570 nm (Torres et al., 2020).

La citotoxicidad se determinó de acuerdo al porcentaje de disminución de la viabilidad, por ende, la disminución en la cantidad de células obtenidas para cada extracto o compuesto y de la anfotericina B, según las densidades ópticas (D.O) obtenidas en cada condición

experimental. La disminución de la viabilidad celular denominada inhibición del crecimiento celular, se calculó utilizando los valores de D.O para cada condición: compuesto o control a la concentración evaluada, usando la siguiente ecuación: % Viabilidad = $[\text{D.O células expuestas al compuesto o control} \div \text{D.O células no expuestas}] \times 100$). Los valores de D.O obtenidas para las células en ausencia de compuestos corresponde al 100% de viabilidad o células vivas. Luego, con los porcentajes de viabilidad se calculó el porcentaje de mortalidad, que corresponde a $100 - \% \text{ viabilidad}$. Por último, con los porcentajes de mortalidad se calculó la concentración letal 50 (CL₅₀) por el método de análisis Probit. Los ensayos se realizaron dos veces con tres réplicas para cada concentración evaluada. La citotoxicidad de cada compuesto se clasificó según los valores de CL₅₀ usando una escala propia: citotoxicidad alta CL₅₀ < 50 µg/mL; citotoxicidad moderada: CL₅₀ > 50 a < 200 µg/mL y citotoxicidad baja: CL₅₀ >200 µg/mL (Torres et al., 2020).

4.3.2 Evaluación de la actividad antiplasmodial *in vitro*.

La actividad antiplasmodial se evalúa *in vitro* en cultivos asincrónicos de *P. falciparum* (cepa 3D7), mantenida en condiciones de cultivo estándar. El efecto de cada compuesto sobre el crecimiento de los parásitos se determina mediante la cuantificación de la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) liberada del citosol de las células dañadas en el sobrenadante que da cuenta de los parásitos que mueren a causa del compuesto. Brevemente, los cultivos no sincronizados de *P. falciparum* se ajustan a una parasitemia de 0.5% y 1% de hematocrito en medio RPMI enriquecido con albúmina de suero bovino rico en lípidos al 3% - AlbuMAX II. Luego, en cada pozo de una placa de 96 pozos, se dispensan 100 µL de la suspensión de parásitos y posteriormente se exponen con 100 µL de cada dilución de los compuestos (4 diluciones seriadas de 100, 25, 6.25 y 1.56 µg / mL). La Cloroquina (CQ) se utiliza como control positivo de droga antiplasmodial. Los parásitos no expuestos a cualquier compuesto se usan como control tanto del crecimiento como de la viabilidad (control negativo) (Insuasty, et al., 2017).

Los platos se incuban durante 48 a 37 ° C en atmósfera de gases N₂ (90%), CO₂ (5%) y O₂ (5%). Después de la incubación, se recuperan los parásitos y se someten a tres ciclos de

congelación-descongelación de 20 minutos cada uno. Mientras tanto se preparan 100 μ L de reactivo Malstat (400 μ L Triton X – 100 en 80 mL de agua desionizada, 4 g L-lactato, 1,32 g de tampón Tris y 0,022 g de dinucleótido de acetilpiridina adenina en 200 mL de agua desionizada; pH 9,0) y 25 μ L de NBT. En cada pozo de un plato adicional de 96 pozos se dispensan 100 μ L de solución de PSA (0,16 g de sal de NBT y 0,08 g de etosulfato de fenazina en 100 ml de agua desionizada (Insuasty, et al., 2017).

Después de los ciclos de congelación-descongelación, se toman 15 μ L de cada pozo y se agregan al pozo correspondiente del plato adicional (que contiene reactivos Malstat y NBT / PES). Después de una hora de incubación en oscuridad y a temperatura ambiente, el desarrollo del color de la reacción LDH se detecta colorimétricamente en un espectrofluorómetro leyendo a 650 nm (Insuasty, et al., 2017).

La intensidad del color en cada condición experimental se registra como densidades ópticas (D.O). La absorbancia no específica se corrige restando O.D del blanco (Malstat y NBT / PES). Las determinaciones se realizan por triplicado en al menos dos experimentos independientes (Insuasty, et al., 2017).

4.3.3 Evaluación de la actividad hemolítica

La capacidad de inducir hemólisis se evaluó siguiendo el método de citotoxicidad por espectrofotometría en placas de 96 pozos. Se orearon glóbulos rojos humanos (huRBC), ajustados al 5% de hematocrito en medio RPMI-1640. Luego se dispense 500 μ L en cada pozo de una placa de 24 pozos para cultivo celular y posteriormente se expusieron los glóbulos rojos a 200 μ g/mL de cada compuesto. La detección de hemoglobina libre, después de 48 h de incubación a 37 ° C, es la evidencia de que el compuesto induce hemólisis. La concentración de hemoglobina libre se realiza por espectrofotometría a 542 nm y la intensidad del color (absorbancia) se registra como densidades ópticas (O.D). La absorbancia no específica se corrige restando la absorbancia del blanco (medio de cultivo). Las determinaciones se realizan por triplicado en al menos dos experimentos independientes (Espitia et al., 2014).

5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

5.1 SÍNTESIS DE ANÁLOGOS QUINOLÍNICOS

Se realizó la síntesis de dos compuestos tipo esterilquinolinas, mediante la reacción de condensación tipo Perkin según la metodología reportada por Torres et al (2020), (Figura 6). A partir de quinaldina, anhídrido acético y los dos aldehídos aromáticos (2-hidroxibenzaldehído y 2-hidroxi-5-bromobenzaldehído).

El mecanismo de reacción propuesto teóricamente para la reacción de condensación tipo Perkin de la obtención de esterilquinolinas se muestra en la (figura 10) basándose en reacciones de química orgánica. El paso inicial en esta ruta de reacción es la formación del ion acetato como medio de reacción que induce una desprotonación del grupo metílico de la Quinaldina generándose un carbanión **1** que es estabilizado por una desprotonación por parte del nitrógeno que está en núcleo quinolínico y posterior resonancia **2**, este carbanión ataca mediante una adición nucleofílica al carbono carbonilo del aldehído aromático **3** con salida de un ion acetato generando un producto de condensación del tipo arilquinolina, que experimentan una deshidrogenación inducida por iones acetato formando la esterilquinolina **4**.

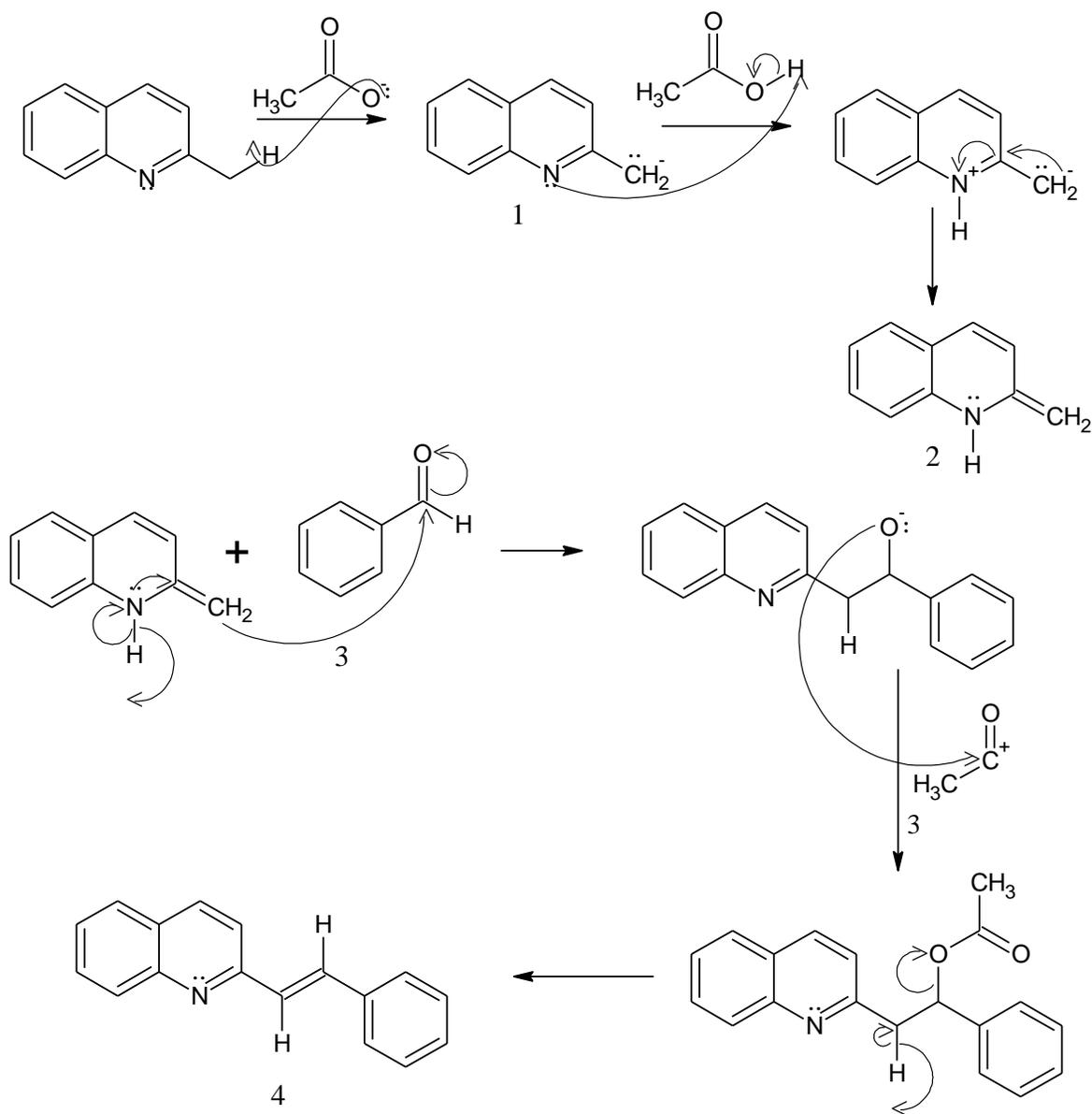


Figura 10: Mecanismo propuesto teóricamente para la reacción de condensación tipo Perkin

5.1.1 Síntesis de (*E*)-2-(2-(quinolin-2-il)vinil)fenil acetato (RQ1)

Para la obtención del compuesto (*E*)-2-(2-(quinolin-2-il)vinil)fenil acetato se llevó a cabo la reacción entre 1.35 g de quinaldina y 1.01 mL de 2-hidroxibenzaldehído utilizando como medio el anhídrido acético (Figura 11), obteniendo, así como resultado la formación de cristales color café, llevados a recrystalización con una mezcla de solvente bencina de

petróleo y acetato de etilo con una proporción 7:3, seguido de esto el compuesto fue pesado y se obtuvo 2.5 gramos con un rendimiento de 83% El compuesto fue elucidado, a través de espectro RMN 1D y 2D, las señales se describen a continuación:

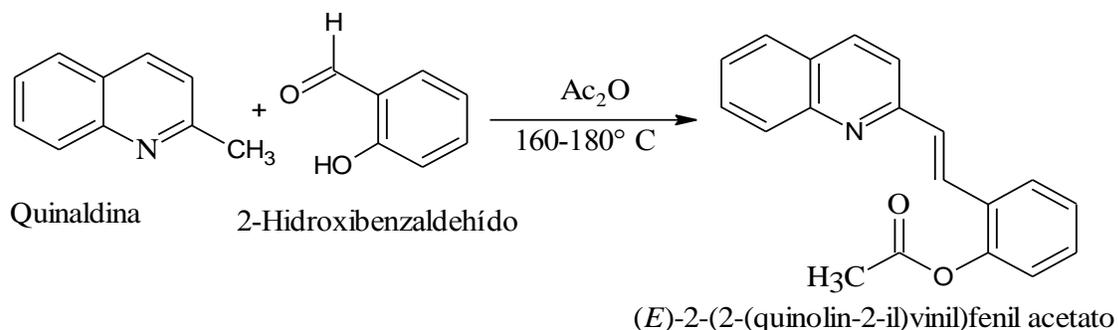


Figura 11: Reacción de obtención de (E)-2-(2-(quinolin-2-il)vinil)fenil acetato

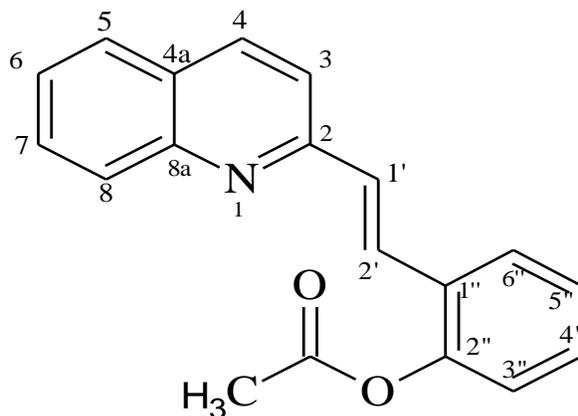


Figura 12: Estructura del compuesto RQ1 enumerada.

El espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) del compuesto RQ1 muestra un grupo de señales desde 8.15 ppm a 2.43 ppm (Ver anexos), que integran para 15 protones. Para seguir con el análisis del espectro es necesario hacer una ampliación a campo bajo (región aromática) (figura 13). Se observan dos dobletes que integran para dos protones uno a 8.13 δ (ppm) y 8.08 δ (ppm) con una constante de acoplamiento de $J=9.0$ Hz y $J=9.0$ Hz, que corresponden a los protones metínicos H-4 y H-8 respectivamente. Seguido se puede observar un conjunto de señales que integran para 5 protones de las cuales 4 están acopladas y que tiene señales a 7.82 ppm (H-5) (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.78 ppm (H-5'') (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.71 ppm (H-7) (d,

$J= 9.0$ Hz, 1H), 7.74 ppm (H-2') (d, $J= 15.1$ Hz, 1H) y 7.64 ppm (H-3) (d, $J=9.0$ Hz, 1H). Luego se pueden detallar otro multiplete que acopla para 4 protones con desplazamientos en δ 7.51 ppm (H-6) (t, $J= 9.1$ Hz, 1H), 7.42 ppm (H-1') (d, $J= 15.1$ Hz, 1H), 7.36 ppm hasta 7.31 ppm (H-4'') (dt, $J= 9.0$; 9.0 y 6.0 Hz, 1H) y 7.27 ppm (H-6'') (d, $J=9.0$ Hz), así mismo se logra detallar una señal de un doble doblete que integra para un protón el cual se encuentra con un desplazamiento en δ 7.13 ppm (H-3'') (dd, $J= 9.0$ y 9.0 Hz, 1H). Por último se presenta un singlete bien detallado a campo alto en δ 2.34 ppm que integra para tres protones del grupo acetiloxi.

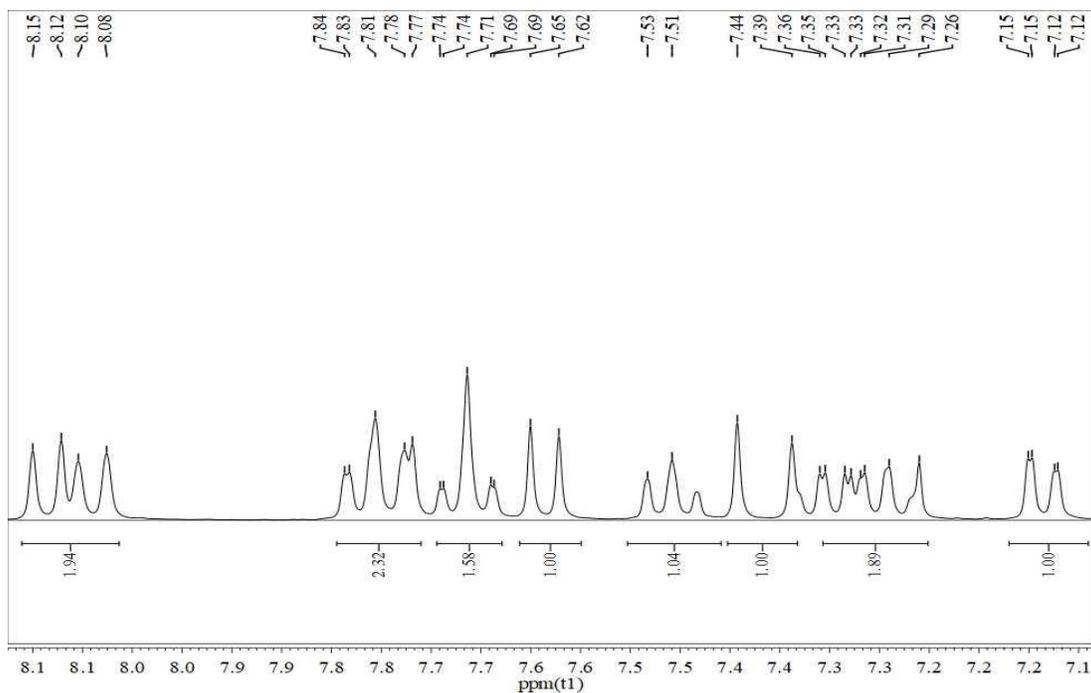


Figura 13: Ampliación del espectro RMN-¹H (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ1

El espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 300 MHz) del compuesto RQ1 (figura 14), evidencia 18 señales, confirmando el número presente de carbonos en este compuesto, para observar las señales a campo bajo con mejor detalle se hace una ampliación del espectro. Se puede observar la señal δ : 169.34 ppm característica del carbono carbonilo, a campo alto se observa una señal a δ : 21.07 ppm perteneciente al carbono metílico del grupo acetiloxi, de igual manera en la región aromática se pueden ver señales que van desde δ : 155.60 ppm hasta δ :

119.26 ppm correspondiente a los carbonos del anillo quinolínico, la olefina *trans* o alquenos y el anillo bencénico.

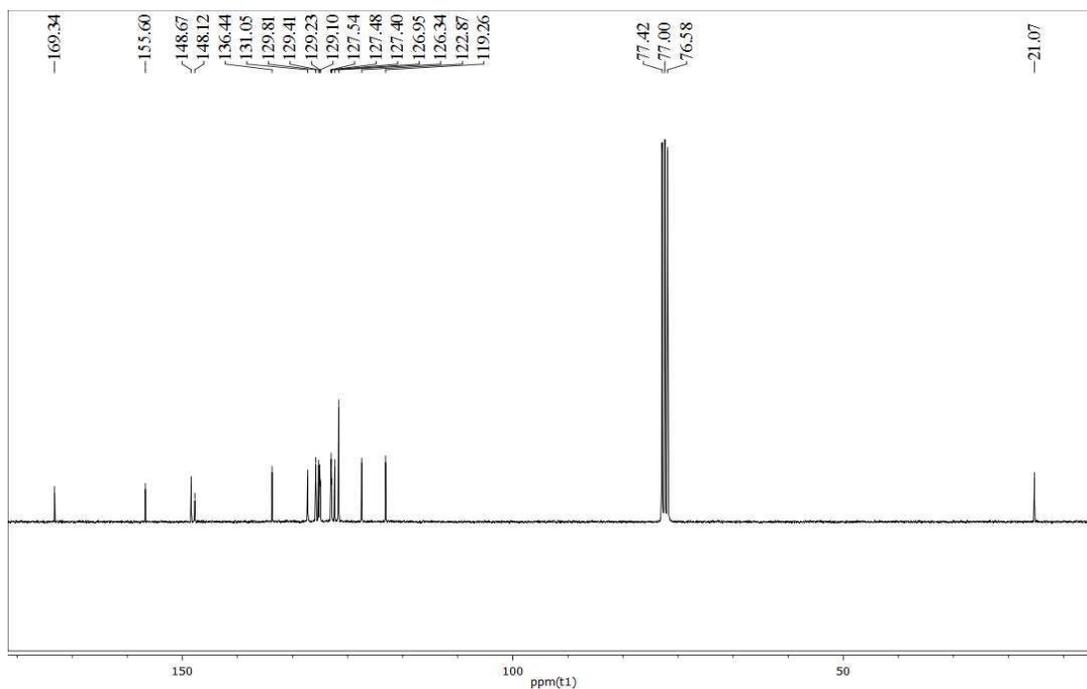


Figura 14: Espectro de RMN-13C (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ1.

En el experimento DEPT 135 del compuesto RQ1 (Ver anexos) se observan doce señales con desplazamiento desde 136.43 ppm hasta 21.07 ppm. Se hace necesario ampliar el espectro para una mejor visualización (Figura 15), donde se observa en la región aromática las señales de los carbonos metínicos, encontrándose a desplazamientos en δ : 136.43 ppm (C-4), 131.05 ppm (C-1'), 129.81 ppm (C-2'), 129.41 ppm (C-4''), 129.23 ppm (C-8), 127.53 ppm (C-7), 127.48 ppm (C-5''), 126.95 ppm (C-5), 126.34 ppm (C-6''), 126.34 ppm (C-6), 122.87 ppm (C-3''), 119.26 ppm (C-3). También se puede observar una señal a campo alto (Figura 15) en 21.07 ppm perteneciente al carbono metílico.

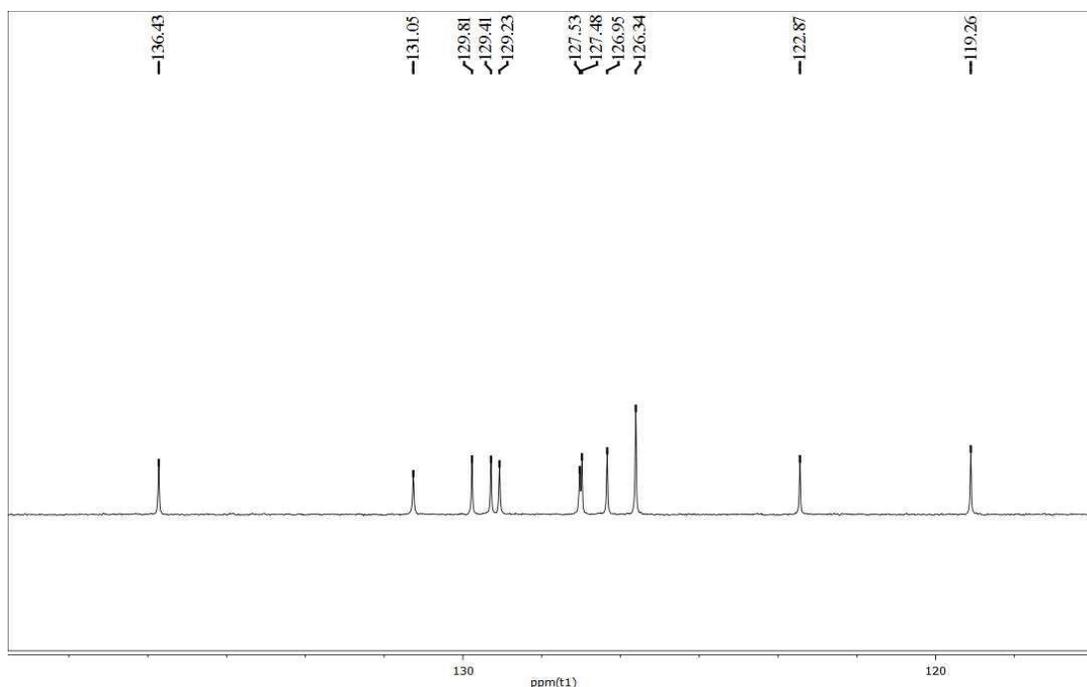


Figura 15: Ampliación del experimento DEPT 135 (CDCl_3 , 100 MHz) del compuesto RQ1.

Comparando el espectro de RMN- ^{13}C y DEPT 135 se establecen 6 carbonos con desplazamientos químicos en δ : 169.34 ppm perteneciente al carbono del carbonilo, 155.60 ppm (C-2), 148.67 ppm (C-1''), 148.12 ppm (C-8a), 129.10 ppm (C-2''), 127.40 ppm (C-4a),

El espectro de la técnica bidimensional COSY (^1H - ^1H) (CDCl_3 , 300MHz) para la molécula RQ1, muestra las correlaciones (^1H - ^1H) adyacentes en la estructura (figura 16). Se pueden observar las correlaciones entre las señales del protón en δ : 7.64 ppm (H-3) y el protón en δ : 8.13 ppm (H-4); 7.82 ppm (H-5) y 7.51 ppm (H-6); 7.51 ppm (H-6) y 7.72 ppm (H-7); 7.72 ppm (H-7) y 8.08 ppm (H-8), provenientes de los protones unidos al anillo quinolínico. De la misma manera se puede ver un acoplamiento entre δ : 7.74 ppm y δ : 7.42 ppm que pertenece a los protones olefínicos 2' y 1', también se pueden ver las correlaciones entre δ :

7.13 ppm (H-3'') y 7.33 ppm (H-4''); 7.33 ppm (H-4'') y 7.78 ppm (H-5'') y 7.78 ppm (H-5'') con 7.27 ppm (H-6'') los cuales pertenecen al anillo bencénico.

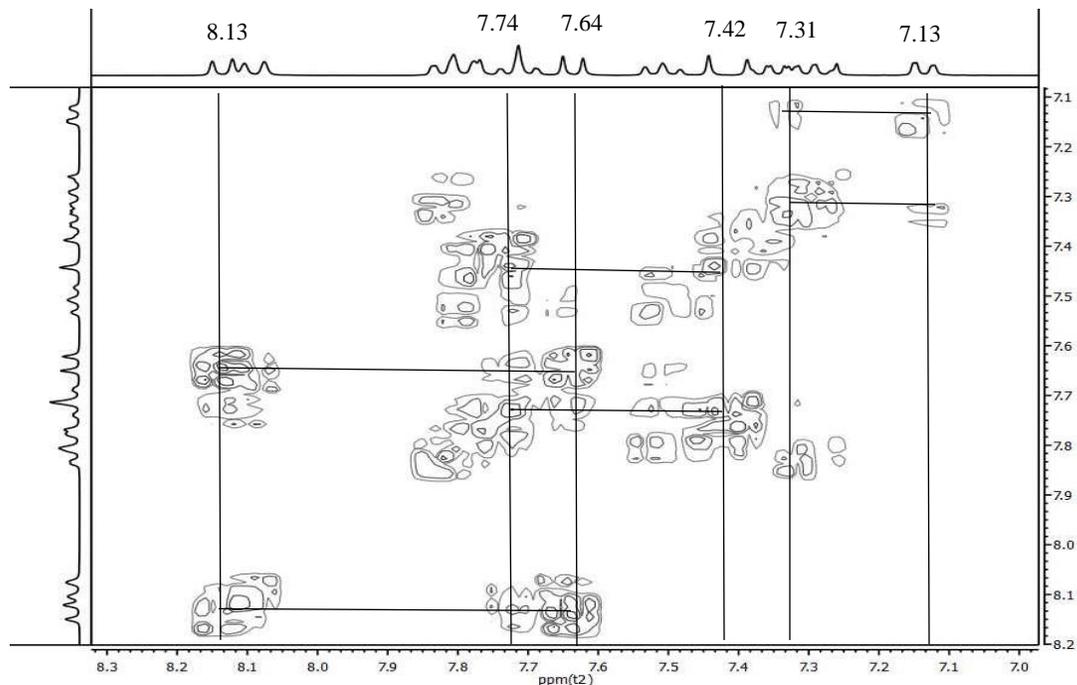


Figura 16: Ampliación del Espectro COSY (CDCl₃, 300 MHz) del compuesto RQ1.

El análisis del espectro bidimensional HSQC (CDCl₃, 300 MHz) del compuesto RQ1 (figura 17) nos proporciona entre un carbono y sus protones unidos (¹H-¹³C) existentes en el enlace en la molécula. Se muestran correlaciones entre el protón (H-3) a δ : 7.64 ppm con el carbono (C3) en δ : 119.26 ppm; el protón (H-4) a δ : 8.13 ppm con 136.43 ppm (C4); el protón (H-5) a δ : 7.82 ppm con (C5) a 126.95 ppm; el protón (H-6) a δ : 7.51 ppm con (C6) en 126.34; el protón (H-7) a δ : 7.72 ppm con (C7) en 127.53 ppm y el protón (H-8) a δ : 8.08 ppm con (C8) a 129.23 ppm; todas estas correlaciones provenientes de los grupos metínicos del anillo quinolínico. Así mismo se observan los acoplamientos entre el protón (H1') que tiene una señal a δ : 7.42 ppm que acopla con el (C1') que tiene un desplazamiento de δ : 131.05 ppm y protón (H2') a δ : 7.74 ppm con (C2') a δ : 129.81 ppm pertenecientes a los enlaces olefínicos. Igualmente se presenta correlación entre el protón (H-3'') a δ : 7.13 ppm con (C3'')

a δ : 122.87; el protón (H-4'') a δ : 7.33 ppm con (C4'') 129.41 ppm ; el protón (H-5'') 7.78 ppm con (C5'') 127.48 ppm y el protón (H-6'') a δ : 7.27 ppm con (C6'') a 126.34 ppm (C6''), procedentes del anillo bencénico. Se evidencia la correlación de los protones del grupo metilo del sustituyente acetilo.

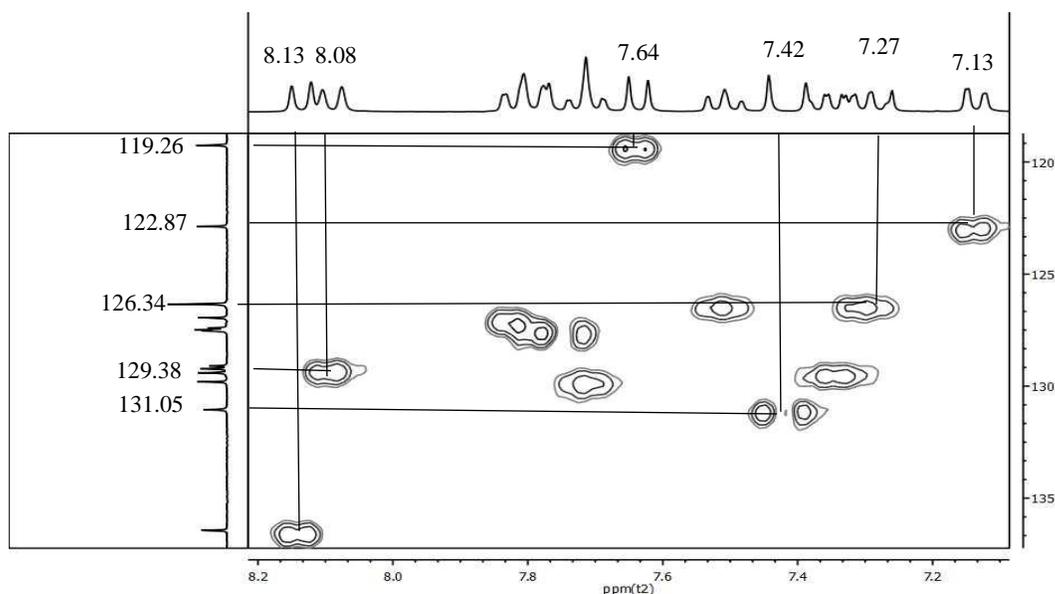


Figura 17: Ampliación de Espectro HSQC (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ1.

El espectro bidimensional HMBC (CDCl₃, 300 MHz) del compuesto RQ1 (figura 18), muestra las correlaciones entre carbonos y protones que están separados por dos y tres enlaces, por lo tanto se pueden observar las siguientes correlaciones entre el protón en δ : 7.64 (H-3) con el carbono en δ : 155.60 (C2), y 127.40 (C4^a); 8.13 (H-4) con 155.60 (C2), 127.40 (C4^a) y 148.12 (C8^a), 126.95 (C5); 7.82 (H-5) con 136.43 (C4), 127.53 (C7), 127.40 (C4^a) y 148.12 (C8^a); 7.51 (H-6) con 127.53 (C7), 129.23 (C8) y 127.40 (C4^a); 7.72 (H-7) con 148.12 (C8^a); 8.08 (H-8) con 127.40 (C4^a); estos valores son correspondientes al anillo quinolínico. De igual manera se muestran acoplamientos entre δ : 7.42 ppm (H1') con δ : 155.60 (C2); asimismo en δ : 7.74 ppm (H-2') con δ : 148.67 ppm (C1''), 129.10 ppm (C2''), 129.41 ppm (C4''), correspondiendo estos valores al enlace olefínico. Se detallan correlaciones del anillo bencénico entre δ : 7.13 (H-3'') con δ : 148.67 (C1''), 129.10 (C2'') y 126.34 (C6''); 7.33 (H-4'') con 122.87 (C3'') y 129.41 (C4''); 7.78 (H-5'') con 148.67 (C1''),

127.48 (C5'') y 129.41 (C4''); 7.27 (H-6'') con 129.41 (C4''); 127.48 (C5''); 122.87 (C3'');
129.10 (C2'')

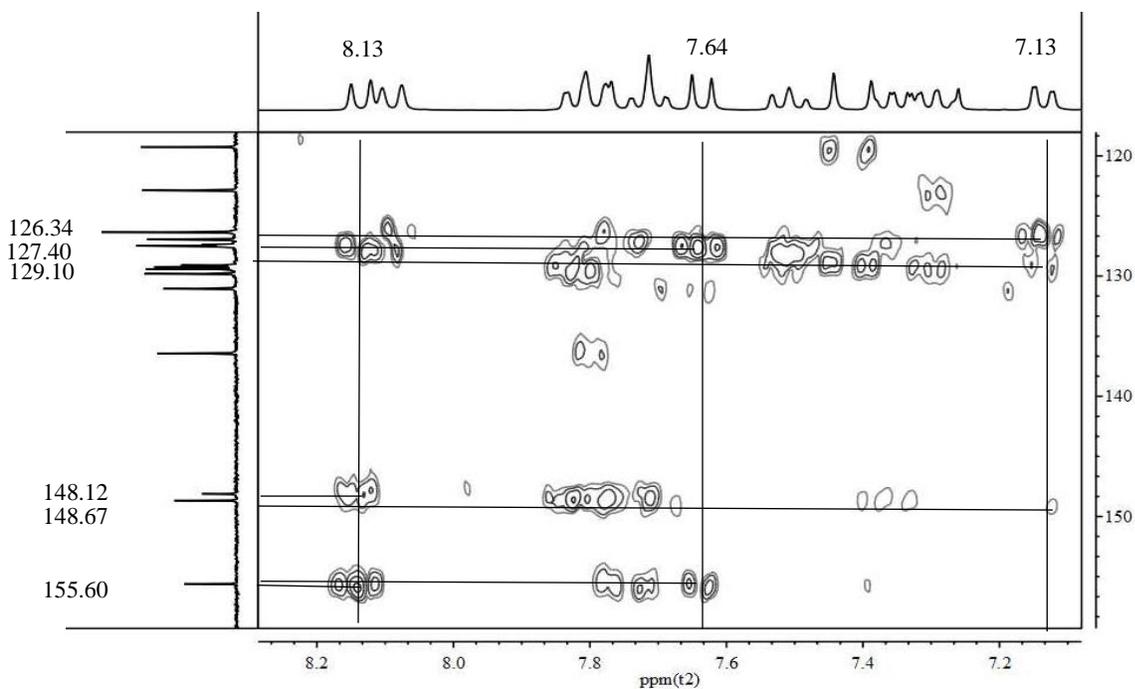


Figura 18: Ampliación de espectro HMBC (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ1.

Mediante el análisis de las técnicas espectroscópicas se corroboró la estructura planteada para el compuesto RQ1 (Figura 12).

Tabla 1: Datos espectroscópicos del compuesto RQ1.

| Protón | $\delta(\text{ppm})^1\text{H}$ | Mult | J(Hz) | Correlación (^1H-^1H) | Carbono | $\delta(\text{ppm})^{13}\text{C}$ |
|--------------------------|--------------------------------|-------------|---------------|--|-------------------------|-----------------------------------|
| | | | | | C2 | 155.60 |
| H3 | 7.64 | d | 9.0 | 8.13 | C3 | 119.26 |
| H4 | 8.13 | d | 9.0 | 7.64 | C4 | 136.43 |
| | | | | | C4a | 127.40 |
| H5 | 7.82 | t | 9.0 | 7.51 | C5 | 126.95 |
| H6 | 7.51 | t | 9.1 | 7.82; 7.71 | C6 | 126.34 |
| H7 | 7.71 | d | 9.0 | 7.51; 8.08 | C7 | 127.53 |
| H8 | 8.08 | d | 9.0 | 7.71 | C8 | 129.23 |
| | | | | | C8a | 148.12 |
| H1' | 7.42 | d | 15.1 | 7.74 | C1' | 131.05 |
| H2' | 7.74 | d | 15.1 | 7.42 | C2' | 129.81 |
| | | | | | C1'' | 148.67 |
| | | | | | C2'' | 129.10 |
| H3'' | 7.13 | dd | 9.0; 9.0 | 7.31 | C3'' | 122.87 |
| H4'' | 7.31 | dt | 9.0; 9.0; 6.0 | 7.13; 7.78 | C4'' | 129.41 |
| H5'' | 7.78 | d | 9.1 | 7.31; 7.27 | C5'' | 127.48 |
| H6'' | 7.27 | d | 9.0 | 7.78 | C6'' | 126.34 |
| | | | | | C=O | 169.34 |
| AcOCH₃ | 2.43 | s | -- | -- | AcCH₃ | 21.07 |

5.1.3 Síntesis de (*E*)-4-Bromo-2-(quinolin-2-il)vinil)fenil acetato (RQ7).

Para la obtención del compuesto (*E*)-4-Bromo-2-(quinolin-2-il)vinil)fenil acetato se llevó a cabo la reacción entre 1.05g de quinaldina y 1.64g de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído, obteniendo 2.45 gramos, con un rendimiento de 82%.

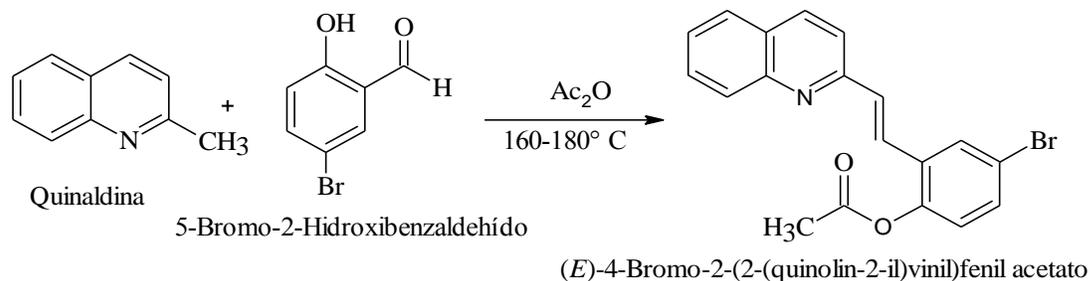


Figura 19: Síntesis de (*E*)-4-Bromo-2-(quinolin-2-il)vinil)fenil acetato

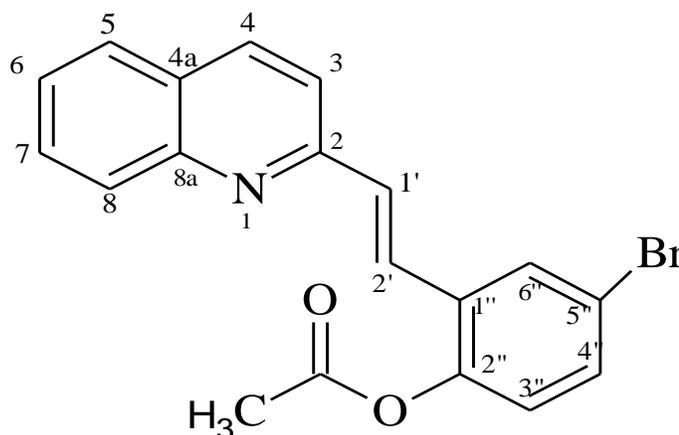


Figura 20: Estructura del compuesto RQ7 enumerada

En el espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) del compuesto RQ7 se observan las señales desde 8.06 ppm hasta 2.34 ppm, que integran para 14 protones (Ver anexos), Para seguir con la interpretación de las señales se hace necesario hacer una ampliación a campo bajo (región aromática) del espectro (figura 21), donde se muestran dos dobletes acoplados en 8.04 δ (ppm) y 8.03 δ (ppm) con constantes de acoplamiento de $J= 9.0$ Hz y $J= 9.0$ Hz, que integran para un protón cada una y que corresponden a los protones metínicos H-4 y H-8, luego de estas se encuentra una señal de un singlete bien definido que integra para un protón que tiene un

desplazamiento de 7,86 ppm, seguido a estas se muestra un grupo de señales (multiplete) que integran para 7 protones a δ 7.72 ppm (H-5) (d, J= 9.0 Hz), 7.64 ppm (H-7) (t, J= 9.0 Hz), 7.55 ppm (H-2') (d, J= 16.12 Hz) , 7.47 ppm (H-3) (d, J= 9.0 Hz), 7.42 ppm (H-6) (t, J= 9.0 Hz), 7.36 ppm (H-4'') (d, J= 9.05 Hz) y 7,29 ppm (H-1') (d, J=16,12 Hz). También se puede observar una señal de un doblete que integra para un protón (H-3''') a 6.95 ppm con una constante de acoplamiento de (d, J=9.05 Hz). Por último se presenta un singlete bien definido a campo alto que integra para 3 protones del grupo acetiloxi en δ 2.43 ppm.

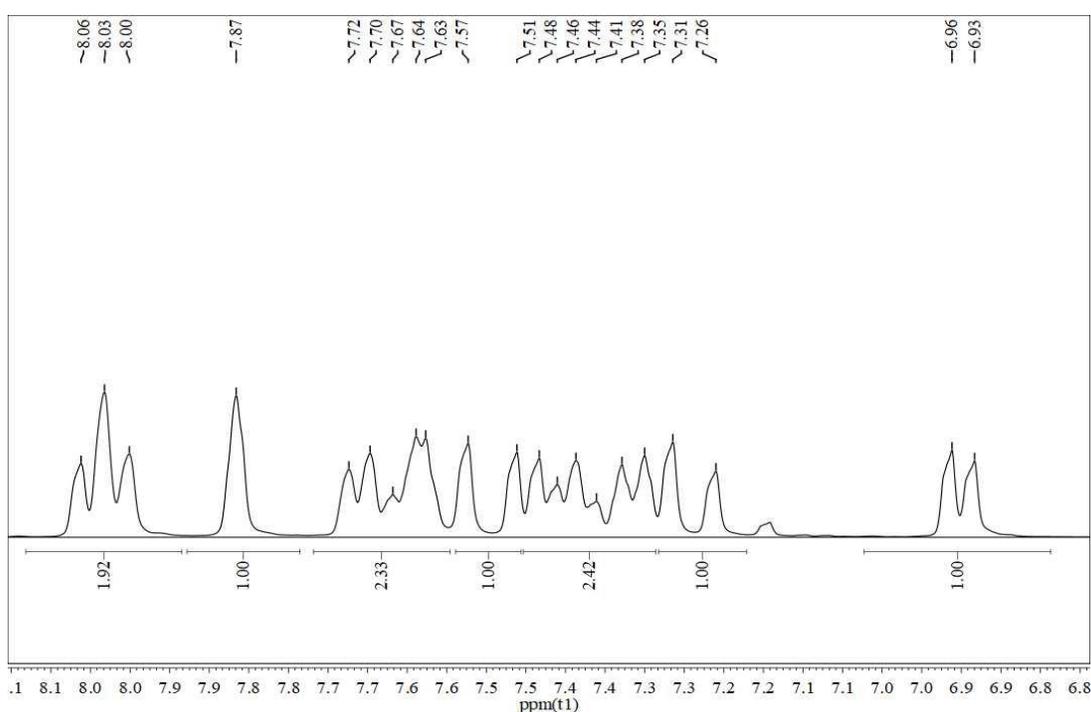


Figura 21: Ampliación del Espectro RMN-¹H (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ7.

En el espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ7 (Figura 22) se observan 18 señales, confirmando el número de carbonos presentes en la molécula, a campo bajo se observa la señal a δ 168.92 ppm característica del carbono carbonilo, en la región a campo alto se evidencia una señal a δ 20.94 ppm que corresponde al carbono metílico del grupo acetoxi, también se muestran un grupo de señales en la región aromática con desplazamientos

desde δ 154.92 ppm hasta δ 119.49 ppm, correspondientes a los carbonos del anillo quinolínico, la olefina *trans* y el anillo bencénico.

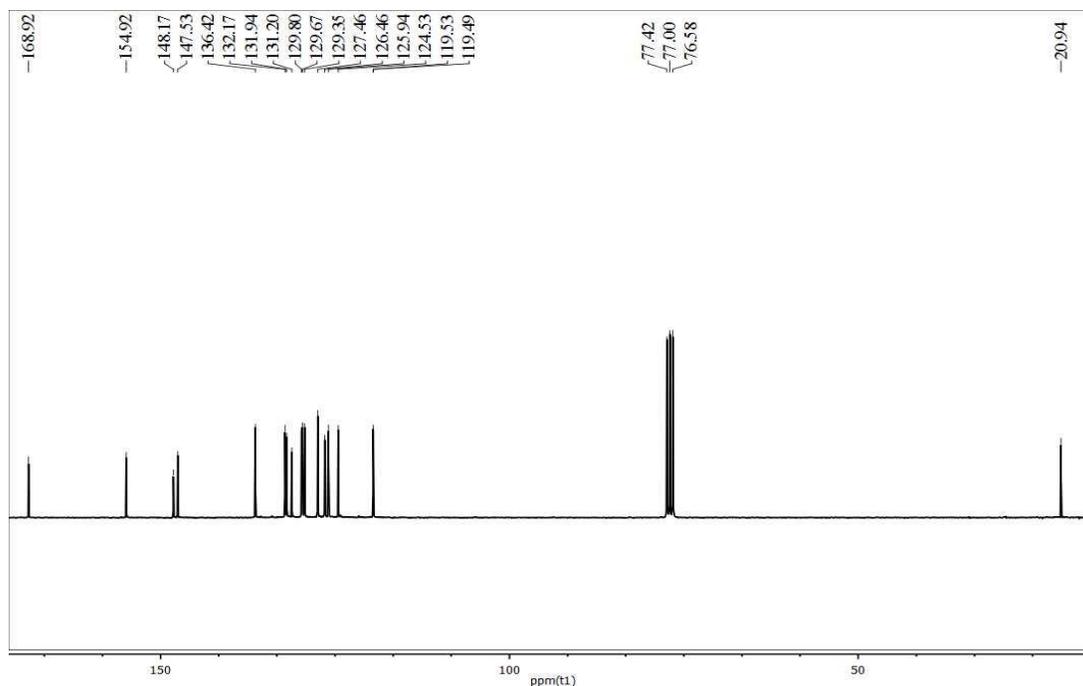


Figura 22: Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) del compuesto RQ7.

El experimento DEPT 135 del compuesto RQ7 (Ver anexos) se observan doce señales con desplazamientos desde 136.43 ppm hasta 20.94 ppm. Se hace necesario ampliar el espectro para una mayor visualización (Figura 23) donde se observa en la región aromática las señales de los carbonos metínicos, encontrándose a desplazamientos en δ : 136.43 ppm (C-4), 132.18 ppm (C-1'), 131.95 ppm (C-4''), 129.80 ppm (C-7), 129.68 ppm (C-8), 129.36 ppm (C-6''), 127.46 ppm (C-5), 126.46 ppm (C-6), 125.95 ppm (C-2'), 124.54 ppm (C-3'') 119.53 ppm (C-3). También se puede observar una señal a campo alto (Figura 28) en 20.94 ppm perteneciente al carbono metílico.

Haciendo una comparación entre el espectro de RMN- ^{13}C y DEPT 135 se establecieron 7 carbonos cuaternarios de la molécula a δ : 168.92 ppm que confirma el carbono cuaternario

carbonílico, 154.92 ppm (C-2), 148.17 ppm (C-8a), 147.53 ppm (C-2''), 131.15 ppm (C-4a), 131.20 ppm (C-5''), 119.53 ppm (C-1''),

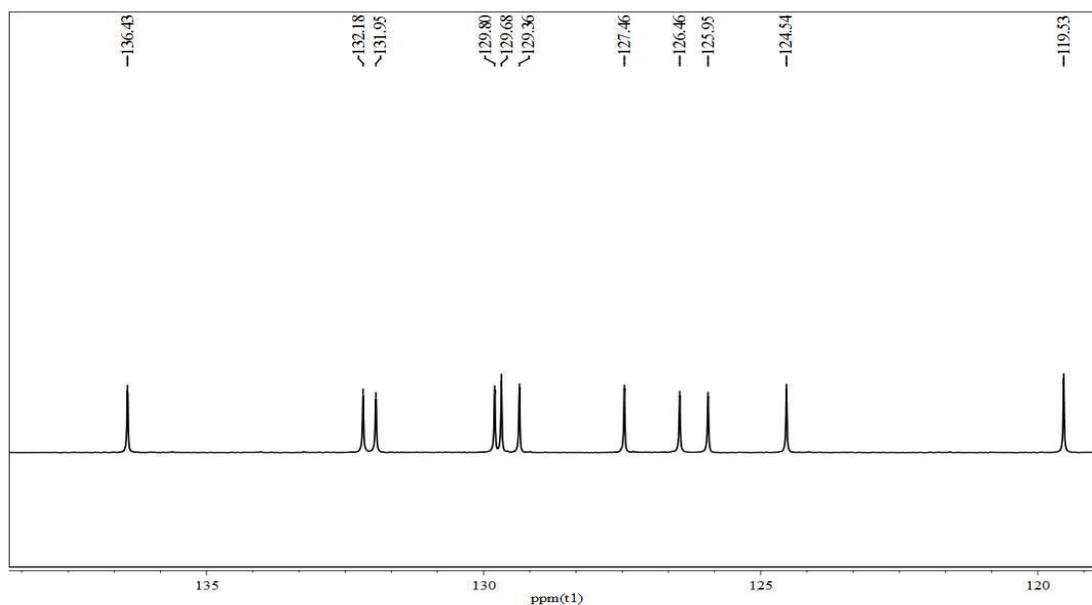


Figura 23: Ampliación del Espectro DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ7.

El espectro de la técnica bidimensional COSY (¹H-¹H) (CDCl₃, 300 MHz) en el compuesto RQ7 establece las correlaciones (¹H-¹H) adyacentes en la estructura. Se hace necesario una ampliación del espectro a campo bajo (figura 24) para analizar con más detalle las señales. Al observar el espectro ampliado se muestran las correlaciones entre los protones δ 7.47 ppm (H-3) y 8.04 ppm (H-4); 7.70 ppm (H-5) y 7.42 ppm (H-6); 7.42 ppm (H-6) y 7.64 ppm (H-7); 7.64 ppm (H-7) y 8.02 ppm (H-8), provenientes del anillo quinolínico. También se observa un acoplamiento entre δ 7.55 ppm y δ: 7.29 ppm que pertenece a los protones olefínicos 2' y 1'. Por último se observa correlación entre δ 6.95 ppm y δ: 7.36 ppm de los protones 3'' y 4'', el cual corresponde a los protones metínicos del anillo bencénico.

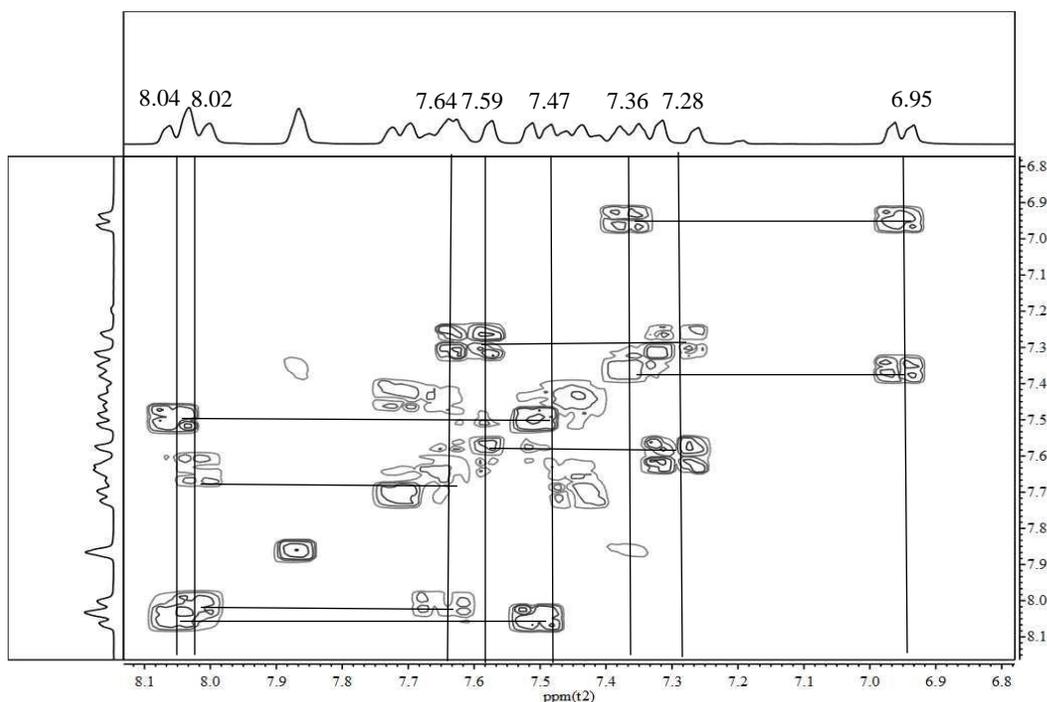


Figura 24: Ampliación del Espectro COSY (CDCl_3 , 300 MHz) del compuesto RQ7.

El análisis del espectro bidimensional HSQC (CDCl_3 , 300 MHz) del compuesto RQ7 (figura 25) permite conocer la correlación entre ^{13}C - ^1H que existen en la molécula, se observan las correlaciones entre el protón (H-3) a δ :7.47 ppm con el carbono (C3) en δ : 119.53ppm; el protón (H-4) a δ : 8.04 ppm con el carbono (C4) en 136.43 ppm ; de igual manera correlacionan el protón (H-5) a δ :7.70 ppm con el carbono (C5) en 127.46 ppm ; el protón (H-6) a δ :7.42 ppm con el carbono (C6) en 126.46 ppm; el protón (H-7) a δ :7.64 ppm con el carbono (C7) en 129.80 ppm y el protón (H-8) a δ :8.02 ppm con (C8) en 129.36 ppm, todas estas correlaciones corresponden a los grupos metínicos del anillo quinolínic. También se observan correlaciones pertenecientes a los grupos CH olefínicos entre el protón (H-1') a δ : 7.29 ppm con el carbono (C1') en δ : 132.18 ppm y el protón (H-2'); a δ : 7.55 ppm con el

carbono (C2') en δ : 125.95 ppm. De igual manera se presenta conectividad entre el protón (H-3'') a δ : 6.95 ppm con el carbono (C3'') en δ : 124.54 ppm; el protón (H-4'') a 7.36 ppm con el carbono (C4'') en 131.95 ppm y el protón (H-6'') δ : 7.86 ppm con el carbono (C6'') en δ : 129.68 correspondiente del anillo bencénico. Se observa la correlación de los protones del grupo metilo del sustituyente acetilo.

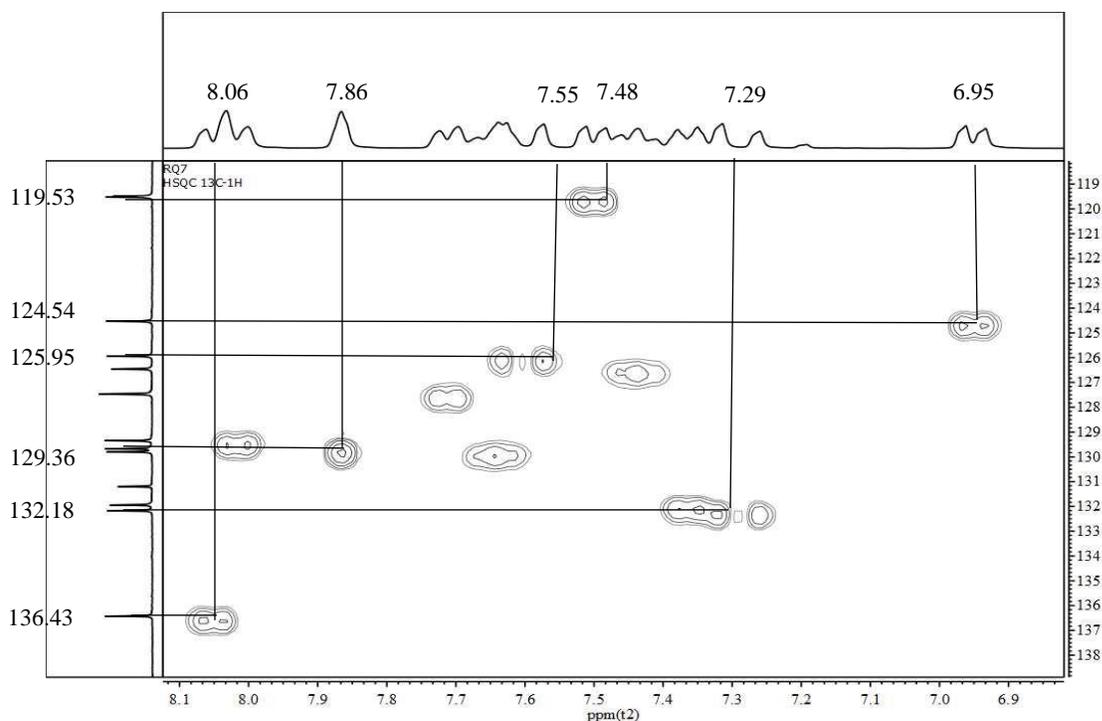


Figura 25: Ampliación de Espectro HSQC (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ7.

El espectro bidimensional HMBC (CDCl₃, 300 MHz) del compuesto RQ7 (figura 26), permitió definir las correlaciones ¹³C-H¹ a dos y tres enlaces, de esta manera se tienen resultados de las correlaciones entre protón y carbonos de la siguiente manera correspondientes al anillo quinolínico 7.47 ppm (H-3) con el carbono en δ : 154.92 ppm (C2), 131.20 (C4a), 132.18 ppm (C1'); 8.04 ppm (H-4) con 154.92 ppm (C2) y 127.46 ppm (C5); 148.17 ppm (C8a); 7.70 ppm (H-5) con 136.48 ppm (C4) y 148.17 ppm (C8a), 126.46 ppm (C6), 129.80 ppm (C7); 7.42 ppm (H-6) con 127.46 ppm (C5), 129.36 ppm (C8), 129.80 ppm (C7); 7.64 ppm (H-7) con 127.46 ppm (C5), 126.46 ppm (C6), 148.17 ppm (C8a) y 129.36

ppm (C8); 8.02 ppm (H-8) con 148.17 ppm (C8a), 126.46 ppm (C6) y 129.80 ppm (C7). también se detalló correlaciones entre δ : 7.55 ppm (H-1') con δ : 154.92 ppm (C2), 132.18 ppm (C1'), 154.92 ppm (C2) y 119.60 ppm (C3), así mismo se mostraron acoplamientos en δ : 7.29 ppm (H-2') con δ : 147.53 ppm (C2''), 119.49 ppm (C1''), 154.92 ppm (C2), 132.18 ppm (C1') y 122.68 ppm (C6''), provenientes del enlace olefínicos. Se observan correlaciones provenientes del anillo quinolínic entre δ : 6.95 ppm (H-3'') con 147.53 ppm (C2''), 119.49 ppm (C1''), 131.95 ppm (C4'') y 131.20 ppm (C5''); 7.36 ppm (H-4'') con 147.53 ppm (C3''), 131.95 ppm (C4''), 131.20 ppm (C5'') y 122.68 ppm (C6''); 7.86 ppm (H-6'') con 119.49 ppm (C1''), 147.92 ppm (C2''), 131.95 ppm (C4'') y 131.20 ppm (C5'').

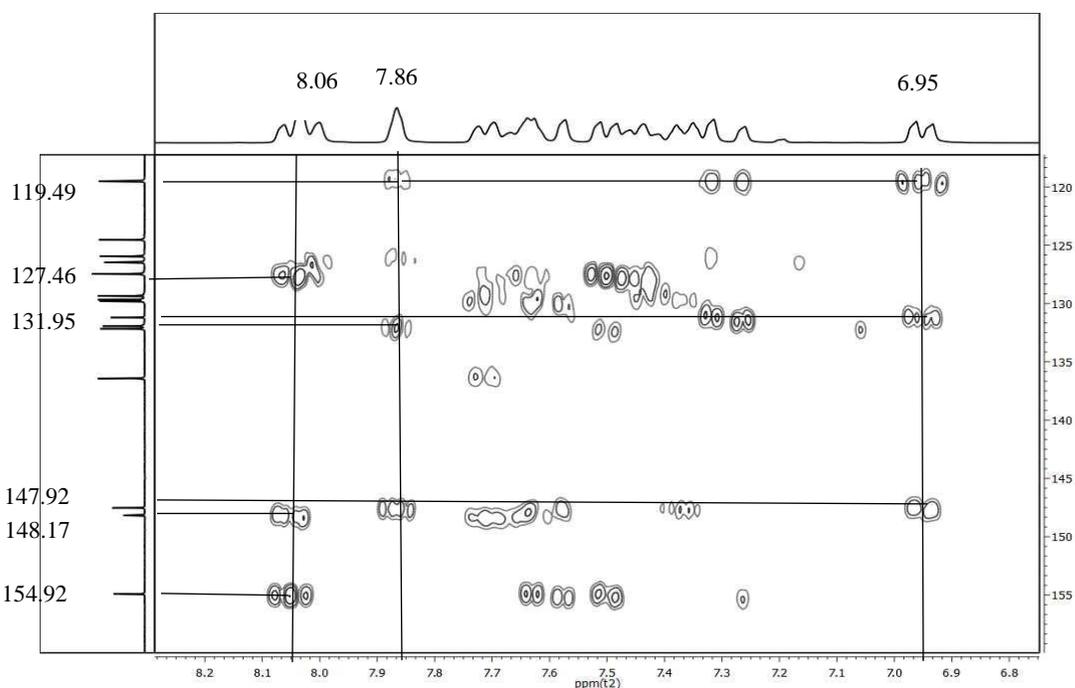


Figura 26: Ampliación de espectro HMBC (CDCl_3 , 100 MHz) del compuesto RQ7.

A través de las técnicas espectroscópicas se verificó la estructura propuesta para el compuesto RQ7 (Figura 25).

Tabla 2: Datos espectroscópicos del compuesto RQ7.

| Protón | $\delta(\text{ppm})^1\text{H}$ | Mult | J(Hz) | Correlación ($^1\text{H}-^1\text{H}$) | Carbono | $\delta(\text{ppm})^{13}\text{C}$ |
|--------------------------|--------------------------------|------|-------|--|-------------------------|-----------------------------------|
| | | | | | C2 | 154.92 |
| H3 | 7.47 | d | 9.0 | 8.04 | C3 | 119.53 |
| H4 | 8.04 | d | 9.0 | 7.47 | C4 | 136.46 |
| | | | | | C4a | 131.15 |
| H5 | 7.72 | d | 9.0 | 7.42 | C5 | 127.46 |
| H6 | 7.42 | t | 9.0 | 7.72; 7.64 | C6 | 126.43 |
| H7 | 7.64 | t | 9.0 | 7.44; 8.03 | C7 | 129.80 |
| H8 | 8.03 | d | 9.0 | 7.64 | C8 | 129.68 |
| | | | | | C8a | 148.17 |
| H1' | 7.29 | d | 16.12 | 7.55 | C1' | 132.18 |
| H2' | 7.55 | d | 16.12 | 7.29 | C2' | 125.93 |
| | | | | | C1'' | 119.53 |
| | | | | | C2'' | 147.53 |
| H3'' | 6.95 | d | 9.05 | 7.36 | C3'' | 124.54 |
| H4'' | 7.36 | d | 9.05 | 6.95 | C4'' | 131.95 |
| | -- | -- | -- | | C5'' | 131.20 |
| H6'' | 7.86 | s | -- | -- | C6'' | 129.36 |
| | | | | | C=O | 168.92 |
| AcOCH₃ | 2.34 | s | -- | -- | AcCH₃ | 20.94 |

5.2 ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

5.2.1. Ensayos de Citotoxicidad, Actividad antiplasmodial y hemolítica *in vitro*

Los resultados de las actividades de citotoxicidad y antiplasmodial *in vitro* se muestran en la (Tabla 1) como la media \pm error estándar, también se encuentran los valores de la actividad hemolítica *in vitro* y el índice de selectividad. Al observar los datos de citotoxicidad se puede detallar que los compuestos RQ1 y RQ7 tienen mayor citotoxicidad frente a la línea celular U-937, en comparación con la cloroquina CL_{50} de 50.0 $\mu\text{g/mL}$, siendo RQ1 el más citotóxico con un valor de CL_{50} de 8.9 $\mu\text{g/mL}$ seguido de RQ7 con una CL_{50} de 25.3 $\mu\text{g/mL}$.

En lo referente a la actividad antiplasmodial se puede evidenciar que las estirilquinolinas sintetizadas mostraron valores de CE_{50} de 20.91 $\mu\text{g/mL}$ y 17.31 $\mu\text{g/mL}$, por lo tanto, permite clasificarlos como compuestos con alta actividad antiplasmodial.

Previamente Santafé y colaboradores (2016), publicaron valores de CE_{50} de 13.70 $\mu\text{g/mL}$, 12.10 $\mu\text{g/mL}$ y 9.20 $\mu\text{g/mL}$ para los compuestos denominados 2-[(*E*)-2-(2-metoxifenil)etenil]quinolina (1), 2-[(*E*)-2-(2-clorofenil)etenil]quinolina (2) y 2-[(*E*)-2-(4-isopropilfenil)etenil]quinolina (3) (Figura 27), frente a *P. falciparum* y aunque tienen en común el mismo núcleo quinolinico la diferencia este trabajo radica en la ausencia del grupo acetilo en el anillo aromático, lo que sugiere que este grupo ausente puede ser el causante de un aumento en la actividad antiplasmodial, al igual que la posición de los sustituyentes, en donde el compuesto 1 tiene un grupo metoxi en la posición 2'' y el compuesto 3 presenta un isopropil en la posición 4'' mientras que el RQ1 solo presenta un grupo acetilo, estas diferencias en las estructuras de las estirilquinolinas, son las que con llevan a que se muestre una disminución en la actividad antiplasmodial para el compuesto RQ1.

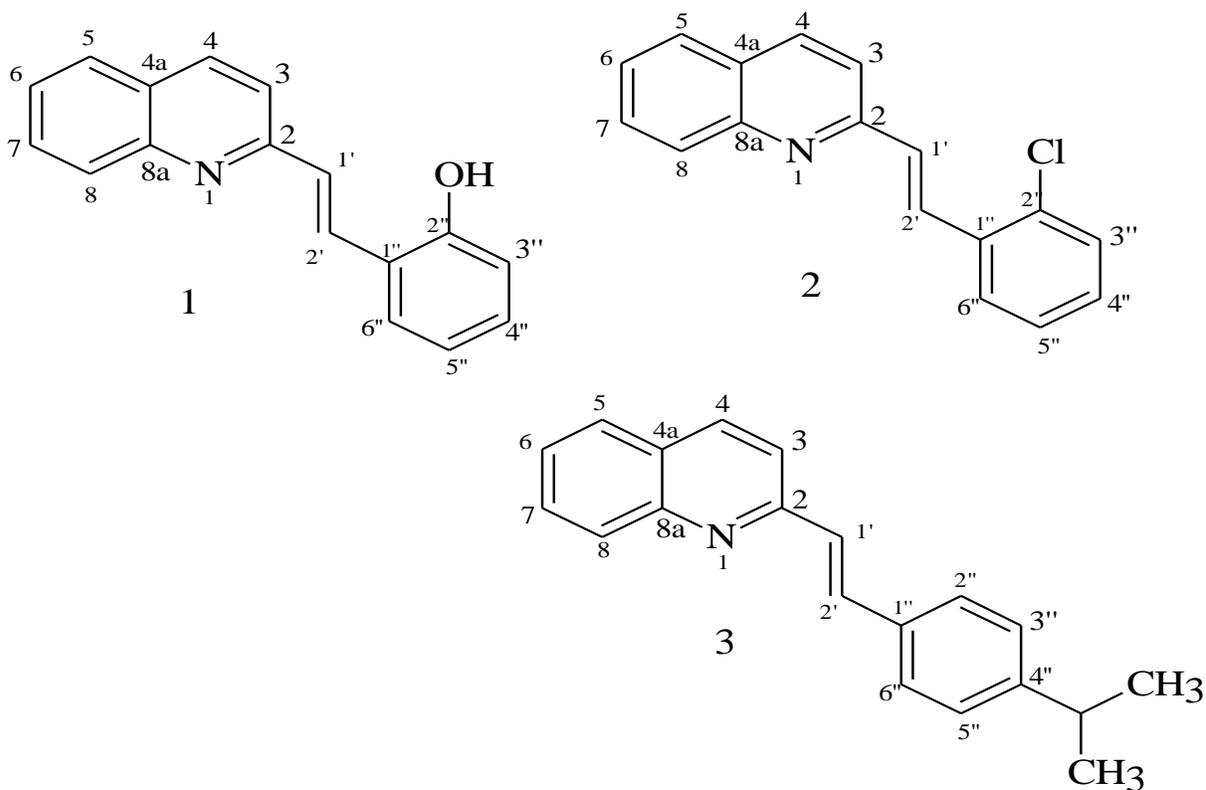


Figura 27: Compuestos 1, 2 y 3 sintetizados por Santafé y colaboradores (2016)

El compuesto RQ7 presenta un bromo en posición 5'', mientras el compuesto 2 sintetizado por Santafé y colaboradores (2016), tiene un cloro como sustituyente en la posición 2'', esta diferencia en los grupos sustituyentes y posiciones de las estilquinolinas, muestran que, en este caso, el cloro en posición 2'' genera una mayor actividad antiplasmodial.

Para los datos de actividad hemolítica los compuestos RQ1 y RQ7 mostraron valores mayores a 200 µg/mL, de modo que se puede evidenciar que a la máxima concentración evaluada estos compuestos no muestran hemólisis de glóbulos rojos; por consiguiente, son potencialmente no hemolíticos, lo que permite corroborar su potencial antiplasmodial, ya que no causan daño en los glóbulos rojos.

Los compuestos sintetizados RQ1 y RQ7 presentaron una actividad alta frente a *P. falciparum*, cabe resaltar que el compuesto RQ7 es el más activo, siendo este el que necesite una menor concentración para eliminar los parásitos de la malaria, además que presenta un IS de 1.46 siendo un IS > 1, mientras que RQ1 presenta un IS de 0.42, por lo tanto, Solo el compuesto RQ7 se puede considerar promisorio continuar con estudios *in vivo* que permitan validar su potencial antiplasmodial

Tabla 3: Resultados de la actividad citotóxica, antiplasmodial y hemolítica in vitro de los compuestos sintetizados.

| COMPUESTO | CITOTOXICIDAD | | ACTIVIDAD ANTIPLASMODIAL | | | ACTIVIDAD HEMOLÍTICA |
|------------|-----------------------------|------|-----------------------------|-------|------|----------------------|
| | CL ₅₀ (µg/mL) | ± DS | CE ₅₀ (µg/mL) | ±DS | IS | (µg/mL) |
| RQ1 | 8.9 | ±1.8 | 20.91 | ±4.31 | 0.42 | >200 |
| RQ7 | 25.3 | ±2.7 | 17.31 | ±1.35 | 1.46 | >200 |
| Cloroquina | 50.0 | ±0 | 3.35 | ±0.4 | 14.9 | |

CL₅₀ Concentración Letal media, CE₅₀ Concentración Efectiva media, IS Índice de Selectividad.

6. CONCLUSIONES

- ❖ Se sintetizaron los siguientes análogos quinolínicos (*E*)-2-(2-(quinolin-2-il)vinil)fenil acetato (RQ1) y (*E*)-4-Bromo-2-(quinolin-2-il)vinil)fenil acetato (RQ7) con porcentajes de rendimientos de 83% y 82%.
- ❖ En la determinación de la actividad antiplasmodial *in vitro* los compuestos RQ1 y RQ7 presentaron una alta actividad frente a *P. falciparum* con valores de CE₅₀ de 20.91 µg/mL y 17.31 µg/mL. Así mismo, mostraron ser citotóxicas con valores de CL₅₀ 8,9 µg/mL y CL₅₀ de 25,3 µg/mL y mostraron un índice de selectividad para RQ1 de 0.42 y RQ7 de 1.46, siendo este el más selectivo.
- ❖ Los compuestos RQ1 y RQ7 resultaron ser potencialmente no hemolíticos
- ❖ Las estructuras de los compuestos sintetizados se verificaron y se confirmaron mediante Resonancia Magnética Nuclear monodimensional (RMN-¹H, ¹³C, Dept 135) y bidimensional (COSY, HSQC Y HMBC).

7. RECOMENDACIONES

- Seguir estudiando nuevas opciones de análogos quinolínicos, para continuar en la búsqueda de moléculas que tengan una alta actividad antiplasmodial *in vitro* e *in vivo* y puedan ser utilizados contra la malaria.
- Incorporar sustituyentes en la molécula quinolínica y cambiar la posición de los sustituyentes del aldehído aromático, con el fin de mejorar la actividad antiplasmodial, hemolítica y disminuir la toxicidad de los compuestos

8. REFERENCIAS

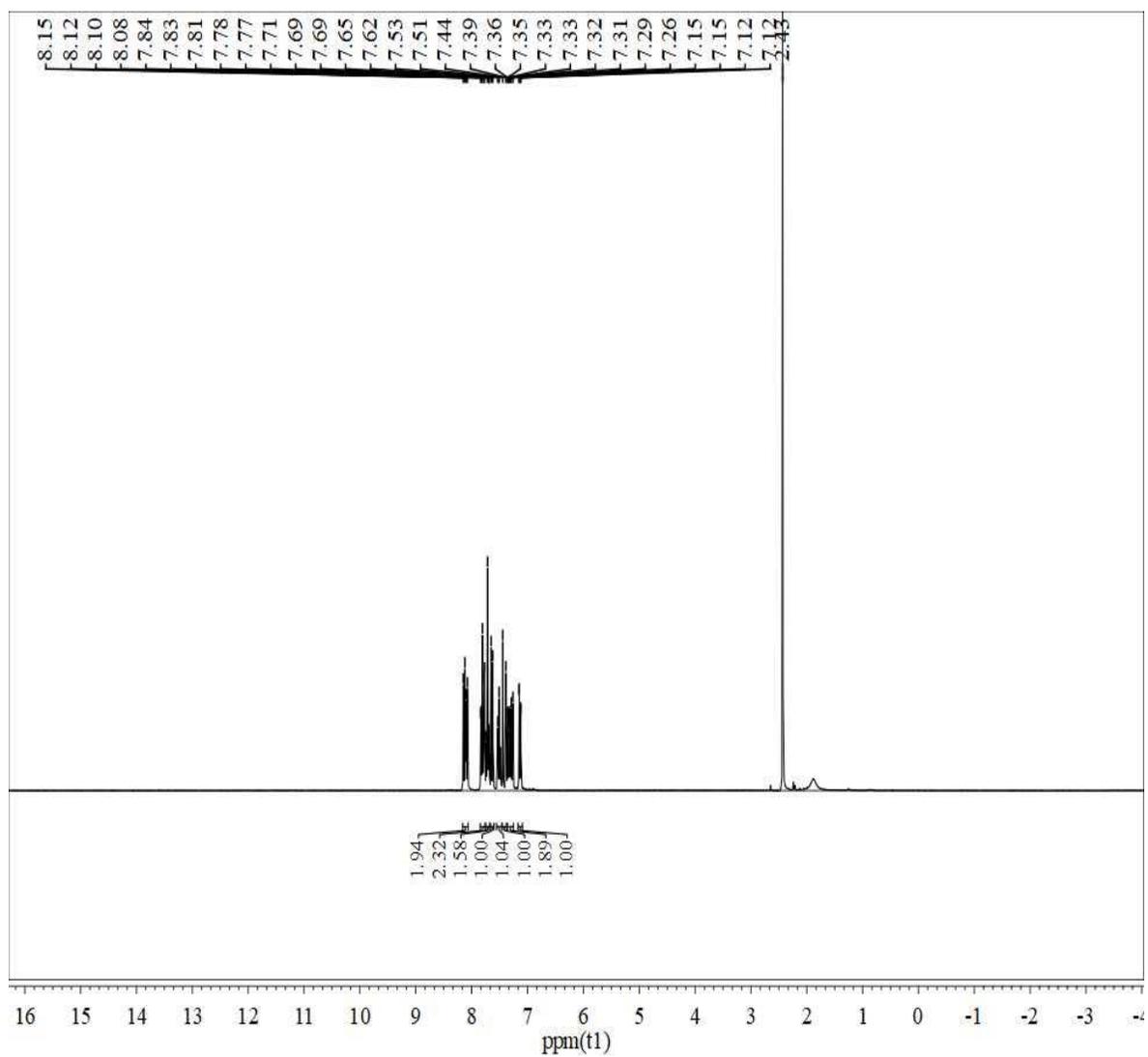
- Aristizábal, M., Martínez, L., & Quintero, D. (2017). Malaria, enfermedad tropical de múltiples métodos diagnósticos. *Rev Arch Med*, 17(2), 402-414 .
- Avendaño, C. (2015). A brief updated report on the battle against malaria. *An Real Acad Farm*. 81(2), 145-157.
- Baron, M., Dulski, M., Wilczkiewicz, A., Korzec, M., Cieslik, W., Spaczynska, E., Musiol, R. (2015). Synthesis of New Styrylquinoline Cellular Dyes, Fluorescent Properties, Cellular Localization and Cytotoxic Behavior. *Plos One* 10(6), 1- 17 .
- Cantero, P., Robledo, S., Yañes, O., Zuñiga, C., & Santafé , G. (2021). Theoretical study of new LmDHODH and LmTXNPx complexes: structure-based relationships. *Structural Chemistry* 32(1), 167-177.
- Carmona, J. (2017). La región "Urabá antioqueño-cuencas altas de los ríos Sinú y san Jorge-Bajo cauca antioqueño": “guarida “del paludismo colombiano. *Rev Univ Ind Santander.Salud*, 49(4), 577-589.
- Cui, L., Mharakurwa, S., Ndiaye, D., Rathod, P., & Rosenthal, p. (2015). Antimalarial Drug Resistance: Review of the Literature and Activities and Findings of the ICEMR Network. *Am J Trop Med Hyg*, 93(3), 57-68 .
- Espitia, J., Robledo, S., Cuadrado, B., Duran, H., & Gomez, H. (2014). Perfil fitoquímico, actividad anti-Leishmania, hemolítica y toxicológica de *Cordia dentata* Poir. y *Heliotropium indicum* L. *Rev Cubana Plant Med*, 19(1), 208-224.
- Favier, M., Samón, M., Manuel, Á., Chi, M., & Dehesa, L. (2017). Paludismo, comportamiento en Banco de Urgencias del Hospital Municipal de Libolo, Kwansa Sul, Angola. *Rev Inf Cient*, 96(6), 1056-1063.
- Fernandez, B. (2020). The failed international Conference of Malaria in Madrid of 1936. *Bol. R. Soc. Esp. Hist. Nat*, 114(1),103-109.
- Guo, Y., & Harutyunya, S. (2019). Highly Enantioselective Catalytic Addition Of Grignard Reagents To N-Heterocyclic Acceptors. *Rev Angew Chem* 58(1), 12950 –12954
- Hu, Y., Gao, C., Zhang, S., Xu, L., Xu, Z. F., Wu, X., & Zhao, F. (2017). Quinoline hybrids and their antiplasmodial and antimalarial activities. *Rev Eue J Med Chem*, 139(1), 22-47.
- Instituto Nacional De Salud (INS). (2019). *Informe de evento malaria, colombia, semana epidemiológica 24, 2019*.

- Instituto Nacional De Salud (INS). (2020). *Informe de evento malaria, colombia, semana epidemiológica 41, 2020.*
- Insuasty, D., Robledo, S., Veléz, I., Cuervo, P., Insuasty, B., Quiroga, J., Abonia, R. (2017). A Schmidt rearrangement-mediated synthesis of new tetrahydro-benzo[1,4]diazepin-5-ones as potential anticancer and antiprotozoal agents. *Rev Eur J Med Chem*, 141(1), 567-583.
- João, M., Catallenada, I., Lara, H., & Furones, J. (2017). Adverse reactions due to antimalarials in central and provincial hospitals in Angola. *Rev Cub. SP*, 44(1), 80-92.
- Macias, C., Prieto, G., & Romanelli, G. (2016). Desarrollo de síntesis eco-amigables de compuestos quinolinicos. *Rev de inv joven*, 3(1), 35-41.
- Mesa, A. (2017). Una visión histórica en el desarrollo de fármacos a partir de productos naturales. *Rev Mex Cienc Farm*, 48 (3), 16-27.
- Mesa, A. (2018). Potenciales candidatos antimaláricos y antiplasmodiales de origen natural y sintético. *Rev Colomb Cienc Quim Farm*, 47(3), 375-399.
- Nascimento, T., Vasconcelos, S., Peres, Y., Oliveira, M., Taminato, M., & Souza, K. (2019). Prevalence of malaria relapse: systematic review with meta-analysis. *Rev Latino-Am Enfermagem*, 27,e3111.
- Organización Mundial De La Salud (OMS). (2020). World malaria report 2020.
- Orozco, D., Kouznetsov, V., Bermúdez, A., Vargas, M., Mendoza, A., & Meléndez, C. (2020). Recent synthetic efforts in the preparation of 2-(3,4)-alkenyl(aryl) quinoline molecules towards anti-kinetoplastid agents. *RSC Adv*, 10(1), 4876-4898.
- Padilla, J., Chaparro, P., Molina, K., A, H., & Herrera, S. (2015). Is there malaria transmission in urban settings in Colombia? *Malar J*, 14,453.
- Parhizgar, A., & Tahghighi, A. (2017). Introducing New Antimalarial Analogues of Chloroquine and Amodiaquine: A Narrative Review. *Rev J Med Sci March*, 42(2), 115-128.
- Santafé, G., Sánchez, E., & Torres, O. (2016). Síntesis y Actividad Antimálarica de Esterilquinolinas sobre *Plasmodium falciparum*. *Rev Inf Tecnol*, 27(2), 97-104.
- Torres, O., Espinosa, R., Saez, A., & Santafé, G. (2014). Evaluación de la Actividad antimalarica y citotóxica de esterilquinolinas obtenidas a partir de 8 hidroxiquinaldina con aldehidos aromáticos. *Rev Inf Tecnol*, 25(6), 91-100.

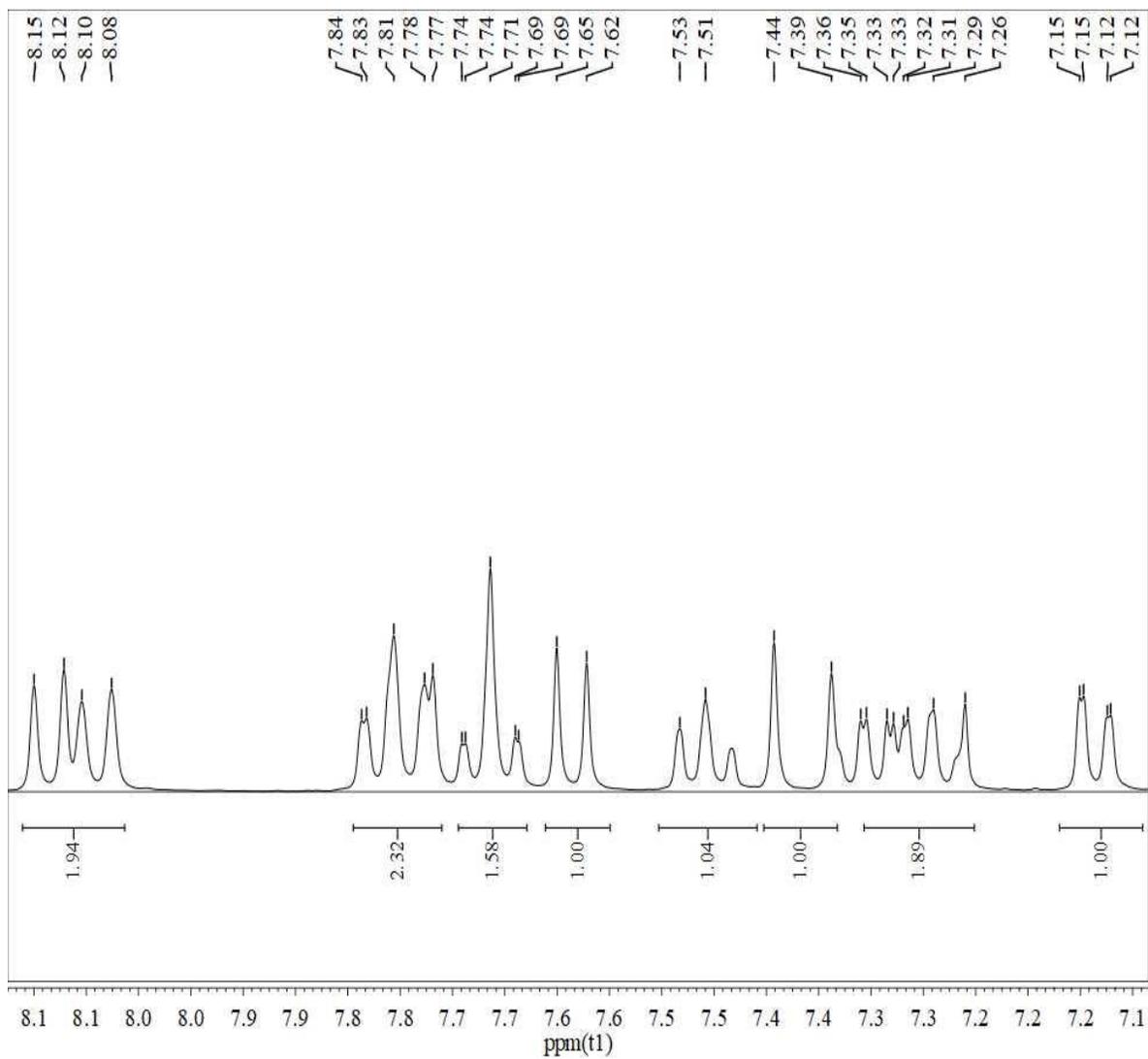
- Torres, O., Marin, F., Santafé, G., & Robledo, S. (2020). Synthesis of styrylquinolines with Leishmanicidal potential in vitro on *Leishmania (Viannia) panamensis*. *Inf Tecnol*, 31(1), 3-12 .
- Tse, E., Korsik, M., & Tood, M. (2019). The past, present and future of anti-malarial. *Malar J*, 18 (93), 1-21 .
- Venanzi, E., & López, V. (2016). Resistencia a los antimaláricos. *Rev Esp Quimioter* 29(1), 72-75.

9. ANEXOS

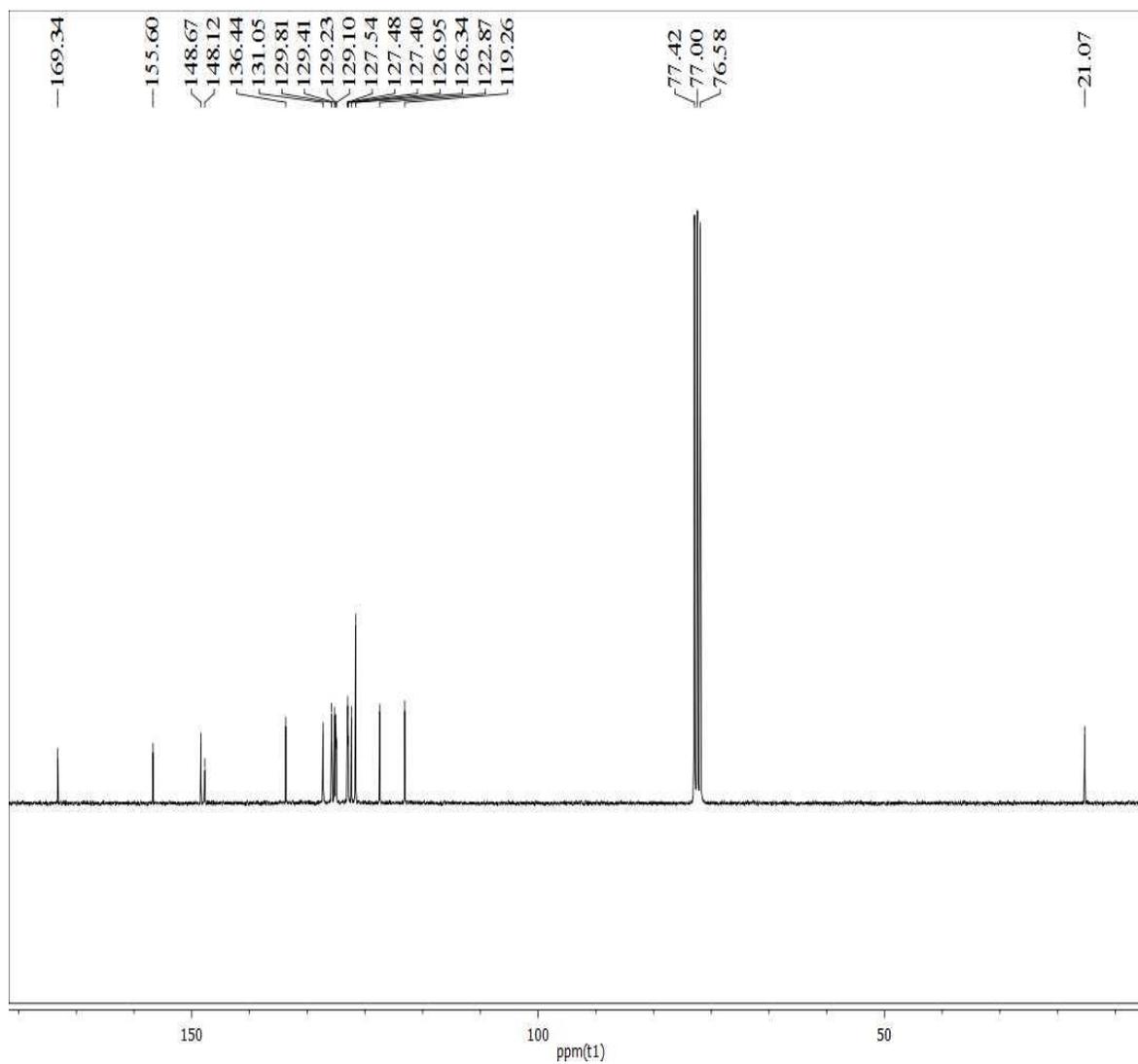
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ1.



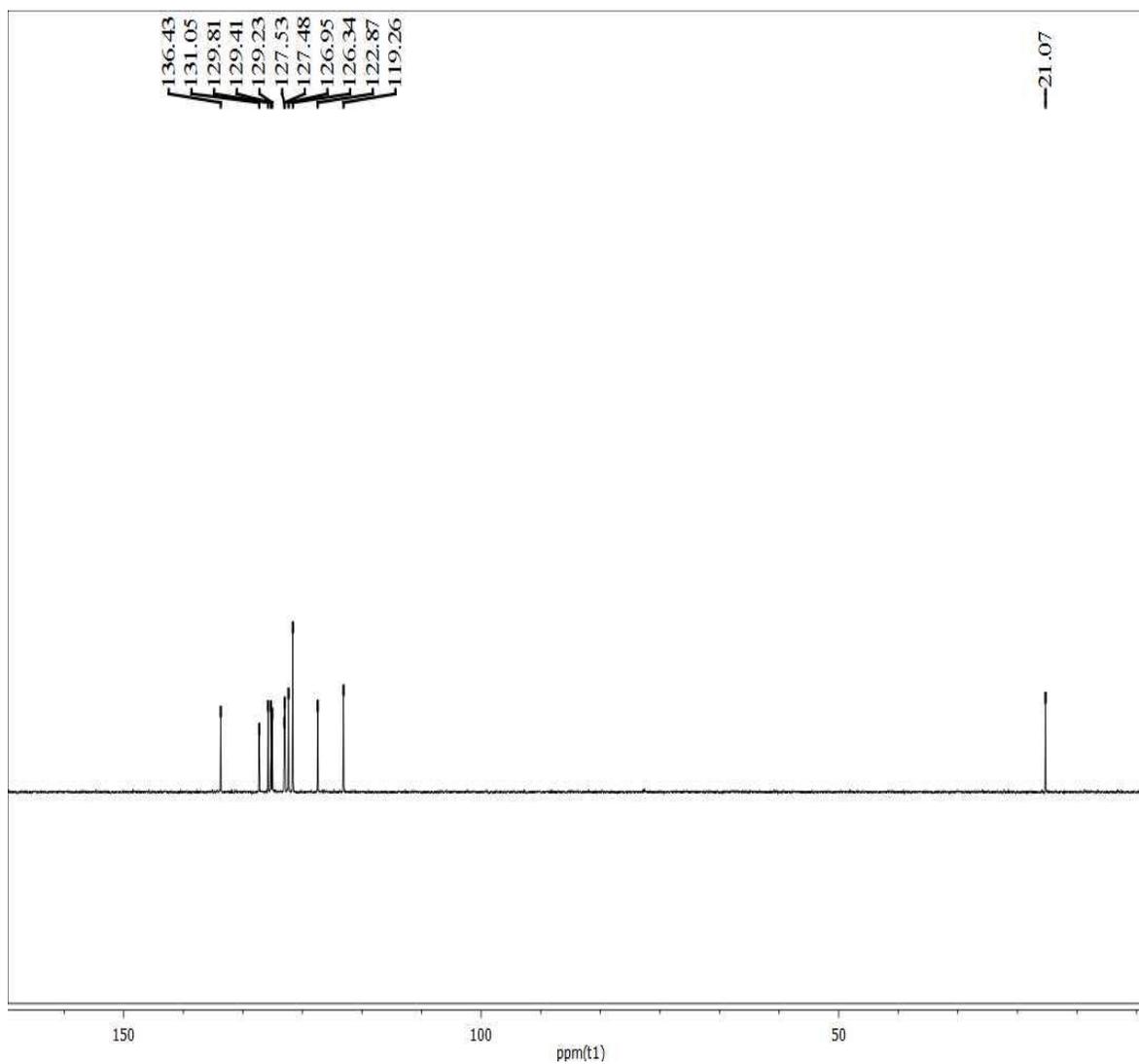
Ampliación del espectro RMN-¹H (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ1



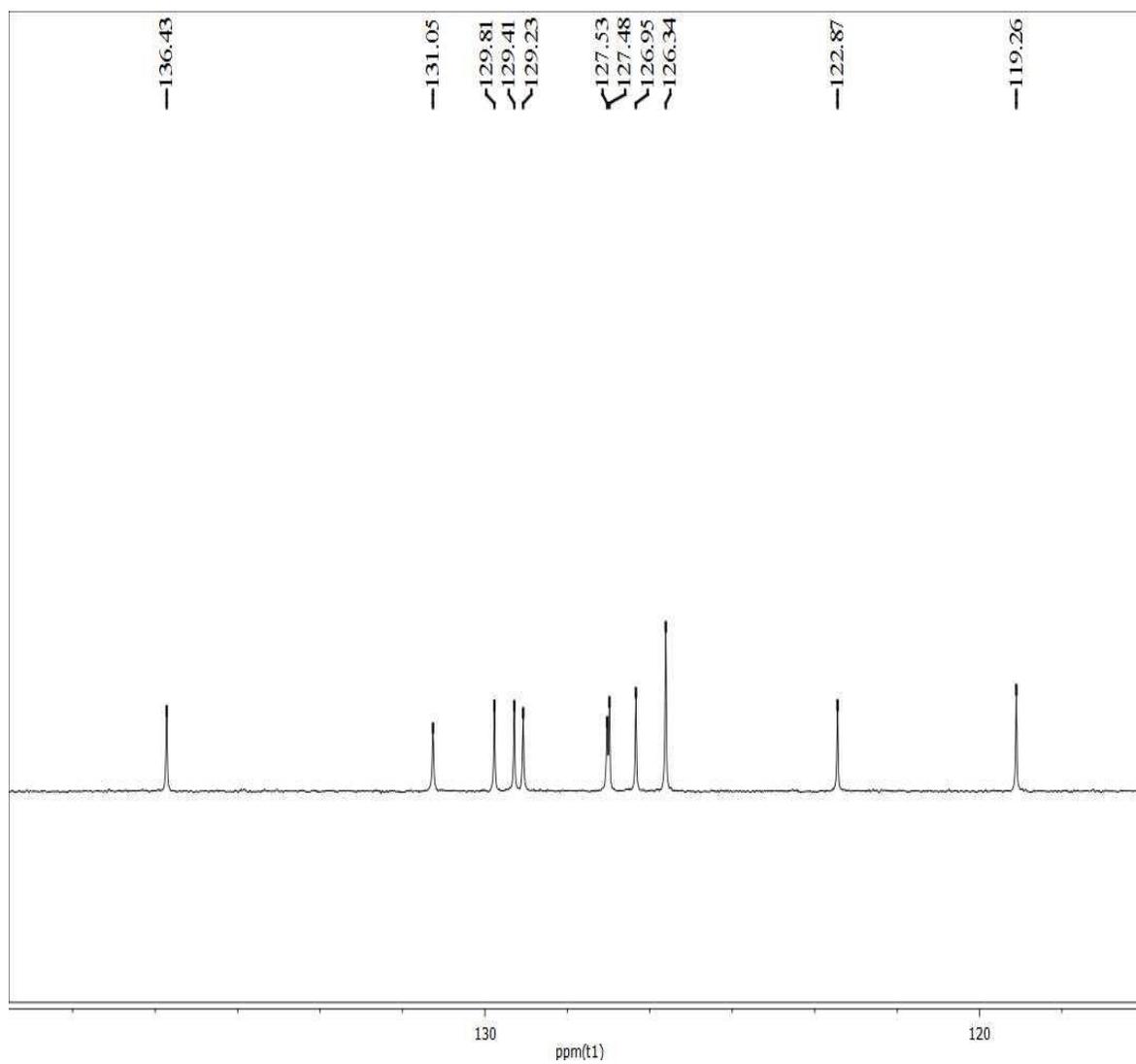
Espectro de RMN-13C (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ1.



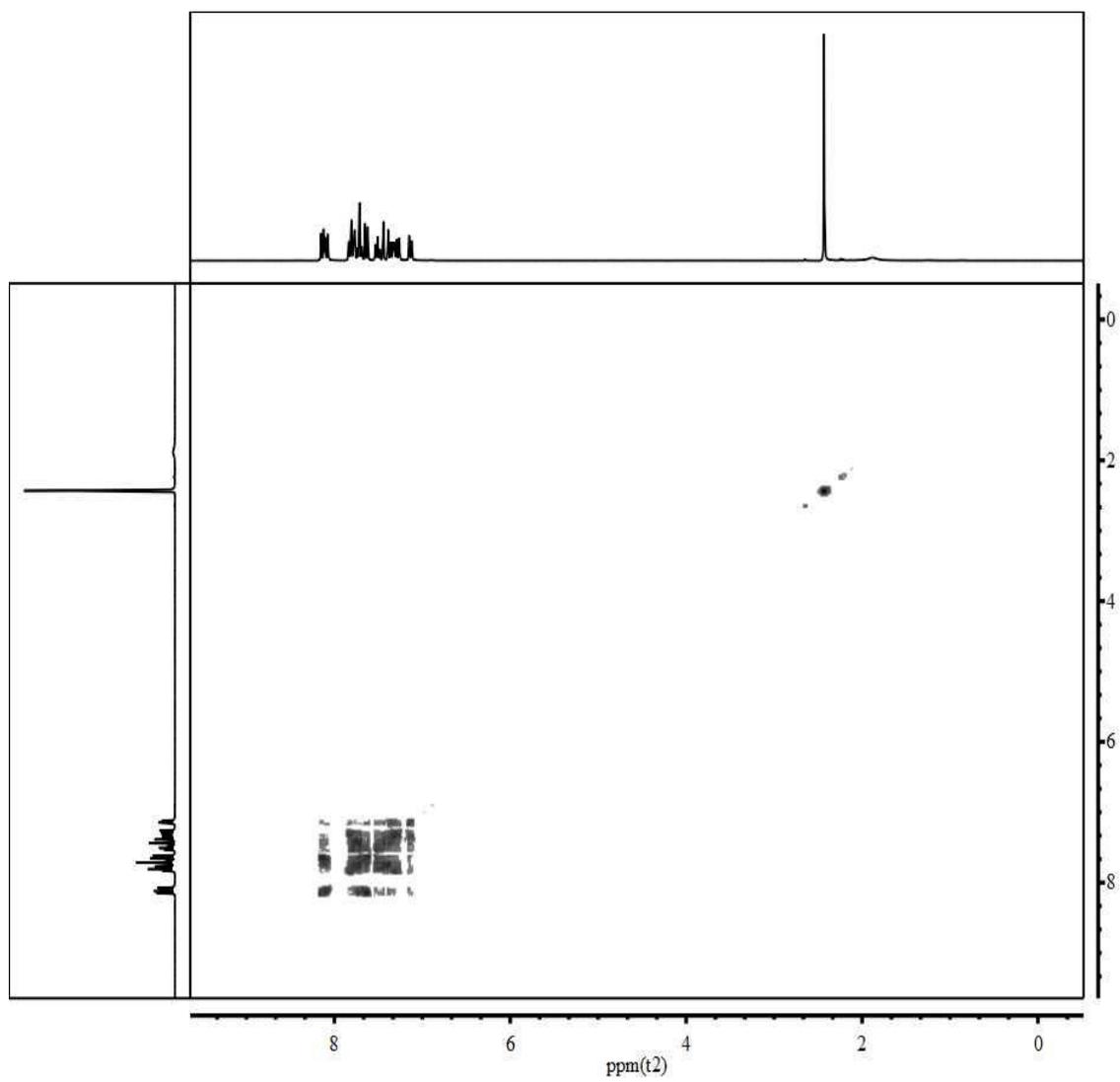
Experimento DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ1.



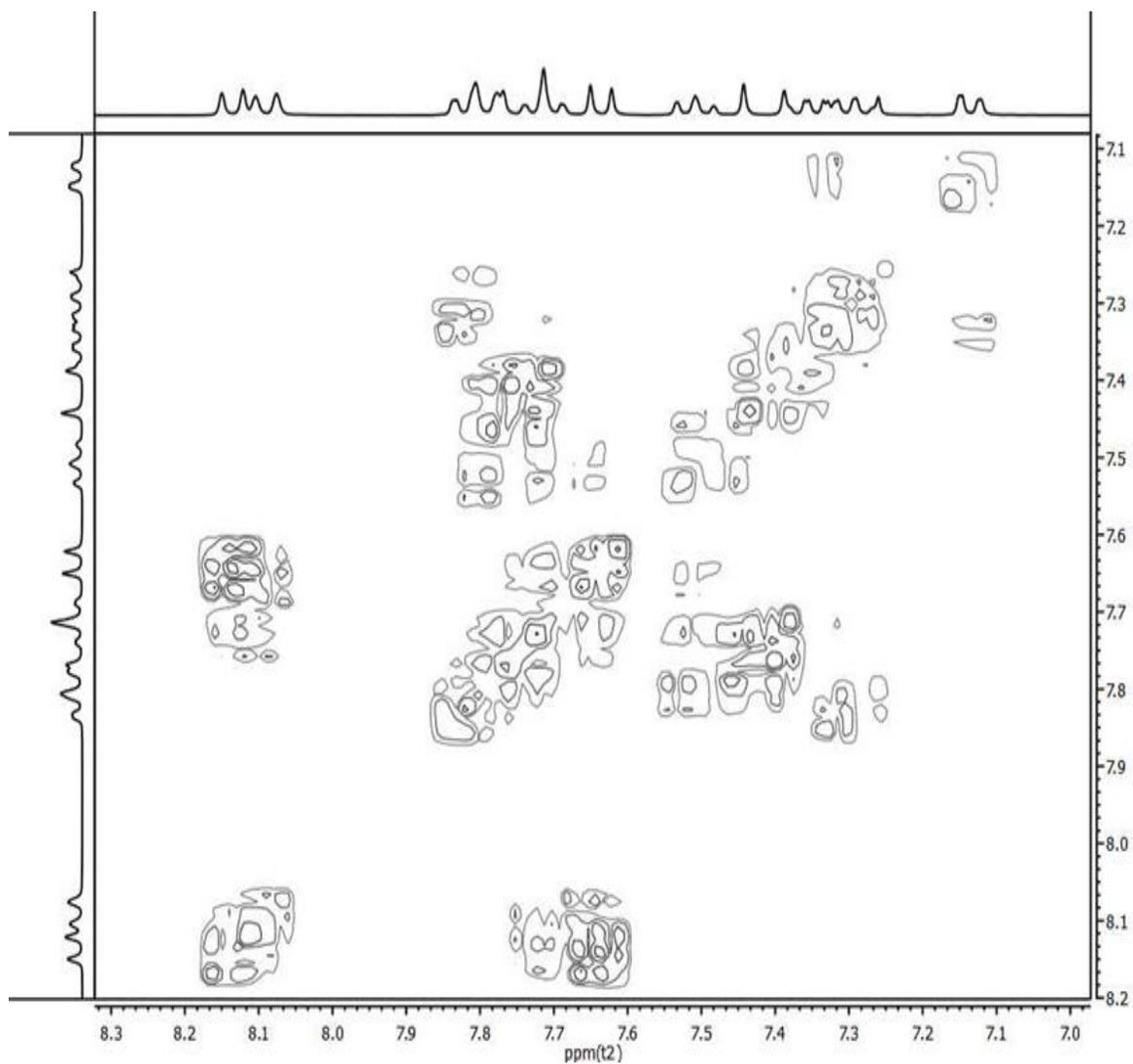
Ampliación del experimento DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ1.



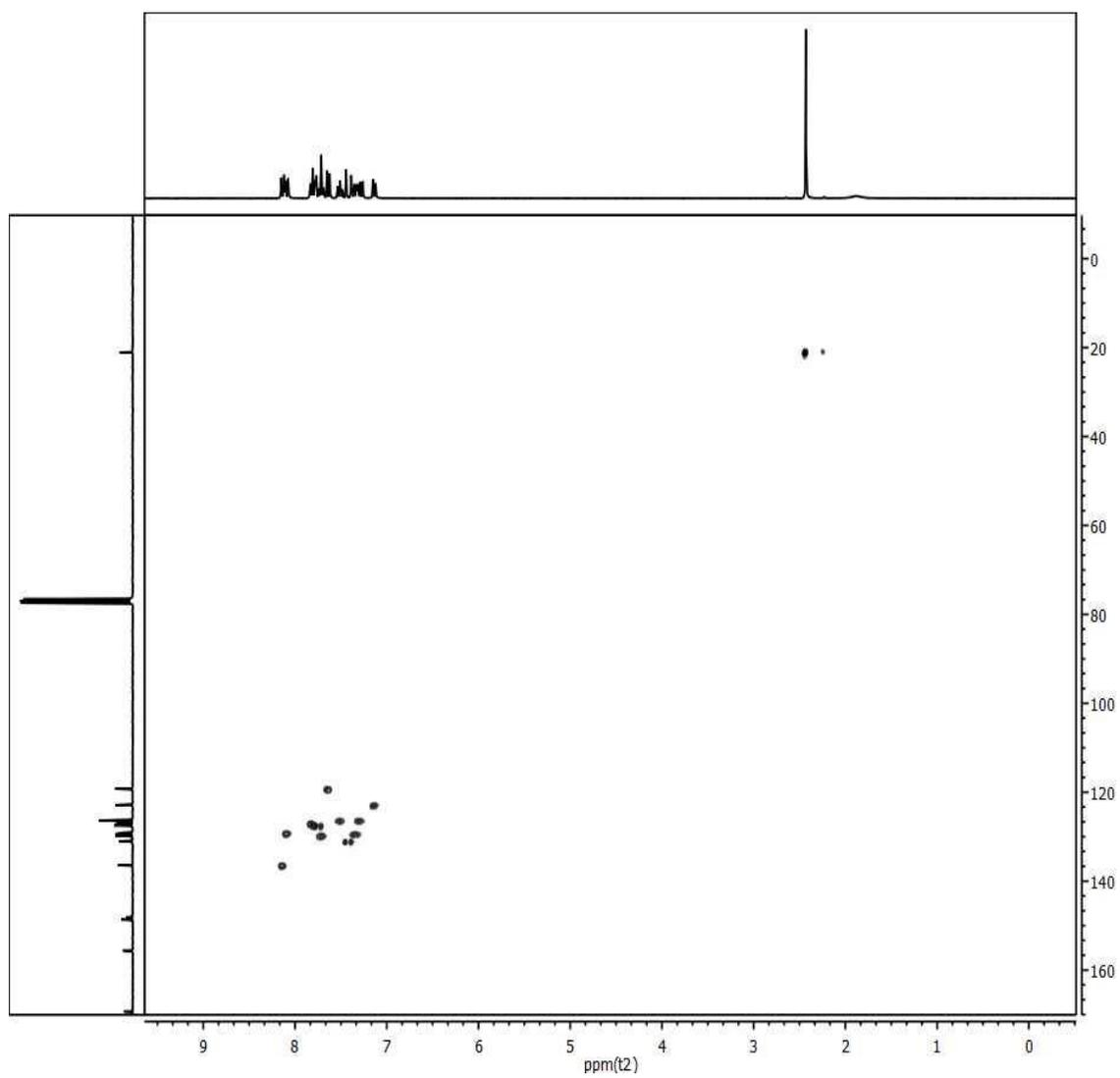
Espectro COSY (CDCl₃, 300 MHz) del compuesto RQ1.



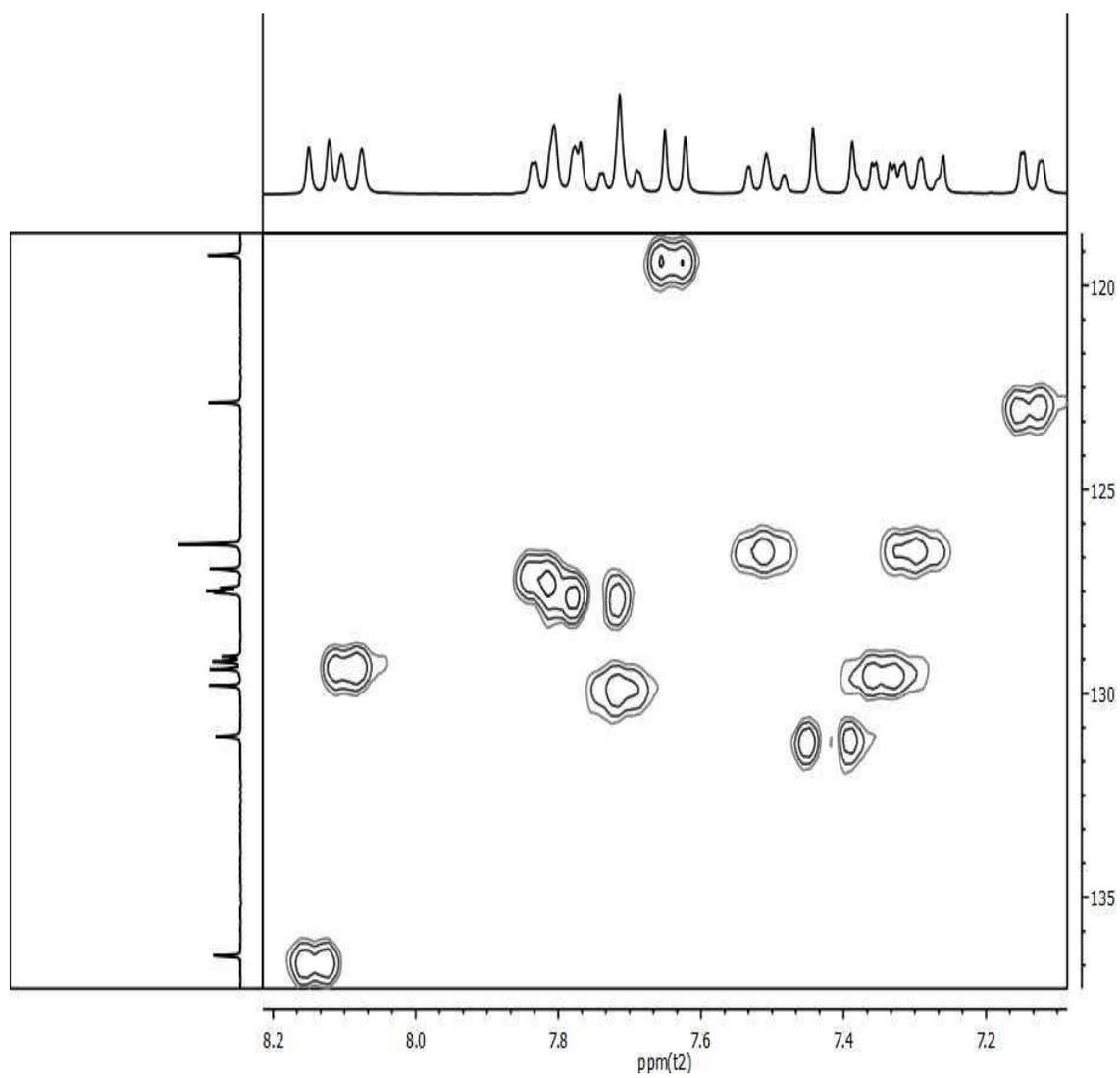
Ampliación del Espectro COSY (CDCl_3 , 300 MHz) del compuesto RQ1.



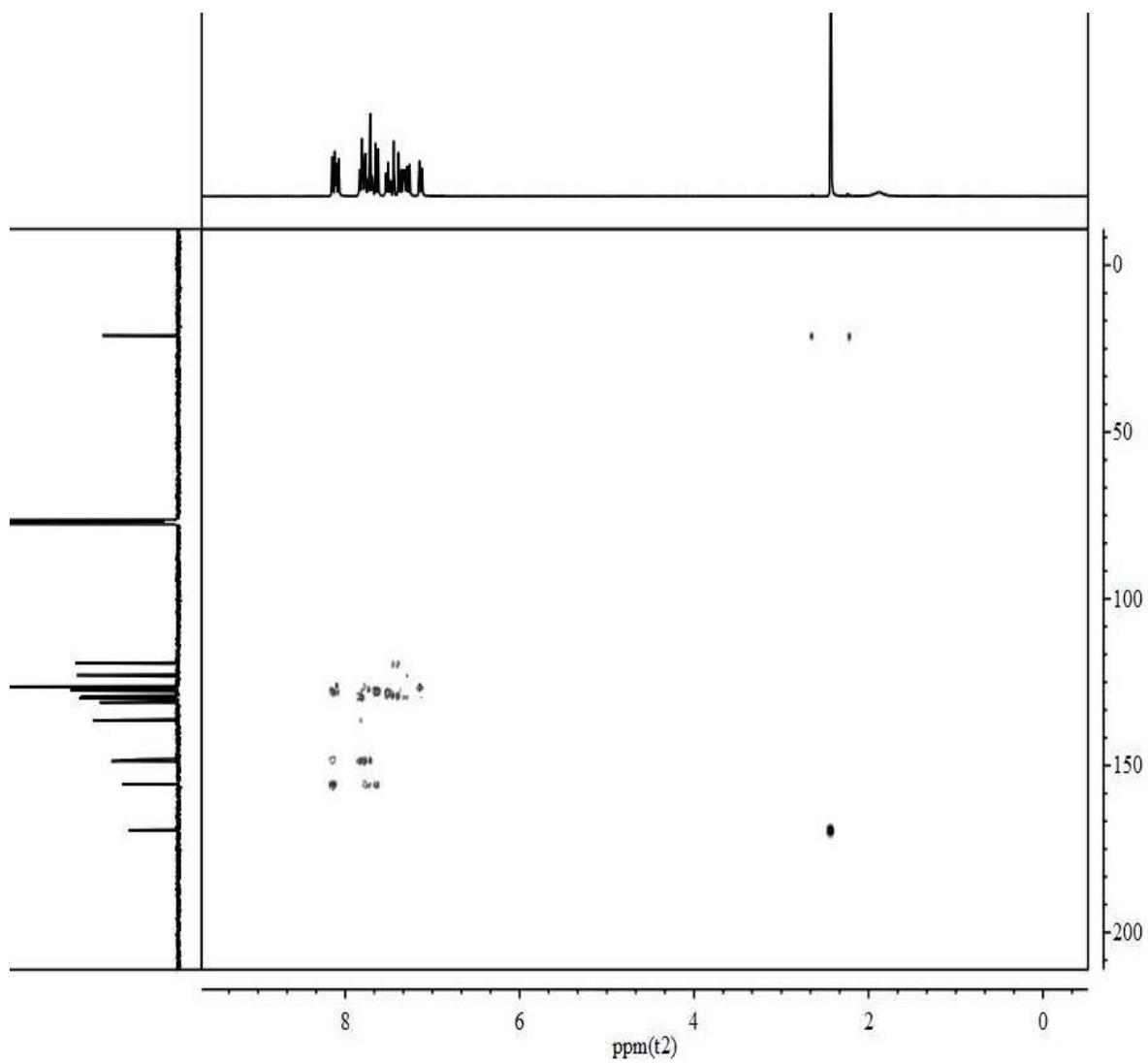
Espectro HSQC (CDCl_3 , 100 MHz) del compuesto RQ1.



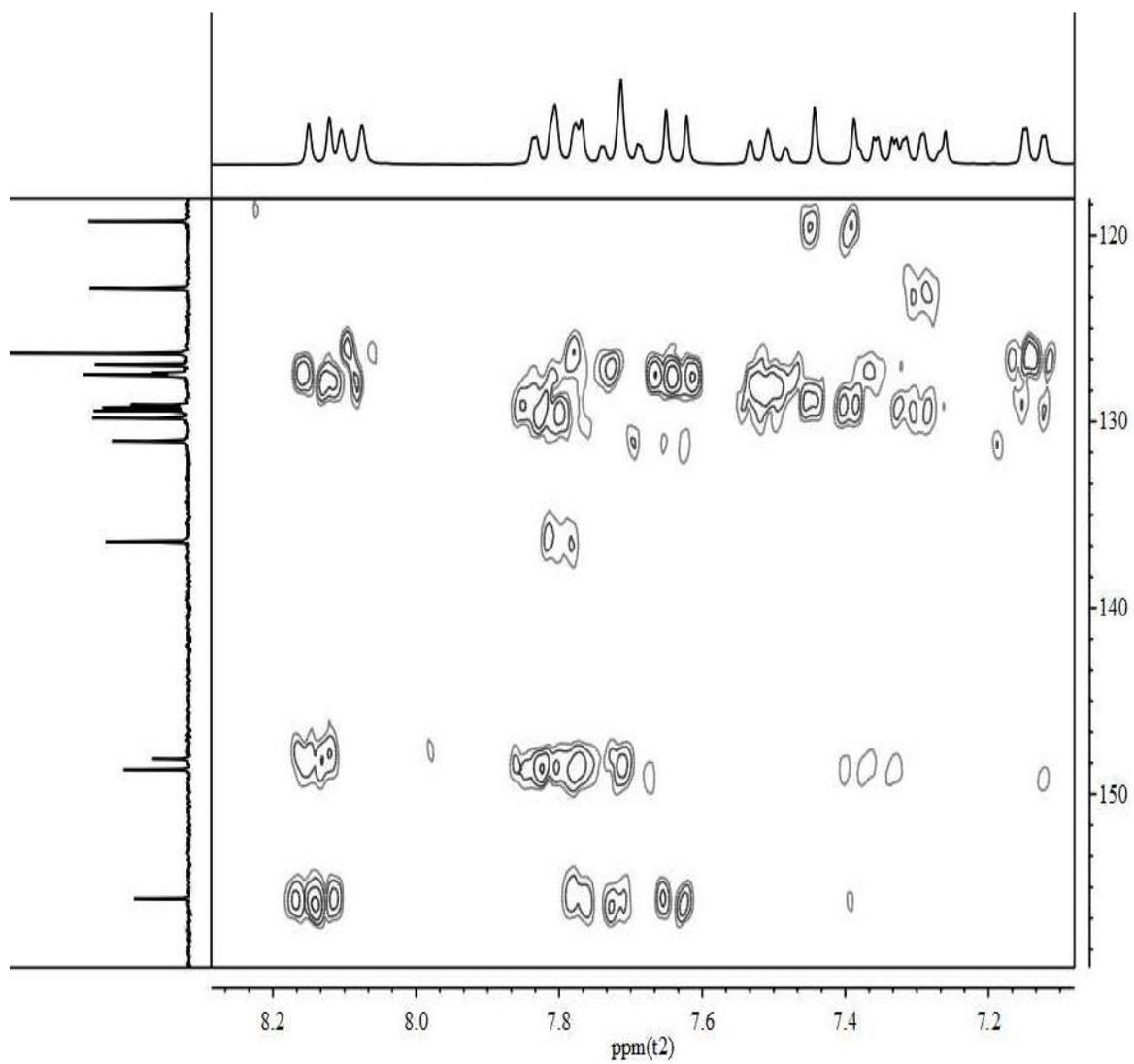
Ampliación de Espectro HSQC (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ1.



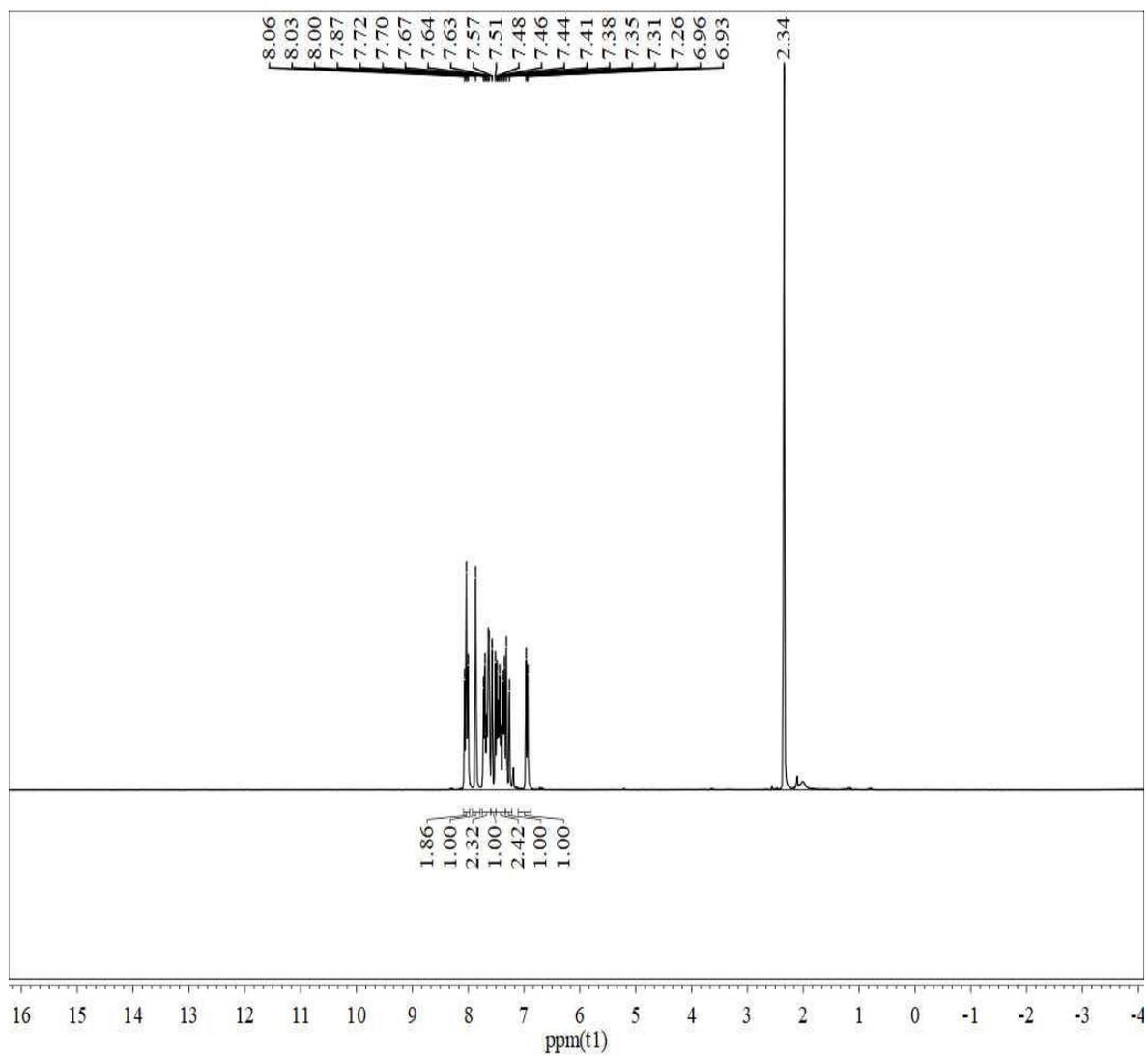
Espectro HMBC (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ1.



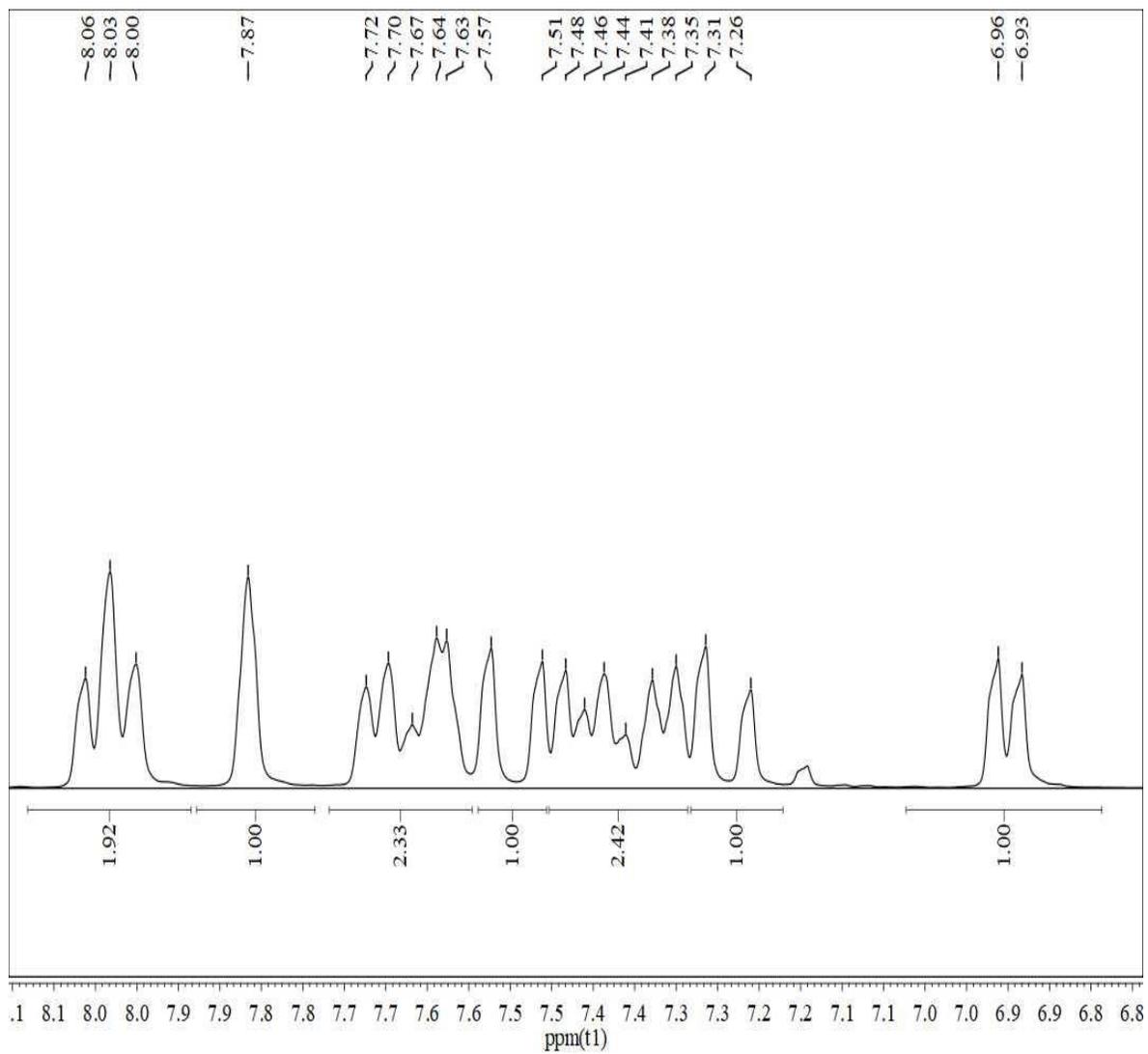
Ampliación de espectro HMBC (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ1.



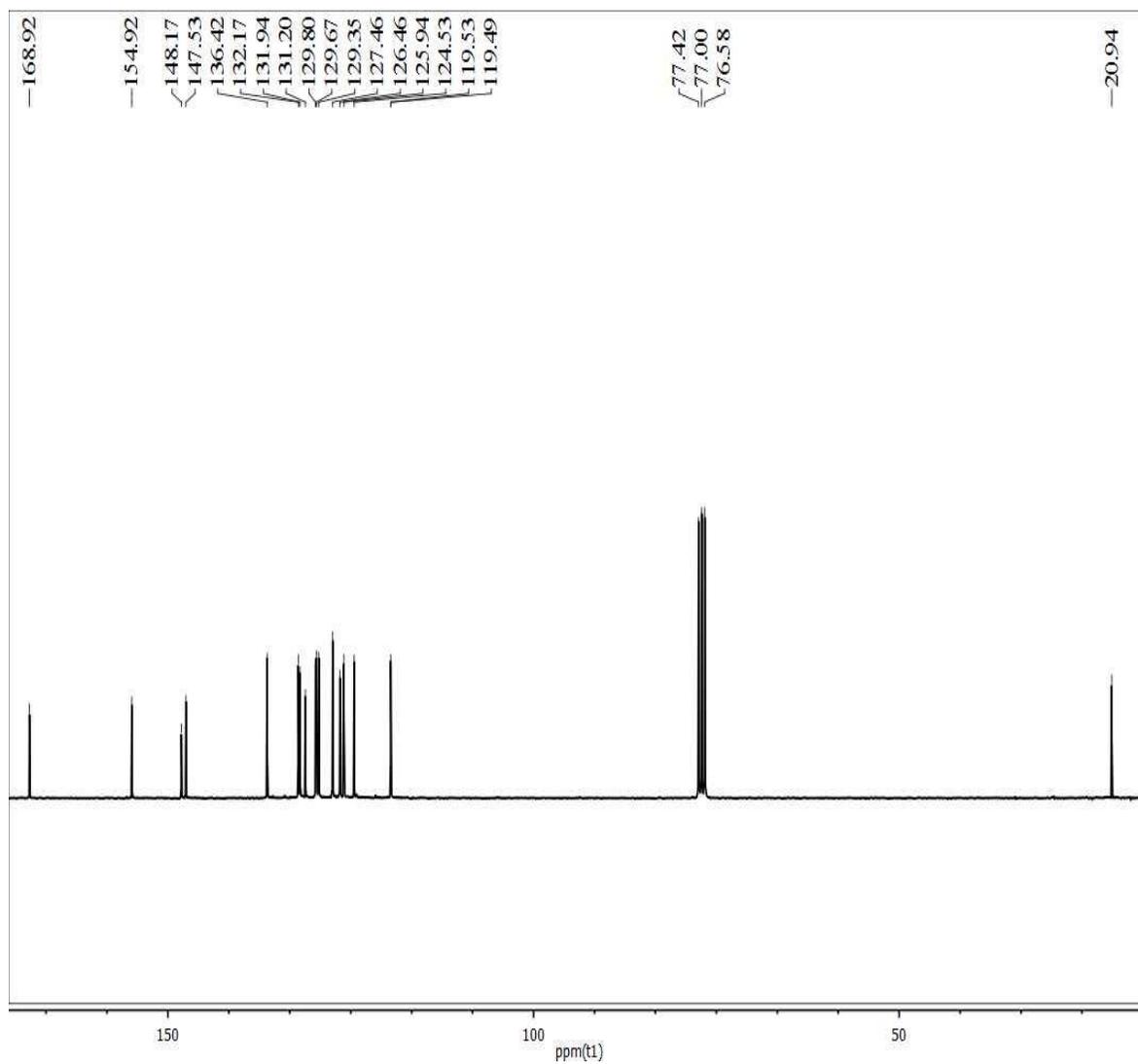
Espectro RMN-¹H (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ7.



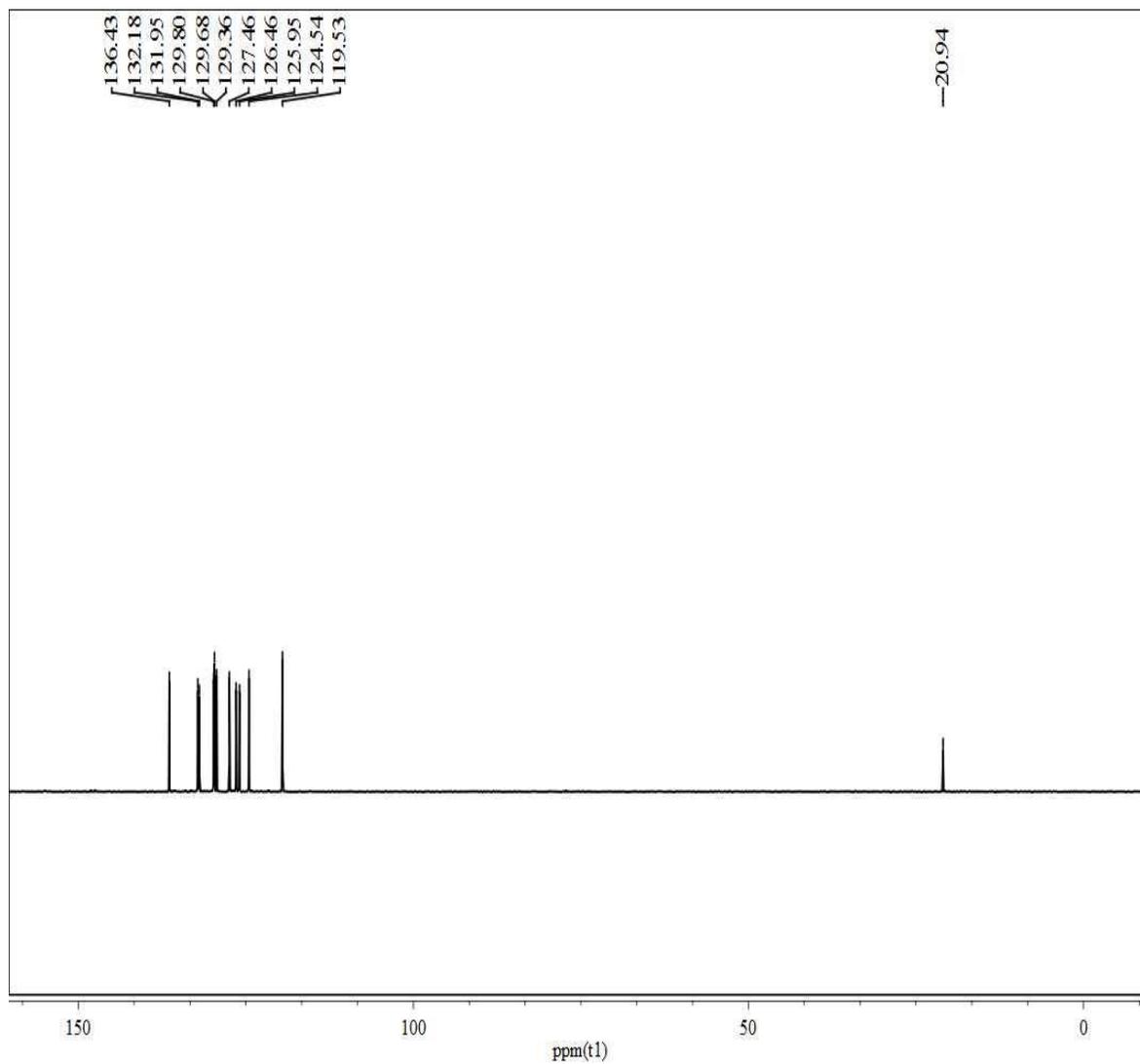
Ampliación del Espectro RMN-¹H (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ7.



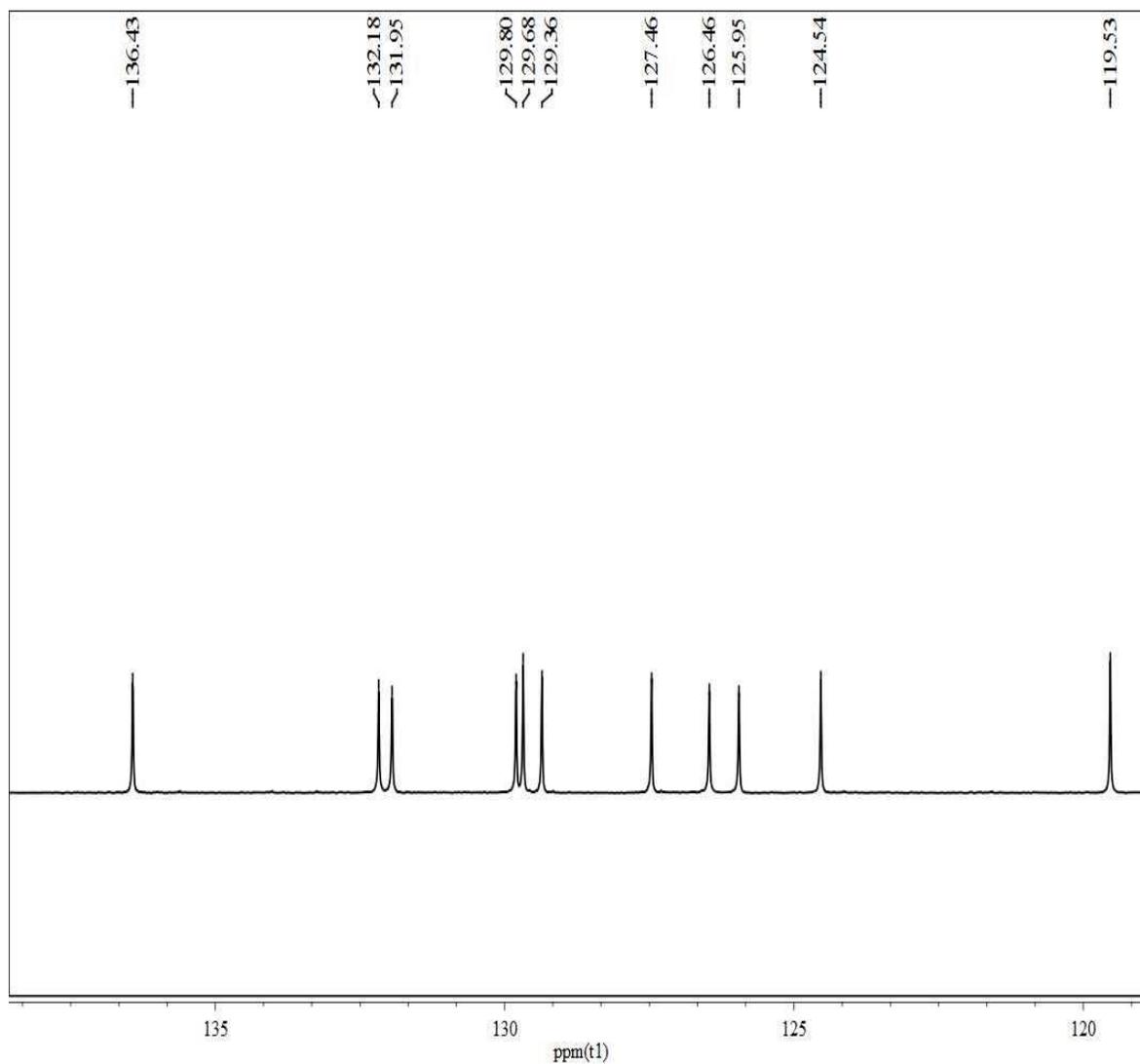
Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ7



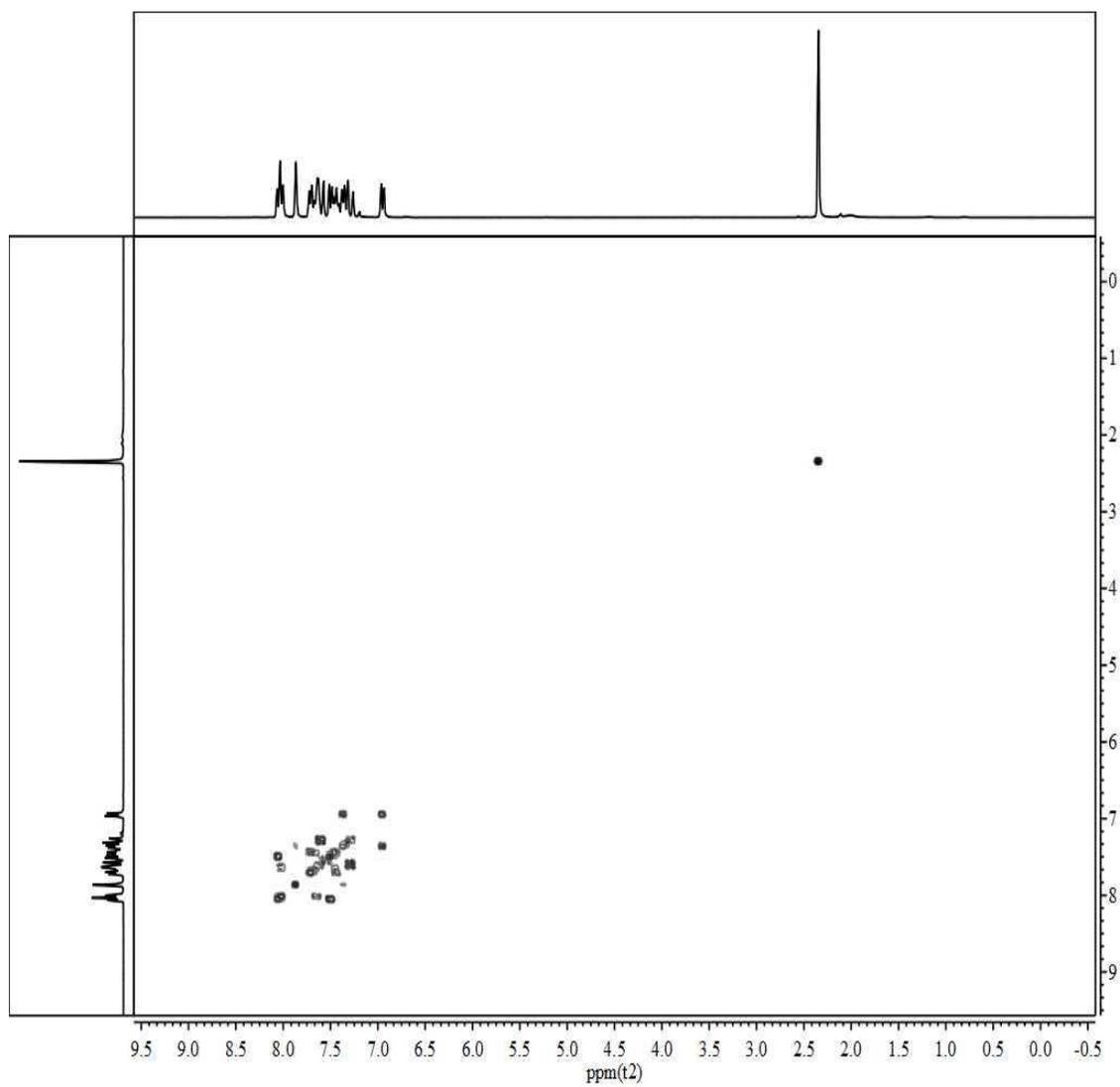
Espectro DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ7



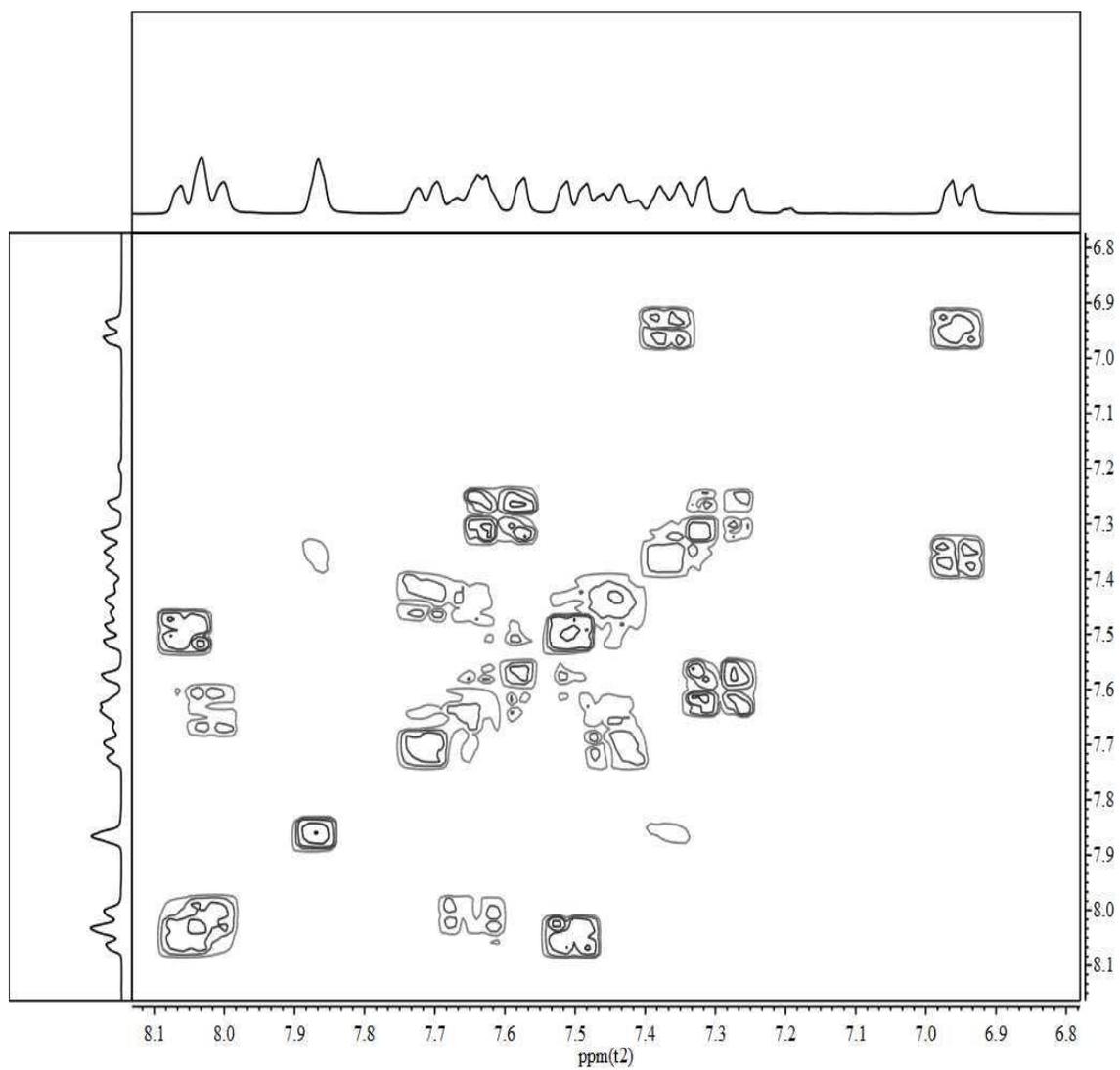
Ampliación del Espectro DEPT 135 (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ7



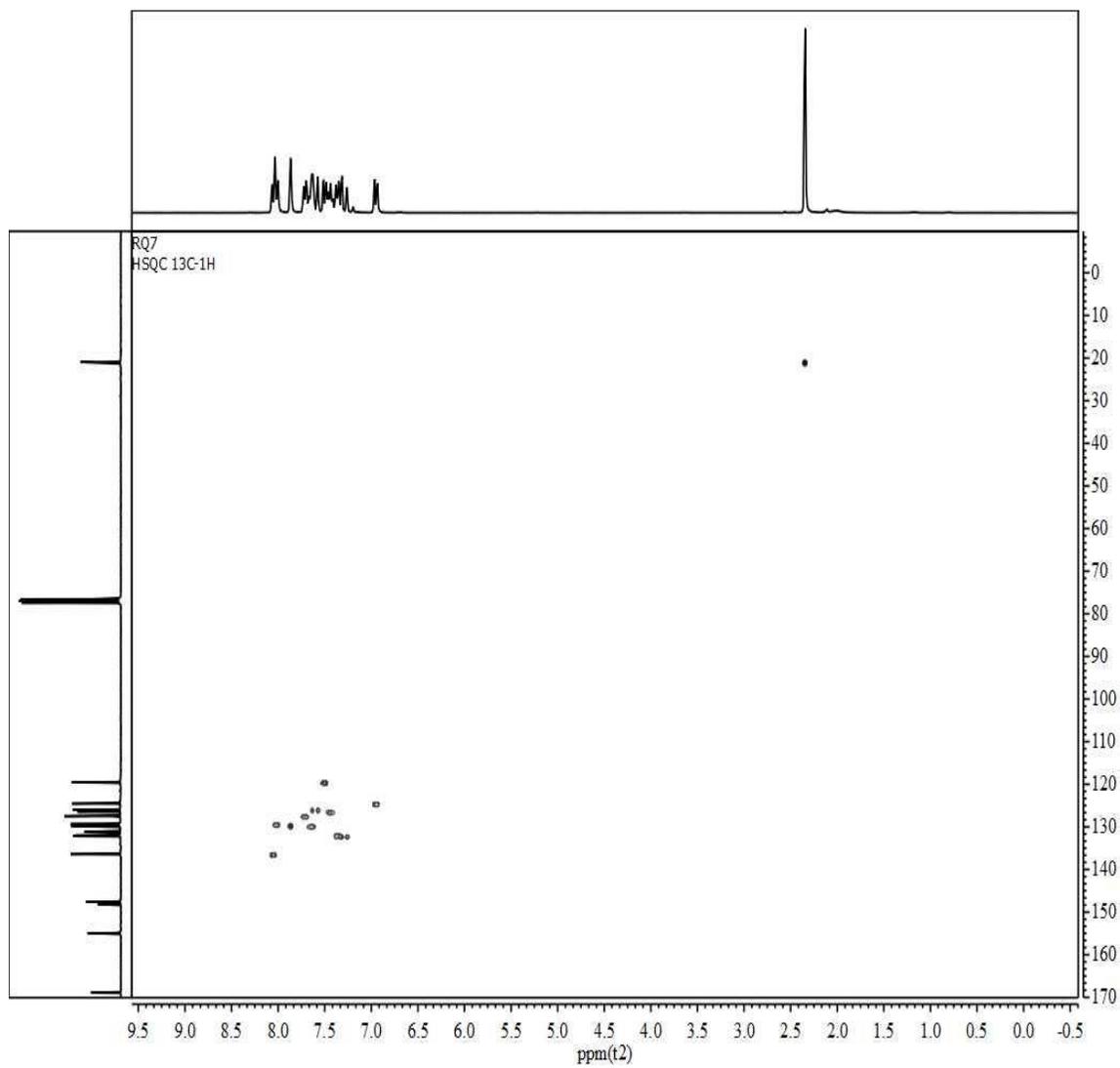
Espectro COSY (CDCl_3 , 300 MHz) del compuesto RQ7



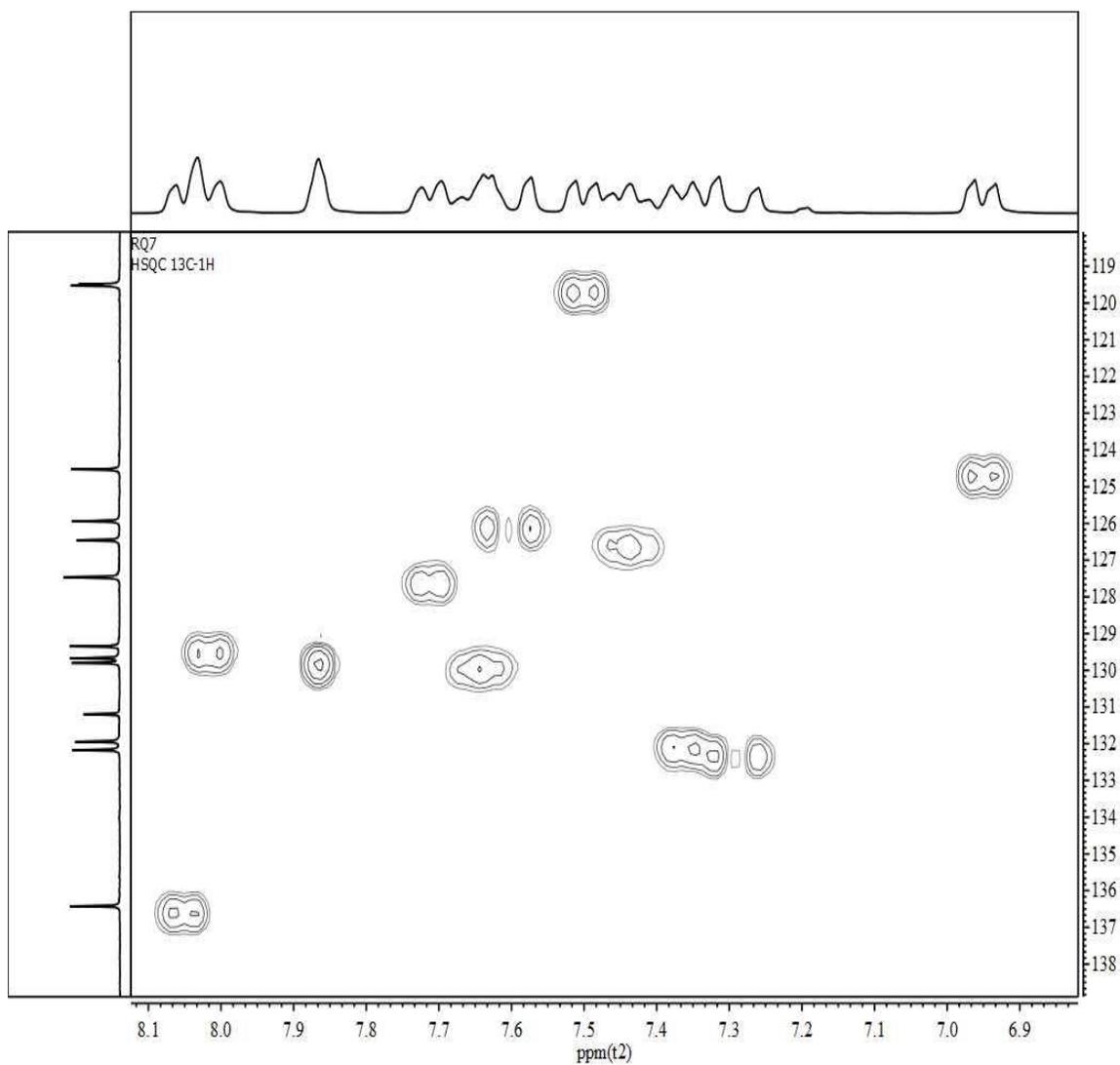
Ampliación del Espectro COSY (CDCl_3 , 300 MHz) del compuesto RQ7



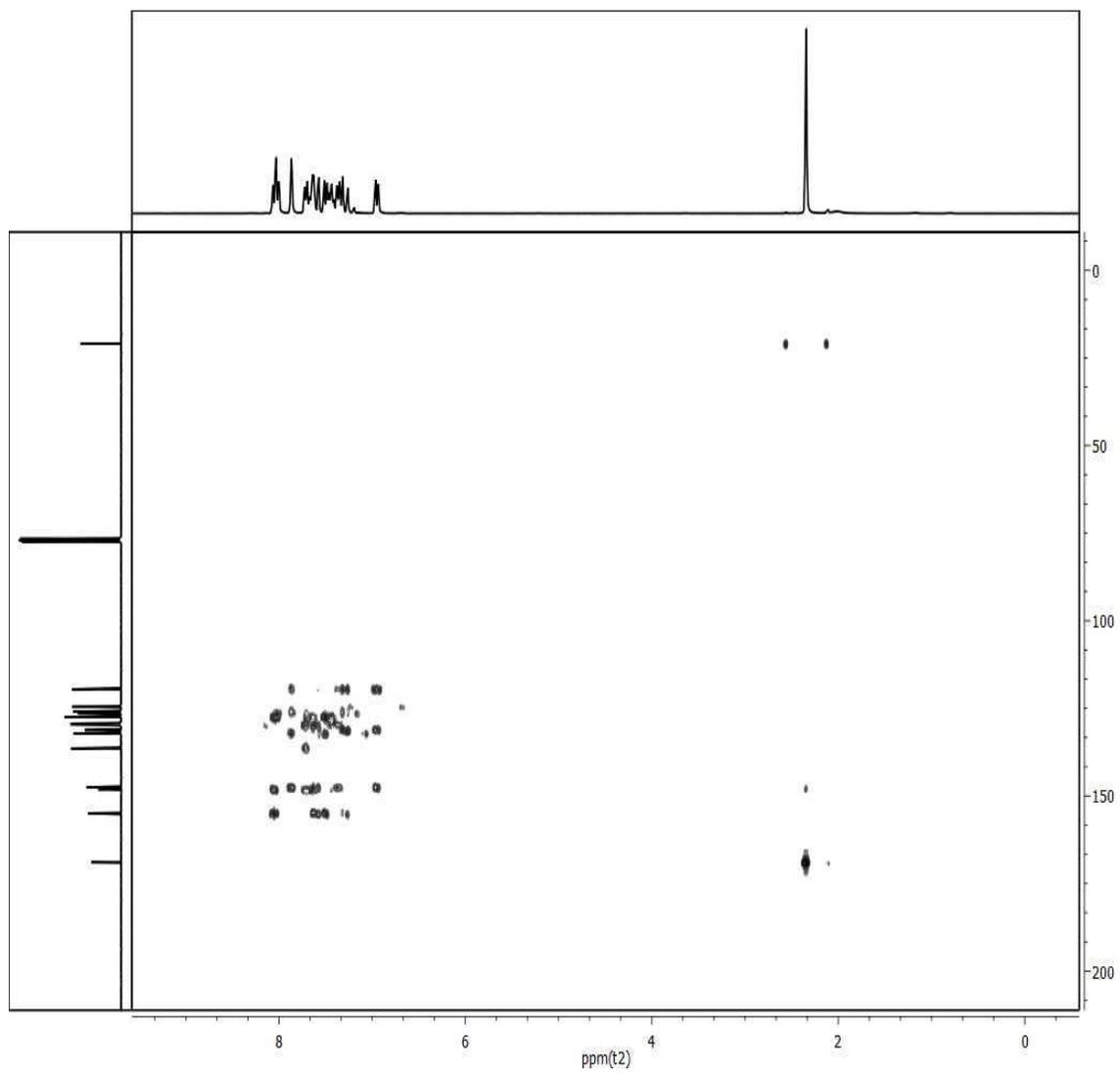
Espectro HSQC (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ7



Ampliación de Espectro HSQC (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ7



Espectro HMBC (CDCl_3 , 100 MHz) del compuesto RQ7



Ampliación de espectro HMBC (CDCl₃, 100 MHz) del compuesto RQ7

