

**SÍNTESIS DE ESTIRILQUINOLINAS,
VIA CONDENSACIÓN DE PERKIN**

ASESOR:

JAIRO SÁEZ VEGA. Ph.D

Por:

JUAN PABLO MENESES BERMUDEZ

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

**UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
INSTITUTO DE QUÍMICA
MEDELLIN**

2012

Los químicos son una extraña clase de mortales que, impelidos por un impulso casi maniaco, buscan su placer entre humos y vapores, hollín y llamas, venenos y miseria. Y aún así, entre estos males vivo tan placenteramente que antes moriría que cambiar de lugar con el rey de Persia

Johann Joachim Becher.

Physica Subterranea – 1667

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quisiera darle mis más sinceros agradecimientos al Profesor Jairo Sáez por permitirme realizar mi trabajo de grado en el grupo de investigación Química de Plantas colombianas de la Universidad de Antioquia, por su constante orientación, enseñanzas, paciencia y apoyo en el desarrollo de este trabajo de investigación.

Andrés F. Soto y Al Grupo Genética de Poblaciones y Mutacarcinogénesis, por realizar Los ensayos de actividad biológica *in vitro*.

A mis compañeros de laboratorio Alex Sáez y Benjamín Rojano por sus consejos y apoyo.

A Elizabeth Giraldo Lopera, por su tenacidad y apoyo durante la parte experimental.

Finalmente a mi familia, en especial a mi madre (R.I.P), no hay palabras que puedan expresar cuanta alegría significaría para ella todo esto.

CONTENIDO

	Pg.
RESUMEN	13
INTRODUCCIÓN	14
1. Objetivos	15
1.1. Objetivo general	16
1.2 .Objetivos específicos	16
2. SÍNTESIS DE QUINOLINAS Y ESTIRILQUINOLINAS	17
2.1 Síntesis de 2-quinolinas	18
2.1.1. Síntesis de quinolinas Reacción de Skraup.	18
2.1.2. Síntesis de quinolinas Reacción de Doebner–Miller.	19
2.1.3. Síntesis de quinolinas Reacción de Riehm.	19
2.1.4. Síntesis de quinolinas Reacción de Combes.	20
2.1.5. Síntesis de quinolinas Reacción de Pfitzinger.	20
2.1.6. Síntesis de quinolinas Reacción de Friedlaender.	21
2.1.7. Síntesis de quinolinas Reacción de Knorr.	21
2.1.8. Síntesis de quinolinas Reacción de Gould-Jacobs.	22
2.1.9. Síntesis de quinolinas Reacción de Camps.	22
2.2. REACTIVIDAD DE LAS CADENAS LATERALES	23
2.2.1 Algunas vías para la síntesis de 2-quinolinas.	24
2.2.1.1 Reacción de Ziegler	24
2.2.1.2 Vía Grignard	24

2.2.1.3 Condensación aldolica	25
2.3 ESTUDIO QUÍMICO Y DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS 2-QUINOLINAS	25
2.4 SINTESIS DE ESTIRILQUINOLINAS POR REACCIONES DE CONDENSACIÓN TIPO PERKIN	28
2.4.1 Mecanismo general de la condensación de perkin.	28
2.4.2. Mecanismo propuesto para la reacción tipo Perkin modificado.	29
2.5. ESTUDIO QUÍMICO Y DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE ESTIRILQUINOLINAS	30
2.5.1. Síntesis de estirilquinolinas Vía reacción de Povarov.	30
2.5.2. Síntesis de estirilquinolinas Vía reacción de Friedlander.	31
2.5.3. Síntesis de estirilquinolinas Vía Microondas.	31
2.5.4. Actividad biológica de estirilquinolinas.	32
3. PARTE EXPERIMENTAL	37
3.1. PROCEDIMIENTOS GENERALES	38
3.1.1. Espectroscopia	38
3.1.2. Disolventes.	38
3.1.3. Cromatografía.	38
3.1.3.1. Reactivo de Dragendorff Acético.	38
3.1.3.2. Reactivo universal.	39
3.2. METODOLOGÍAS DE SINTÉSIS	39
4. RESULTADOS Y DISCUSION.	40
4.1. Síntesis de Estirilquinolinas.	41
4.1.1. Síntesis de Methyl 4-[(E)-2-(quinolin-2-yl)ethenyl]benzoate	41

4.1.2. Síntesis (2-ethoxy-4-[(E)-2-(quinolin-2-yl)ethenyl]phenyl acetate)	42
4.1.3. Síntesis (2-[(E)-2-[4-(acetiloxi)-3-etoxifenil]etenil]quinolin-8-il acetato).	43
4.1.4. Síntesis (metil 4-[(E)-2-(8-hidroxiquinolin-2-il)etenil]benzoato).	44
4.1.5. Síntesis de 2-[(E)-2-(4-isopropilfenil)etenil]quinolin-8-il-acetato	45
4.1.6. Síntesis de 2-[(E)-2-[4-(acetilamino)fenil]etenil]quinolin-8-il acetato	46
4.2. Ensayos de Actividad Biológica	47
4.2.1. Cultivos celulares.	47
4.2.2. Tratamientos.	47
4.2.3. Ensayo de citotoxicidad.	47
4.2.4. Ensayo de citotoxicidad con fracción S9.	48
4.2.5. Citotoxicidad.	48
CONCLUSIONES	51
RECOMENDACIONES	53
BIBLIOGRAFIA	54
ANEXOS	66

LISTA DE FIGURAS

	Pg.
Figura 1. Síntesis de Skraup Miller para quinolinas.	18
Figura 2. Síntesis de Doebner–Miller para quinolinas.	19
Figura 3. Síntesis de Riehm para quinolinas.	19
Figura 4. Síntesis de Combes para quinolinas.	20
Figura 5. Síntesis de Pfitzinger para quinolinas.	20
Figura 6. Síntesis de Friedlaender para quinolinas.	21
Figura 7. Síntesis de Knorr para quinolinas.	21
Figura 8. Síntesis de Gould-Jacobs para quinolinas.	22
Figura 9. Síntesis de Camps para quinolinas.	22
Figura 10. Condensación tipo claisen de quinaldina con benzoato de etilo.	23
Figura 11. Condensación de la lepidina con 4-metoxibenzaldehído.	23
Figura 12. Reacción de Ziegler entre una quinolina usando reactivos organolíticos.	24
Figura 13. Síntesis de 2-alkilquinolinas con reactivos de grignard .	24
Figura 14. Condensación aldolica entre quinaldina y p-dimetilamino benzaldehído.	25
Figura 15. Síntesis de estirilquinolinas utilizando piperidina.	25
Figura 16. Reacción de Ziegler usando reactivos organolíticos a -78°C seguido por tratamiento con CAN (nitrato de cerio y aluminio).	27
Figura 17. Reacción de wittig del 2-quinaldehído para la obtención de un aducto Insaturado.	27
Figura 18. Reacción tipo Perkin para obtención de estirilquinolinas.	28

Figura 19. Mecanismo general de la condensación de Perkin.	29
Figura 20. Mecanismo de reacción de 2-alkilquinolinas según Perkin.	29
Figura 21. Reacción de Povarov para obtención de estirilquinolinas.	30
Figura 22. Obtención de Estirilquinolina vía Friedlander.	31
Figura 23. Obtención de Estirilquinolina por Microondas.	31
Figura 24. Síntesis de (Metil 4-[(E)-2-(quinolin-2-il)etenil]benzoato): JPQ ₁	41
Figura 25. Síntesis (2-ethoxy-4-[(E)-2-(quinolin-2-yl)ethenyl]phenyl acetate):JPQ ₃	42
Figura 26. Síntesis (2-[(E)-2-[4-(acetiloxi)-3-etoxifenil]etenil}quinolin-8-il acetato): JPQ ₄	43
Figura 27. Síntesis (metil 4-[(E)-2-(8-hidroxiquinolin-2-il)etenil]benzoato): JPQ ₅	44
Figura 28. Síntesis de 2-[(E)-2-(4-isopropilfenil)etenil]quinolin-8-il-acetato) JPQ ₆	45
Figura 29. Síntesis de 2-[(E)-2-[4-(acetilamino)fenil]etenil}quinolin-8-il acetato) JPQ ₇	46
Figura 30. Citotoxicidad (% viabilidad) en células Jurkat tratadas con diferentes concentraciones de cada una de las seis estirilquinolinas.	49
Figura 31. Citotoxicidad (% viabilidad) en células Jurkat tratadas durante 24 horas con diferentes concentraciones de cada una de las seis estirilquinolinas y adición de S9.	50

LISTA DE TABLAS

	Pg.
TABLA1. ESTIRILQUINOLINAS Y SU ACTIVIDAD BIOLÓGICA.	36

ANEXOS

	Pg.
ESPECTROS DE JPQ ₁ (Metil 4-[(<i>E</i>)-2-(quinolin-2-il)etenil]benzoato).	67
Espectro de RMN, ¹ H (300 MHz en CDCl ₃): JPQ ₁	67
Espectro de RMN, DEPT 135 (75 MHz en CDCl ₃): JPQ ₁	68
ESPECTROS DE JPQ ₃ (2-ethoxy-4-[(<i>E</i>)-2-(quinolin-2-yl)ethenyl]phenyl acetate).	71
Espectro de RMN, ¹ H (300 MHz en CDCl ₃):JPQ ₃	71
ESPECTROS DE JPQ ₄ (2-[(<i>E</i>)-2-[4-(acetiloxi)-3-etoxifenil]etenil]quinolin-8-il acetato).	73
Espectro de RMN, ¹ H (300 MHz en CDCl ₃):JPQ ₄	73
ESPECTROS DE JPQ ₅ (metil 4-[(<i>E</i>)-2-(8-hidroxiquinolin-2-il)etenil]benzoato).	75
Espectro de RMN, ¹ H (300 MHz en CDCl ₃): JPQ ₅	75
Espectro de RMN, ¹³ C (75 MHz en CDCl ₃): JPQ ₅	77
Espectro de RMN, DEPT 135 (75 MHz en CDCl ₃): JPQ ₅	78
Espectro de RMN, COSY: JPQ ₅	79
Espectro de RMN, HSQC : JPQ ₅	80
Espectro de RMN, HMBC : JPQ ₅	81
ESPECTROS DE JPQ ₆ 2-[(<i>E</i>)-2-(4-isopropilfenil)etenil]quinolin-8-il-acetato).	82
Espectro de RMN, ¹ H (300 MHz en CDCl ₃): JPQ ₆	82
Espectro de RMN, ¹³ C (75 MHz en CDCl ₃): JPQ ₆	86
ESPECTROS DE JPQ ₇ 2-[(<i>E</i>)-2-[4-(acetilamino)fenil]etenil]quinolin-8-il acetato).	87
Espectro de RMN, ¹ H (300 MHz en CDCl ₃): JPQ ₇	87
Espectro de RMN, ¹³ C (75 MHz en CDCl ₃): JPQ ₇	89

ABREVIATURAS

COSY	Correlated spectroscopy
d	doblete
dd	doble de dobletes
ddd	doble doblete de dobletes
DMSO	Dimetilsulfóxido
HMBC	Hetereonuclear multiple bond correlation
HMQC	Hetereonuclear multiplet quantum coherence
m	multiplete
q	cuarteto
R_f	Factor de retención
t	tripleto
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Thin layer chromatography (Cromatografía en capa fina)
TMS	Tetrametilsilano
Ac	acetilo (grupo)
Ac₂O	anhídrido acético
AcOEt	acetato de etilo
AcOH	ácido acético
°C	centígrados

ccf	cromatografía de capa fina
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CF	cromatografía flash
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
δ	desplazamiento químico
EtOH	etanol
h	horas
Hex	hexano
Hz	herzios
J	constante de acoplamiento
J-MOD	J-modulated spin-echo experiment
L	litros
M	molar
Me	metilo (grupo)
MHz	megahezios
min	minutos
ml	mililitros
mM	milimolar
mmol	milimoles
N	Normalidad
NaCl	Cloruro de sodio
OMe	metoxilo (grupo)

ppm	partes por millon
JPQ ₁	(Metil 4-[(E)-2-(quinolin-2-il)etenil]benzoato)
JPQ ₃	(2-ethoxy-4-[(E)-2-(quinolin-2-yl)ethenyl]phenyl acetate)
JPQ ₄	(2-[(E)-2-[4-(acetiloxi)-3-etoxifenil]etenil]quinolin-8-il acetato)
JPQ ₅	(metil 4-[(E)-2-(8-hidroxiquinolin-2-il)etenil]benzoato)
JPQ ₆	2-[(E)-2-(4-isopropilfenil)etenil]quinolin-8-il-acetato)
JPQ ₇	2-[(E)-2-[4-(acetilamino)fenil]etenil]quinolin-8-il acetato)
Ref	referencia
RMN- ¹ H	resonancia magnética nuclear
RMN- ¹³ C	resonancia magnética nuclear de carbono13.
s	singlete
SDS	duodecilsulfato de sodio

RESUMEN

Algunas de las drogas más usadas y efectivas en los tratamientos antileucémicos poseen como estructura química principal anillos de quinolina y/o grupos estireno, lo que podría sugerir que compuestos análogos a estos servirían como posibles nuevos agentes antiproliferativos.

En este trabajo se sintetizan seis nuevos análogos de estirilquinolina, mediante condensación de Perkin a partir de quinaldina y aldehídos aromáticos., candidatas para efectos antiproliferativos y/o anticancerígenos. Así, mediante el ensayo MTT se evaluó la citotoxicidad de los seis compuestos en la línea celular Jurkat de origen leucemoide. Los resultados muestran ausencia de efecto citotóxico en las concentraciones y tiempos evaluados. Además, cuando los tratamientos fueron aplicados en presencia de la fracción microsomal S9, no se alteró la viabilidad en este modelo celular leucemoide *in vitro*. Queda abierta la posibilidad de evaluar estas estirilquinolinas en otras líneas celulares y/o que representen otro modelo de enfermedades, con miras a tamizar efectos biomédicos promisorios.

Palabras claves: Perkin; estirilquinolina, quinaldina, citotoxicidad, Jurkat, S9, tamizaje

INTRODUCCIÓN

Las quinolinas constituyen el grupo de fármacos mas numerosos y de utilización mas extendida, deben su origen a productos naturales como la quinina (1,38) ; Su acción como agentes analgésicos, hipertensores, amebicidas, antibacteriales, antivirales y antitumorales(39) es reconocida, aunque cabe resaltar su toxicidad y los inconvenientes asociados con su administración . Algunos derivados sintéticos de las quinolinas son la cloroquina y el plasmocid, entre otros, que aunque muy efectivos en la lucha contra la malaria son de alto costo para la comunidad en general.

Debido a la crisis económica y a los pocos recursos con los que cuenta la población afectada, la lucha contra estas enfermedades (Malaria, Leishmaniasis, HIV, etc.) no es una prioridad por parte de las grandes compañías farmacéuticas y los laboratorios de investigación asociados a las mismas, ya que las ganancias asociadas son mínimas, por ello todos los esfuerzos para producir y desarrollar nuevos medicamentos recae en manos del estado y las políticas del mismo en esta materia.

De lo anterior se desprende la necesidad de preparar derivados sintéticos quinolinicos que sean igualmente efectivos y de un costo relativamente mas bajo; Para ello se realizara la síntesis de compuestos estirilquinolinicos vía reacción de perkin (21,40).

Apoyados en una revisión preliminar de los compuestos quinolinicos y su actividad biológica, se justifica la investigación y desarrollo de nuevos compuestos con un posible uso farmacológico y cuya fabricación sea rentable, para el beneficio de la población afectada.

1. OBJETIVOS

1.1. Objetivo general:

- Sintetizar estililquinolinas vía reacción de Perkin (11) y evaluar su actividad

1.2. Objetivos específicos:

- Realizar la síntesis de análogos estililquinolinicos a partir de 2-metilquinolina ,8-hidroxi-quinaldina y aldehidos aromáticos.
- Caracterizar las estructuras de los compuestos obtenidos por métodos espectroscópicos (IR, RMN-¹H, RMN-¹³C, DEPT, J-MOD).
- Evaluar la actividad citotóxica de los compuestos sintetizados

2. SÍNTESIS DE QUINOLINAS Y ESTIRILQUINOLINAS

2.1. SÍNTESIS DE 2-QUINOLINAS

Las 2-quinolinas son compuestos de gran importancia por sus propiedades farmacológicas, muchos de estos compuestos tienen aplicación en química medicinal como antimaláricos, antiinflamatorios, antiasmáticos, antihipertensivos, leishmanicidas y antitripanosoma (8-9).

Las síntesis de quinolinas simples se llevan a cabo a través de reacciones como la de Camps, Conrad-Limpach, Combes, Doebner, Gould-Jacobs, Riehm, Knorr, Friendlander y Skraup (13); de estas hay diversos trabajos publicados (10,12). Igualmente se observa que en la literatura hay pocos trabajos sobre la síntesis de 2-alkilquinolinas.

2.1.1. Síntesis de quinolinas Reacción de Skraup. El método de síntesis de quinolinas y muchos de sus derivados más comunes es el de Skraup (13). El procedimiento general en el cual una amina aromática primaria adquiere una posición orto libre, es condensándola con un compuesto carbonílico α, β -insaturado o un precursor apropiado, en presencia de un agente de condensación y un oxidante. Las aminas que no producen las quinolinas deseadas son las que tienen sustituyentes lábiles. Cuando se emplea una amina aromática con sustituyentes en meta, se suele obtener una mezcla de quinolinas con sustituyentes en posición 5 y 7.

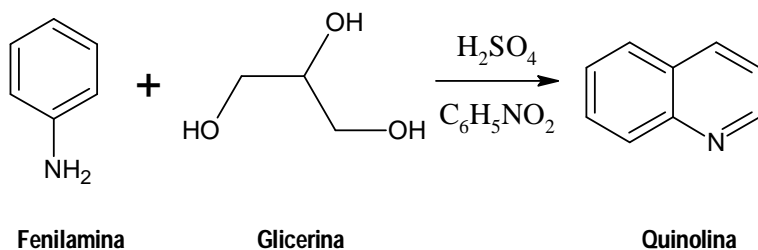


Figura 1. Síntesis de Skraup Miller para quinolinas.

2.1.2. Síntesis de quinolinas Reacción de Doebner–Miller. Se han efectuado diversas modificaciones de la síntesis de Skraup, la más importante de las cuales recibe el nombre de síntesis de Doebner – Von Miller (2). Este proceso es muy similar, y en él una amina aromática se calienta con aldehído en presencia de ácido clorhídrico; aunque la reacción se lleva a cabo satisfactoriamente empleando aire como oxidante, se han obtenido mejores rendimientos añadiendo ácido m-nitrobencensulfónico para este fin. El mecanismo propuesto plantea una auto condensación del aldehído para dar un aldehído α, β -insaturado.

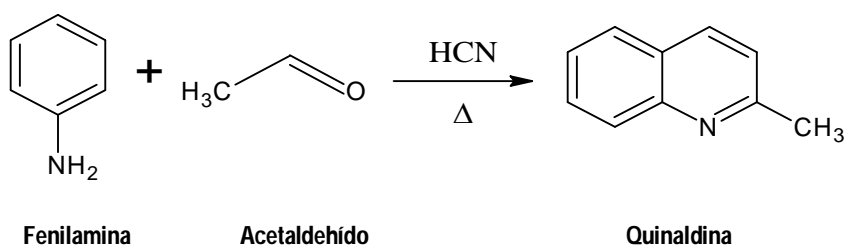


Figura 2. Síntesis de Doebner–Miller para quinolinas.

2.1.3. Síntesis de quinolinas Reacción de Riehm. La Formación de quinolinas sustituidas por calentamiento prolongado de cloruros de arilaminas con cetonas con o sin el uso de cloruro de aluminio o pentacloruro de fosforo (3).

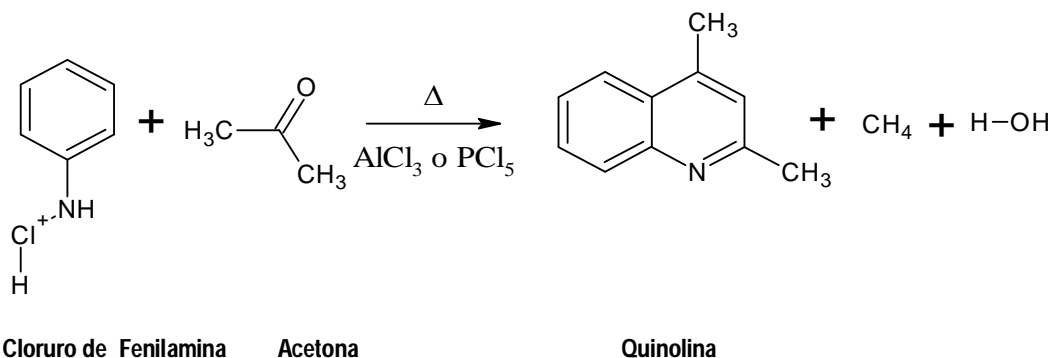


Figura 3. Síntesis de Riehm para quinolinas.

2.1.4. Síntesis de quinolinas Reacción de Combes. La formación de quinolinas por condensación de β -dicetonas con arilaminas primarias, seguido por el cierre del anillo de la base schiff formada (2).

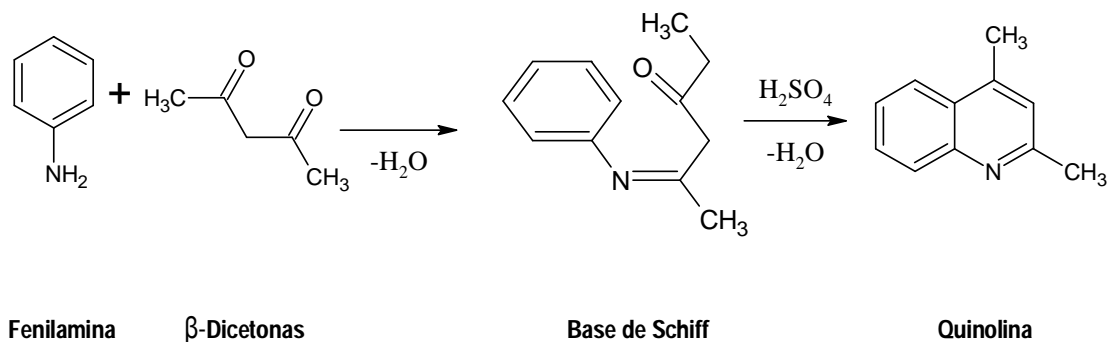


Figura 4. Síntesis de Combes para quinolinas.

2.1.5. Síntesis de quinolinas Reacción de Pfitzinger. La formación de quinolinas por condensación de ácido isático a partir de isatina con α -metileno-carbonilo, y posterior descarboxilación de el 4-ácido-quinolinico formado (4).

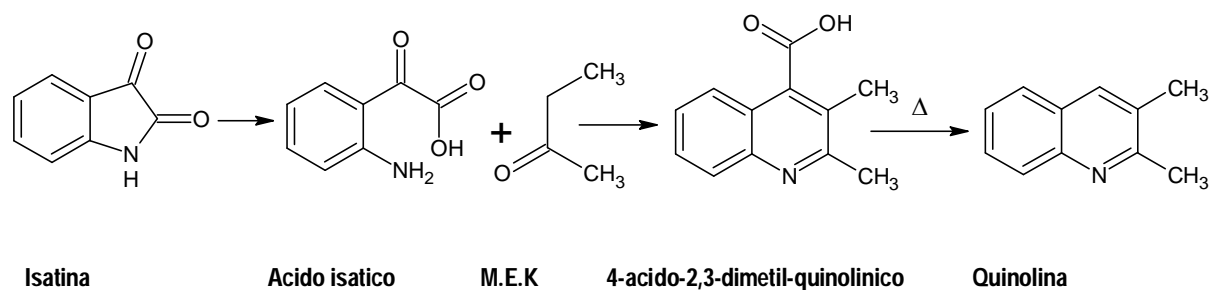


Figura 5. Síntesis de Pfitzinger para quinolinas.

2.1.6. Síntesis de quinolinas Reacción de Friedlaender. La formación de quinolinas por condensación de Orto-amino benzaldehídos con cetonas (4).

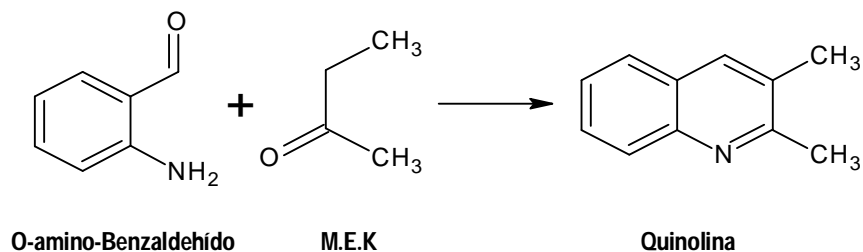


Figura 6. Síntesis de Friedlaender para quinolinas.

2.1.7. Síntesis de quinolinas Reacción de Knorr. La formación de α -hidroxiquinolinas a partir de β -cetoesteres y arilaminas por calentamiento a mas de 100°C, la anilida formada se cicla por deshidratación en presencia de acido sulfúrico (5).

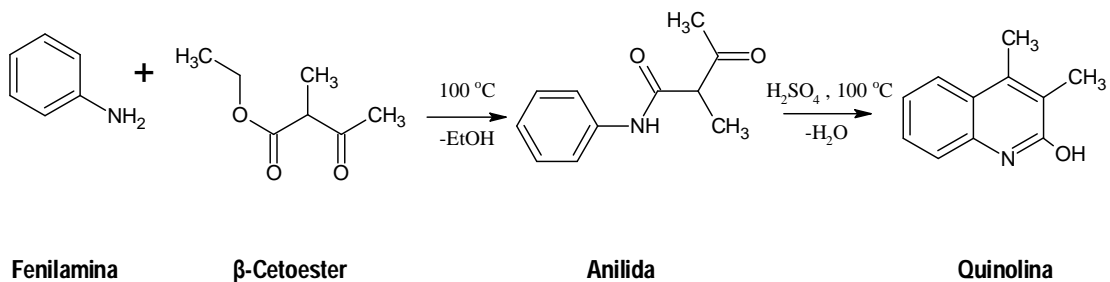


Figura 7. Síntesis de Knorr para quinolinas.

2.1.8. Síntesis de quinolinas Reacción de Gould-Jacobs. La formación de 4-hidroxiquinolinas a partir de anilinas y dietil etoximalonato via ciclación del intermedio anilino metilenmalonato, y posterior hidrólisis y descarboxilación (6).

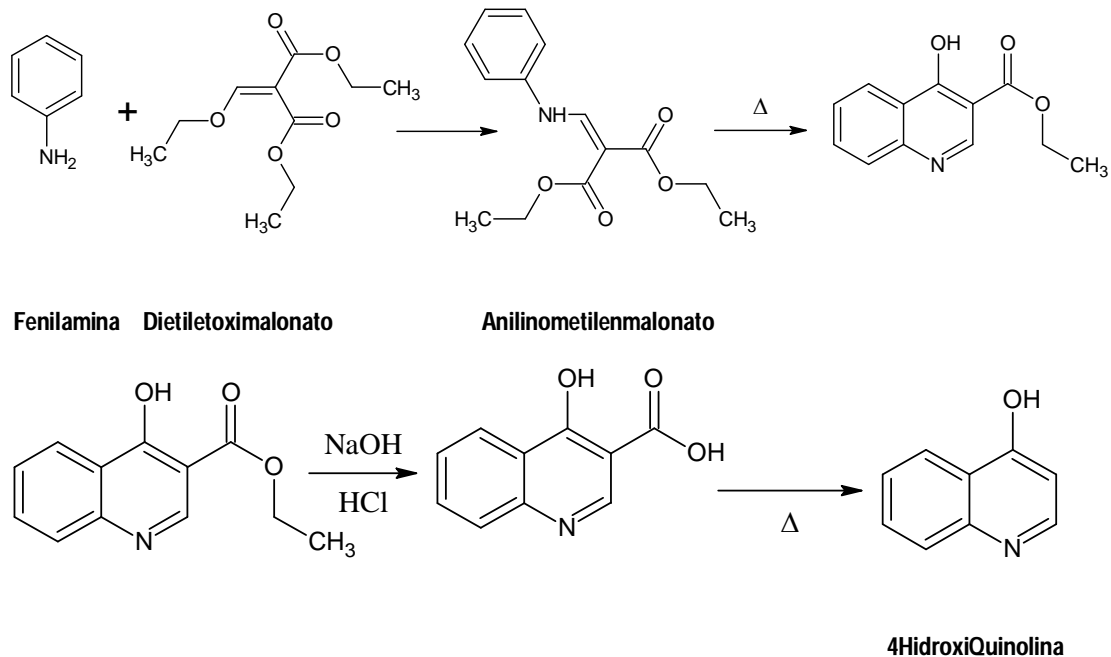


Figura 8. Síntesis de Gould-Jacobs para quinolinas.

2.1.9. Síntesis de quinolinas Reacción de Camps. La formación de hidroxiquinolinas a partir de Orto-acilamino-acetofenonas con hidróxido de sodio en etanol, Se generan dos isómeros (4).

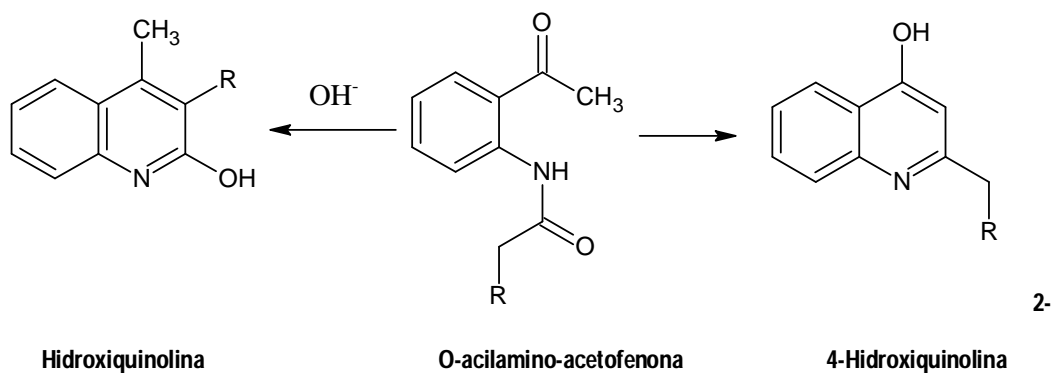


Figura 9. Síntesis de Camps para quinolinas.

2.2. REACTIVIDAD DE LAS CADENAS LATERALES

En cuanto a la reactividad de las cadenas laterales por lo general los grupos alquilo situados en posiciones orto o para con respecto al átomo de nitrógeno del anillo en heterociclos nitrogenados aromáticos, muestran mayor reactividad. Los grupos alquilo colocados en posiciones distintas a las anteriores tienen propiedades similares a los alquilbencenos normales. La quinaldina (Figura 10), la lepidina (Figura 11), y sus homólogos, no son excepciones, y su reactividad química es muy semejante a la de las 2- y 4- alquilpiridinas (2).

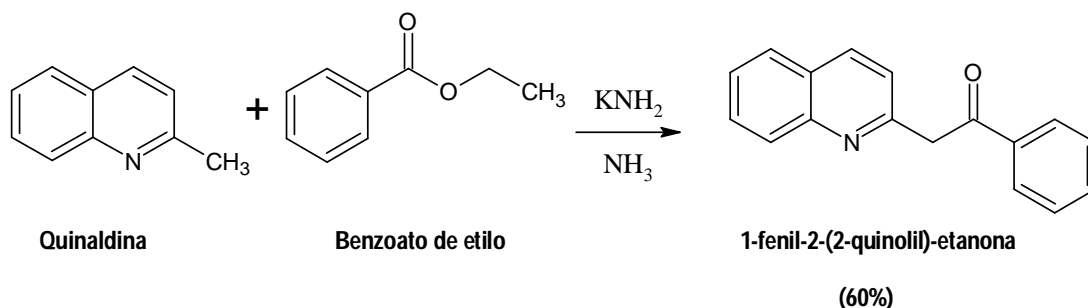


Figura 10. Condensación tipo Claisen de quinaldina con benzoato de etilo.

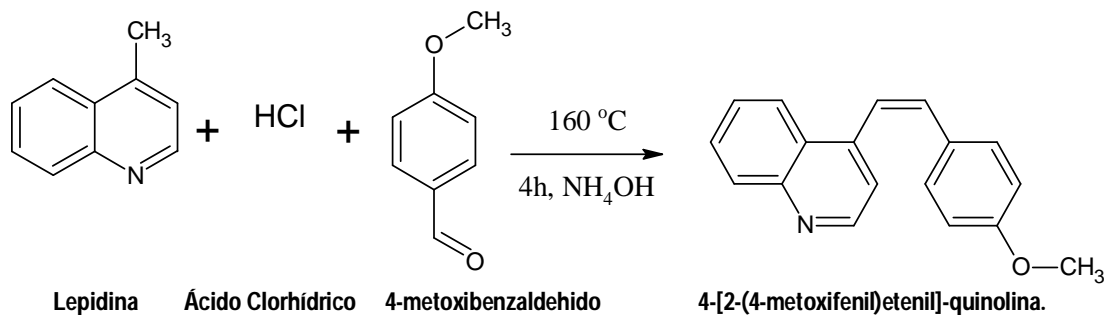


Figura 11. Condensación de la Lepidina con 4-metoxibenzaldehído.

2.2.1. Algunas vías para la síntesis de 2-quinolinas. La síntesis de 2-quinolinas se puede realizar por varias vías, entre ellas se tienen:

2.2.1.1. Reacción de Ziegler: Por tratamiento de una quinolina con un metal seguido de una oxidación (14-16).

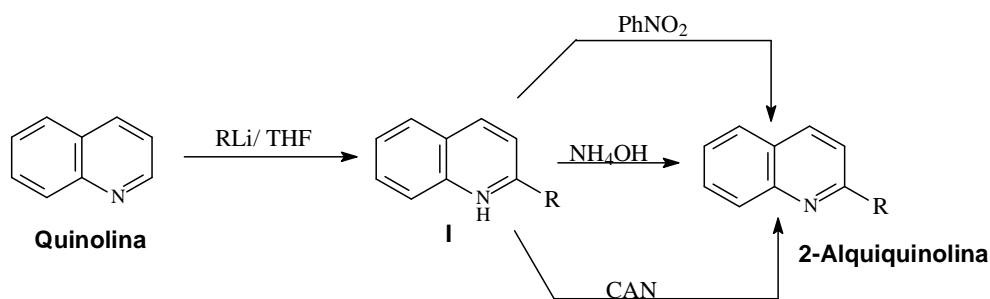


Figura 12. Reacción de Ziegler entre una quinolina usando reactivos organolíticos.

2.2.1.2. Vía Grignard: Por la obtención del N-óxido de la quinolina y luego tratamiento con un reactivo organometálico (17-18).

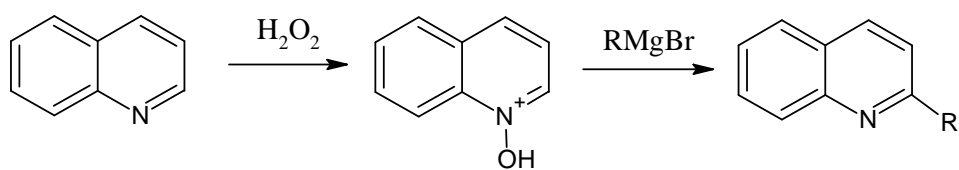


Figura 13. Síntesis de 2-alkilquinolinas con reactivos de Grignard.

2.2.1.3. Condensación aldólica: También por la reacción entre una 2-metilquinolina y un aldehído catalizado por cloruro de zinc o ácido clorhídrico (7).

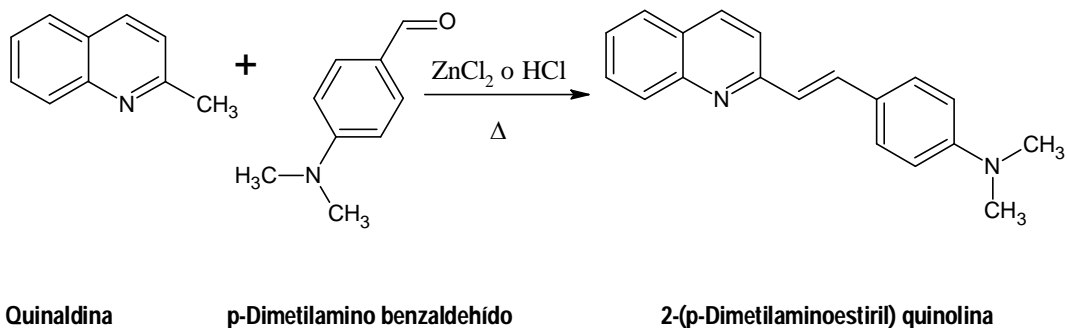


Figura 14. Condensación aldólica entre quinaldina y p-dimetilamino benzaldehído.

2.2.1.4. Síntesis de estirilquinolinas utilizando piperidina: Este es un nuevo método utilizado para síntesis de estirilquinolinas (46), el cual consiste en tratar 2-metilquinolina o 8-hidroxiquinaldina y aldehídos aromáticos, en presencia de piperidina como catalizador y aplicando calor. Genera rendimientos 32-73%.

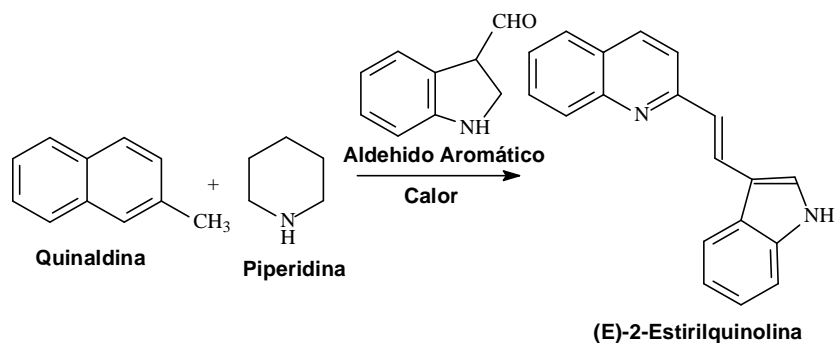


Figura 15. Síntesis de estirilquinolinas utilizando piperidina.

2.3. ESTUDIO QUÍMICO Y DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS 2-QUINOLINAS

Las quinolinas constituyen el grupo de fármacos más numerosos y de utilización más extendida. Deben su origen a la quinina, sustancia usada como febrífugo por cientos de años y es el más antiguo antipalúdico conocido.

Las 2-alkilquinolinas y las 2-arylquinolinas se han aislado de plantas (23) y también se han preparado por síntesis (43). Estos compuestos de bajo peso molecular han presentado propiedades farmacológicas interesantes en cuanto a actividad antiprotozoaria (contra *Leishmania sp*, *Plasmodium*, *Trypanosoma sp*). Entre estos se encuentran el (E)-2-(2,4-dimetoxiestiril) quinolina y el (E)-2-(3,4-dimetoxiestiril) quinolina (24). También se presentan compuestos activos y potentes inhibidores *in vitro* del virus de inmunodeficiencia humana del tipo-1 (HIV-1) integrado (25), que es un retrovirus que pertenece a la familia de los lentivirus; las infecciones con estos demuestran típicamente un curso crónico de la enfermedad, de un periodo largo del estado latente clínico, de la replica viral persistente y de la implicación del sistema nervioso central, estos compuestos han sido sintetizados por diferentes métodos (26).

Quinolinas de tipo imidazoquinolinaminas (*imiqimod*) han mostrado ser potentes inductores del interferón $INF-\alpha$, de tipo citoquinas. Es una proteína con actividad antivirica e inmunomoduladora, la acción antivirica se basa en la capacidad para inhibir la síntesis de DNA (ácido desoxirribonucleico) y de proteínas víricas, mientras que el efecto inmunomodulador depende básicamente del aumento de la respuesta inmunitaria celular. Las bajas eficiencias de los compuestos usados en el tratamiento condujeron a realizar varios estudios de 2-alkil, 2-alkenil, 2-arylquinolinas y dos bisquinolinas contra HTVL-1 (Virus que afecta el sistema inmune y esta asociado con una particular leucemia/lymphoma) (26).

También se encuentran reportados (27) resultados acerca de la síntesis de quinolinas sustituidas y su evaluación biológica *in vitro* contra agentes causales de leishmaniasis cutánea, leishmaniasis visceral, tripanosomiasis Africana y enfermedad de Chagas, estos derivados quinaldínicos se prepararon a partir de la N-oxiquinolona por adición de cloroformiato de isobutilo seguido de un reactivo de Grignard apropiado.

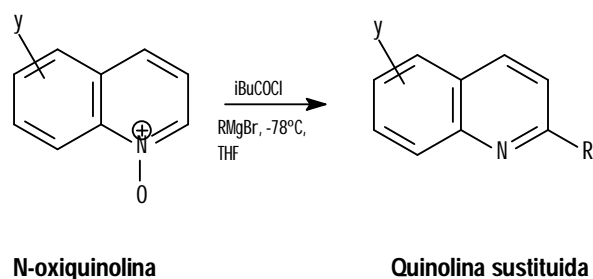


Figura 16. **Reacción de Ziegler usando reactivos organolíticos a -78°C seguido por tratamiento con CAN (nitrato de cerio y aluminio).**

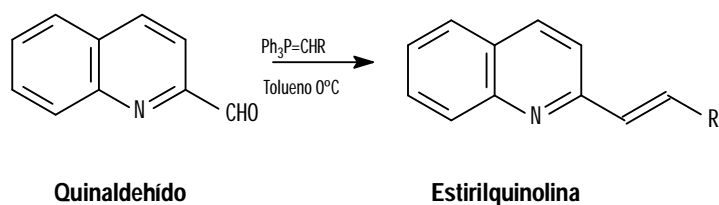


Figura 17. **Reacción de Wittig del 2-quinaldehído para la obtención de un aducto Insaturado.**

Algunas 2-quinolinas han sido sintetizadas por métodos previamente publicados y se les evaluó su actividad *in Vitro* e *in vivo* contra nematodos *Caenorhabditis elegans*, *Heligmosomoides polygyrus* y el protozoo *Trichomonas vaginalis*, este último causa la enfermedad parasitaria más común transmitida sexualmente (28).

En la literatura se encuentran también reportes acerca de la actividad antitumoral ($ED_{50} = \leq 4$ mg/ml) en células KB (células humanas de carcinoma epidérmico bucal) del compuesto (E)-2-(2,5-dimetoxiestiril) quinolina (29), al igual que su actividad antibacterial *in Vitro* contra *Pasteurella multocida* y especies de bacillus (30).

Referente al compuesto (E)-N-{4-[2-(quinolil-2-il)vinil]fenil}acetamida se reporta una patente como uno de los nuevos compuestos cromogénicos carboniaminoestiril (31).

También se reporta en la literatura la preparación de 2-fenilquinolinas a partir de una condensación de quinaldina y aldehídos aromáticos utilizando $ZnCl_2$, anhídrido acético o sustancias básicas como agentes condensantes y su respectiva hidrogenación en presencia de Raney-niquel en metanol o etanol a $20^\circ C$ y 50 atmósferas (32).

2.4. SINTESIS DE ESTIRILQUINOLINAS POR REACCIONES DE CONDENSACIÓN TIPO PERKIN

Este es el método más utilizado para la síntesis de estililquinolinas, La reacción se da por tratamiento de la 2-metilquinolina o 8-hidroxiqinaldina (44) con un aldehído aromático, utilizando como catalizador anhídrido acético y calor. Esta síntesis presenta algunas ventajas por la accesibilidad de reactivos, el fácil montaje de la reacción y rendimientos en un rango del 15-80%.(7,33-37)

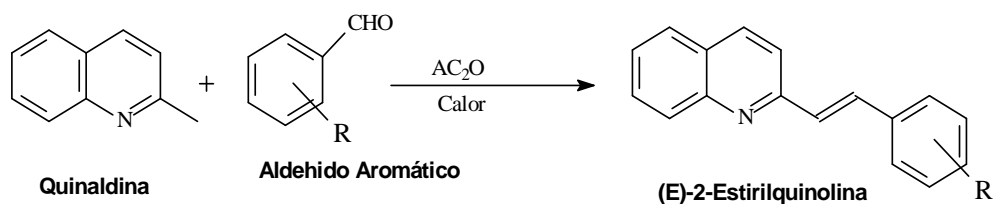


Figura 18. Reacción tipo Perkin para obtención de estililquinolinas

2.4.1. MECANISMO GENERAL DE LA CONDENSACIÓN DE PERKIN.

La reacción de condensación de Perkin consiste en la reacción entre un anhídrido de ácido y un aldehído aromático catalizada por un ión carboxilato (Figura 15). El anhídrido genera un carbanión debido a la influencia del ión carboxilato, el cual ataca al grupo carbonio del aldehído.

Seguidamente se da un proceso de deshidratación e hidrólisis de la agrupación anhídrido (21).

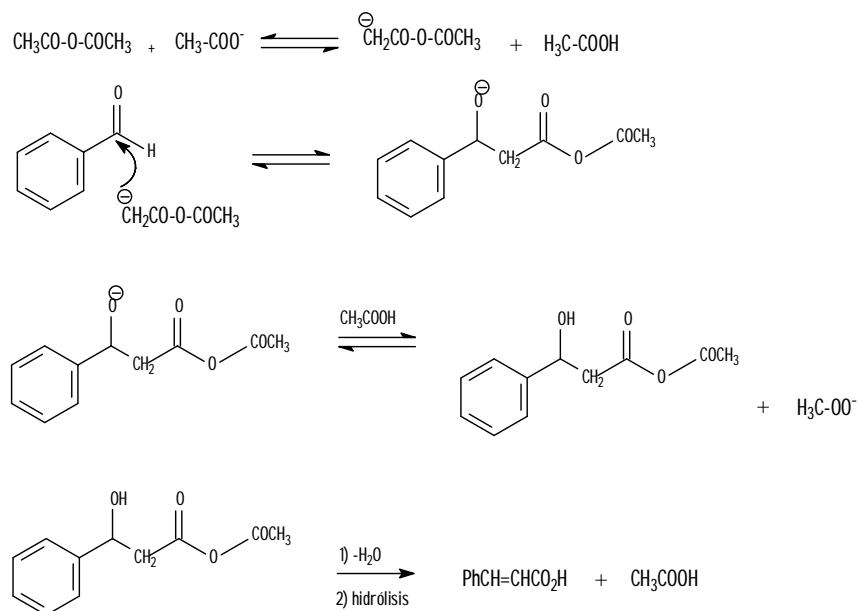


Figura 19. Mecanismo general de la condensación de Perkin.

2.4.2. Mecanismo propuesto para la reacción tipo Perkin (21-22) modificado.

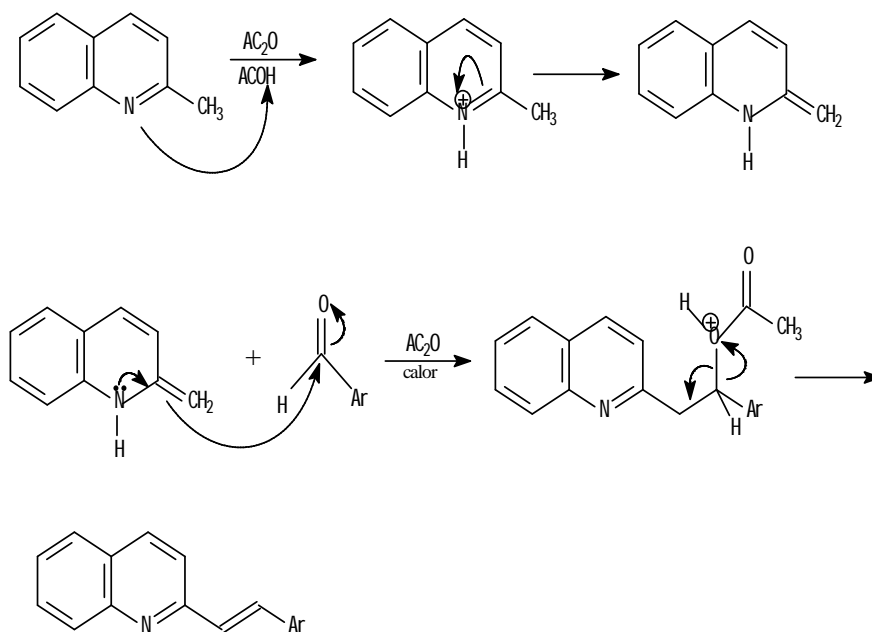


Figura 20. Mecanismo de reacción de 2-alkilquinolinas según Perkin.

2.5. ESTUDIO QUÍMICO Y DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE ESTIRILQUINOLINAS

Las estirilquinolinas constituyen un nuevo grupo de fármacos experimentales, que tiene como base de síntesis la 2-alkilquinolina u 8-hidroxiquinaldina y un aldehído aromático en presencia de anhídrido acético (7); También se utilizan otros catalizadores como la piperidina (46,50) en lugar del anhídrido acético; Aunque esta no es la única ruta de síntesis entre otras tenemos:

2.5.1. Síntesis de estirilquinolinas Vía reacción de Povarov: Se describe como la cicloadición entre una imina aromática y un alqueno (49), este último puede ser un enol éter o una enamina. (Figura 21).

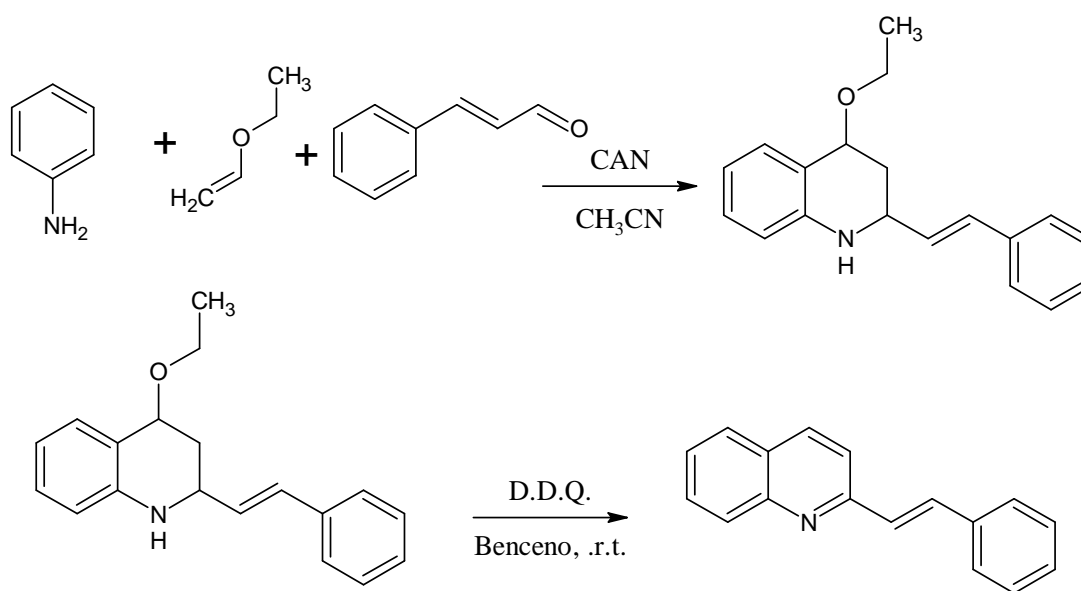


Figura 21. Reacción de Povarov para obtención de estirilquinolinas.

2.5.2. Síntesis de estirilquinolinas Vía reacción de Friedlander: La formación de quinolinas por condensación de Orto-amino benzaldehidos con cetonas (4,53)(figura 22).

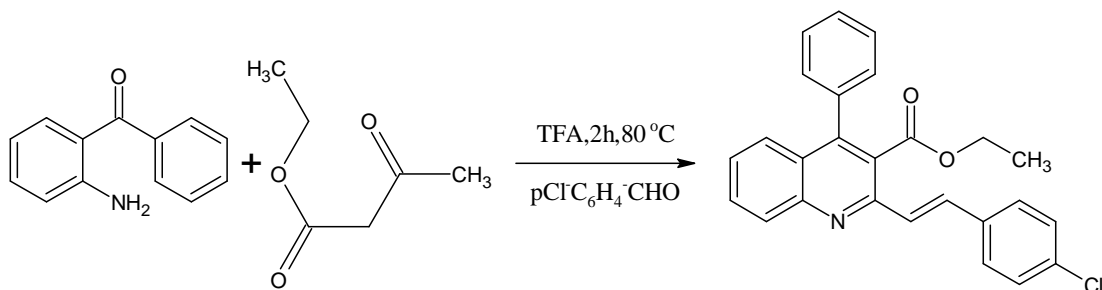


Figura 22. Obtención de Estirilquinolina vía Friedlander

2.5.3. Síntesis de estirilquinolinas Vía Microondas: Otra alternativa de la síntesis orgánica tradicional es por síntesis orgánica asistida por microondas (54, 55,61), lo cual brinda la ventaja de una reacción más rápida ya que de 30 horas de refluxo en promedio se pasa a unos 10 a 20 minutos de reacción y se obtienen unos mayores rendimientos (60-80%) de estirilquinolinas.

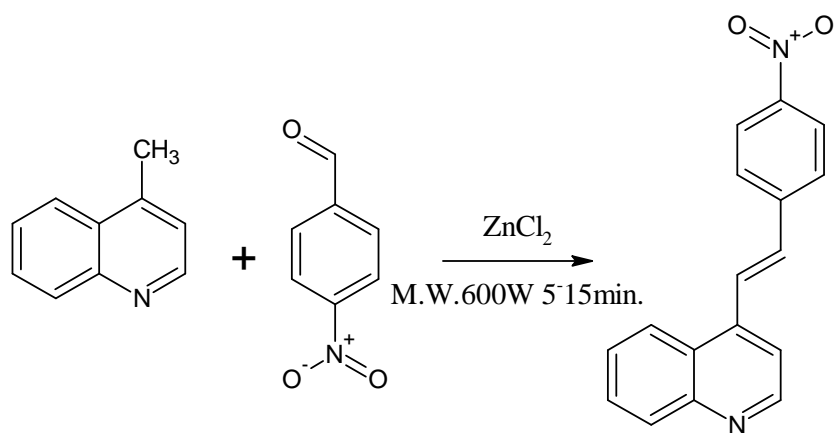
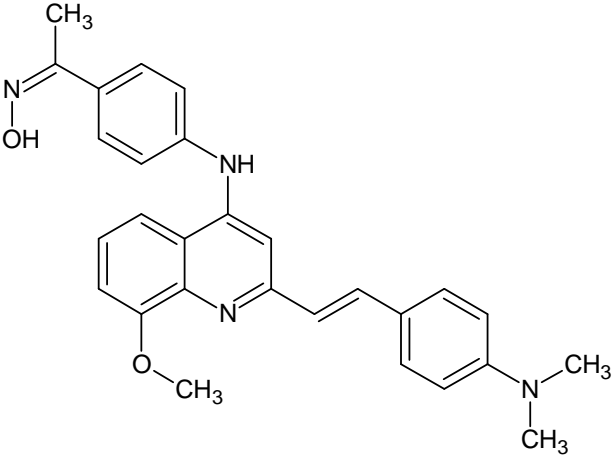
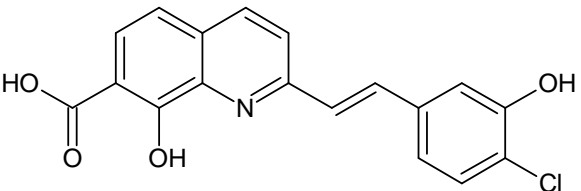
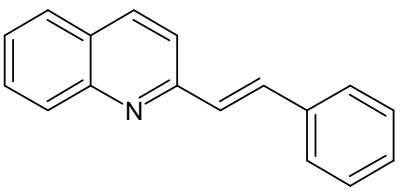
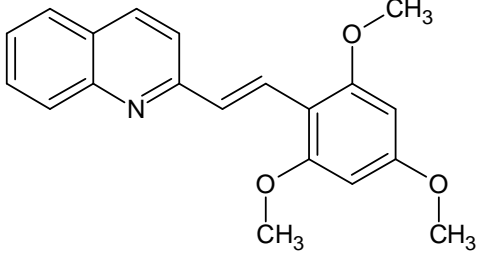
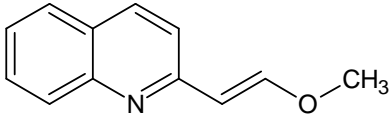
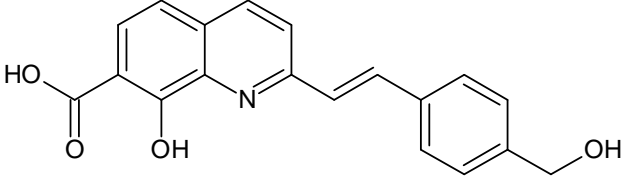
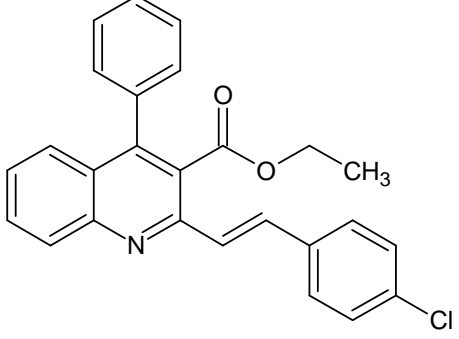
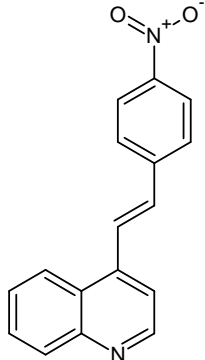
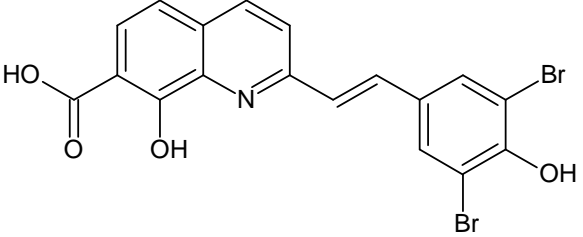
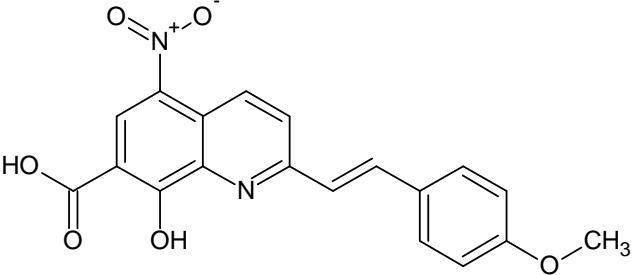
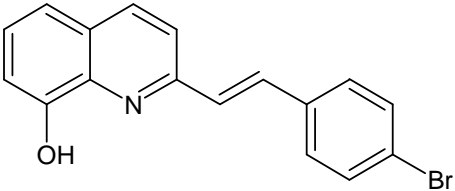
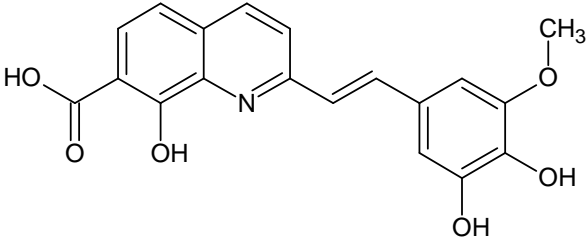
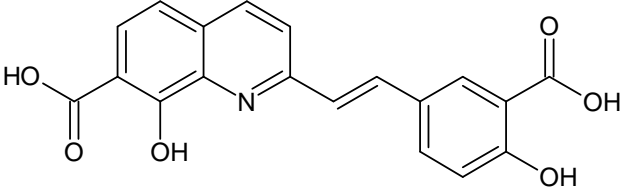


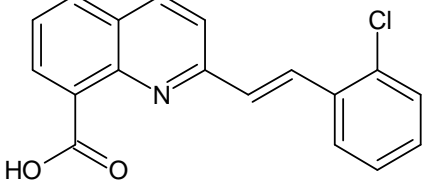
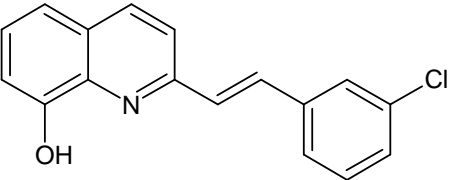
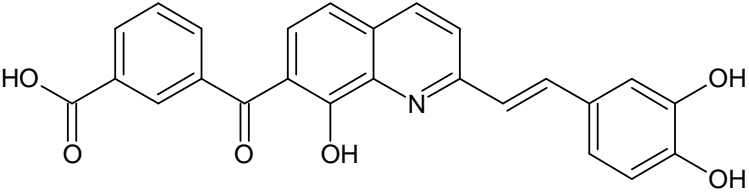
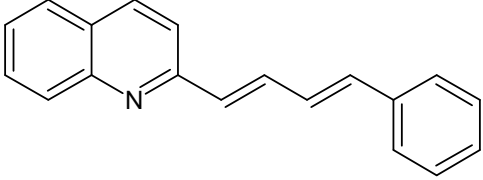
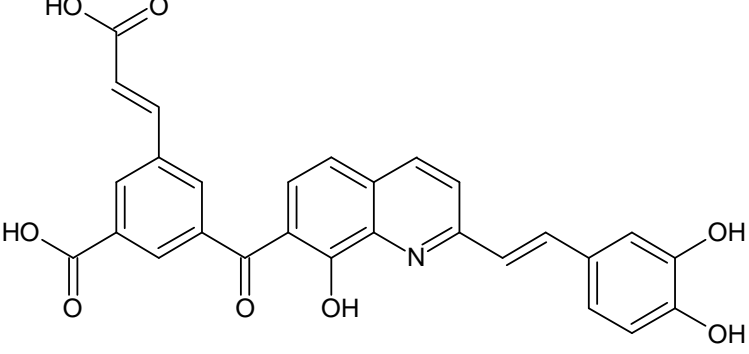
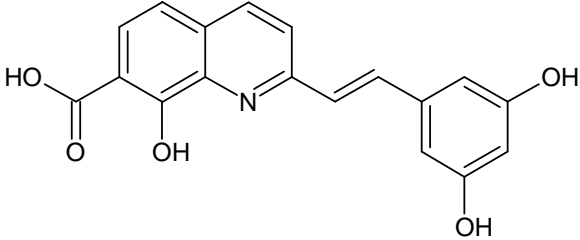
Figura 23. Obtención de Estirilquinolina por Microondas

2.5.4. Actividad biológica de estirilquinolinas: A continuación se adjunta una tabla con algunas de las estirilquinolinas sintetizadas en los últimos 10 años (2001-2011) , y su correspondiente actividad biológica, lo cual nos brinda una idea de la importancia de estos compuestos en la industria farmacéutica.

Estructura	Rendimiento de la Reacción (%)	Actividad Biológica	Referencia
	N.R.	Actividad antiproliferativa.	48
	N.R.(No Reportada)	Actividad antileishmania.	47
	96%	N.R.	49

	43%	N.R.	50
	N.R.	Actividad antileishmania.	51
	N.R.	Inhibidor de Pim-1 quinasa.	52
	87%	N.R.	53
	69%	N.R.	55

	N.R.	HIV-1 inhibidores de la integrasa.	56
	N.R.	Actividad antiproliferativa.	57
	N.R.	Actividad inhibitoria de la fotosíntesis.	58
	N.R.	HIV-1 inhibidores de la integrasa.	59
	N.R.	HIV-1 inhibidores de la integrasa.	60

	75%	N.R.	61
	65%	Actividad antifúngico.	62
	35-65%	HIV-1 inhibidor de la integrasa.	63
	N.R.	Actividad nematocida y tricomonocida	64
	N.R.	HIV-1 inhibidor de la integrasa.	65
	N.R.	HIV-1 inhibidor de la integrasa.	66

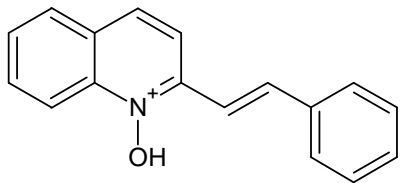
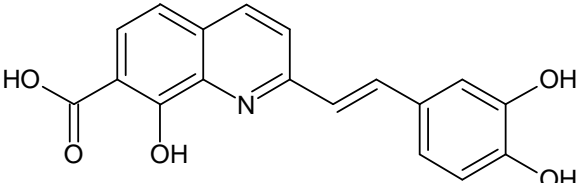
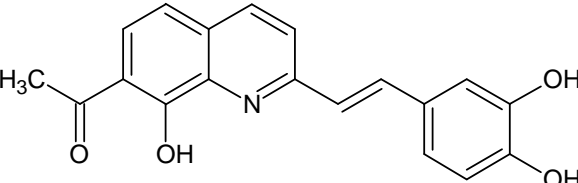
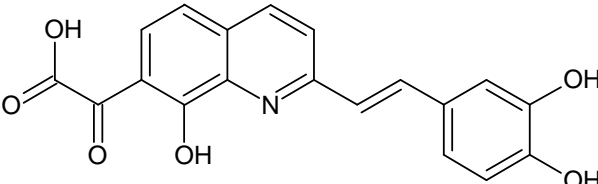
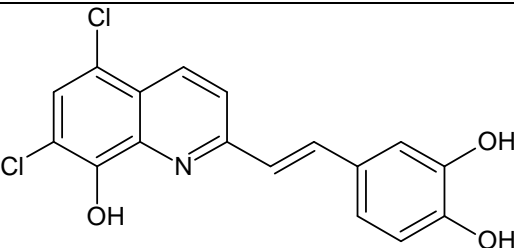
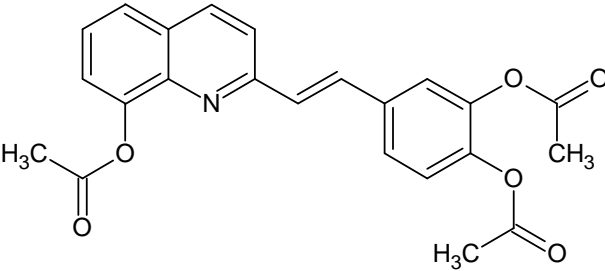
	N.R.	Inhibición de la proliferación de Células HTLV-1 infectadas.	67
	N.R.	HIV-1 inhibidor de la integrasa.	68
	N.R.	HIV-1 inhibidor de la integrasa.	69
	47%	HIV-1 inhibidor de la integrasa.	70
	44%	HIV-1 inhibidor de la integrasa.	71
	53%	HIV-1 inhibidor de la integrasa.	72

TABLA1. ESTIRILQUINOLINAS Y SU ACTIVIDAD BIOLÓGICA.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. PROCEDIMIENTOS GENERALES

3.1.1. Espectroscopia. Para la obtención de los espectros de RMN (^1H , ^{13}C), los compuestos fueron disueltos en CDCl_3 . Para el análisis espectroscópico se utilizó un espectrómetro Bruker (400 y 250 MHz para ^1H), 75 MHz para ^{13}C utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hercios (Hz). Las multiplicidades se asignaron de acuerdo a las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de dobletes de dobletes, etc.

3.1.2. Disolventes. Los disolventes utilizados como eluentes para cromatografía fueron diclorometano, acetato de etilo, bencina y ciclohexano, estos se destilaron antes de su uso.

3.1.3. Cromatografía. Las reacciones se monitorearon mediante cromatografía de capa fina sobre placas de silica gel (Merck Kieselgel 60 F₂₅₄), utilizando como reveladores el reactivo de Dragendorff Acético y el Universal. Las separaciones cromatográficas en columna se realizaron siguiendo el método Flash, empleando silica gel 60 (0,063-0,200 mm) MERCK como fase estacionaria.

3.1.3.1. Reactivo de Dragendorff Acético. Este reactivo es de utilidad para la detección de alcaloides, la mayoría de los cuales, al reaccionar con este reactivo, dan una coloración rojo-anaranjada. En cuanto a su preparación se tienen dos soluciones una es 0.85 g de subnitrito de bismuto en 10 ml de ácido acético glacial y 40 ml de agua. Y la otra es 8 g de yoduro de potasio en 20 ml de agua. Las soluciones se mezclan y se toman 20 ml de esta y se diluyen en 20 ml de ácido acético y 60 ml de agua (42).

3.1.3.2. Reactivo universal. Este reactivo es de utilidad para la detección de terpenoides. Se prepara diluyendo 4 ml de ácido sulfúrico en 80 ml de ácido acético y 16 ml de agua (42).

3.2. METODOLOGÍAS DE SINTÉSIS

Síntesis de estilquinolinas: A una solución de quinaldina (30 mmol) en 50 mL de anhídrido acético se le adicionaron 40 milimoles del aldehído apropiado y la mezcla se sometió a reflujo durante 12 horas. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la solución se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo (2x50 mL) con la mezcla hexano: acetato de etilo (1:2); la solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El extracto crudo se purificó por cromatografía flash utilizando como eluyente hexano: acetato de etilo (9:1), obteniéndose de esta manera las estilquinolinas (Metil 4-[(E)-2-(quinolin-2-il)etenil]benzoato) (**JPQ₁**), (2-etoxi-4-[(E)-2-(quinolin-2-il)etenil]fenil acetato) (**JPQ₃**), (2-[(E)-2-[4-(acetiloxi)-3-etoxifenil]etenil]quinolin-8-il acetato) (**JPQ₄**), (metil 4-[(E)-2-(8-hidroxiquinolin-2-il)etenil]benzoato) (**JPQ₅**), (2-[(E)-2-(4-isopropilfenil)etenil]quinolin-8-il-acetato)(**JPQ₆**), (2-[(E)-2-[4-(acetilamino)fenil]etenil]quinolin-8-il acetato) (**JPQ₇**).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Síntesis de Estirilquinolinas.

4.1.1. Síntesis de Methyl 4-[(E)-2-(quinolin-2-yl)ethenyl]benzoate

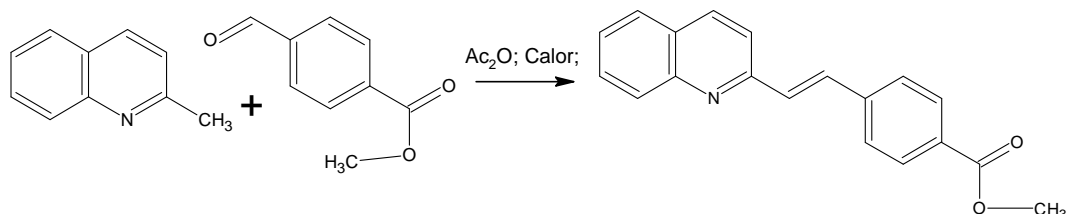


Figura 24. Síntesis de (Metil 4-[(E)-2-(quinolin-2-il)etenil]benzoato): JPQ₁

La síntesis de JPQ₁ se realizó siguiendo el esquema de la figura 20, utilizando la metodología general de síntesis para estirilquinolinas descrita en la sección experimental. La reacción se dio entre quinaldina y metilo 4-formil benzoato, se obtuvieron 5.80 g en forma de cristales con un rendimiento de 66.89 %. La formación del JPQ₁ se corroboró con el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C; donde se logró observar picos característicos de estos compuestos (Anexo II).

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

JPQ₁. (Metil 4-[(E)-2-(quinolin-2-il)etenil]benzoato): C₁₉H₁₅NO₂. M⁺ 289.1 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 3.88 (s, 3H, -OCH₃), 7.41 (d, 1H, j=16.3Hz, H-2'), 7.46 (t, 1H, J=8 Hz, H-6), 7.56 (d, 1H, J= 8.6 Hz, H-5), 7.62 (d, J=7.4 Hz, H-7), 7.64 (d, J=16Hz, H-1'), 7.67 (d, J=1.2Hz, H-2'', H-6''), 7.72 (d, J=8.6Hz, H-3), 8.01 (d, J=8.4Hz, H-3'', H-5''). ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): 51.9 (CH₃), 119.3 (C-3), 126.3 (C-6), 126.9 (C-8), 127.3 (C-4a), 127.4 (C-2'', C-6''), 129.1 (C-1'), 129.6 (C-4''), 129.7 (C-5), 129.9 (C-3'', 5''), 131.1 (C-7), 132.8 (C-4), 136.3 (C-2), 140.7 (C-1''), 148.1 (C-8a), 155.1 (C-2), 166.5 (C=O).

4.1.2. Síntesis (2-ethoxy-4-[(E)-2-(quinolin-2-yl)ethenyl]phenyl acetate)

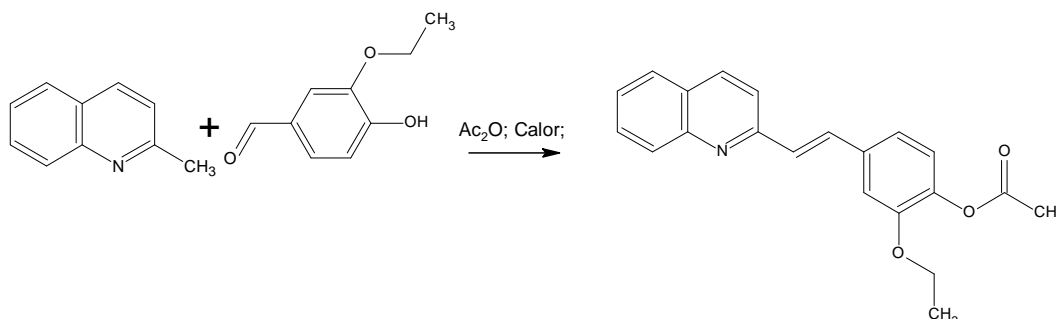


Figura 25. Síntesis (2-ethoxy-4-[(E)-2-(quinolin-2-yl)ethenyl]phenyl acetate):JPO₃

La síntesis de JPO₃ se realizó siguiendo el esquema de la figura 21, utilizando la metodología general de síntesis para estililquinolinas descrita en la sección experimental. La reacción se dio entre quinaldina y 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído, se obtuvieron 1.54 g en forma de cristales con un rendimiento de 15.42 %. La formación del JPO₃ se corroboró con el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C; donde se logró observar picos característicos de estos compuestos (Anexo II).

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

JPO-3. (2-etoxi-4-[(E)-2-(quinolin-2-il)etenil]fenil acetato). C₂₁H₁₉NO₃ . M⁺ 333.38. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 1.43 (t, 3H, -CH₃), 2.32 (s, 3H, -OCH₃), 4.13 (q, 2H, -CH₂), 7.06 (d, 1H, -H-5''), 7.18 (dd, 1H, -H-6''), 7.27 (d, 1H, -H-2''), 7.39 (d, J=16 Hz, 1H, -H-2'), 7.51 (t, 1H, -H-6), 7.64 (d, J=16 Hz, 1H, -H-1'), 7.70 (d, J=8 Hz, 1H, -H-3), 7.73 (d, J=8 Hz, 1H, -H-7), 7.80 (d, J=8 Hz, 1H, -H-5), 8.12 (d, J=8 Hz, 1H, -H-4), 8.16 (d, J=8 Hz, 1H, -H-8). ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): 14.7 (CH₃), 20.6 (CH₃), 64.4 (CH₂), 111.5 (C-2''), 118.9 (C-3), 120.4 (C-6''), 122.9 (C-5''), 126.4 (C-6),

127.3 (C-4a), 127.5 (C-5), 128.8 (C-4), 128.8 (C-2'), 130.0 (C-7), 135.3 (C-1'), 136.8 (C-8), 140.6 (C-4''), 150.7 (C-3''), 155.6 (C-2), 168.9 (C=O).

4.1.3. Síntesis (2-((E)-2-[4-(acetiloxi)-3-etoxifenil]etenil)quinolin-8-il acetato).

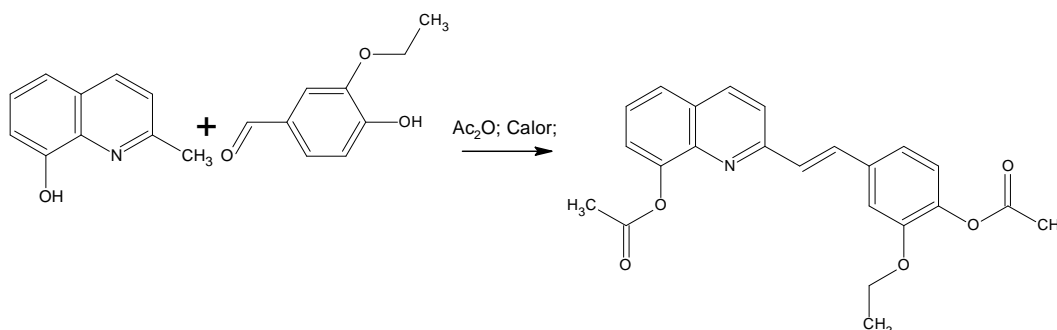


Figura 26. Síntesis (2-((E)-2-[4-(acetiloxi)-3-etoxifenil]etenil)quinolin-8-il acetato): JPQ₄

La síntesis de JPQ₄ se realizó siguiendo el esquema de la figura 22, utilizando la metodología general de síntesis para estilquinolinas descrita en la sección experimental. La reacción se dio entre 8-hidroxi-quinaldina y 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído, se obtuvieron 2.20 g en forma de cristales con un rendimiento de 18.75 %. La formación del JPQ₄ se corroboró con el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C; donde se logró observar picos característicos de estos compuestos (Anexo II).

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

JPQ₄. (2-((E)-2-[4-(acetiloxi)-3-etoxifenil]etenil)quinolin-8-il acetato). C₂₃H₂₁NO₅. M⁺ 391.41. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 1.43 (t, 3H, -CH₃), 2.33 (s, 3H, -OCH₃), 4.14 (q, 2H, -CH₂), 7.05 (d, 1H, -H-5''), 7.16 (dd, 1H, -H-6''), 7.20 (d, 1H, -H-2''), 7.23 (d, J=16 Hz, 1H, -H-2'), 7.26 (d, J=8 Hz, 1H, -H-7), 7.48 (d, J=8 Hz, 1H, -H-3), 7.49 (d, J=8 Hz, 1H, -H-5), 7.61 (t, 1H, -H-6), 7.66 (d, J=16 Hz, 1H, -H-1'), 8.13 (d, J=8 Hz, 1H, -H-4). ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): 14.7 (CH₃), 20.6 (CH₃), 21.0 (CH₃), 64.4 (CH₂), 111.5 (C-2''), 120.0 (C-7), 120.3 (C-3), 121.6 (C-6''), 122.9 (C-5), 125.5 (C-5''),

125.7 (C-6), 128.5 (C-4a), 129.2 (C-1'), 132.0 (C-4), 135.4 (C-1''), 136.3 (C-2'), 141.0 (C-8), 141.0 (C-4''), 147.3 (C-8a), 150.6 (C-3''), 155.7 (C-2), 169.5 (C=O), 169.8 (C=O).

4.1.4. Síntesis (metil 4-[(E)-2-(8-hidroxiquinolin-2-il)etenil]benzoato).

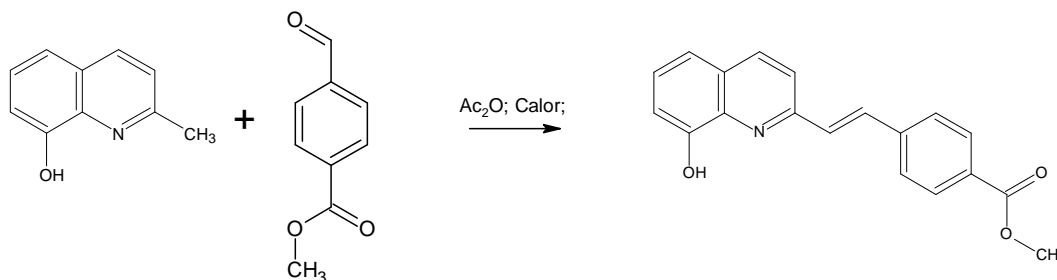


Figura 27. Síntesis (metil 4-[(E)-2-(8-hidroxiquinolin-2-il)etenil]benzoato): JPO₅

La síntesis de JPO₅ se realizó siguiendo el esquema de la figura 23, utilizando la metodología general de síntesis para estililquinolinas descrita en la sección experimental. La reacción se dio entre 8-hidroxi-quinaldina y metilo 4-formil benzoato, se obtuvieron 7.66 g en forma de cristales con un rendimiento de 83.72 %. La formación del JPO₅ se corroboró con el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C; donde se logró observar picos característicos de estos compuestos (Anexo II).

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

JPO₅ (metil 4-[(E)-2-(8-hidroxiquinolin-2-il)etenil]benzoato). C₁₉H₁₅NO₃. M⁺ 305.32. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 3.89 (CH₃), 7.1 (d, J=8 Hz, 1H, -H-7), 7.27 (d, J=8 Hz, 1H, -H-5), 7.37 (d, J=8 Hz, 1H, -H-6), 7.43 (d, J=16 Hz, 1H, -H-2'), 7.65 (d, J=8 Hz, 1H, -H-3), , 7.66 (d, J=8 Hz, 1H, -H-2'', H-6''), 7.72 (d, J= 16Hz, 1H, -H-1'), 8.01 (d, J=8 Hz, 1H, -H-3'', H-5''), 8.11 (d, J=8 Hz, 1H, -H-4). ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): 52.5 (OCH₃), 111.1 (C-7), 118.3 (C-5), 120.7 (C-2'', 6''), 127.5 (C-3), 127.9 (C-6), 128.4 (C-4a), 130.0 (C-4''), 134.4 (C-3'', 5''), 131.2 (C-2'), 133.4 (C-1'), 137.1 (C-4), 138.6 (C-8a), 141.6 (C-1''), 153.7 (C-2), 153.8 (C-8), 167.7 (C=O).

4.1.5. Síntesis de 2-[(E)-2-(4-isopropilfenil)etenil]quinolin-8-il-acetato

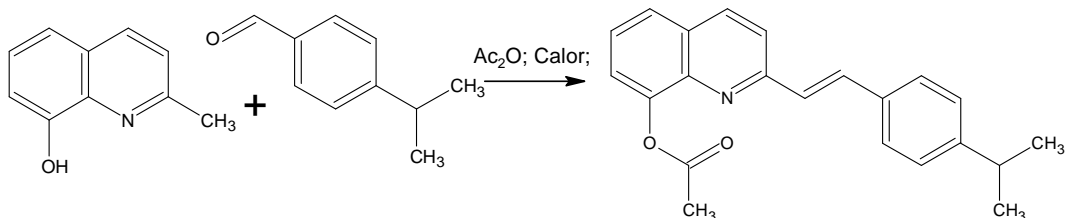


Figura 28. Síntesis de 2-[(E)-2-(4-isopropilfenil)etenil]quinolin-8-il-acetato JPQ₆

La síntesis de JPQ₆ se realizó siguiendo el esquema de la figura 24, utilizando la metodología general de síntesis para estilquinolinas descrita en la sección experimental. La reacción se dio entre 8-hidroxiquinaldina y 4-isopropilbenzaldehido, se obtuvieron 1.43 g en forma de cristales con un rendimiento de 16.4%. La formación del JPQ₆ se corroboró con el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C; donde se logró observar picos característicos de estos compuestos (Anexo II).

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

JPQ₆ 2-[(E)-2-(4-isopropilfenil)etenil]quinolin-8-il-acetato C₂₂H₂₁NO₂. M⁺ 331. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 2.42 (s, 3H; CH₃); 1.15 (d, J=6.94Hz, 6H 2xCH₃); 2.79 (sept., 1H, CH); 7.12 (d, J=7.85 Hz, 2H; 3'' y 5''); 7.40 (d, J=7.85 Hz, 2H; 2'' y 6''); 7.15 (d, J=16.0 Hz, 1H;1'); 7.51 (d, J=16.0 Hz, 1H; 2'); 7.47(d, J=8.6 Hz, 1H; 3); 7.93(d, J=8.6 Hz, 1H; 4); 7.52 (d, J=7.8. Hz, 1H; 5); 7.27 (d, J=7.8. Hz, 1H; 7); 7.30(t, J=7.8. Hz, 1H; 6). ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): 20.9 (CH₃); 23.8 (2xCH₃); 33.9 (CH); 133.5(C1''); 126.7 (C2'' y C6''); 126.2 (C3'' y C5''); 149.1(C-4''); 127.5 (C-1'); 135.6 (C-

2'); 155.4 (C-2); 120.9 (C-3); 134.1 (C-4); 127.9 (C4a); 124.9 (C-5); 126.7 (C-6) ; 119.5 (C-7); 140.4(C-8) 146.7 (C8a); 169.2 (C=O).

4.1.6. Síntesis de 2-*[(E)-2-[4-(acetilamino)fenil]etenil]quinolin-8-il acetato*

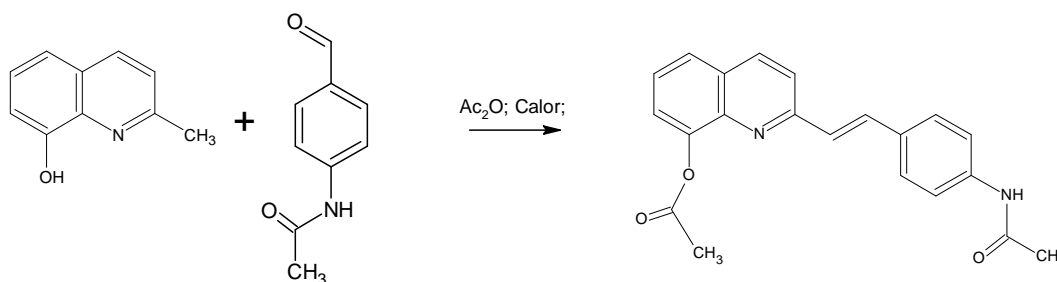


Figura 29. Síntesis de 2-*[(E)-2-[4-(acetilamino)fenil]etenil]quinolin-8-il acetato* JPO₇

La síntesis de JPO₇ se realizó siguiendo el esquema de la figura 25, utilizando la metodología general de síntesis para estirilquinolinas descrita en la sección experimental. La reacción se dio entre 8-hidroxiquinaldina y 4-acetamidobenzaldehído, se obtuvieron 1.45 g en forma de cristales con un rendimiento de 13.96%. La formación del JPO₇ se corroboró con el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C; donde se logró observar picos característicos de estos compuestos (Anexo II).

DATOS ESPECTROSCÓPICOS:

JPO₇ 2-*[(E)-2-[4-(acetilamino)fenil]etenil]quinolin-8-il* C₂₁H₁₈N₂O₃. M⁺ 346.38 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 2.39 (2x(s, 3H; -OCH₃)); 7.94 (s, J=6.94Hz, 1H ,NH); 7.74 (d, J=7.85 Hz, 2H; 3" y 5"); 7.24 (d, J=7.85 Hz, 2H; 2" y 6"); 7.76 (d, J=16.0 Hz, 1H;1'); 7.39 (d, J=16.0 Hz, 1H; 2'); 7.66(d, J=8.6 Hz, 1H; 3); 8.16(d, J=8.6 Hz, 1H; 4); 7.34 (d, J=7.8. Hz, 1H; 5); 7.23 (d, J=7.8. Hz, 1H; 7); 7.45(t, J=7.8. Hz, 1H; 6). ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): 26.8 (2xCH₃); 136.9(C1"); 129.5 (C2" y C6"); 120.3 (C3" y C5"); 137.9(C-4"); 132.6 (C-1'); 128.3 (C-2'); 152.9 (C-2); 129.0 (C-3); 136.4

(C-4); 127.5 (C4a); 117.6 (C-5); 127.4 (C-6) ; 110.1(C-7); 139.2(C-8) 151.9 (C8a);
172.8(2xC=O).

4.2. Ensayos de Actividad Biológica: Los ensayos de actividad biológica *in vitro* fueron realizados por Andres F. Soto-Lopez en el Grupo Genética de Poblaciones y Mutacarcinogénesis, Instituto de Biología, Universidad de Antioquia (45)

4.2.1. Cultivos celulares. Se trabajó con la línea celular linfoblastoide Jurkat, cultivada en medio RPMI 1640 (SIGMA) suplementado con L- Glutamina (1mM), antibióticos (Pen-Strep a 100 µg/ml cada uno), y SBF al 7%, bajo condiciones de humedad saturada y 5% de CO₂.

4.2.2. Tratamientos. Los compuestos se emplearon a concentraciones de 0.01uM, 0.1uM, 1uM, 10uM, y 100uM. Fueron disueltos en DMSO (1%) y RPMI 1640 (99%). La solución stock y las diluciones fueron almacenadas a 4 °C.

4.2.3. Ensayo de citotoxicidad. Para determinar el efecto de los compuestos químicos sobre la viabilidad celular, se realizó el ensayo MTT. En breve, se tomaron células a partir de cultivos en fase exponencial, sembradas en platos de 96 pozos con un total de 1x10⁴ células/pozo en un volumen final de 90 uL de medio RPMI 1640 suplementado con SBF al 10%. Luego de 24h post-siembra se agregó el tratamiento a las concentraciones indicadas. Después del tratamiento con los compuestos, se agregó el MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, 0.5 mg/ml), y las células fueron incubadas en una atmósfera de 5% de CO₂ y a 37 °C por 4h.

Finalmente, se diluyeron los cristales de formazán con isopropanol ácido y frío, y se procedió a leer el plato a una longitud de onda de 570 nm.

4.2.4. Ensayo de citotoxicidad con fracción S9. Porciones de 1 ml de la fracción microsomal S9 de hígado de rata, que contenían aproximadamente 16 mg/ml de proteína, fueron almacenados a -70°C. Previo a la adición de cada tratamiento se preparó la siguiente solución de trabajo: 50%PBS, 21%H₂O, 3.2%MgCl₂ (0.25M), 3.3%KCl (1M), 2.5%Glucosa-6-fosfato, 10%NADP y 10%S9. Se mezclaron 10 µL de solución de trabajo S9 con 10 µl de cada uno de los tratamientos y luego se agregó al respectivo pozo. La evaluación con MTT se realizó como fue descrito previamente.

4.2.5. Citotoxicidad. Los resultados obtenidos muestran que ningún compuesto generó efecto citotóxico significativo en las concentraciones y tiempos evaluados (figura 26). El ligero efecto positivo observado con los compuestos JPQ1 y JPQ3 a la concentración de 0.1 uM, no es considerado citotóxico ya que la significancia estadística es marginal y no evidencia efecto de dosis. Similares resultados se obtuvieron en presencia de la fracción S9 (figura 27).

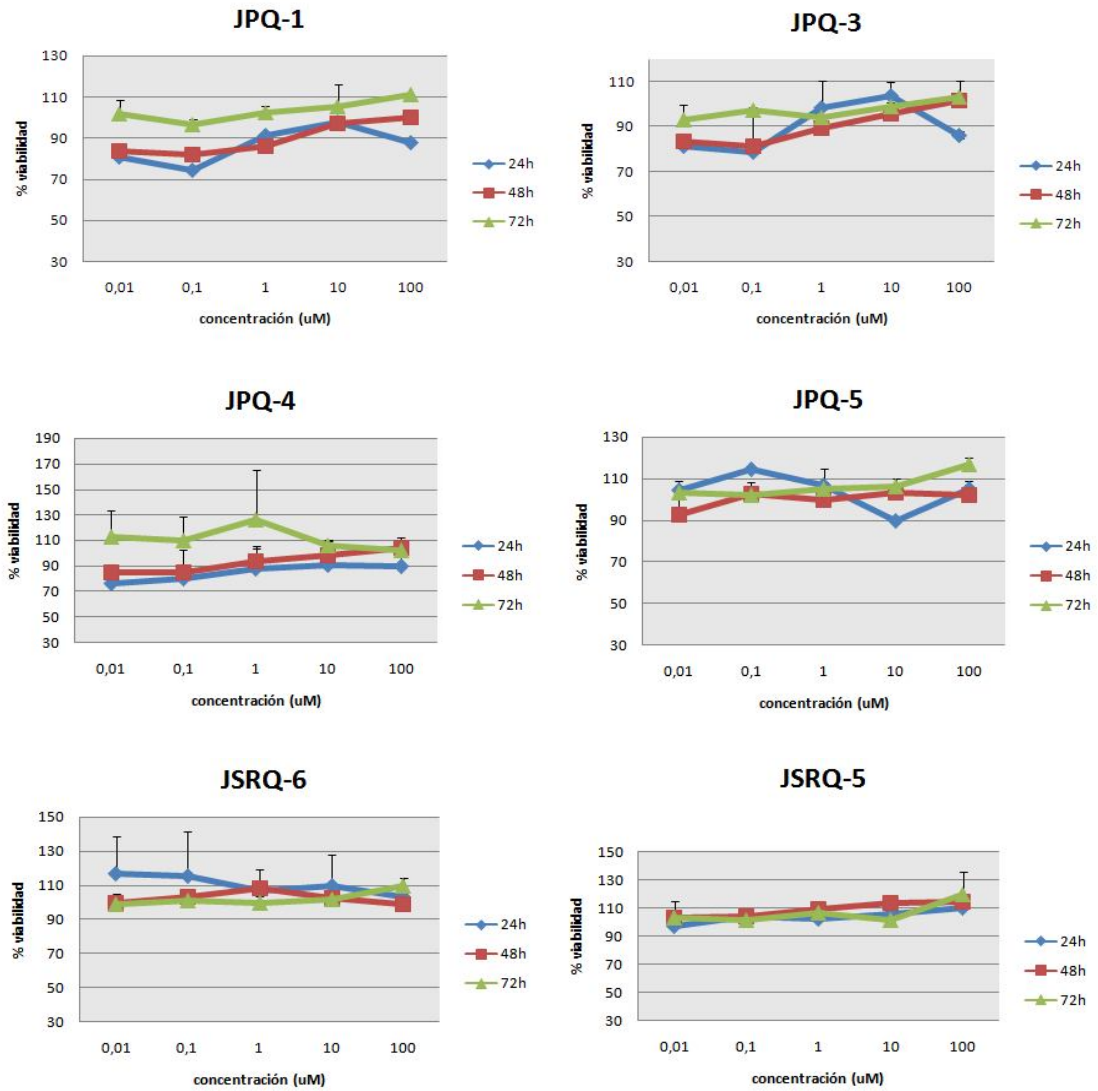


Figura 30. Citotoxicidad (% viabilidad) en células Jurkat tratadas con diferentes concentraciones de cada una de las seis estilquinolinas.

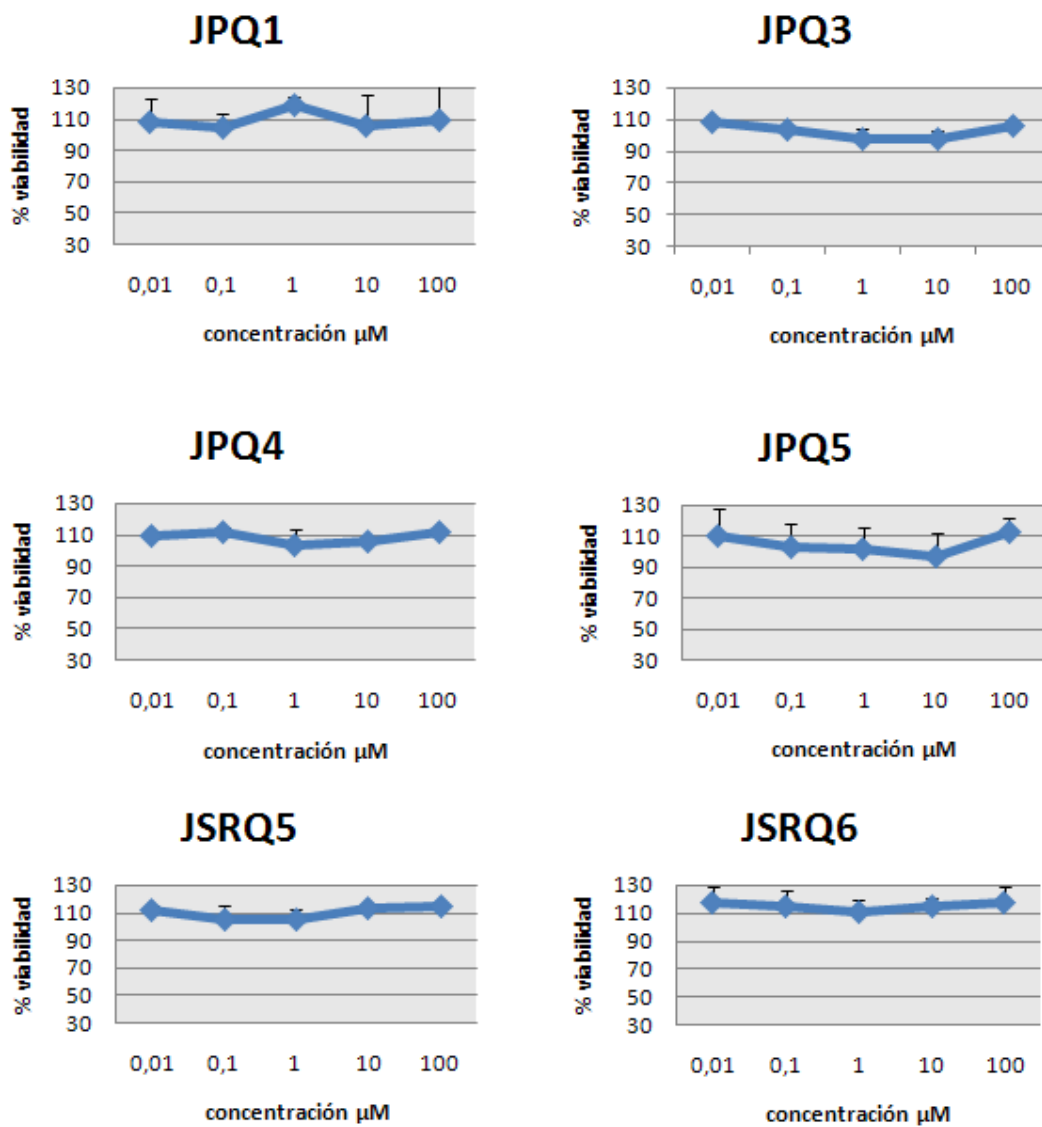


Figura 31. Citotoxicidad (% viabilidad) en células Jurkat tratadas durante 24 horas con diferentes concentraciones de cada una de las seis estilrilquinolinas y adición de S9.

CONCLUSIONES

- Se sintetizaron seis compuestos (estirilquinolinas), productos de reacciones de condensación tipo Perkin, a partir de 8-hidroxiquinaldina y quinaldina con los aldehídos aromáticos: metilo 4-formil benzoato, 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldehído, 4-Isopropilbenzaldehído y 4-acetamidobenzaldehído.
- Se obtuvieron las siguientes estirilquinolinas: Methyl 4-[(E)-2-(quinolin-2-yl)ethenyl]benzoate (**JPQ₁**) , (2-ethoxy-4-[(E)-2-(quinolin-2-yl)ethenyl]phenyl acetate) (**JPQ₃**), (2-[(E)-2-[4-(acetiloxi)-3-etoxifenil]etenil]quinolin-8-il acetato) (**JPQ₄**), (metil 4-[(E)-2-(8-hidroxiquinolin-2-il)etenil]benzoato) (**JPQ₅**), 2-[(E)-2-(4-isopropilfenil)etenil]quinolin-8-il-acetato (**JPQ₆**) y 2-[(E)-2-[4-(acetilamino)fenil]etenil]quinolin-8-il acetato (**JPQ₇**). Con rendimientos de 68.89%, 15.42%, 18.75%, 83.72%, 16.40% y 13.96% respectivamente.
- Las estructuras de estos compuestos se corroboraron utilizando técnicas espectroscópicas de Resonancia Magnética Nuclear de RMN-¹H y RMN-¹³C, 2D COSY y HSQC.
- En relación a los compuestos individuales cabe mencionar los siguientes aspectos. Los tratamientos con los compuestos JPQ-1 y JPQ-3, aunque no alcanzaron los umbrales IC₅₀, mostraron diferencias significativas marginales con respecto al control. Estos dos compuestos, estéricamente tienen libre el grupo amino ya que no hay grupos funcionales

sustituyentes en los carbonos adyacentes, lo que podría estar permitiendo interacción de este nitrógeno reactivo con componentes celulares, generando inhibición transitoria de la proliferación celular, aunque no suficiente para ser citotóxica.

- Los seis análogos y/o los grupos sustituyentes que caracterizan a cada una de las moléculas, no están causando efectos en la bioactividad citotóxica de estas quinolinas en células Jurkat leucemoides. Y aunque estas evidencias apuntan a clasificarlas como no promisorias en el contexto de la antiproliferación de células B, deja abierta la posibilidad de realizar ensayos en otras líneas celulares con diferentes perfiles de expresión génica-bioquímica y/o que representen otro modelo de enfermedad

RECOMENDACIONES

- Realizar ensayos de actividad Leishmanicida y anti-*Tripanosoma Cruzi* de los compuestos sintetizados, ya que según reportes bibliográficos, compuestos de similar estructura a los sintetizados en este trabajo, poseen actividad Leishmanicida y anti-*Tripanosoma cruzi*
- Cambiar o introducir grupos sustituyentes en algunas posiciones de los anillos quinolinico y aromático y evaluar su actividad antiprotozoaria.
- Establecer condiciones (síntesis orgánica asistida por microondas) para mejorar el rendimiento de algunas de las reacciones.

BIBLIOGRAFIA

1. V.KOUZNETSOV .Química básica de los heterociclos y su importancia practica., Ed; UIS, Bucaramanga; 1997. 196-198.
2. F. W. BERGSTROM. Heterocyclic Nitrogen Compounds. Part IIA. Hexacyclic Compounds: Pyridine, Quinoline, and Isoquinoline. *Chem. Rev.*, 1944, 35 (2), pp 77-277.
3. D. J. CRAIG; The Reaction of Acetone with Aniline. *J. Am. Chem. Soc.* 60, 1458 (1938).
4. R. H. MANSKE, *Chem. Rev.* 30, 126 (1942)
5. *Org. Syn.* coll. vol. III, 593 (1955)
6. *Org. Syn.* coll. vol. III, 272 (1955)
7. R. STUART TIPSON. Studies in the Quinoline Series. I. Some 2-(p-Dialkylaminostyryl)-quinoline Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, 67 (4), pp 507-511
8. LARSEN, R. D.; CORLEY, E. G.; KING, A.O.; CARROL, J. D.; DAVIS, P. V.; VERHOEVEN, T.; REIDER, P. J.; ZAMBONI, R.; et al. Practical route to a new class of LTD4 receptor antagonists.*J. Org. Chem.* ; 1996, 61 (10), 3398.

9. CHEN, Y. L.; FANG, K. C.; SHEW, J. Y.; HSU, S. L.; TZENG, C. C. Synthesis and antibacterial evaluation of certain quinoline derivatives. *J. Med. Chem.* 2001, 44 (14), 2374-2377.
10. HASSNER, A.; STUMER, C. Organic Synthesis, Name and Unnamed reactions. Ed. Pergamon. 1994.
11. JOHNSON J.R; Organic Reactions ,1942,1,210-265
12. GIBAS, R.; De S. K. A mild and efficient one – step synthesis of quinolines. *Tetrahedron letters.* 2005. 46, 1647-1649.
13. MANSKE R.H.F; KULKA M; Organic Reactions,1953,7,59-98
14. GOLDSTEIN, W. S.; DAMBEK, P. J. 2-Substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinolines from quinoline. *Synthesis.* 1989, 3, 221-222.
15. CHUPAKHIN, O. N.; CHARUSHIN, V. N.; VAN DER PLAS, H. C. Nucleophilic substitution of hydrogen in azines. *Tetrahedron.* 1988, 44, 1, 1-34.
16. WOLF, C.; LEREBOURS, R. Use of Highly Active Palladium-Phosphinous Acid Catalysts in Stille, Heck, Amination, and Thiation Reactions of Chloroquinolines. *Journal of Organic Chemistry.* 2003, 68, 18, 7077-7084.

17. KATO, T.; YAMANAKA, H. Reaction of pyridine and quinoline N-oxides with phenylmagnesium bromide. *Journal of Organic Chemistry*. 1965, 30, 3, 910-13.
18. FAKHFAKH, M. A.; FRANCK, X.; FOURNET, A.; HOCQUEMILLER, R.; FIGADERE, B. Expeditious preparation of 2-substituted quinolines. *Tetrahedron Letters*. 2001, 42, 23, 3847-3850.
19. WALKER, A.; BALDWIN, W. E.; THAYER, H. I.; CORSON, B. B. 1,2-Di(2-quinoly)ethane and certain related compounds. *Journal of Organic Chemistry*. 1951, 16, 1805-8.
20. FAKHFAKH, M.A.; Franck, X.; FOURNET, A.; HOCQUEMILLER, R. y FIGADÈRE, B. "Preparation of quinolines substituted at the 2 or 3 position by an alquenyyl o alkynyl chain". *Sinthetic Communications*. 2002, 18, 2863-2875.
21. P.SYKES; A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry, 6th edn, p 227 (Longmans).
22. FAKHFAKH, M. A. Thesis PhD. University of Pari-Sud, Chatenay-Malabry, France. 2001.
23. FOURNET, A.; HOCQUEMILLER, R.; ROBLOT, F.; CAVÉ, A.; RICHOMME, P.; BRUNETON, J.; The chimanines, new 2-substituted quinolines, antiparasitics isolated from the Bolivian plant: *Galipea loniflora*. *J. Nat. Prod.* 1993. 56, 1547-1552.

24. FRANK, X.; FOURNET, A.; PRINA, E.; MAHIEUS, R.; HOCQUEMILLER, R. y FIGADERE, B. "Biological evaluation of substituted quinolines". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2004, 14, 3635-3638.
25. MEKOUAR, K.; MOUSCADET, J. F.; DESMAËLE, D.; SUBRA, F.; LEH, H.; SAVOURÉ, D.; AUCLAIR, C.; D'ANGELO, Styrylquinoline derivatives: a new class of potent HIV-1 integrase inhibitors that block HIV-1 replication in CEM cells, *J.J. Med. Chem.* 1998, 41, 2846-2857.
26. FOURNET, A.; MAHIEUX, R.; FAKHFAKH, M.A.; FRANCK, X.; HOCQUEMILLER, R. y FIGADÈRE, B. "Substituted Quinolines Induce Inhibition of Proliferation of HTLV-1 Infected Cells". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2003, 13, 892-894.
27. FAKHFAKH, M. A.; FOURNET A.; Prina E.; MOUSCADET J. F.; FRANCK, X.; HOCQUEMILLER, R. y FIGADÈRE, B. "Synthesis and Biological Evaluation of Substituted Quinolines: Potential Treatment of Protozoal and Retroviral Co-infections". *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2003, 11, 5013-5023.
28. MARTÍNEZ GRUEIRO, M.; GIMÉNEZ PARDO, C.; GOMEZ BARRIO, A.; FRANCK, X.; FOURNET, A.; HOCQUEMILLER, R.; FIGADÈRE, B. y CASADO ESCRIBANO, N. "Nematocidal and trichomonacidal activities of 2-substituted quinolines". *Farmaco.* 2005, 60(3), 219-224.

29. BAHNER, C. T.; RIVES, L. M.; McGAHA, S. W.; RUTLEDGE, D.; FORD, D.; GOOCH, E.; WESTBERRY, D.; ZIEGLER, D.; ZIEGLER, R.; Di- and tri-methoxyistyryl derivatives of heterocyclic nitrogen compounds. *Arzneimittel-Forschung*. 1981, 31(3), 404-406.
30. CHERVENKOV, S.; VURBANOVA, S.; KARAIVANOV, L.; PETKOV, A.; On the antibacterial activity of certain new styrylquinolines. *Donklady Bolgarskoi Akademii Nauk*. 1998, 41(7), 79-81.
31. HASSEN RUECK, K.; RAUE, R. Carbonylaminostyrene derivatives for recording materials. 1992, 33.
32. STEINBACH, H. J.; BUCHMANN, G.; Preparation of 2-phenethylquinolines. *Zeitschrift fuer Chemie*. 1962, 2, 339-340.
33. FRANCK, X.; FOURNET, A.; PRINA, E.; MAEHIEUX, R.; HOCQUEMILLER, R.; FIGADERE, B. "Biological Evaluation of Substituted quinolines". *Bioorganica and Medicinal Chemistry letter* 14. 2004. p.3635-3638
34. MARTINEZ, M.; GIMÉNEZ, C.; GOMEZ, A.; FRANCK, X.; FOURNET, A.; HOCQUEMILLER, R.; FIGADERE, B.; CASADO, N. "Nematocidal and Trichomonacidal Activities of 2-Substituted Quinolines". *Fármaco*. No 60. 2005. p. 219-224
35. WALKER, A. ; Baldwin, W.E.; THAYER, H. I.; CORSON, B. 1,2-Di-(2-Quinoly)Ethane And Certain Related Compounds. *Journal Organic Chemistry*. 1951. 16. p. 1805-08

36. FAKHFAKH, M. A.; FRANCK, X.; FOURNET, A.; HOCQUEMILLER, R.; FIGADERE, B. Expeditious Preparation of 2-Substituted Quinolines. *Tetrahedron Letters*. 2001, 42, 23, p. 3847-3850.
37. FAKHFAKH, M. A.; FOURNET A.; PRINA E.; MOUSCADET J. F.; FRANCK, X.; HOCQUEMILLER, R. y FIGADÈRE, B. "Synthesis and Biological Evaluation of Substituted Quinolines: Potencial Treatment of Protozoal and Retroviral Co-infections". *Bioorganic & Medicinal Chemistry* . 2003, 11. p. 5013-5023.
38. T.L. GILCHRIST, Química Heterocíclica, 2ndedn,p.152-154; ADDISON-WESLEY IBEROAMERICANA.1995
39. MUSIOL R, JAMPILEK J, KRALOVA K, RICHARDSON DR, KALINOWSKI D, PODESZWA B, FINSTER J, NIEDBALA H, PALKA A, POLANSKI J. 2007. Investigating biological activity spectrum for novel quinoline analogues. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15 (3): 1280-1288
40. H. O. HOUSE, *Modern Synthetic Reactions* (W. A. Benjamin, Menlo Park, California, 2nd ed., 1972) p 660-671.
41. L.A. PAQUETTE; FUNDAMENTOS DE QUIMICA HETEROCICLICA. p.292-295. Editorial LIMUSA, S.A. DE C.V.2000
42. S. GIBAJA; Guía para el Análisis de los Compuestos del Carbono. p.193-204.Ed. UNMSM; Lima-Peru,1977

43. MESA V., ANA M.; MOLANO M., PAULA A.; SEON, BLANDINE; FIGADERE, BRUNO; ROBLEDO, SARA M.; MUÑOZ, DIANA L.; SÁEZ V., JAIRO A. Síntesis y actividades leishmanicida y citotóxica in vitro de análogos 2-arilquinolinas. *Vitae*, vol. 15, núm. 2, 2008, pp. 259-266.
44. J. P. PHILLIPS, RICHARD BREESE, EDWARD M. BARRALL; Styryl Derivatives of 8-Quinolinol. *J. Org. Chem.*, 1959, 24 (8), pp 1104–1106.
45. ANDRÉS F. SOTO-LÓPEZ; JUAN P. MENESES; JAIRO SÁEZ-VEGA; MAURICIO CAMARGO. Evaluación de citotoxicidad de nuevos análogos de estililquinolinas en células leucemoides jurkat. *Actual Biol* 33 (95): 165-172, 2011.
46. WANG, M.; GAO, M.; MILLER, K.D.; SLEDGE, G.W.; HUTCHINS.; G.D.; ZHENG, Q. Simple Synthesis of Carbon-11 Labeled Styryl dyes as New Potential PET RNA-Specific, Living Cell Imaging Probes. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2008. p. 1-7.
47. PHILIPPE M. LOISEAU, SUMAN GUPTA, ADITYA VERMA, SAUMYA SRIVASTAVA, S. K. PURI, FATEN SLIMAN, MARIE NORMAND-BAYLE, AND DIDIER DESMAELE. *In Vitro* Activities of New 2-Substituted Quinolines against *Leishmania donovani*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 April; 55(4): 1777–1780.
48. FENG-SHUO CHANG , WEICHUNG CHEN , CHIHUEI WANG, CHERNG-CHYI TZENG , YEHLONG CHEN. Synthesis and antiproliferative evaluations of certain 2-phenylvinylquinoline (2-styrylquinoline) and 2-furanylvinylquinoline derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 18 (2010) 124–133.

49. VELLAISAMY SRIDHARAN, CARMEN AVENDAÑO, J. CARLOS MENENDEZ. Convenient two-step synthesis of 2-styrylquinolines: an application of the CAN-catalyzed vinylogous type-II Povarov reaction. *Tetrahedron* 65 (2009) 2087–2096.
50. MIN WANG, MINGZHANG GAO, KATHY D. MILLER, GEORGE W. SLEDGE, GARY D. HUTCHINS, QI-HUANG ZHENG. Simple synthesis of carbon-11 labeled styryl dyes as new potential PET RNA-specific, living cell imaging probes. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Volume 44, Issue 5, May 2009, Pages 2300–2306.
51. NASHIRA CAMPOS VIEIRA , CHRISTINE HERRENKNECHT , JOEL VACUS , ALAIN FOURNET ,CHRISTIAN BORIES , BRUNO FIGADERE , LAILA SALMEN ESPINDOLA , PHILIPPE M.LOISEAU. Selection of the most promising 2-substituted quinoline as antileishmanial candidate for clinical trials. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 62 (2008) 684-689.
52. FATEN SLIMAN , MÉLINA BLAIRVACQ , EMILIE DURIEU , LAURENT MEIJER , JORDI RODRIGO ,DIDIER DESMAËLE; Identification and structure–activity relationship of 8-hydroxy-quinoline-7-carboxylic acid derivatives as inhibitors of Pim-1 kinase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 20 (2010) 2801–2805
53. MINOO DABIRI, PEYMAN SALEHI, MOSTAFA BAGHBANZADEH, MARYAM SHAKOURI NIKCHEH. A new and efficient one-pot procedure for the synthesis of 2-styrylquinolines. *Tetrahedron Letters* 49 (2008) 5366–5368.
54. F.-M. Li, L.-Y. Wang, S.-K. Wang, Z.-X. Zhang, *Chin. J. Org. Chem.*, 24, 50 (2004).

55. V. M. LEE, T. N. GAVRISHOVA, AND M. F. BUDYKA. Efficient method for the microwave synthesis of 4-styrylquinolines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 45, No. 10, 2009
56. J. THOMAS LEONARD, KUNAL ROY. Exploring molecular shape analysis of styrylquinoline derivatives as HIV-1 integrase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* 43 (2008) 81-92.
57. B. PODESZWA, H. NIEDBALA, J. POLANSKI, R. MUSIOL, D. TABAK, J. FINSTER, K. SERAFIN, M. MILCZAREK, J. WIETRZYK, S. BORYCZKA, W. MOL, J. JAMPILEK, J. DOHNAL, D. S. KALINOWSKI AND D. R. RICHARDSON. Investigating the antiproliferative activity of quinoline-5,8-diones and styrylquinolinecarboxylic acids on tumor cell lines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17 (2007) 6138–6141.
58. ROBERT MUSIOL, JOSEF JAMPILEK, KATARINA KRALOVA, DES R. RICHARDSON, DANUTA KALINOWSKI, BARBARA PODESZWA, JACEK FINSTER, HALINA NIEDBALA, ANNA PALKA AND JAROSLAW POLANSKI. Investigating biological activity spectrum for novel quinoline analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 15 (2007) 1280–1288.
59. ALAIN PRUVOST, MIKAËL LEVI, FATIMA ZOUHIRI, ISABELLE M'ENIER, HENRI BENECH. Sensitive and specific LC-ESI-MS/MS method for the determination of a styrylquinoline, BA011FZ041, a potent HIV anti-integrase agent, in rat plasma. *Journal of Chromatography B*, 850 (2007) 259–266

60. SONAL DUBEY, Y.D. SATYANARAYANA, HARSHITA LAVANIA. Development of integrase inhibitors for treatment of AIDS: An overview. *European Journal of Medicinal Chemistry* 42(2007)1159-1168.
61. ROBERT MUSIOL, BARBARA PODESZWA, JACEK FINSTER, HALINA NIEDBALA, AND JAROSLAW POLANSKI. An Efficient Microwave-Assisted Synthesis of Structurally Diverse Styrylquinolines. *Monatshefte fur Chemie* 137, 1211–1217 (2006).
62. ROBERT MUSIOL, JOSEF JAMPILEK, VLADIMIR BUCHTA, LUIS SILVA, HALINA NIEDBALA, BARBARA PODESZWA, ANNA PALKA, KATARZYNA MAJERZ-MANIECKA, BARBARA OLEKSYN AND JAROSLAW POLANSKI. Antifungal properties of new series of quinoline derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14 (2006) 3592–3598.
63. MARIE NORMAND-BAYLE, CHRISTOPHE BENARD, A FATIMA ZOUHIRI, JEAN-FRANCOIS MOUSCADET, HERVE LEH, CLAIRE-MARIE THOMAS, GLADYS MBEMBA, DIDIER DESMAELE, AND JEAN DANGELO. New HIV-1 replication inhibitors of the styrylquinoline class bearing aryl/acyl groups at the C-7 position: Synthesis and biological activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 15 (2005) 4019–4022.
64. MERCEDES MARTINEZ-GRUEIRO, CONSUELO GIMENEZ-PARDO, ALICIA GOMEZ-BARRIO, XAVIER FRANCK, ALAIN FOURNET, REYNALD HOCQUEMILLER, BRUNO FIGADERE, NIEVES CASADO-ESCRIBANO. Nematocidal and trichomonocidal activities of 2-substituted quinolines. *Il Farmaco* 60 (2005) 219–224.

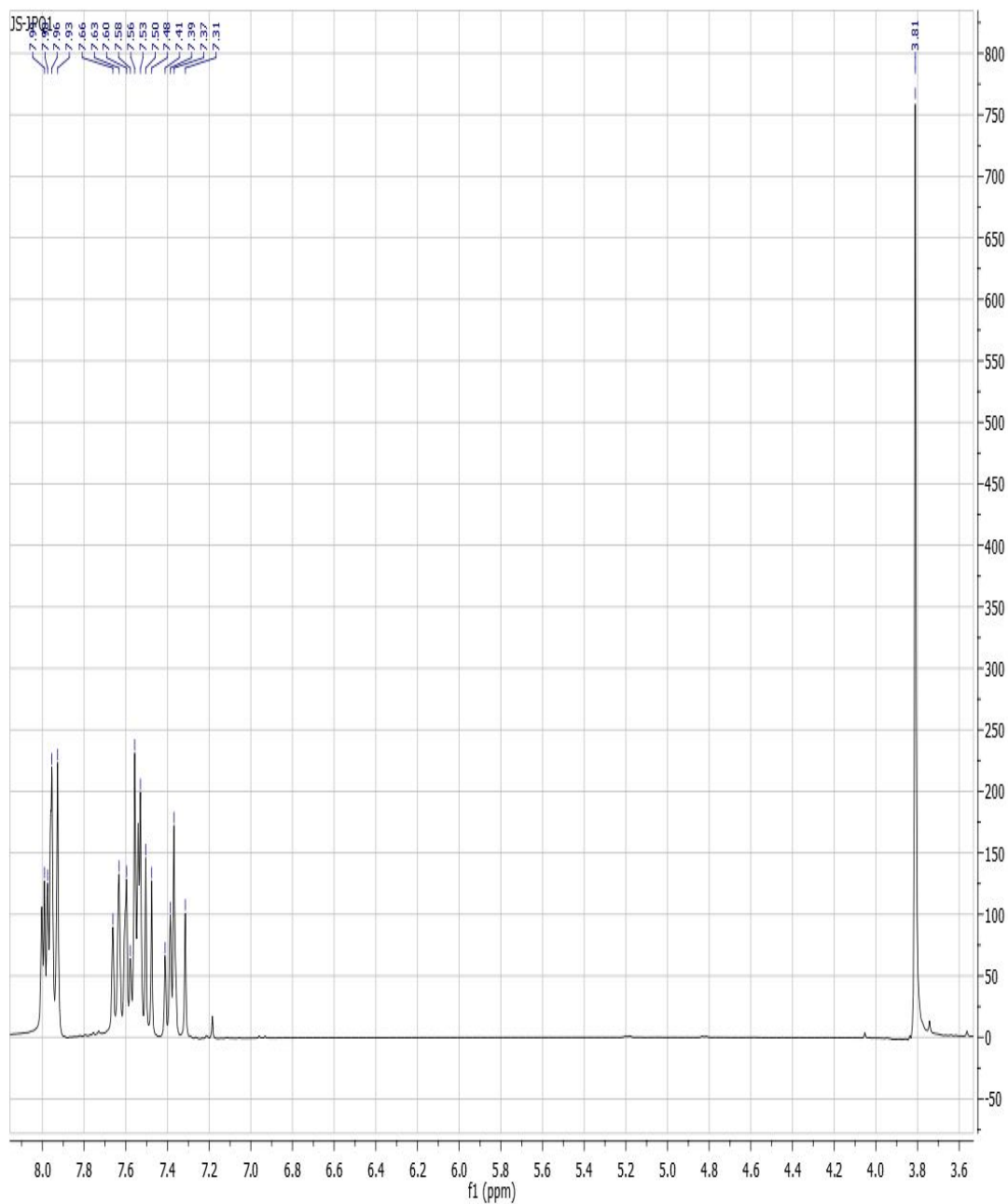
65. FATIMA ZOUHIRI, MICHELE DANET, CHRISTOPHE BENARD, MARIE NORMAND-BAYLE, JEAN-FRANCOIS MOUSCADET, HERVE LEH, CLAIRE MARIE THOMAS, GLADYS MBEMBA, JEAN DANGELO AND DIDIER DESMAELE. HIV-1 replication inhibitors of the styrylquinoline class: introduction of an additional carboxyl group at the C-5 position of the quinoline. *Tetrahedron Letters* 46 (2005) 2201–2205.
66. CHRISTOPHE BENARD, FATIMA ZOUHIRI, MARIE NORMAND-BAYLE, MICHELE DANET, DIDIER DESMAELE, HERVE LEH, JEAN-FRANCOIS MOUSCADET, GLADYS MBEMBA, CLAIRE-MARIE THOMAS, SABINE BONNENFANT, MARC LE BRET AND JEAN D'ANGELO. Linker-modified quinoline derivatives targeting HIV-1 integrase: synthesis and biological activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 2473–2476.
67. ALAIN FOURNET, RENAUD MAHIEUX, MOHAMMED A. FAKHFAKH, XAVIER FRANCK, REYNALD HOCQUEMILLER AND BRUNO FIGADERE. Substituted Quinolines Induce Inhibition of Proliferation of HTLV-1 Infected Cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13 (2003) 891–894.
68. HO YOO, JAE YEOL LEE, JANG HYUN PARK, BONG YOUNG CHUNG, YONG SUP LEE. Synthesis of styrylbenzofuran derivatives as styrylquinoline analogues for HIV-1 integrase inhibitor. *Il Farmaco* 58 (2003) 1243-1250.
69. J. D'ANGELO, J.F. MOUSCADET, D. DESMAELE, F. ZOUHIRI, H. LEH. HIV-1 integrase: the next target for AIDS therapy? *Pathol Biol* 2001 ; 49 : 237-46.

70. FATIMA ZOUHIRI, DIDIER DESMAELE, JEAN D'ANGELO, MICHELE OUREVITCH, JEAN-FRANCOIS MOUSCADET, HERVE LEH, MARC LE BRET. HIV-1 replication inhibitors of the styrylquinoline class: incorporation of a masked diketo acid pharmacophore. *Tetrahedron Letters* 42 (2001) 8189–8192.
71. FATIMA ZOUHIRI, JEAN-FRANCOIS MOUSCADET, KHALID MEKOUAR, DIDIER DESMAELE, DELPHINE SAVOURE, HERVE LEH, FREDERIC SUBRA, MARC LE BRET, CHRISTIAN AUCLAIR, AND JEAN D'ANGELO. Structure-Activity Relationships and Binding Mode of Styrylquinolines as Potent Inhibitors of HIV-1 Integrase and Replication of HIV-1 in Cell Culture. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 1533-1540.
72. KHALID MEKOUAR, JEAN-FRANCOIS MOUSCADET, DIDIER DESMAELE, FREDERIC SUBRA, HERVE LEH, DELPHINE SAVOURE, CHRISTIAN AUCLAIR, AND JEAN D'ANGELO. Styrylquinoline Derivatives: A New Class of Potent HIV-1 Integrase Inhibitors That Block HIV-1 Replication in CEM Cells. *J. Med. Chem.* 1998, 41, 2846-2857.

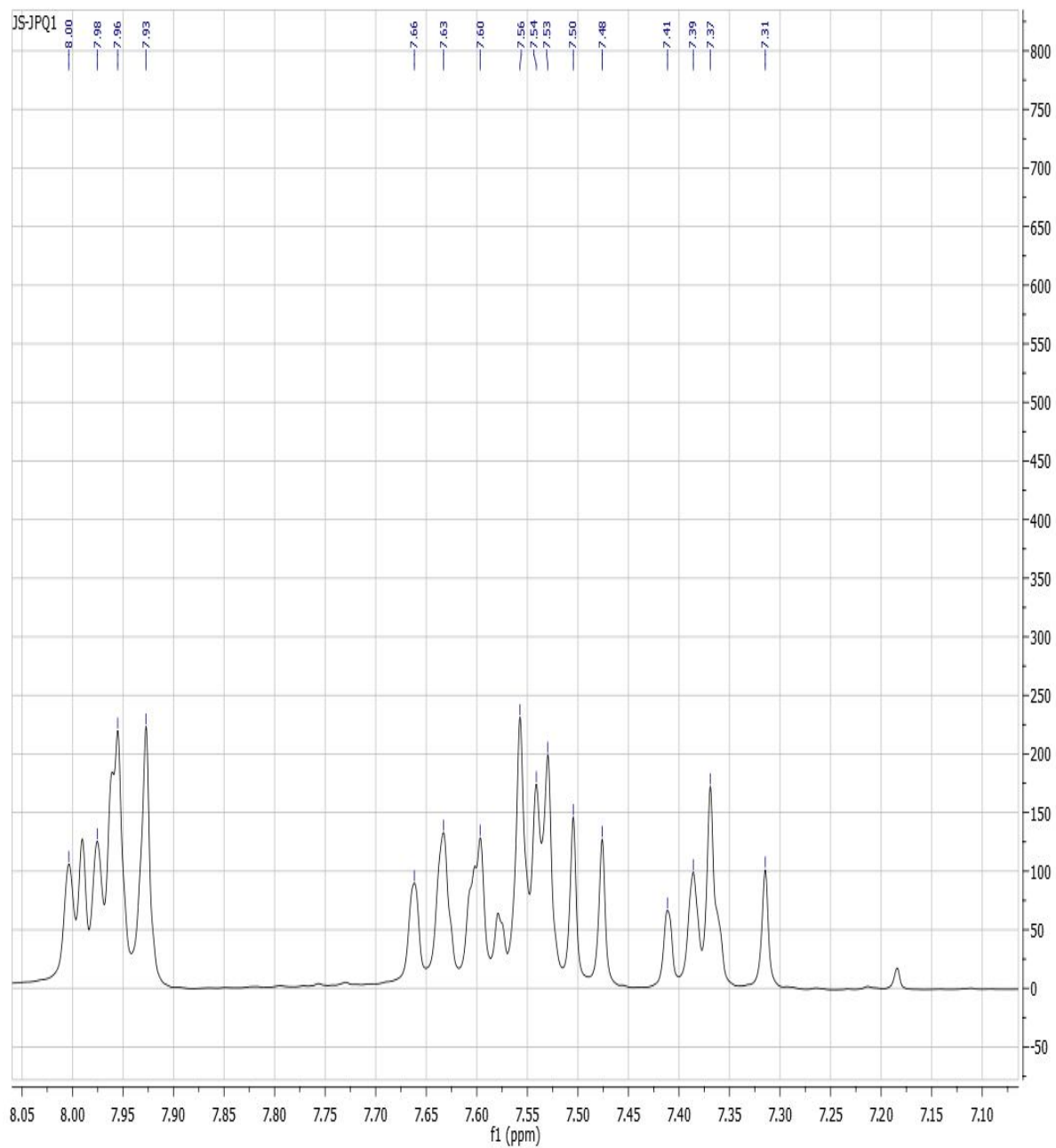
ANEXOS

ESPECTROS DE JPQ₁ (Metil 4-[(E)-2-(quinolin-2-il)etenil]benzoato)

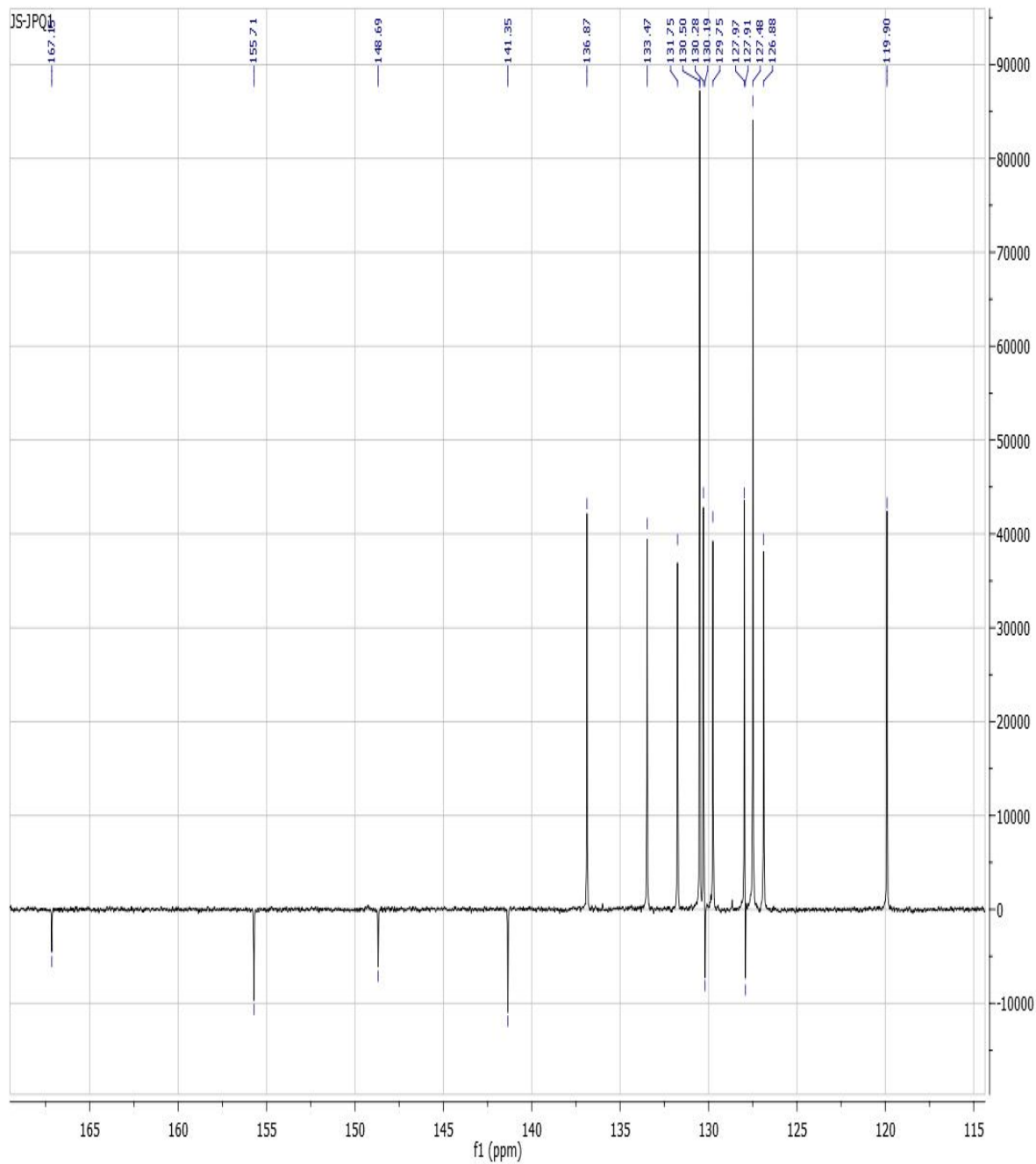
Espectro de RMN, ¹H (400 MHz en CDCl₃): JPQ₁ (Metil 4-[(E)-2-(quinolin-2-il)etenil]benzoato)



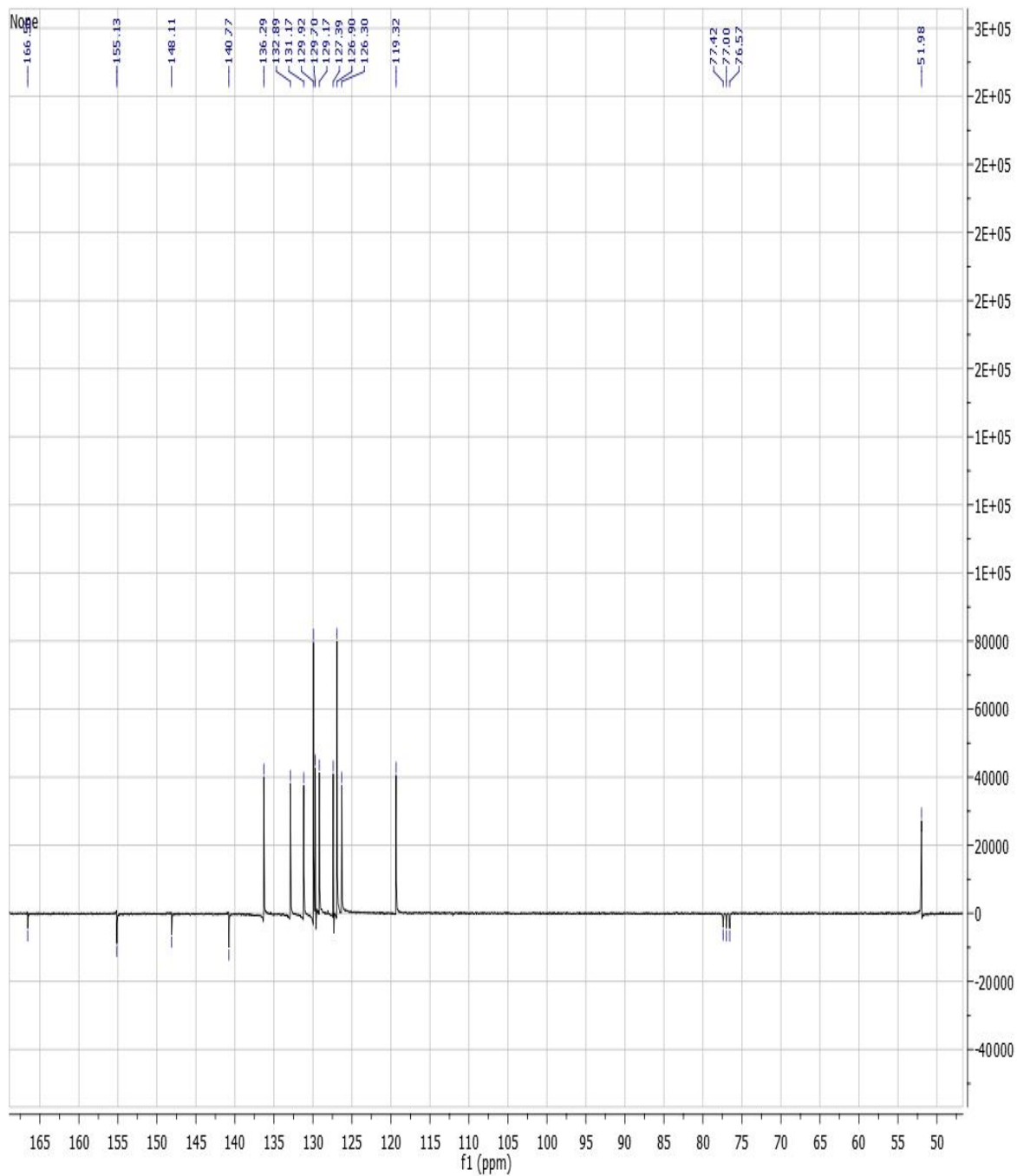
**Espectro de RMN, ^1H (400 MHz en CDCl_3): JPQ₁ (Metil 4-[(E)-2-(quinolin-2-
il)etenil]benzoato)**



**Espectro de RMN, DEPT 135 (75 MHz en CDCl₃): JPQ₁ (Metil 4-[(E)-2-(quinolin-2-
i)etenil]benzoato)**

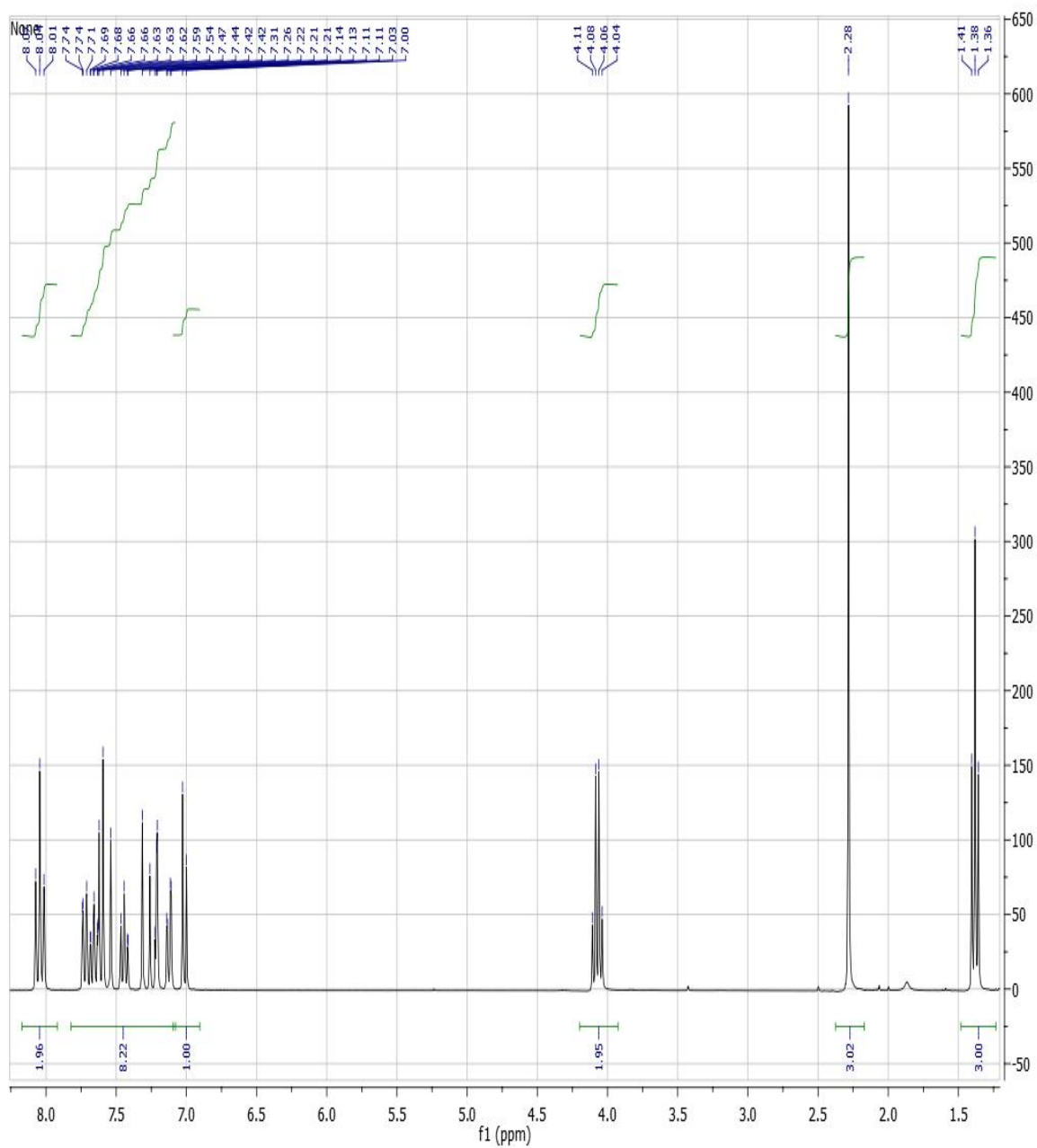


**Espectro de RMN, DEPT 135 (75 MHz en CDCl₃): JPQ₁ (Metil 4-[(E)-2-(quinolin-2-
i)etenil]benzoato)**

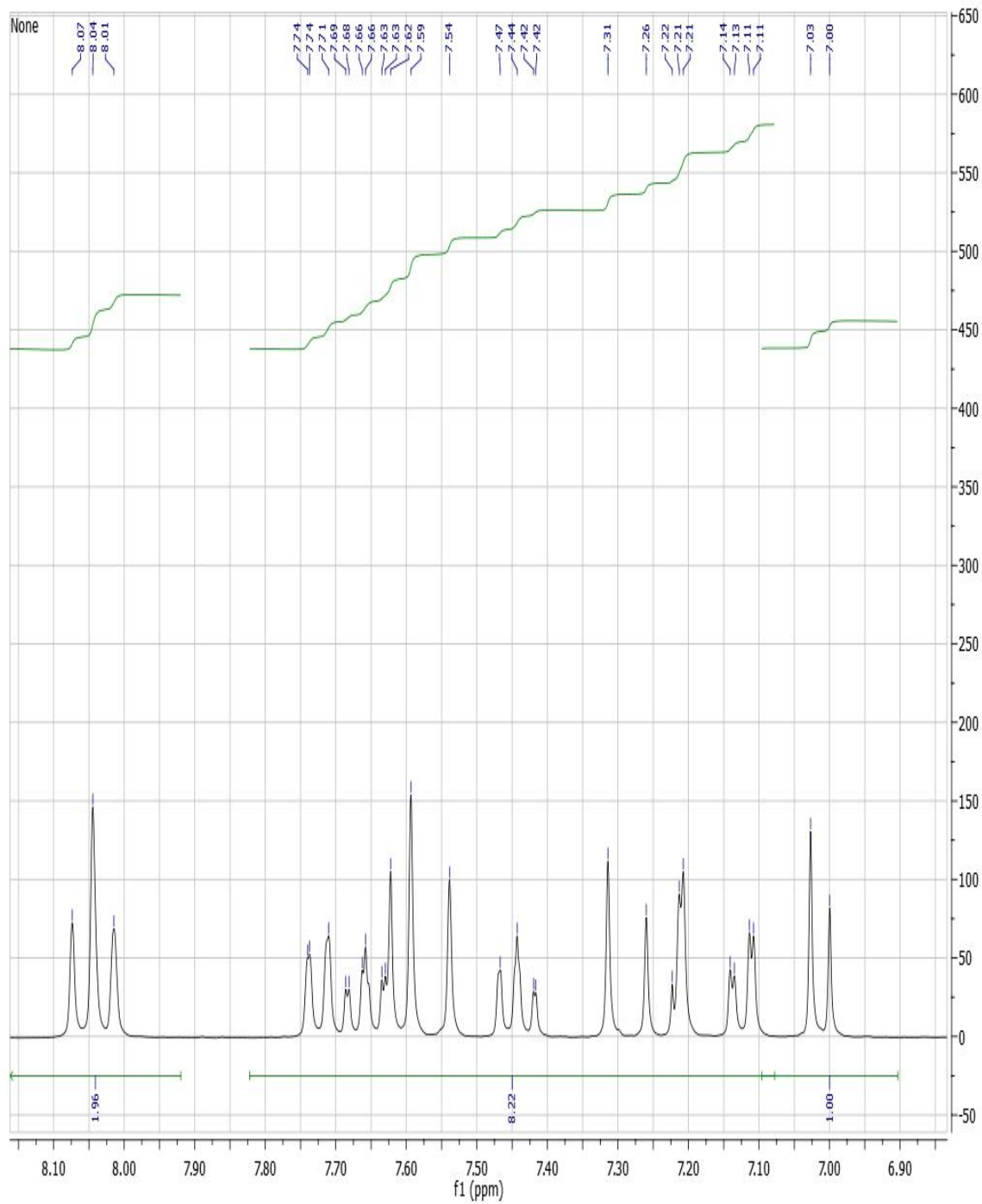


ESPECTROS DE JPQ₃ (2-ethoxy-4-[(E)-2-(quinolin-2-yl)ethenyl]phenyl acetate)

Espectro de RMN, ¹H (400 MHz en CDCl₃): JPQ₃ (2-ethoxy-4-[(E)-2-(quinolin-2-yl)ethenyl]phenyl acetate)

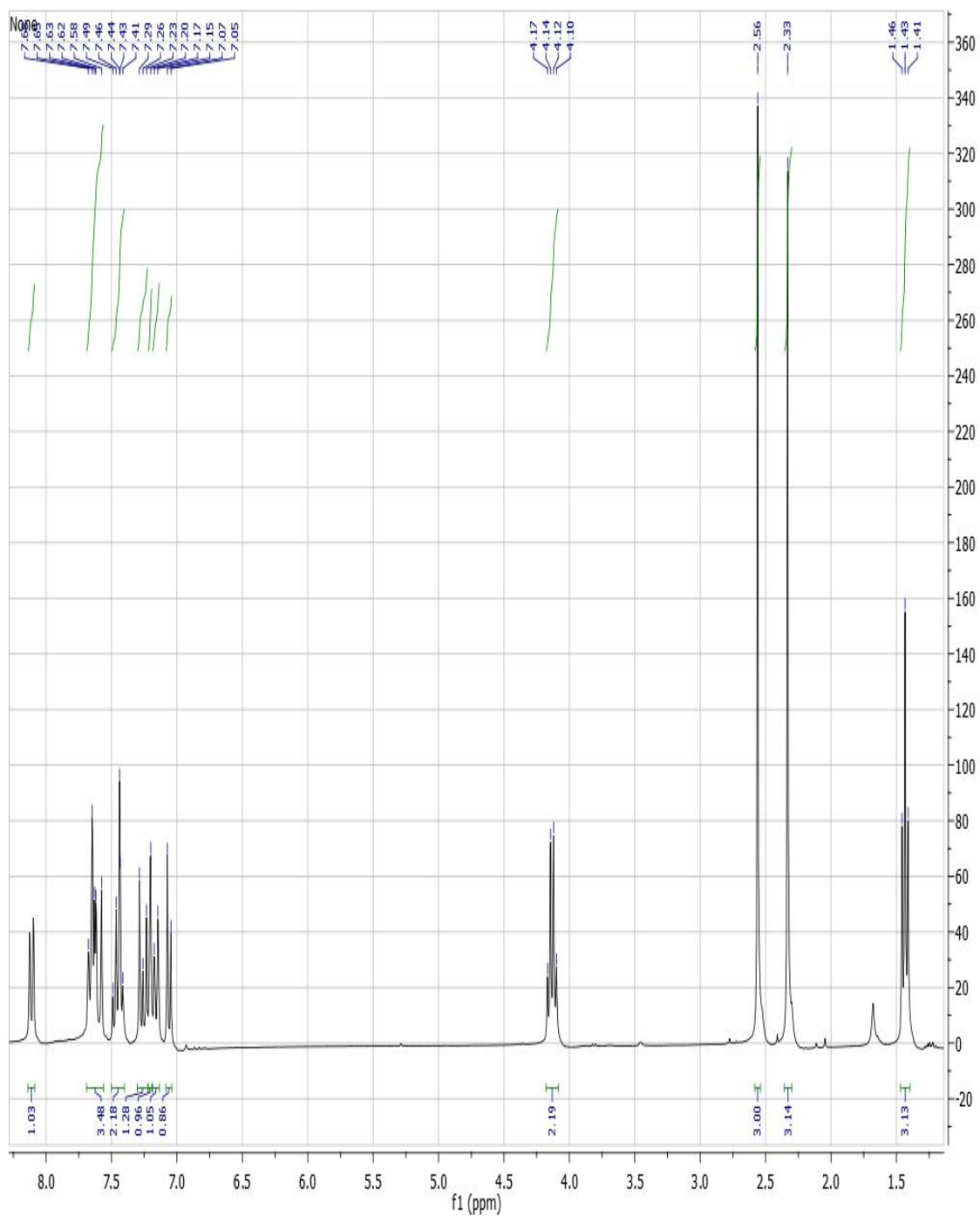


Espectro de RMN, ^1H (400 MHz en CDCl_3): JPO₃ (2-ethoxy-4-[(E)-2-(quinolin-2-yl)ethenyl]phenyl acetate)

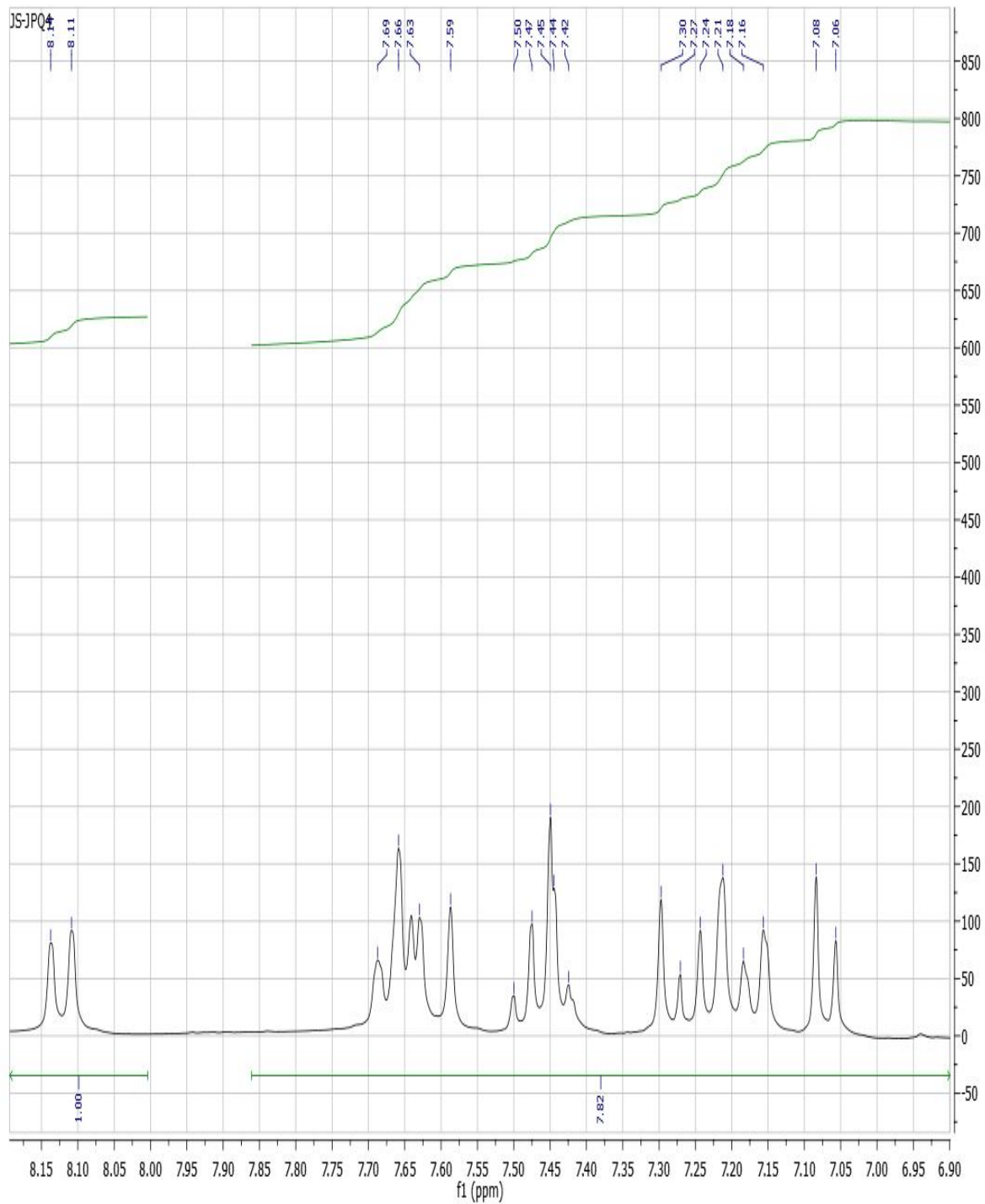


ESPECTROS DE JPO₄ (2-((E)-2-[4-(acetiloxi)-3-etoxifenil]etenil)quinolin-8-il acetato)

Espectro de RMN, ¹H (400 MHz en CDCl₃): JPO₄(2-((E)-2-[4-(acetiloxi)-3-etoxifenil]etenil)quinolin-8-il acetato)

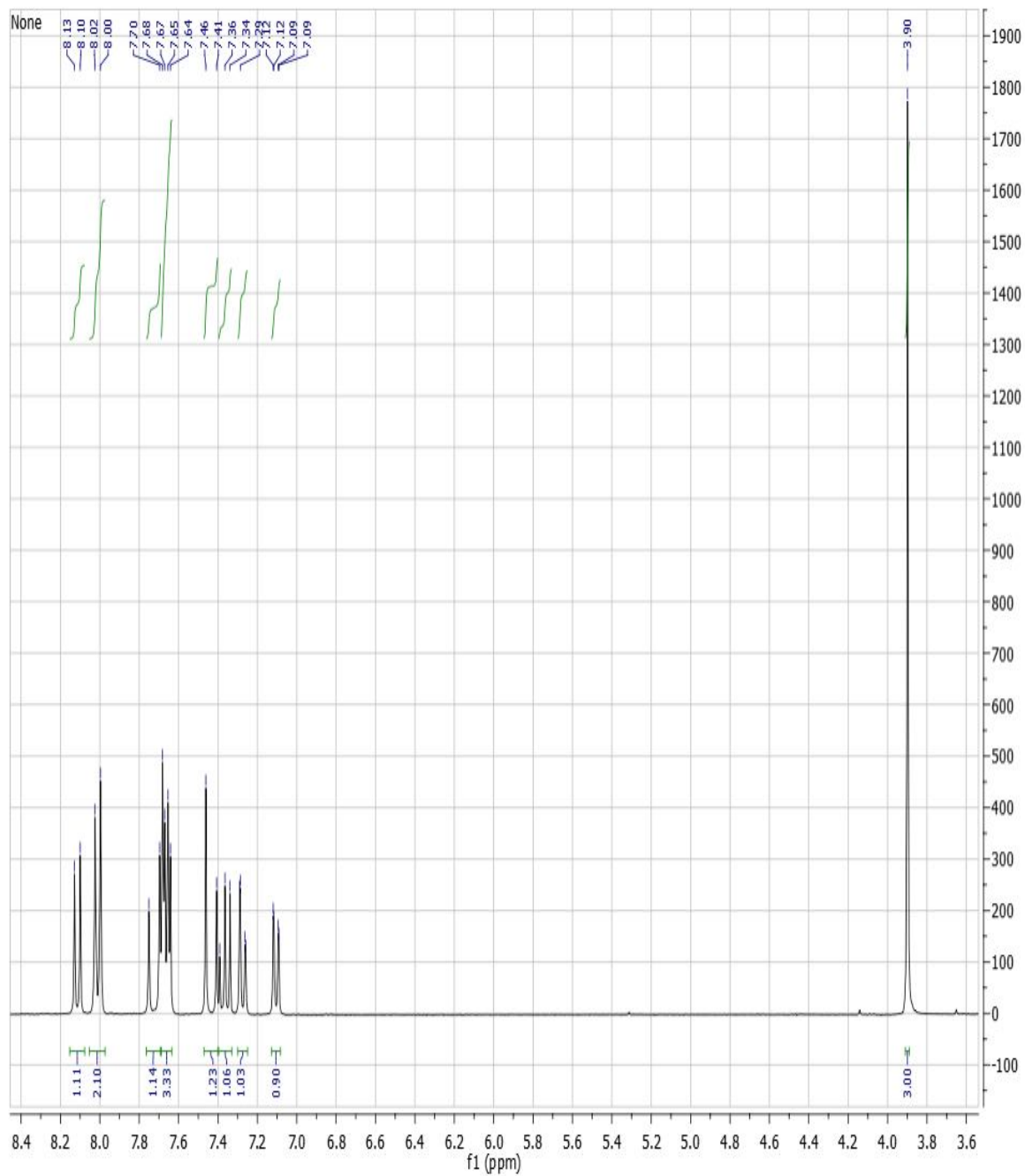


Espectro de RMN, ^1H (400 MHz en CDCl_3): JPO₄(2-((E)-2-[4-(acetiloxi)-3-etoxifenil]etenil)quinolin-8-il acetato)

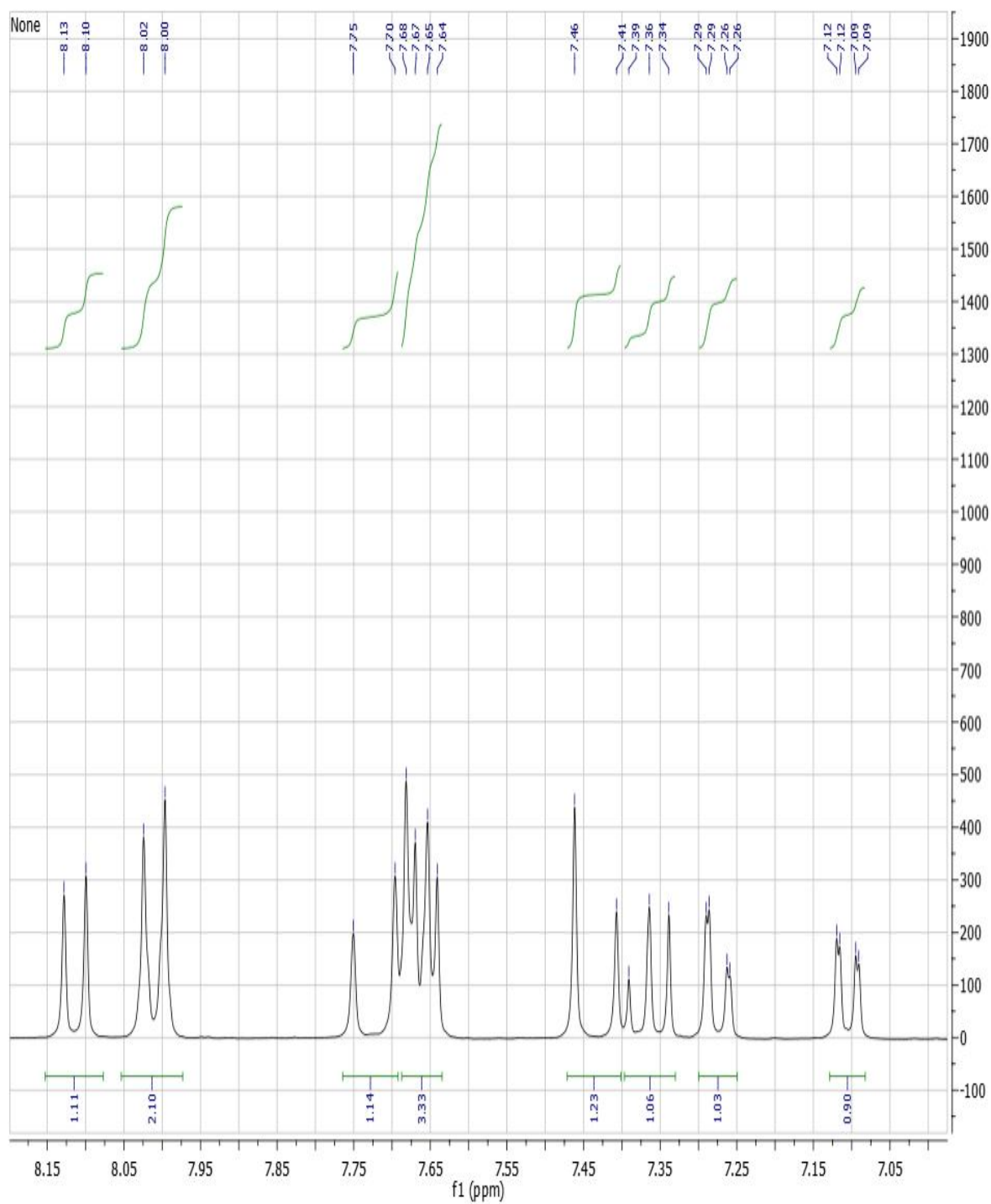


ESPECTROS DE JPO₅ (metil 4-[(E)-2-(8-hidroxiquinolin-2-il)etenil]benzoato)

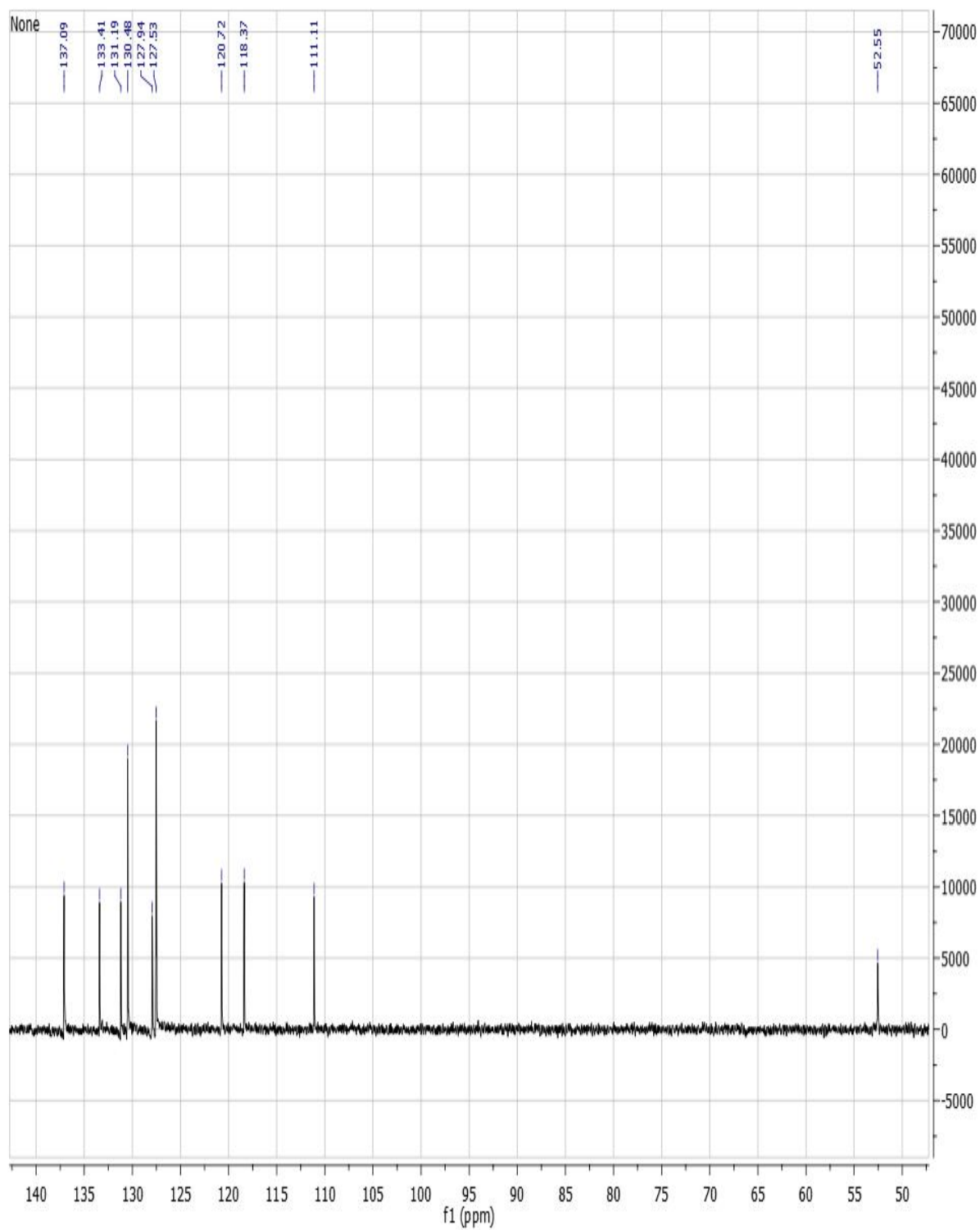
Espectro de RMN, ¹H (400 MHz en CDCl₃): JPO₅ (metil 4-[(E)-2-(8-hidroxiquinolin-2-il)etenil]benzoato)



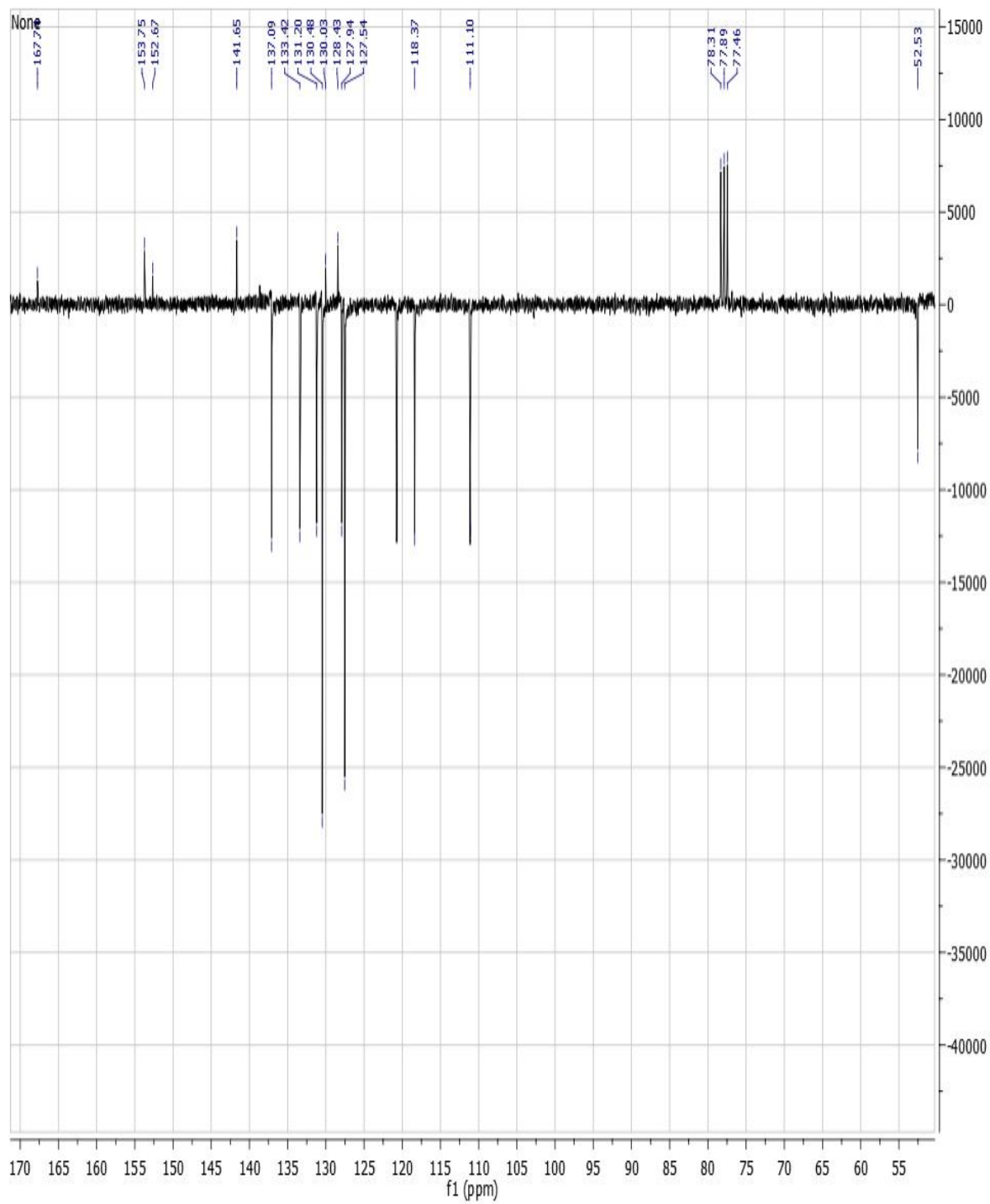
**Espectro de RMN, ^1H (400 MHz en CDCl_3): JPQ₅ (metil 4-[(*E*)-2-(8-hidroxiquinolin-2-
i)etenil]benzoato)**



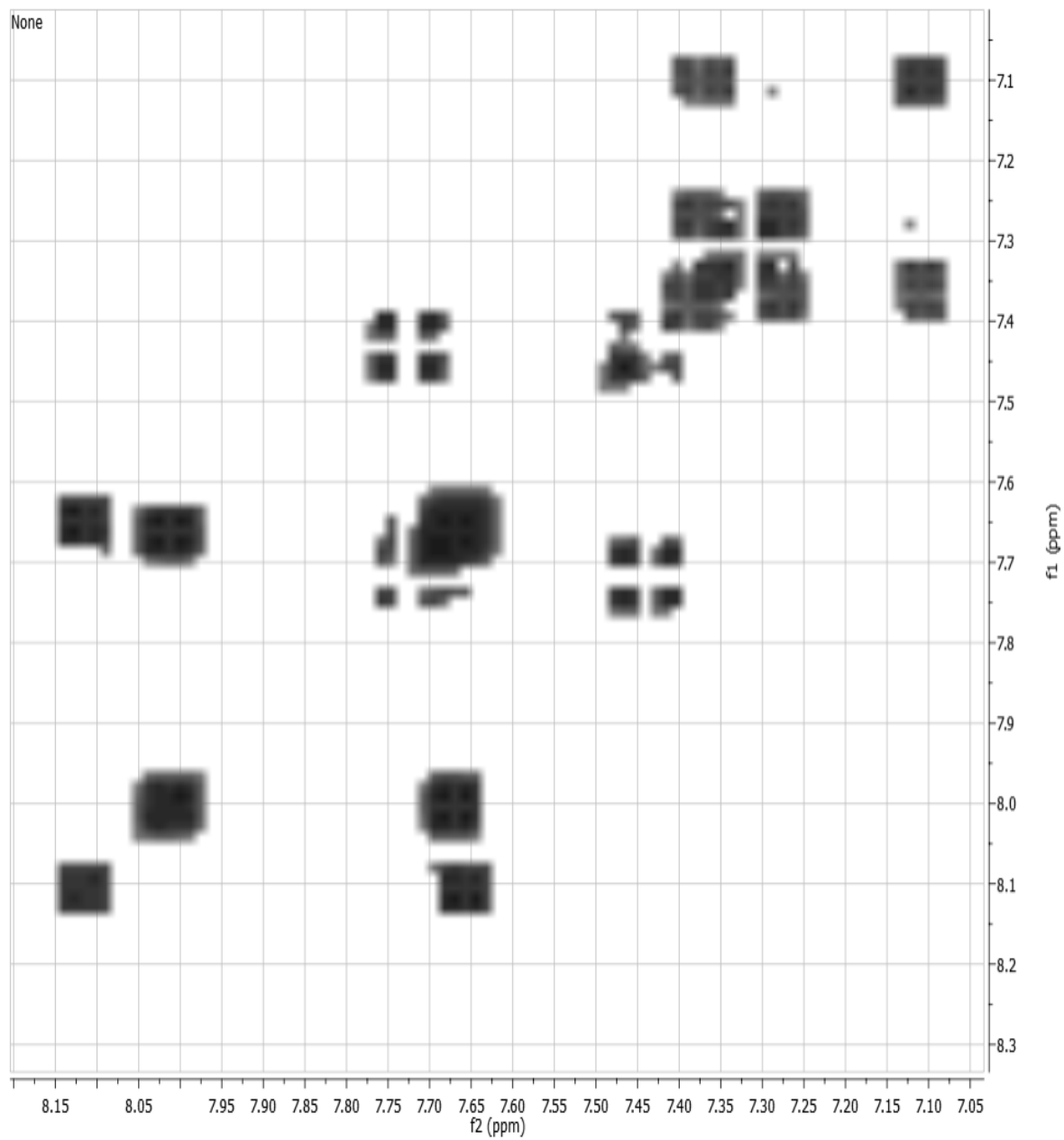
Espectro de RMN, ^{13}C (75 MHz en CDCl_3): JPQ₅ (metil 4-[(E)-2-(8-hidroxiquinolin-2-il)etenil]benzoato)



**Espectro de RMN, DEPT 135 (75 MHz en CDCl_3): JPO₅ (metil 4-[(E)-2-(8-hidroxiquinolin-2-
il)etenil]benzoato)**



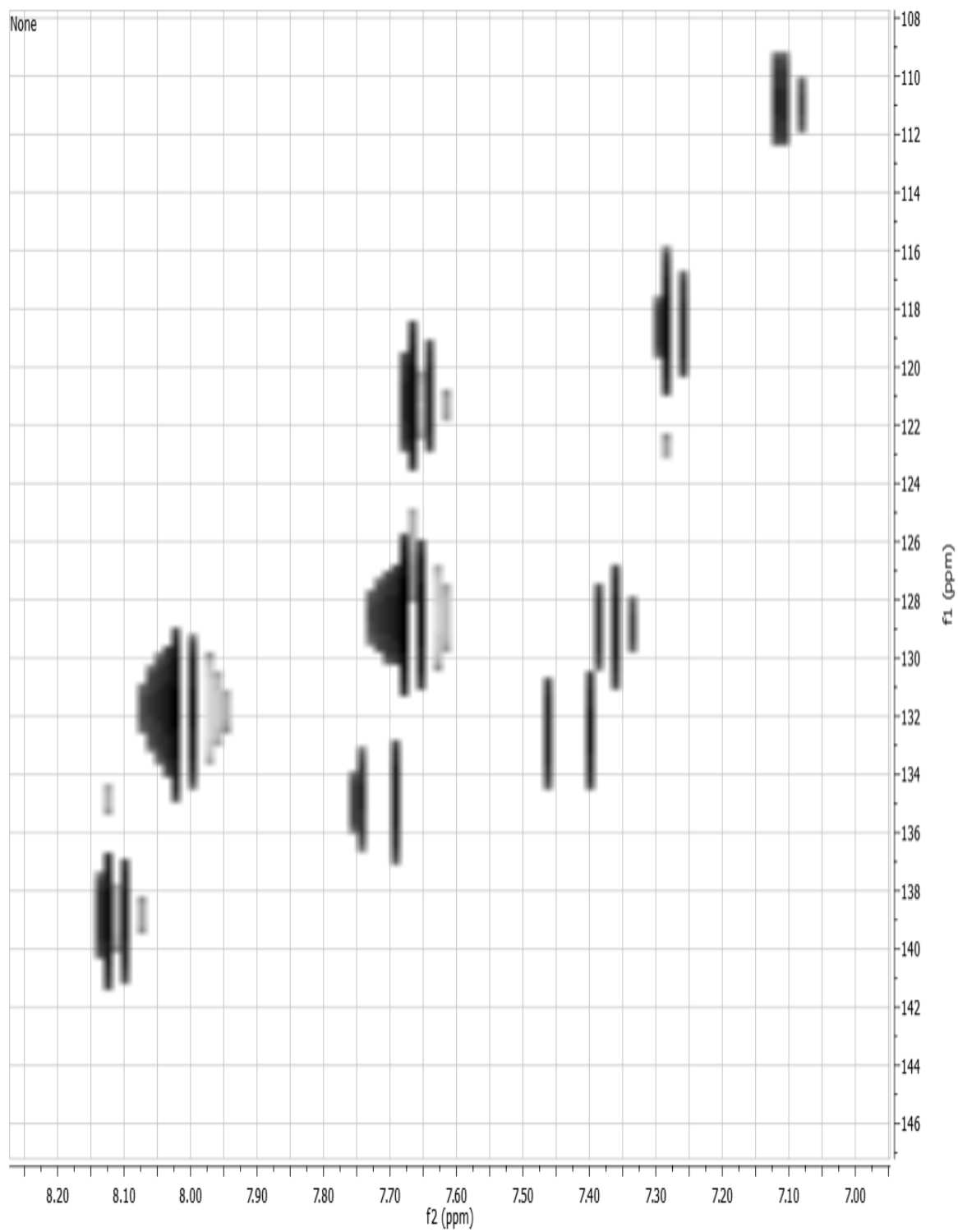
Espectro de RMN, COSY : JPO₅ (metil 4-[(E)-2-(8-hidroxiquinolin-2-il)etenil]benzoato)



Espectro de RMN, HSQC : JPO₅ (metil 4-[(E)-2-(8-hidroxiquinolin-2-il)etenil]benzoato)

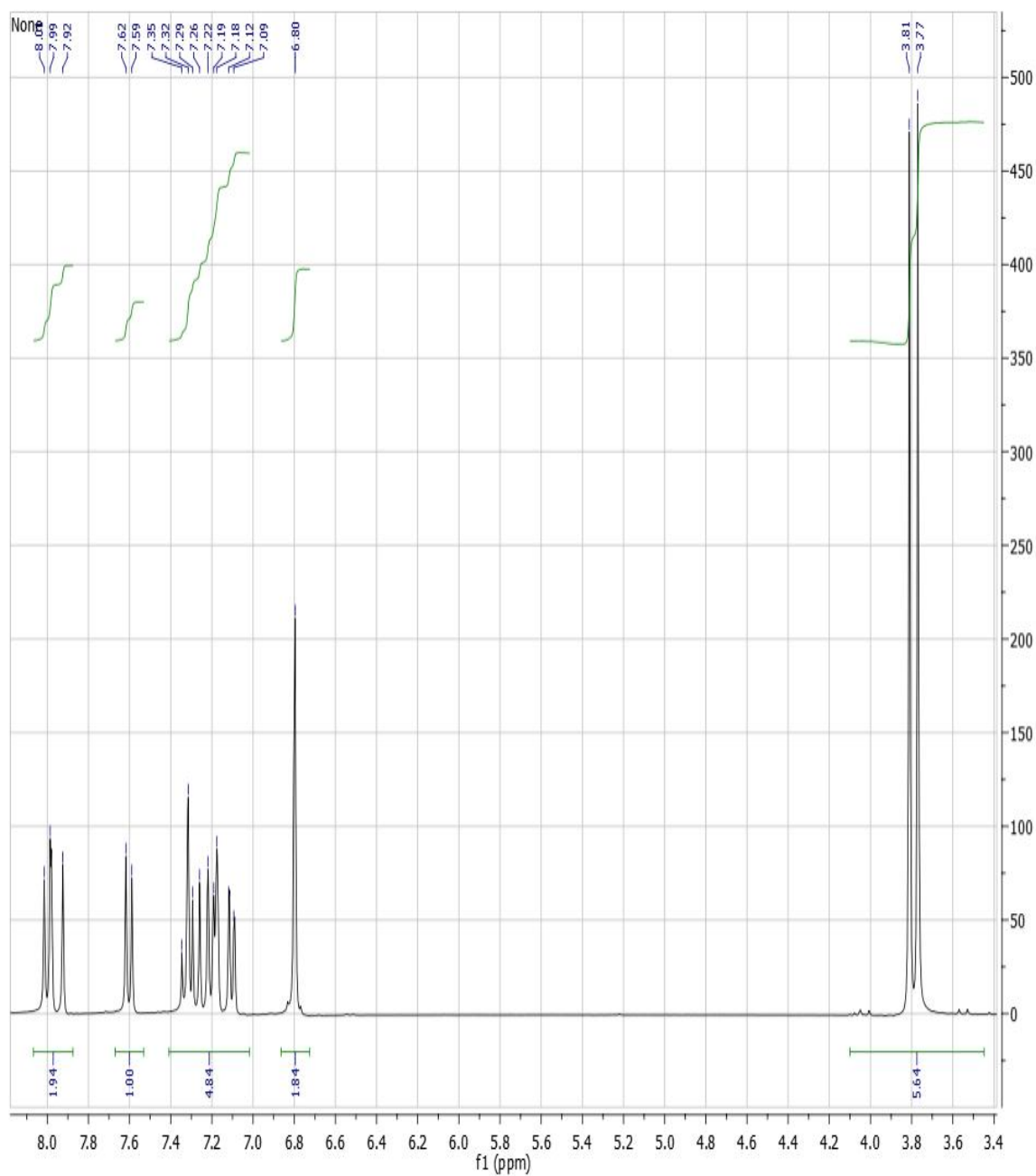


Espectro de RMN, HMBC : JPO₅ (metil 4-[(E)-2-(8-hidroxiquinolin-2-il)etenil]benzoato)

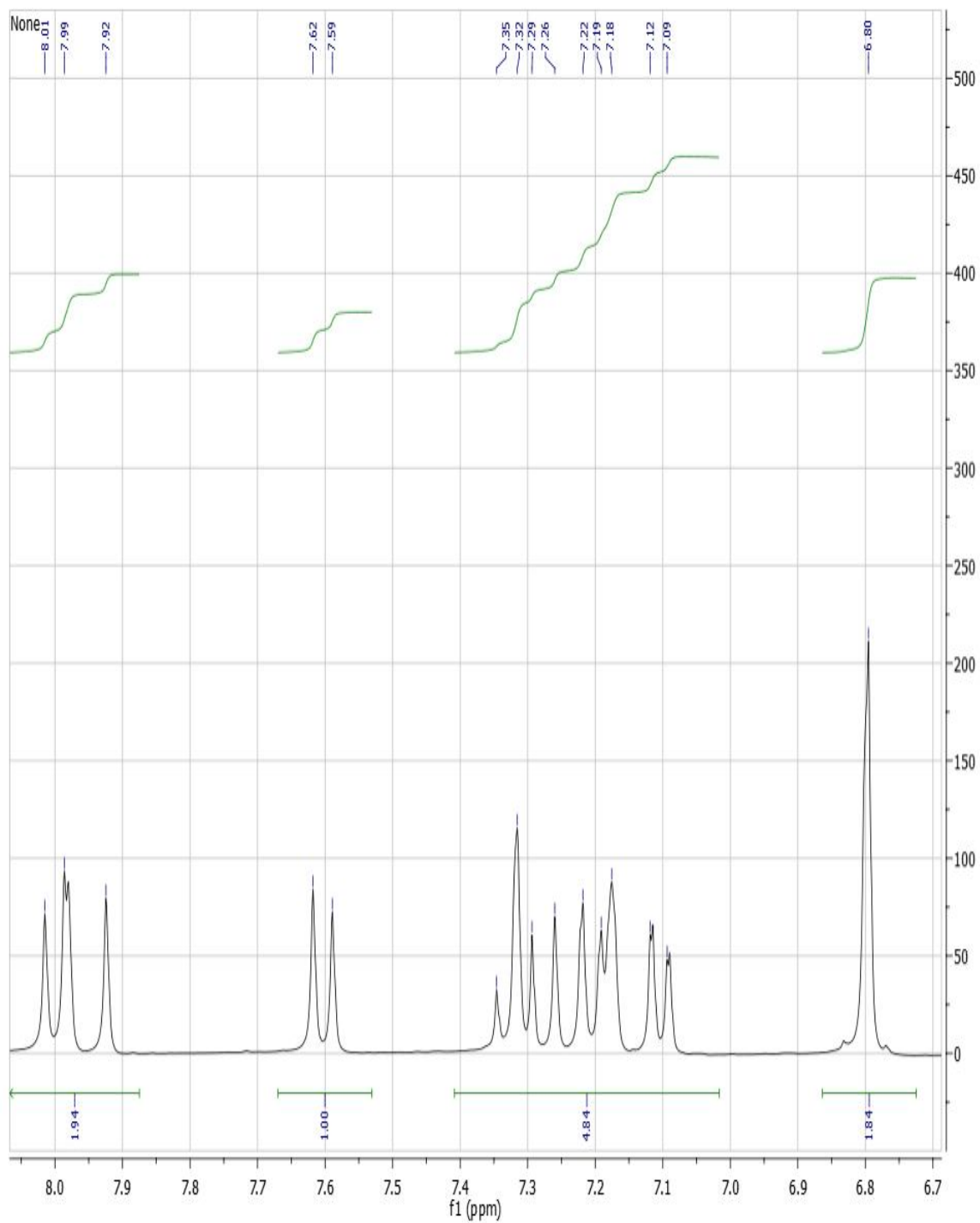


EPECTROS DE JPO₆ 2-[(E)-2-(4-isopropilfenil)etenil]quinolin-8-il-acetato)

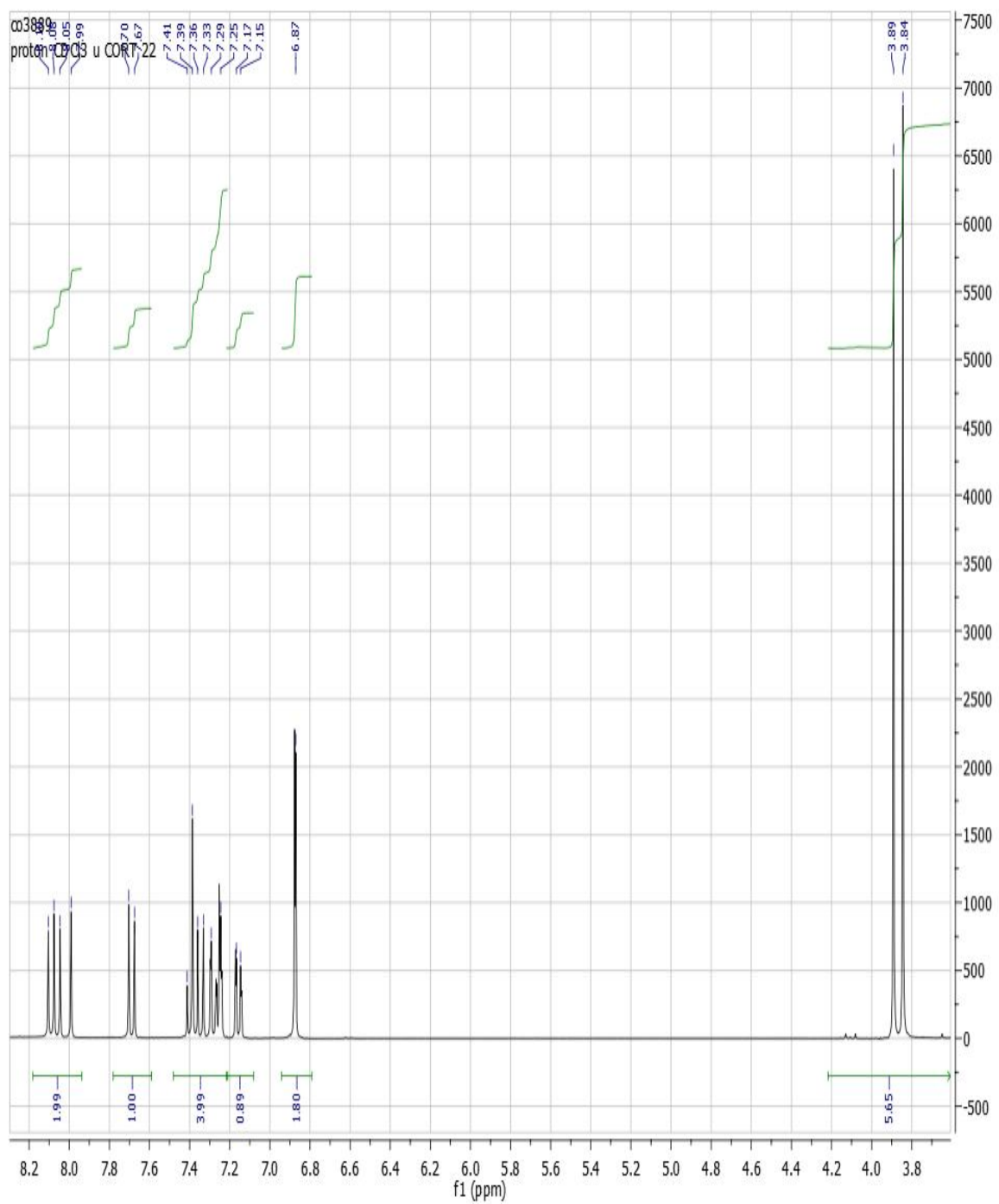
Espectro de RMN, 1H (400 MHz en CDCl₃): JPO₆ 2-[(E)-2-(4-isopropilfenil)etenil]quinolin-8-il-acetato)



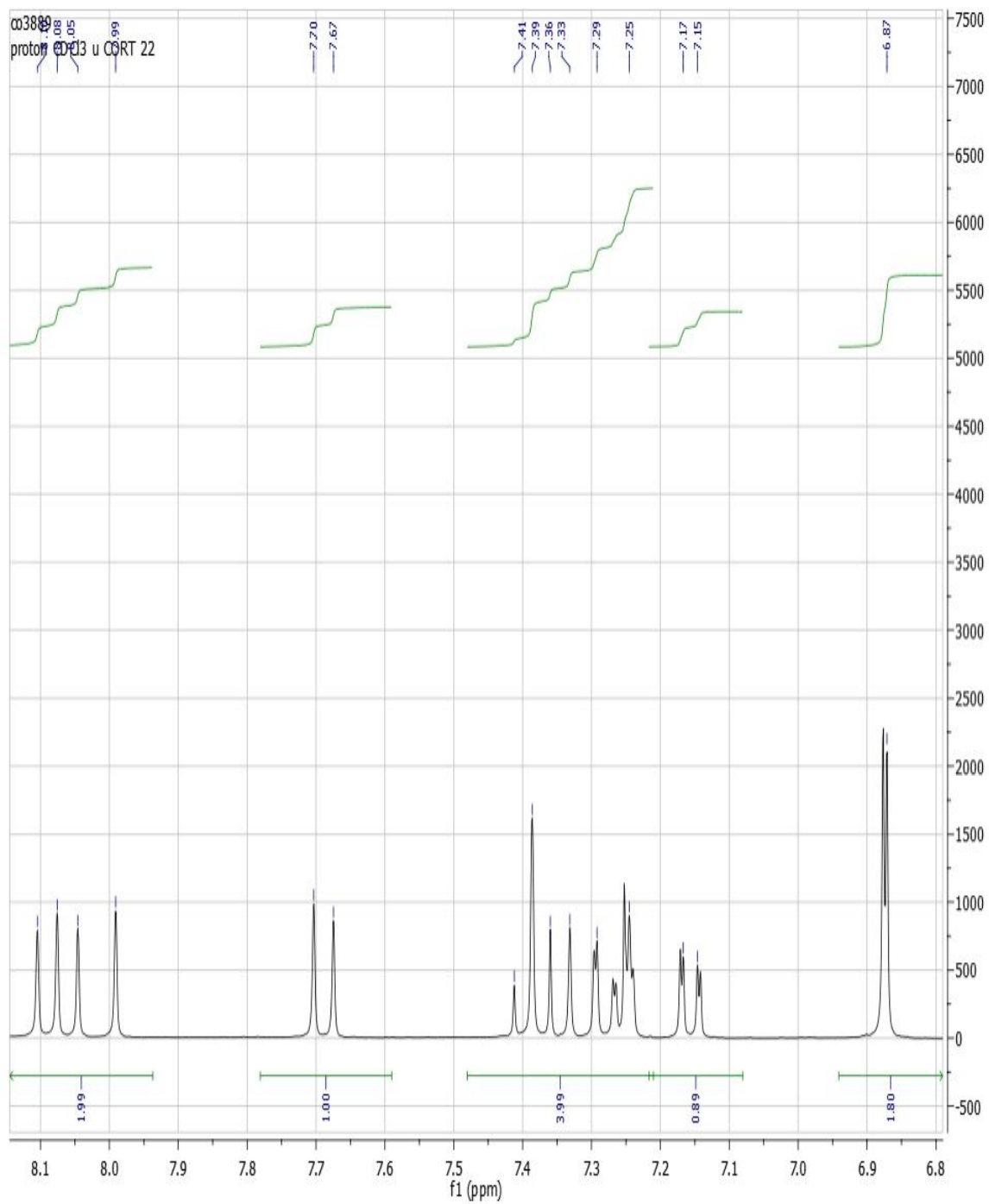
Espectro de RMN, ¹H (400 MHz en CDCl₃): JPQ₆ 2-[(E)-2-(4-isopropilfenil)etenil]quinolin-8-il-acetato)



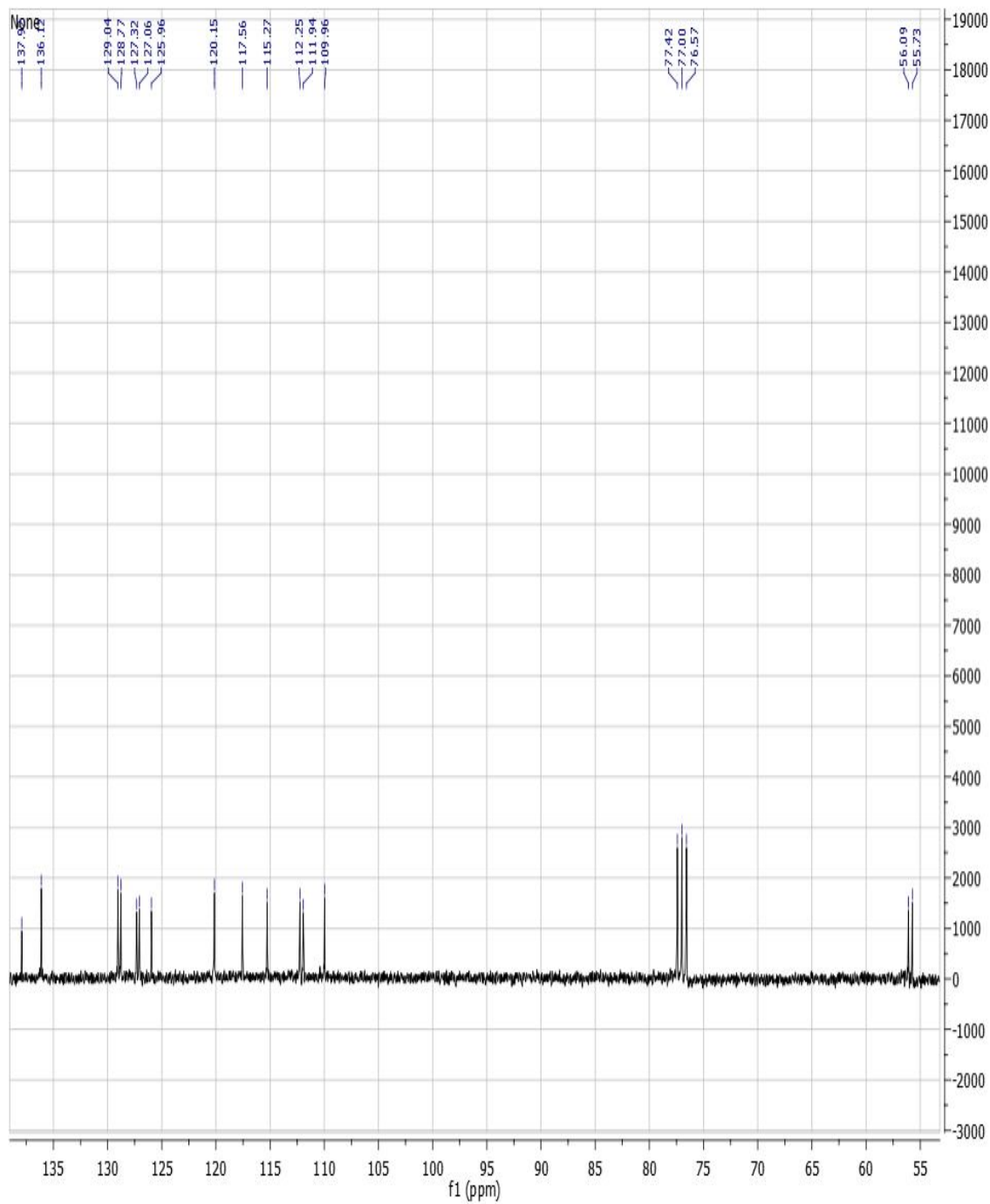
Espectro de RMN, ^1H (400 MHz en CDCl_3): JPO₆ 2-[(E)-2-(4-isopropilfenil)etenil]quinolin-8-il-acetato)



Espectro de RMN, ¹H (400 MHz en CDCl₃): JPQ₆ 2-[(E)-2-(4-isopropilfenil)etenil]quinolin-8-il-acetato)

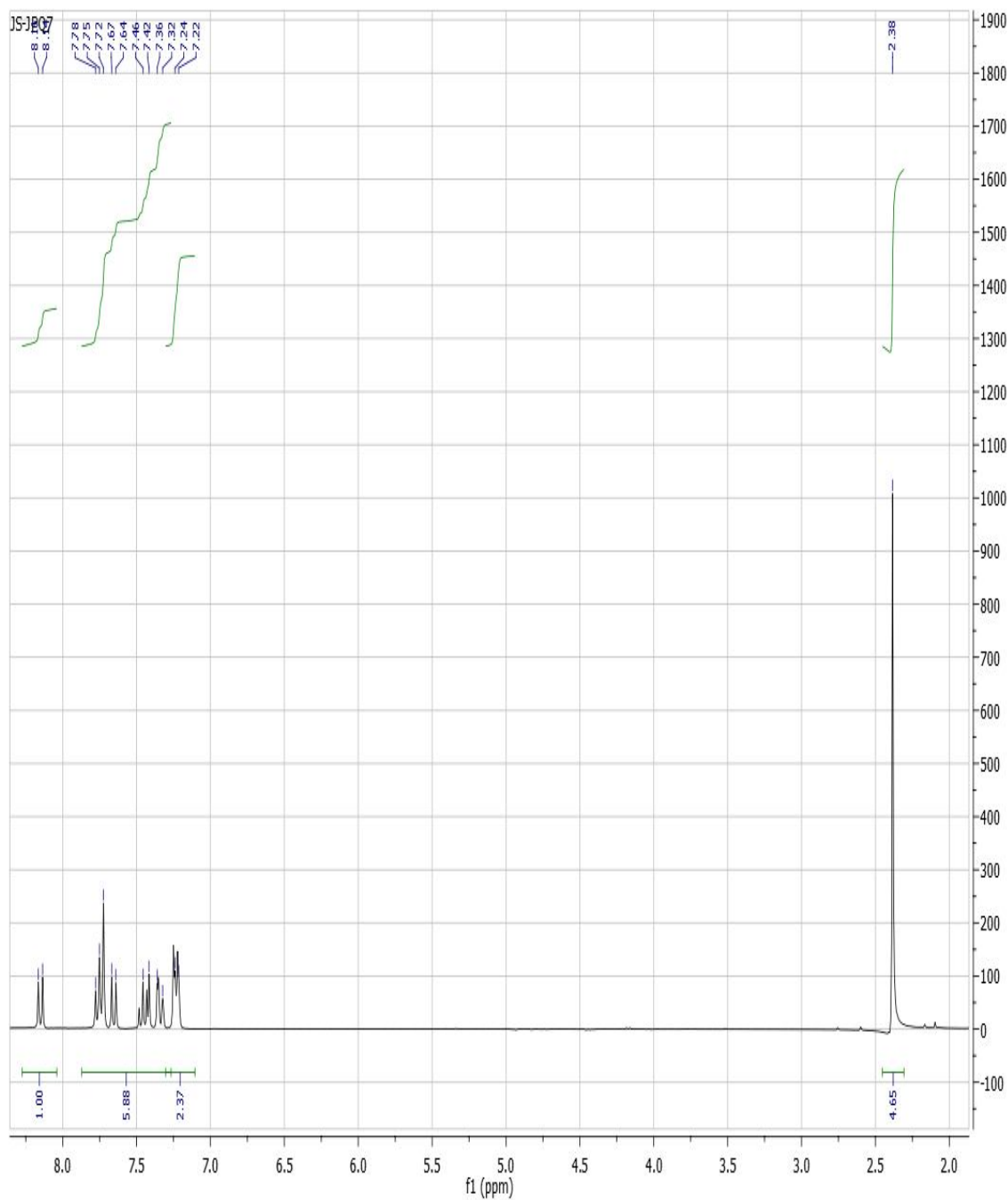


Espectro de RMN, ¹³C (75 MHz en CDCl₃): JPO₆ 2-[(E)-2-(4-isopropilfenil)etenil]quinolin-8-il-acetato)

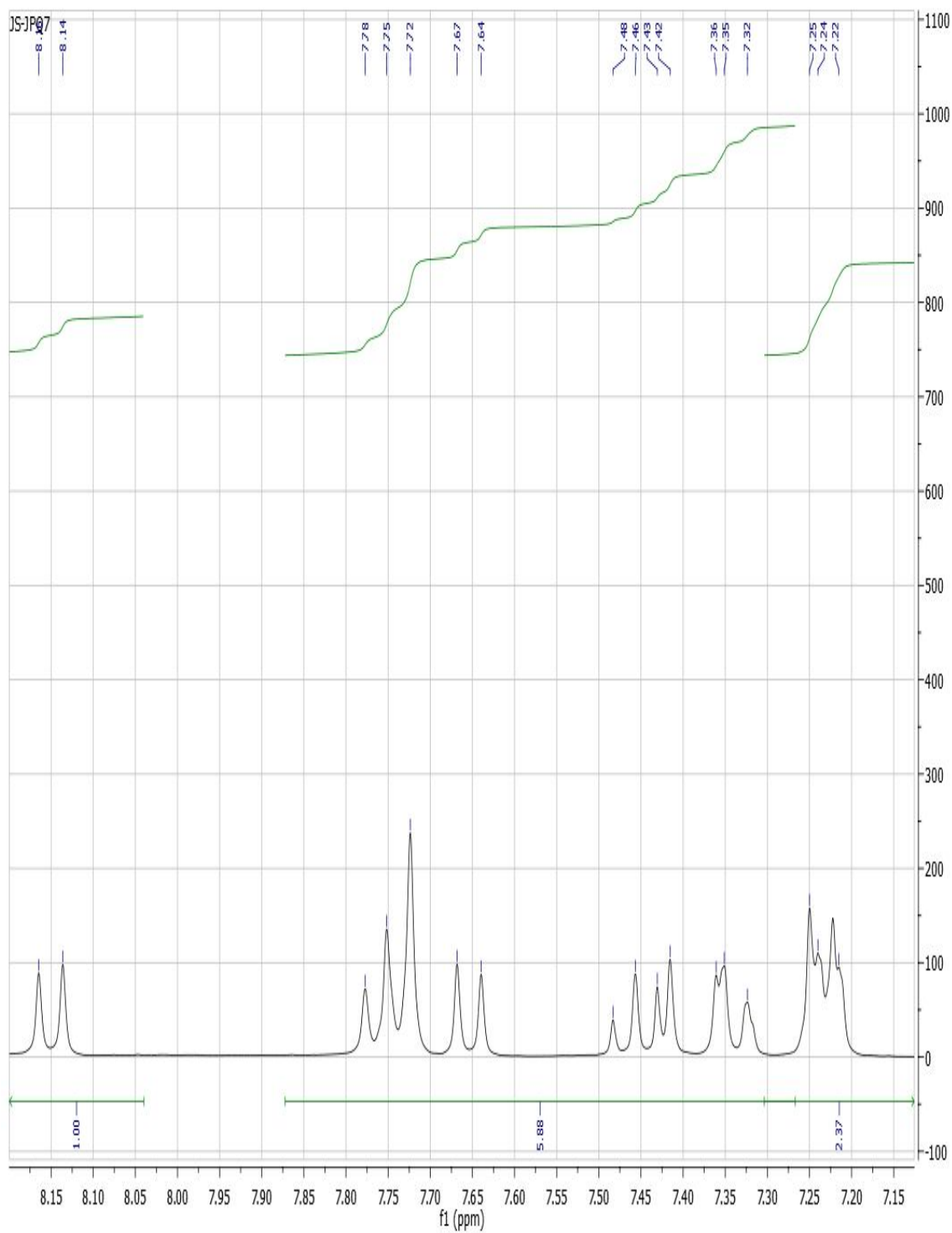


ESPECTROS DE JPO₇ 2-((E)-2-[4-(acetilamino)fenil]etenil)quinolin-8-il acetato)

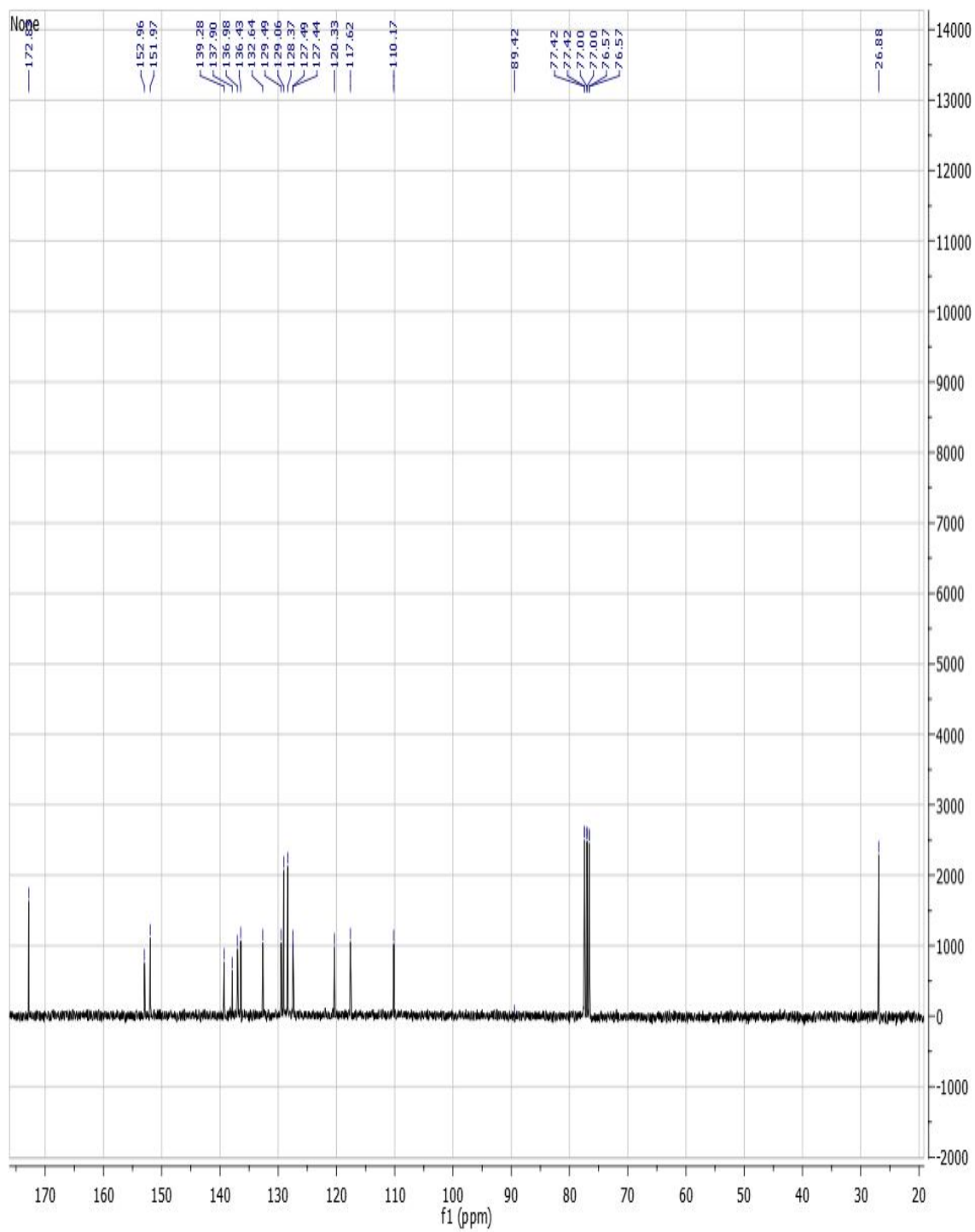
Espectro de RMN, ¹H (400 MHz en CDCl₃): JPO₇ 2-((E)-2-[4-(acetilamino)fenil]etenil)quinolin-8-il acetato)



Espectro de RMN, ^1H (400 MHz en CDCl_3): JPO₇ 2-((E)-2-[4-(acetilamino)fenil]etenil)quinolin-8-il acetato)



Espectro de RMN, ¹³C (75 MHz en CDCl₃): JPO₇ 2-((E)-2-[4-(acetylamino)fenil]etenil)quinolin-8-il acetato)



Espectro de RMN, DEPT 135 (75 MHz en CDCl₃): JPQ7 2-((E)-2-[4-(acetylamino)fenil]etenil)quinolin-8-il acetato)

