



ALCALOIDES QUINOLÍNICOS: IMPORTANCIA BIOLÓGICA Y ESFUERZOS SINTÉTICOS

C. Meléndez-Gómez, V. Kouznetsov

*Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, Escuela de Química,
Universidad Industrial de Santander, A.A. 678, Bucaramanga, Colombia
kouznet@uis.edu.co*

RESUMEN

Los compuestos quinolínicos tanto naturales como sintéticos son de gran interés debido a su amplio rango de actividades biológicas, así como al estudio de su modo de acción, además de las diversas estrategias de síntesis utilizadas en su preparación. Se discuten las propiedades químicas y biológicas de cuatro alcaloides muy famosos (quinina, estreptonigrina, criptolepina y camptotecina) que contienen el sistema quinolínicó como su base molecular, por otra parte, se realiza un pequeño estudio de algunos de los métodos sintéticos de obtención de estos compuestos en el laboratorio.

Palabras clave: alcaloides, síntesis total, agentes antimaláricos, agentes anticancerígenos.

ABSTRACT

Both natural and synthetic quinoline compounds are of great interest due not only to their wide range of biological activities, but also because of the investigation of their mode of action, as well as the study of the diverse synthetic strategies used in their preparation. The chemical and biological properties of four very famous alkaloids are discussed (quinine, streptonigrin, cryptolepine and camptothecin), which contain the quinoline ring system as their basic molecular structure. Some of the methods of their synthetic preparation in the laboratory are also given.

Key words: alkaloids, total synthesis, antimalarial agents, anticancer agents.

INTRODUCCIÓN

La esencia de la naturaleza se refleja en su capacidad para crear estructuras de fastuosa arquitectura y poderosa actividad, la química orgánica y su “corazón” la síntesis orgánica, tratan de reproducir estas creaciones e intentan mejorarlas. La reflexión anterior enmarca la relación existente entre los productos naturales (compuestos fenólicos, alcaloides, terpenos, entre otros)

y la ciencia orgánica, que busca la construcción de moléculas, que presenten mayor actividad y que pueden convertirse en soluciones definitivas para diferentes enfermedades. Una de las familias de alcaloides más estudiada, debido a sus interesantes propiedades farmacológicas es la de los compuestos quinolínicos; muchos de sus derivados pueden actuar como agentes analgésicos potentes, hipertensores, amebicidas, virucidas, entre otros. Por tal razón, el desarrollo de nuevas rutas sintéti-

cas que permitan construir este sistema es objeto constante de estudio para los químicos orgánicos (Kouznetsov *et al.*, 2005). La ejecución de dichas rutas tiene como objetivo acceder a las estructuras de los modelos descubiertos en la naturaleza y que han demostrado ser efectivos. Sin embargo, también se busca la realización de modificaciones estructurales que ayuden a mejorar los parámetros fisicoquímicos de estos modelos.

ALCALOIDE QUININA

Uno de los casos más importante a nivel biológico y sintético, es el de los alcaloides aislados de la corteza de la quina, que proviene de la familia *Rubicaceas* del género *Cinchona*. Los extractos de esta planta fueron introducidos como agentes médicos en el siglo XVII en Europa, cuando la condesa de Cinchon fue tratada y curada de malaria en el año 1638 (Epperson *et al.*, 1995).

El análisis detallado del extracto de quina permitió a los químicos identificar más de 20 alcaloides, de los cuales la quinina (1), la cinchonidina (2), la quinidina (3) y la cinchonina (4) son las sustancias de mayor actividad biológica (Kouznetsov y Palma, 1997) (figura 1).

La quinina fue aislada en 1820 de la corteza del árbol *Cinchona officianilis* por los científicos franceses Pelletier y Caventou y desde entonces se ha convertido en parte integral del desarrollo de la química orgánica y la medicina. Desde la determinación de su estructura, la quinina era (y sigue siendo) un desafío para los químicos orgánicos, por eso se realizaron muchos intentos para obtenerla y así competir con la misma naturaleza. Sin embargo, sólo hasta el año 2000 se logró la primera síntesis estereoespecífica, llevada a cabo por el prof. G. Stork y colaboradores (Stork *et al.*, 2001). El paso principal de esta ruta consiste en la adición de las sales de litio de la 6-metoxi-4-metilquinolina (7) al grupo carbonilo del aldehído (6), sintetizado a partir de la 4-vinilbutirolactona (5). Posteriormente se realizaron diversas transformaciones que condujeron a la preparación de la quinina con un rendimiento del 78 % (Esquema 1).

Recientemente, el prof. E. Jacobsen y su grupo reportaron la síntesis asimétrica de la quinina que consta de 16 etapas consecutivas a partir de la 4-metoxianilina (Raheem *et al.*, 2004).

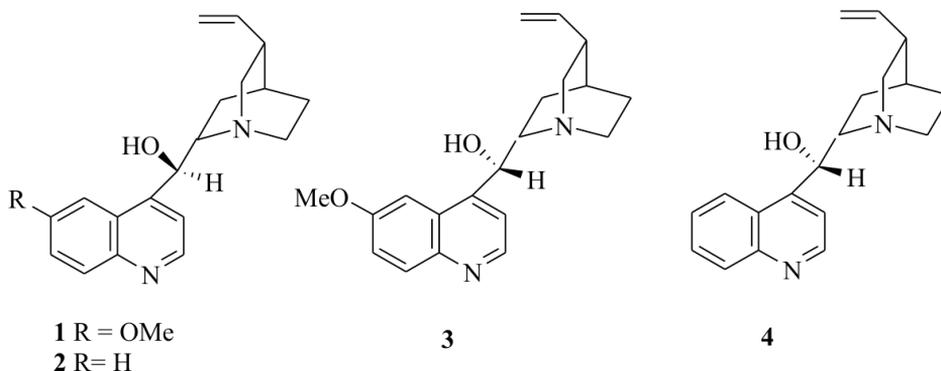
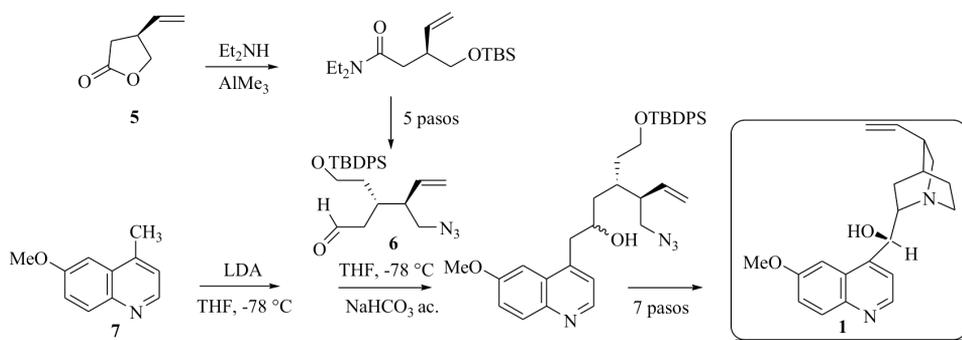


FIGURA 1. Moléculas quinolínicas con mayor actividad biológica aisladas del extracto de la quina.



ESQUEMA 1. Síntesis estereoespecífica de la quinina.

Aunque la quinina ha presentado una actividad potente, también ha mostrado un alto grado de toxicidad, razón por la cual se inició la búsqueda de nuevos agentes, más efectivos y menos tóxicos, que poseen como base estructural el sistema quinolínico. Fue así como fueron sintetizados los nuevos fármacos 8-aminoquinolínicos - primaquina (8), plasmocina (9), *t*-butilprimaquina (10) y fármacos 4-aminoquinolínicos - cloroquina (11) y amodiaquina (12) (figura 2).

La cloroquina (11) fue sintetizada en 1934 por químicos alemanes y desde entonces ha sido considerada como un agente antipalúdico de alta eficacia y toxicidad relativamente baja (Egan *et al.*, 2000; O'Neill *et al.*, 2003; Kaschula *et al.*, 2002). Este fármaco fue utilizado extensamente por más de 50 años en varios programas de erradicación mundial de la malaria. Sin embargo, en los últimos años se ha observado una disminución en la efectividad del fármaco en África, América del Sur y el sureste asiático, principalmente por el desarrollo de resistencia a la cloroquina (11) por parte del parásito *Plasmodium falciparum*. La búsqueda constante de nuevos análogos de la cloroquinina (11) es una tarea importante de los químicos medici-

nales (Biot *et al.*, 1997; Sánchez-Delgado *et al.*, 1996). Tal es el caso de la amodiaquina (12) que posee alta eficacia, pero que tiene algunos efectos tóxicos. Por eso su uso se limitó a mediados de los años ochenta. Sin embargo, debido a su gran actividad contra los parásitos resistentes a la cloroquina, recientemente se ha incrementado su uso (Wiesner *et al.*, 2003). Por otra parte, en el arsenal de fármacos efectivos contra malaria se encuentra la *t*-butilprimaquina (10) que ha mostrado excelente eficacia antimalárica (Jain *et al.*, 2004) (figura 2).

Anteriormente se pensaba que el mecanismo de acción de estos compuestos estaba asociado con la formación de complejos con el ADN del parásito, y cuya actividad estaba asociada con la estabilidad de este complejo (Bass *et al.*, 1971; Bolte *et al.*, 1977; Bolte *et al.*, 1982). Sin embargo, numerosas investigaciones han demostrado la invalidez de este modelo. En la actualidad se acepta que las 4-aminoquinolinas interfieren con la desoxificación de la hematina libre (ferroprotoporfirina IX, Fe(III)FPIX), generada durante la degradación de hemoglobina dentro de la vacuola digestiva central. En este proceso, la hemoglobina es "transformada" en péptidos pequeños que a su vez son transportados

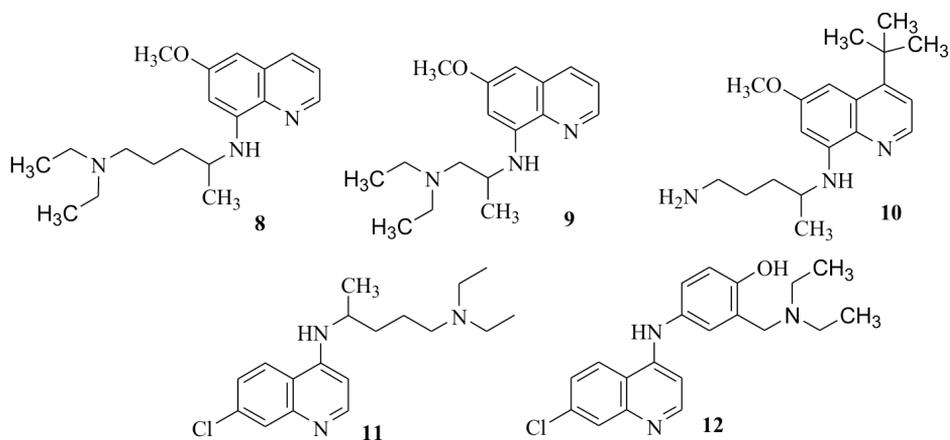


FIGURA 2. Compuestos aminoquinolíticos derivados de la quinina con excelente actividad antipalúdica

hacia el citoplasma de los parásitos. Estos fragmentos pueden tener un efecto tóxico, por lo cual son convertidos (vía mecanismo oxidativo) en cristales insolubles, llamados hemozoin o pigmento de malaria. Aunque este pigmento es un cristal, este mecanismo es conocido como la polimerización de hematina (Wiesner *et al.*, 2003). Como mecanismo adicional, la hematina es degradada por la reacción con peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que es generado por la oxidación espontánea de la hematina desde el estado Fe^{2+} hasta el estado Fe^{3+} . El fármaco inhibe tanto la degradación oxidativa como la polimerización, formando un complejo con la hematina, desencadenando un efecto tóxico por el aumento de la concentración de ésta, resultando en la muerte del parásito (Stocks *et al.*, 2002).

ALCALOIDE ESTREPTONIGRINA

Una de las contribuciones más importantes de los compuestos quinolíticos es su conocido aporte en la lucha contra el cáncer. El alcaloide como estreptonigrina (13) (figura 3) ha sido de interés especial para bioquímicos y químicos orgánicos. Esta

fue aislada de la especie *Streptomyces flocculus* en 1959 y ha demostrado poseer propiedades citotóxicas potentes, amplio espectro antitumoral, además de propiedades antimicrobianas y antivirales. Aunque su uso, ha sido limitado al de un agente antitumoral debido a su toxicidad. Sin embargo, sigue siendo de gran interés, debido a la capacidad, común a un número de antibióticos quinónicos, de degradar el ADN (Shaikh *et al.*, 1986). Es interesante comentar que sus análogos estructurales, lavendamicina (14) y estreptonigrina (15) (figura 4) fueron aisladas mucho después en otras cepas de *Streptomyces* (Boger, 1989). Los productos naturales proporcionan excelentes oportunidades a los químicos orgánicos para desplegar su creatividad en la construcción de moléculas complejas. En el caso de la estreptonigrina y compuestos relacionados se han desarrollado algunas rutas sintéticas para obtener este sistema (Bringman *et al.*, 2004).

Los químicos medicinales, guiados por los estudios de relación estructura-actividad, han mostrado que la estructura mínima que

se requiere para conservar la actividad y disminuir los efectos tóxicos es el fragmento **ABC** de la 2-(2-piridil)quinolin-5,8-diona (Boger *et al.*, 1987; Rao, 1977; Rao, 1975). Una de las primeras síntesis de este fragmento, se describió en 1975 por el prof. K. Rao, quien propuso una modificación de la síntesis de Friedländer como paso principal para obtener el sistema **ABC** de la estreptonigrina (Rao, 1977). La síntesis de 5 pasos consiste en la nitración inicial de la chalcona (16) para dar el derivado mononitrado (17), el cual se transforma en la 2-piridilquinolina (18) por medio de una reducción con hidrosulfito de sodio. La nitración de este compuesto produce la 6-hidroxi-7-nitro-2-(2-piridil)quinolin-5,8-diona (19), que por medio de una reducción y posterior O-metilación rinde el 6-metoxi-derivado (20) (Rao, 1975) (Esquema 1).

En los años sesenta cuando fue descubierto el alcaloide estreptonigrina (13), la síntesis total del mismo fue considerada como una tarea monumental (si no imposible) debido a su alto grado de funcionalidad acoplado con un arreglo complicado de anillos aromáticos. Sólo 20 años después los orgánicos sintéticos osaron a construir

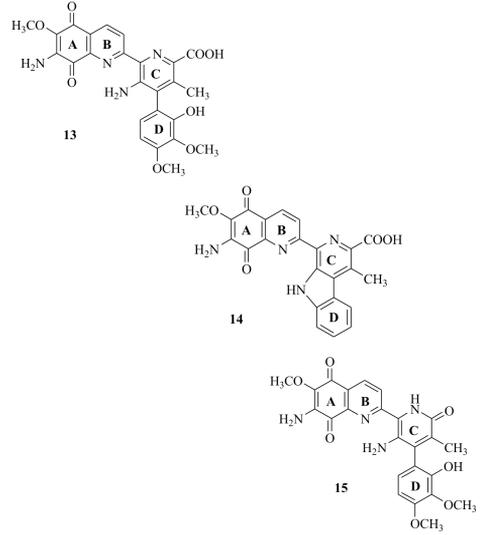
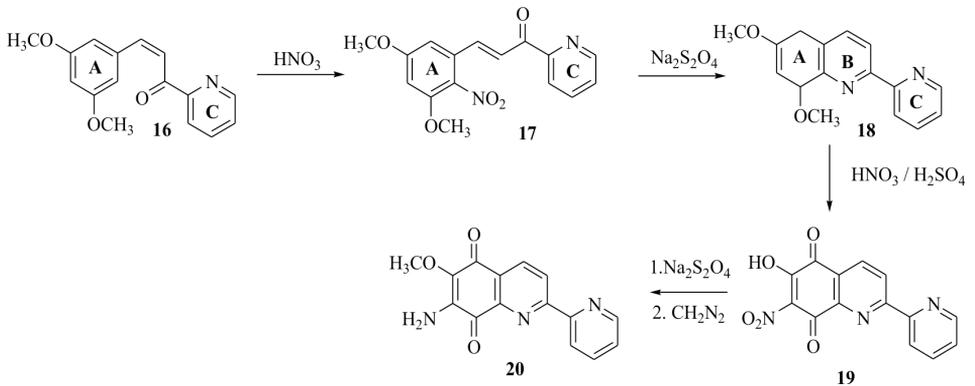
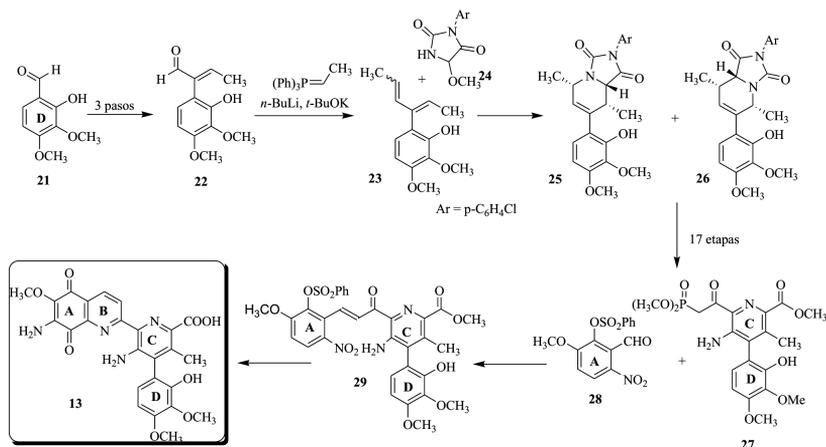


FIGURA 3. Alcaloides quinolínicos aislados de diferentes especies de *Streptomyces*.

este alcaloide: el prof. M. Weinreb completó la primera síntesis total de la molécula de cuatro anillos ABCD (13) que consistió en una reacción imino Diels-Alder como estrategia principal para la construcción del anillo CD y una modificación de la reacción de Friedländer para formar el sistema



ESQUEMA 2. Esfuerzos sintéticos para obtener el sistema ABC de la estreptonigrina.



ESQUEMA 3. Síntesis total de la estreptonigrina, propuesta por Weinreb.

quinolínico AB. El aldehído α,β -insaturado (22) fue obtenido a partir del compuesto (21). El tratamiento del último con el trifenilfosforano etilideno, seguido con n -butillitio y t -butóxido de potasio en butanol, rindió el dieno (23). La reacción entre este dieno y el dienófilo (24) generó una mezcla 3:1 de los cicloaductos regioisoméricos (25) y (26), que son transformados en el derivado (27) por una síntesis consecutiva de 17 etapas. La reacción de Wordwost-Emmons-Horner entre el compuesto (27) y (28) permite obtener el derivado de la chalcona (29), que es transformado en la estreptonigrina (13), por una síntesis de 8 etapas (Weinreb, 1984) (Esquema 3).

La estreptonigrina (13) induce la ruptura y separación de las dos hebras del ADN (Shaikh *et al.*, 1986). Estudios realizados muestran que este hecho está relacionado con la reducción “*in situ*” del sistema AB-quinolina-5,8-quinona presumiblemente a la correspondiente hidroquinona o radical semiquinona, la presencia de cationes metálicos incluyendo Cu(II) y Fe(II), además de la activación por parte del oxígeno molecular (Shaikh *et al.*, 1986; Boger *et al.*, 1987). En consecuencia, el mecanismo

propuesto para explicar la ruptura de las hebras de ADN, la citotoxicidad y presumiblemente el mecanismo de la actividad antitumoral, es la participación directa de la estreptonigrina (13) y su hidroquinona en la generación del radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$) o superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$) a partir del oxígeno próximo o distante al ADN (Bringman *et al.*, 2004; Yasuda y Boger, 1987).

ALCALOIDES CRIPOLEPINA Y CAMPTOTECINA

Otros derivados quinolínicos que se encuentran en un gran número de productos naturales son compuestos basados en el sistema heterocíclico de indoloquinolina. Éstos han sido muy importantes debido a sus actividades biológicas, entre los más relevantes se encuentran los alcaloides tipo criptolepina (30) (indolo[2,3-*b*]quinolina) y camptotecina (31) (indolo[2,3-*c*]quinolina) (figura 4).

La criptolepina (30) es un ejemplo anómalo de producto natural, pues su síntesis fue reportada en 1906 por los profs. Fichter y Boheringer, 23 años antes que su aislamiento en la especie *Criptoleps triangularis* (Bierer *et al.*, 1998). Sus derivados han sido

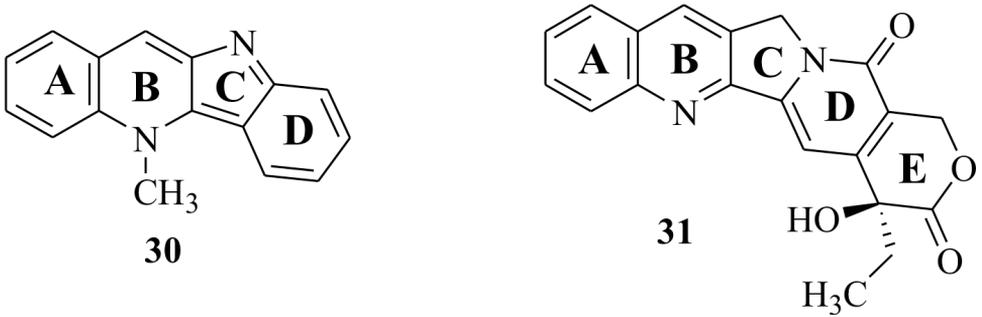


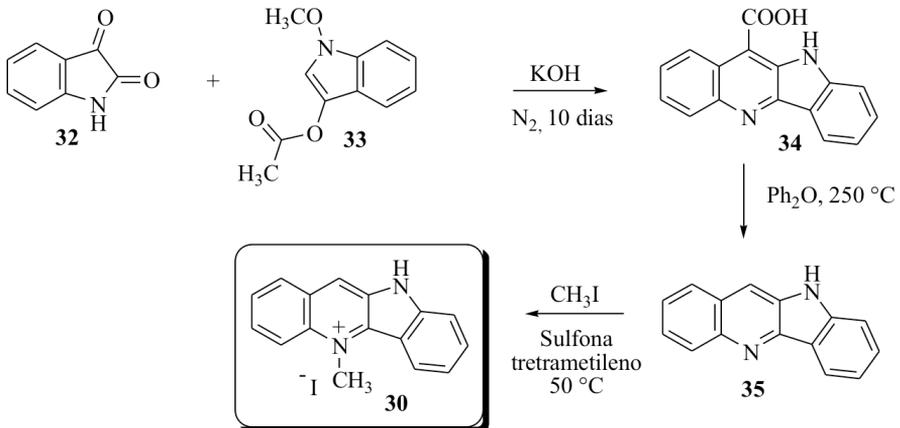
FIGURA 4. Alcaloides indoloquinolínicos extraídos de fuentes naturales.

encontrados en diferentes especies de *Cryptolepis*, como es el caso de la *Cryptolepis sanguinolenta* (Hadden *et al.*, 1999), una planta originaria del oeste africano (Cimanga *et al.*, 1996). Los extractos de esta planta han sido utilizados tanto para el tratamiento de la malaria (Wright *et al.*, 2001; Cimanga *et al.*, 1997), así como para un gran número de enfermedades (por ejemplo, cáncer) (Yang *et al.*, 1999).

La síntesis total de este compuesto fue propuesta por Holt y Petrow en 1947, consistió en la adaptación del método de Pfitzinger para obtener derivados

quinolínicos. Así, la condensación inicial de la isatina (32) con O,N-acetilindoxilo (33) en presencia de KOH dio lugar al ácido quindolin-11-carboxílico (34), el cual fue descarboxilado por calentamiento en difénil éter obteniéndose la quindolina (35), que a su vez fue metilada utilizando yoduro de metilo en tetrametilenosulfona, obteniendo la criptolepina (30) (Esquema 4).

Diferentes estudios muestran que el material genético es el blanco principal de la criptolepina (30) (Wright *et al.*, 2001; Bonjean *et al.*, 1998). Se ha encontrado que



ESQUEMA 4. Síntesis de la criptolepina, propuesta por Holt y Retrow.

este alcaloide posee una marcada capacidad para concentrarse selectivamente en el núcleo celular, intercalarse dentro del ADN y bloquear el ciclo celular al inicio de la fase de replicación del ADN (Bonjean *et al.*, 1998). La criptolepina parece ser un potente inhibidor de la enzima topoisomerasa II (Topo II), estabilizando el complejo covalente Topo II-ADN (Dassonneville *et al.*, 1999), lo que la convierte en un promisorio agente anticancerígeno. Sin embargo, se tiene evidencia de que su actividad antipalúdica no está relacionada con su capacidad para interactuar con el ADN, sino que se encuentra relacionada con la forma de acción de la cloroquina (9).

La camptotecina (31) es un potente agente anticancerígeno, aislado en 1966 del árbol *Camptotheca acuminata* (Wall *et al.*, 1966). Desde su descubrimiento se convirtió en uno de los compuestos más importantes para el tratamiento del cáncer, además del centro de atención de muchas investigaciones que pretendían encontrar tanto el modo de acción, como la forma de sintetizar derivados que fuesen agentes anticancerígenos promisorios (Oberlies y Kroll, 2004). El estudio clínico de este alcaloide se complicaba por su poca solubilidad en agua. Por eso, fue sintetizada la primera generación de análogos sintéticos de la camptotecina (31): el topotecan (hycamtin, 36) y el irinotecan (camptosar, 37), los cuales son usados actualmente para el tratamiento del

cáncer de ovario y de colon (figura 5). También se encuentran otros derivados muy importantes como la 9-nitro-camptotecina (38), y los compuestos conocidos como lurtotecan y CDK602 que se producen a escala industrial. Sin embargo, se estudian otras posibilidades de mejorar la solubilidad de la camptotecina (Liu *et al.*, 2002).

En la literatura química existen muchos enfoques sintéticos para la construcción de la camptotecina, molécula pentacíclica (Schultz, 1978). Aquí solamente se cita el trabajo reciente (Comins y Nolan, 2001). La síntesis de esta molécula se realiza en 6 etapas, utilizando la 2-metoxipiridina (39) para obtener el intermediario (40) en tres pasos, el cual es transformado en el compuesto (41) en dos etapas. Este último reacciona con la quinolina sustituida (43), lograda a partir de la 2-cloro-3-formilquinolina (42), obteniéndose de esta manera el compuesto (44) que fue ciclado utilizando la reacción de Heck, para alcanzar de esta manera la (S)-camptotecina con un rendimiento del 64% (Esquema 5).

Se ha descubierto que el modo de acción de la camptotecina (32) consiste en inhibir la topoisomerasa I (Topo-I) del ADN humano (Yang *et al.*, 1998; Perzyna *et al.*, 2002). La Topo-I es una enzima celular esencial en los procesos de replicación y transcripción del ADN. La actividad catalítica de

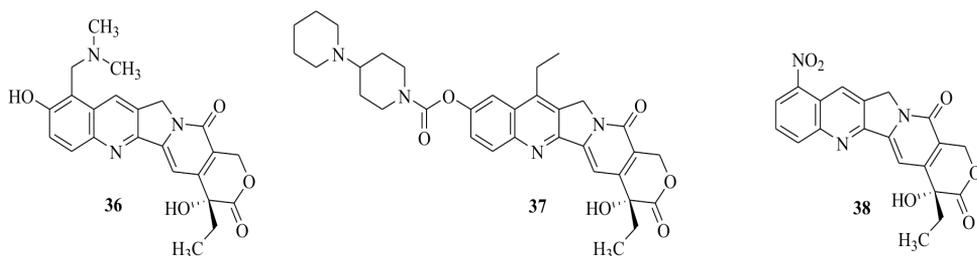
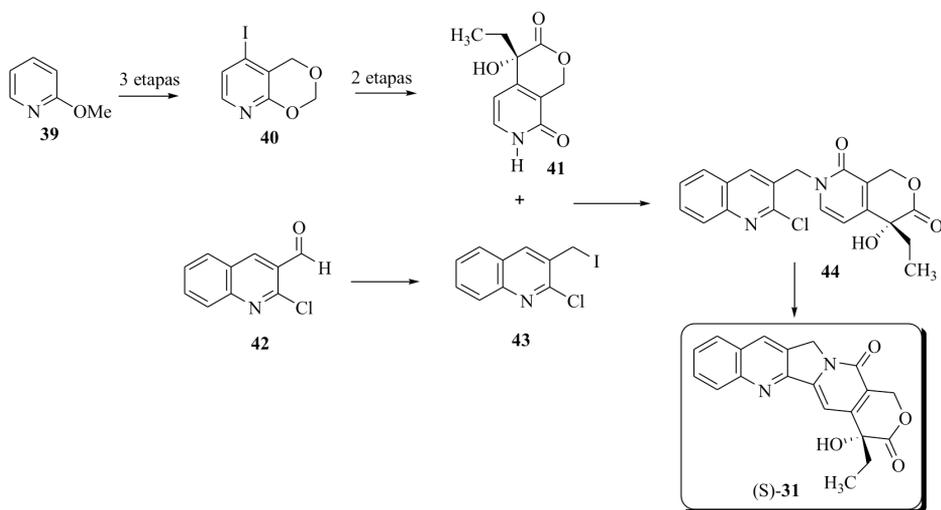


FIGURA 5. Primera generación de derivados sintéticos de la camptotecina.



ESQUEMA 5. Síntesis de la (S)-camptotecina en 6 etapas.

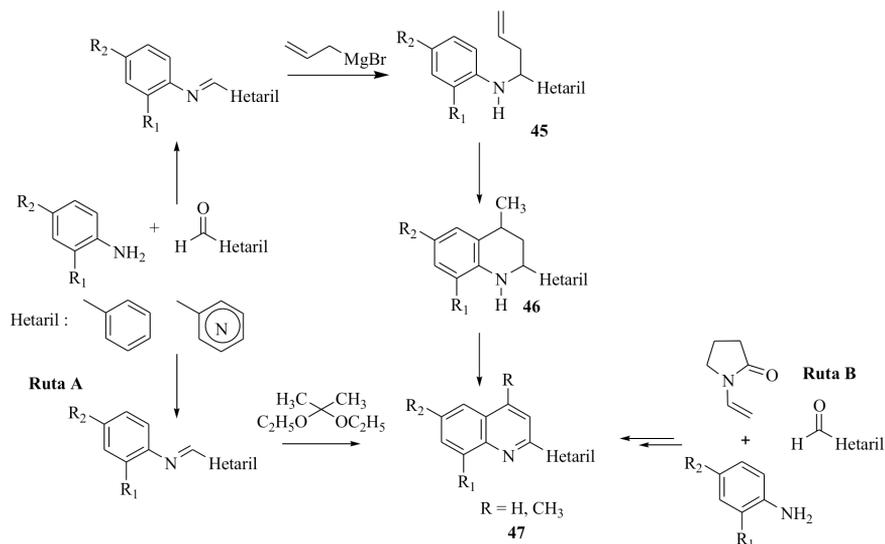
esta enzima consiste en un proceso de 3 pasos: a) apertura de una hebra de ADN, cortando el esqueleto fosfodiéster del ADN en modo independiente del ATP; b) enlazamiento covalente a la cadena “rota” con la formación de un nuevo segmento de ADN; c) re-enrollamiento de la hebra “rota” (Hsiang *et al.*, 1985). La camptotecina (31) y compuestos análogos inhiben este proceso enlazándose al complejo covalente Topo-I - ADN, con la formación de un aducto (Camptotecina-Topo-I-ADN) que causa la estabilización de éste e impide el re-enrollamiento de la hebra de ADN (Matteucci *et al.*, 1997; Wang y Dervan, 2001).

CONCLUSIÓN

Aunque los modelos anteriormente mencionados han mostrado una gran eficacia en el ámbito biológico y han marcado una etapa significativa en la química orgánica que ha dejado una gran cantidad de métodos sintéticos importantes. En la actualidad las investigaciones apuntan a la búsqueda de nuevos modelos, tanto en las fuentes vegetales que sigue siendo el “gran

abastecedor” de prototipos de fármacos, como en los diferentes métodos sintéticos, que permiten tanto modificar los modelos existentes, así como diseñar modelos novedosos. Siempre en busca de sustancias que posean una mayor actividad y menor toxicidad, es decir, en busca de agentes más efectivos. De estas tareas se ocupa el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) de la UIS. En este laboratorio se han realizado toda una serie de investigaciones que tienen como objetivo la búsqueda de nuevos compuestos quinolínicos. De esta forma se han sintetizado 2-piridil(fenil)-4-metilquinolinas, vía homoa-lilaminas (45) y posterior ciclación que conlleva a la formación de las tetrahydroquinolinas (46), que son transformadas en las respectivas 4-metilquinolinas 2-piridil(fenil) sustituidas (47) (Esquema 6).

Los compuestos sintetizados por esta ruta han mostrado actividades potentes antifúngica (Urbina *et al.*, 2000; Kouznetsov *et al.*, 2000; Vargas *et al.*, 2003; Villagra *et al.*, 2003) y antiparasitaria (Kouznetsov *et al.*, 2004) lo que los convierte en blancos



ESQUEMA 6. Síntesis de compuestos 2-piridil(fenil)-4-metilquinolínicos.

atractivos para el desarrollo de nuevos agentes farmacológicos. Buscando una síntesis más efectiva de estas quinolinas, en el LQOBio se han desarrollado otras rutas que se basan en metodologías modernas (la economía atómica, reacciones tandem, condensaciones multicomponentes) para la construcción rápida de estas moléculas. Las dos rutas se basan en las reacciones de cicloadición, principalmente, en la reacción de Povarov (reacción imino Diels-Alder). La primera (**Ruta A**) consiste en la utilización de acetales y aldiminas preformadas (Meléndez, 2004), la segunda (**Ruta B**) usa la metodología de condensación multicomponente entre varias anilinas y aldehídos en presencia de un alqueno activado (Romero, 2004). Ambos métodos requieren catalizadores ácidos (Esquema 6). Los químicos orgánicos de este laboratorio siempre están mirando con mucha admiración y mucho respeto el inacabable surtido de moléculas que provee la impredecible naturaleza e intentan aportar su modesto trabajo al descubrimiento de moléculas pequeñas moduladoras para cada

función individual de cualquier proteína humana.

AGRADECIMIENTOS

Los autores presentan sus agradecimientos al Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología “Francisco José de Caldas” (COLCIENCIAS, proyecto CENIVAM) por su constante apoyo financiero.

LITERATURA CITADA

- BASS, G.E.; HUDSON, D.R.; PARKER, J.E.; PURCELL, W.P. 1971. Mechanism of antimalarial activity of chloroquine analogs from quantitative structure-activity studies. Free energy related model. *Journal of Medicinal Chemistry*, 14: 275-283.
- BIERER, D.E.; DUBENKO, L.G.; ZHANG, P.; LU, Q.; IMBACH, P.A.; GAROFALO, A.W.; PHUAN, P.; FORT, D.M.; LITVAK, J.; GERBER, R.E.; SLOAN, B.; LUO, J.; COOPER, R.; REAVEN, G.M. 1998. Antihyperglycemic activi-

- ties of cryptolepine analogues: an ethnobotanical lead structure isolated from *Cryptolepis Sanguinolenta*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41: 2754-2764.
- BIOT, C.; GLORIAN, G.; MACIEJEWSKI, L.A.; BROCARD, J.S.; DOMARLE, O.; BLAMPAIN, G.; MILLET, P.; GEORGES, A.J.; ABESSOLO, H.; DIVE, D.; LEBIBI, J. 1997. Synthesis and antimalarial activity in vitro and in vivo of a new ferrocene-chloroquine analogue. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40: 3715-3718.
- BOGER, D.L. 1989. *Strategies and tactics in organic synthesis*, vol. 2. Lindbery, T., ed., Academic Press, N.Y. 2-51.
- BOGER, D.L.; YASUDA, M.; MITSCHER, L.A.; DRAKE, S.D.; KITOS, P.A.; THOMPSON, S.C. 1987. Streptonigrin and lavendamycin partial structures. probes for the minimum, potent pharmacophore of streptonigrin, lavendamycin, and synthetic quinoline-5,8-diones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 30: 1918-1928.
- BOLTE, J.; DEMUYNCK, C.; LHOMME, F. 1977. Synthetic models of DNA complex with antimalarial compounds. 2. The problem of the guanine specificity in chloroquine binding. *Journal of Medicinal Chemistry* 20: 106-113.
- BOLTE, J.; DEMUYNCK, C.; LHOMME, F.; LHOMME, J.; BARBET, J.; ROQUES, B.P. 1982. Synthetic models related to DNA intercalating molecules: comparison between quinacrine and chloroquine in their ring-ring interaction with adenine and thymine. *Journal of the American Chemical Society* 104: 760-765.
- BONJEAN, K.; DE PAUW-GILLET, M.C.; DEFRESNE, M.P.; COLSON, P.; HOUSSEIER, L.; DASSONNEVILLE, L.; BAILY, C.; GREIMERS, R.; WRIGHT, C.; QUENTIN-LECLERCQ, J.; TITS, M.; ANGENOT, L. 1998. The DNA intercalating alkaloid cryptolepine interferes with topoisomerase II and inhibits primarily DNA synthesis in B16 melanoma cells. *Biochemistry* 37: 5136-5146.
- BRINGMAN, G.; REICHERT, Y.; KANE, V.V. 2004. The total synthesis of streptonigrin and related antitumor antibiotic natural products. *Tetrahedron* 60: 3559-3574.
- CIMANGA, K.; DE BRUYNE, T.; PIETERS, L.; VLIETINCK A. 1997. *In vitro* and *in vivo* antiplasmodial activity of cryptolepine and related alkaloids from *Cryptolepis Sanguinolenta*. *Journal of Natural Products* 60: 688-691.
- CIMANGA, K.; DE BRUYNE, T.; PIETERS, L. *et al.* 1996. New alkaloids from *Cryptolepis Sanguinolenta*. *Tetrahedron Letters* 37: 1703-1706.
- COMINS, D.L.; NOLAN, J.M. 2001. A practical six-step synthesis of (S)-Camptothecin. *Organic Letters* 3: 4255-4257.
- DASSONNEVILLE, L.; BONJEAN, K.; DE PAUW-GILLET, M.-C.; COLSON, P.; HOUSSEIER, C.; QUENTIN-LECLERCQ, J.; ANGENOT, L.; BAILY, C. 1999. Stimulation of topoisomerase II-mediated DNA cleavage by three DNA-Intercalating plant alkaloids: cryptolepine, matadine and serpetine. *Biochemistry* 38: 7719-7726.
- EGAN, T.J, HUNTER, R.; KASCHULA, C.H.; MARQUES, H.M.; MISPLON, A.; WALDEN, J. 2000. Structure-function relationships in aminoquinolines: effect of amino and chloro groups on quinoline-hematin complex formation, inhibition of b-hematin Formation, and antiplasmodial activity. *Journal of Medicinal Chemistry* 43: 283-291.
- EPPERSON, M.T.; HADDEN, C.E.; WADDELL, T.G. 1995. Mechanistic basis for rate en-

- hancements in the methanolysis of aliphatic esters of quinine. *Journal of Organic Chemistry* 60: 8113-8114.
- HADDEN, C.E.; SHARAF, M.H.M.; GUIDO, J.E.; ROBINS, R.H.; TACKIE, A.N.; PHOEBE, C.H.; SCHIFF, P.L.; MARTIN, G. 1999. 11-Isopropylcryptolepine: a novel alkaloid isolated from *Cryptolepis sanguinolenta* characterized using submicro NMR techniques. *Journal of Natural Products* 62: 238-240.
- HOLT, S.J.; PETROW, V. 1947. Carbazoles, carbolines, and related compounds. Part 1. *Journal of Chemical Society*: 607-611.
- HSIANG, Y.H.; HERTZBERG, R.; HECHT, S.; LIU, L.F. 1985. Camptothecin induces proteine-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I. *Journal of Biological Chemistry* 260: 14873-14878.
- JAIN, M.; VANGAPANDU, S.; SACHDEVA, S.; SINGH, S.; SINGH, P.P.; JENA, G.B.; TIKOO, K.; RAMARAO, P.; KAUL, C.L.; JAIN, R. 2004. Discovery of a Bulky 2-tert-Butyl group containing primaquine analogue that exhibits potent blood-schizontocidal antimalarial activities and complete elimination of methemoglobin toxicity. *Journal of Medicinal Chemistry* 47: 285-287.
- KASCHULA, C.H.; EGAN, T.J.; HUNTER, R.; BASILICO, N.; PARAPINI, S.; TARAMELLI, D.; PASINI, E.; MONTI, D. 2002. Structure activity relationships in 4-aminoquinoline antiplasmodials. The role of the group at the 7-position. *Journal of Medicinal Chemistry* 45: 3531-3539.
- KOUZNETSOV, V.V.; VARGAS MÉNDEZ, L.Y.; MELÉNDEZ GÓMEZ, C.M. 2005. Recent progress in the synthesis of quinolines. *Current Organic Chemistry* 9: 141-161.
- KOUZNETSOV, V.; PALMA, A.R. 1997. Química básica de los heterociclos y su importancia práctica. 1ª Ed., Ediciones UIS, Bucaramanga, Colombia, 196.
- KOUZNETSOV, V.; URBINA, J.; PALMA, A.; LÓPEZ, S.; DEVIA, C.; ENRIZ, D.; ZACCHINO, S. 2000. Synthesis and *in vitro* antifungal properties of 4-aryl-4-N-arylamino-1-butenes and related compounds. *Molecules* 5: 428-430.
- KOUZNETSOV, V.V.; VARGAS MÉNDEZ, L.Y.; TIBADUIZA, B.; OCHOA, C.; MONTERO PEREIRA, D.; NOGAL RUIZ, J.J.; PORTILLO, C.F. GÓMEZ, A.B.; BAHAS, A.; AMAROLUIS, J. 2004. 4-N-Aryl(benzyl)amino-4-Hetarylbut-1-enes as building blocks in heterocyclic synthesis. 4. Synthesis of 4,6-dimethyl-5-nitro(amino)-2-pyridylquinolines and their antiparasitic activities. *Archive der Pharmazie* 337: 127-132.
- LIU, X.; LYNN, B.C. ZHANG, J.; SONG, L.; BOM, D.; DU, W.; CURRAN, D.P.; BURKE, T.G. 2002. A versatile prodrug approach for liposomal core-loading of water-insoluble camptothecin anticancer drugs. *Journal of the American Chemical Society* 124: 7650-7651.
- MATTEUCCI, M.; LIN, K.-Y.; HUANG, T.; WAGNER, R.; STENBACH, D.D.; MEHROTRA M.; BESTERMAN, J.M. 1997. Sequence-Specific Targeting of Duplex DNA using a camptothecin-triple helix Forming Oligonucleotide Conjugate and Topoisomerase I. *Journal of the American Chemical Society*, 119: 6939-6940.
- MELÉNDEZ, C. 2004. Síntesis de 2-(4-piridil)quinolinas 8-sustituidas vía cicloadición [4+2] aza-Diels-Alder y análisis de los productos de la reacción de nitración. Búsqueda de nuevos derivados de la serie quinolínica con potencial actividad antiparasitaria.

- Trabajo de grado. Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.
- O'NEILL, P.M.; MUKHTAR, A.; STOCKS, P.A.; RANDLE, L.E.; HINDLEY, S.; WARD, S.A.; STORR, R.C.; BICKLEY, J.F.; O'NEILL, I.A.; MAGGS, J.L.; HUGHES, R.H.; WINSTANLEY, P.A.; BRAY, P.G.; PARK, B.K. 2003. Isoquine and related amodiaquine analogues: a new generation of improved 4-aminoquinolines antimalarials. *Journal of Medicinal Chemistry* 46: 4933-4945.
- OBERLIES, N.H.; KROLL, D.J. 2004. Camptothecin and taxol: historic achievements in natural products research. *Journal of Natural Products*, 67: 129-135.
- PERZYNA, A.; MARTY, C.; FACOMPRÉ, M.; GOOSSENS, J.F.; POMMERY, N.; COLSON, P.; HOUSSIER, C.; HOUSSIN, R.; HENICHART J.P.; BAILLY, C. 2002. Formaldehyde-induced DNA cross-link of indolizino [1,2-*b*]quinolines derived from the A-D rings of camptothecin. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 5809-5812.
- RAHEEM, I.T.; GOODMAN, S.N.; JACOBSEN, E.N. 2004. Catalytic asymmetric total syntheses of quinine and quinidine. *Journal of the American Chemical Society*, 126: 706-707.
- RAO, K.V. 1975. Streptonigrin and related Compounds. I. Some 2-phenyl- and 2,2-pyridylquinoline-5,8-diones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 12: 725-730.
- RAO, K.V. 1977. Streptonigrin and related Compounds. III. Synthesis and microbiological activity of destrioxyphenyl-streptonigrin and analogues. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 12: 653-659.
- ROMERO, A. 2004. Síntesis efectiva en dos pasos de 2-(*m*-aminoaril)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas, precursores de potenciales agentes antifúngicos, vía metodología de imino-Diels-Alder utilizando la reacción de condensación de tres componentes. Trabajo de grado. Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.
- SÁNCHEZ-DELGADO, R.A.; NAVARRO, M.; PÉREZ, H.; URBINA, J.A. 1996. Toward a novel metal-based chemotherapy against tropical diseases. 2. Synthesis and antimalarial activity *in vitro* and *in vivo* of new ruthenium- and rhodium-chloroquine complex. *Journal of Medicinal Chemistry*, 39: 1095-1099.
- SCHULTZ, A.G. 1978. Camptothecin. *Chemical Reviews*, 73: 385-405.
- SHAIKH, I.A.; JOHNSON, F.; GROLLMAN, A.P. 1986. Streptonigrin. 1. Structure activity relationships among simple bicyclic analogues. Rate dependence of DNA Degradation on quinone reduction potential. *Journal of Medicinal Chemistry*, 29: 1329-1340.
- STOCKS, P.A.; RAYNES, K.J.; BRAY, P.G.; PARK, K.; O'NEILL, P.M.; WARD, S.A. 2002. Novel short chain chloroquine analogues retain activity against chloroquine resistant K1 *Plasmodium Falciparum*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 4975-4983.
- STORK, G.; NIU, D.; FUJIMOTO, A.; KOFT, E.; BALKOVEC, J.; TATA, J.; DAKE, G. 2001. The first stereoselective total synthesis of quinine. *Journal of the American Chemical Society*, 123: 3239-3242.
- URBINA, J.; CORTÉS, J.; KOUZNETSOV, V. *et al.* 2000. Inhibitors of the fungal cell wall. Synthesis of 4-aryl-4-N-arylamine-1-butenes and related compounds with inhibitory activities on β (1-3) glucan and chitin synthases. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 8: 691-698.

- VARGAS M.L.Y.; CASTELLI M.V.; KOUZNETSOV, V.V.; URBINA G.J.M.; LÓPEZ S.N.; SORTINO M.; ENRIZ, R.D.; RIBAS J.C.; ZACCHINO S.A. 2003. *In vitro* antifungal activity of new series of homoallylamines and related compounds with inhibitory properties of the synthesis of fungal cell wall polymers. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 11: 1531 - 1550.
- VILLAGRA, S.E.; BERNINI, M.C.; RODRÍGUEZ, A.M.; ZACCHINO, S.A.; KOUZNETSOV, V.V.; ENRIZ, R.D. 2003. Conformational and electronic study of homoallylamines with inhibitory properties against polymers of fungal cell wall. *Journal Molecular Structure (Theochem)*, 666-667: 587-598.
- WALL, M.E.; WANI M.C.; COOK C.E.; PALMER, K.H.; MCPHAIL, A.T.; SIM, G.A. 1966. Plant Antitumor Agents. I. The isolation of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*. *Journal of the American Chemical Society*, 88: 3888-3890.
- WANG, C.C.C.; DERVAN, P.B. 2001. Sequence-specific trapping of topoisomerase I by DNA binding polyamide-camptothecin conjugates. *Journal of the American Chemical Society*, 123: 8657-8661.
- WEINREB, S.M. 1984. *Strategies and tactics in organic synthesis*. Lindbery, T., ed., Academic. Orlando, 325-345.
- WIESNER, J.; ORTMANN, R.; JOMAA, H.; SCHLITZER, M. 2003. New antimalarial drugs. *Angewandte Chemie, International Edition*, 42: 5274-5293.
- WRIGHT, C.W.; ADDAE-KYEREME, J.; BREEN, A.G.; BROWN, J.E.; COX, M.F.; CROFT, S.L.; KENDRICK, H.; PHILLIPS, R.M.; POLLET, P.L. 2001. Synthesis and evaluation of cryptolepine analogues for their potential as new antimalarial Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44: 3187-3194.
- YANG, D.; STRODE, J.T.; SPIELMANN, H.P.; WANG, A.H.J.; BURKE, T.G. 1998. DNA interaction of two clinical camptothecin drugs stabilize their active lactone forms. *Journal of the American Chemical Society*, 120: 2979-2980.
- YANG, S.-W.; ABDEL-KADER, M.; MALONE, S.; WERKHOVEN, M.C.M.; WISSE, J.H.; BURSUKER, I.; NEDDERMANN, K.; FAIRCHILD, C.; RAVENTOS-SUÁREZ, C.; MENÉNDEZ, A.T.; LANE, K.; KINGSTON, D.G.I. 1999. Synthesis and biological evaluation of analogues of cryptolepine, an alkaloid isolated from the suriname rainforest. *Journal of Natural Products*, 62: 976-983.
- YASUDA, M.; BOGER, D.L. 1987. Streptogrin and lavendamycin partial structures. Preparation of 7-amino-2-(2'-pyridyl)quinoline-5,8-quinone-6'-carboxylic acid: a probe for the minimum, potent pharmacophore of the naturally occurring antitumor-antibiotics. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 24: 1253-1260.

Recibido: 15.03.2005

Aprobado: 11.12.2005