

**Síntesis, caracterización estructural y evaluación de la actividad citotóxica de nuevos  
híbridos moleculares Tetrahydroquinolina/1,2,3-Triazol**

**Mary Gerly Arenas Vargas**

**Trabajo de grado para optar al título de químico**

**Director**

**Arnold Rafael Romero Bohórquez,**

**PhD. en química**

**Co-Director**

**Fausto Alejandro Marín Güiza,**

**MSc. en química**



**Universidad Industrial de Santander**

**Facultad de Ciencias**

**Escuela de Química**

**Bucaramanga**

**2018**

## **Dedicatoria**

*A mi madre Isabel Vargas Díaz, el ser que mas amo, mi luz infinita.*

*A mi padre y mis hermanos, quienes siempre me apoyan incondicionalmete.*

### **Agradecimientos**

De manera especial, agradezco al profesor Arnold Rafael Romero Bohórquez, por regalarme su voto de confianza y permitirme ser parte del grupo de investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal (CODEIM).

A Fausto Alejandro Marín Güiza, le expreso con mucho cariño mis mas sinceros agradecimientos, por ser un exelente co-director y amigo.

A Camilo Bernal, quien me enseñó la manera adecuada de trabajar en el laboratorio y ser mi co-director inicial.

De igual manera a todos mis compañeros de laboratorio, Lynda, Javier, Silvia, Julia, Aurora, Karime por hacer parte de mi proceso de aprendizaje en la realización de este proyecto.

## Contenido

	<b>Pag.</b>
Introducción .....	21
1. Planteamiento del problema.....	24
2. Objetivos.....	26
2.1 Objetivo general.....	26
2.2 Objetivos específicos .....	26
3. Marco teórico.....	27
3.1 Aspectos biológicos y estructurales de las 1,2,3,4- tetrahydroquinolinas .....	27
3.2 Aspectos Sintéticos de las Tetrahydroquinolinas .....	31
3.3 Aspectos biológicos y estructurales de los 1,2,3-triazoles.....	40
3.4 Aspectos síntesis de los triazoles .....	43
3.5 Cáncer: etiología y metabolismo .....	49
3.6 Generalidades del cáncer mamario .....	50
3.7 Generalidades del cáncer de piel (melanoma) .....	51
3.8 Ensayo de MTT.....	52
4. Parte experimental .....	53

4.2 Técnicas analíticas .....	54
5. Metodología general .....	55
5.1 Preparación de las N-propargilanilinas precursoras, a través de una reacción clásica de sustitución nucleofílica .....	56
5.1.1. N-propargilanilina (1a) .....	57
5.1.2. N-propargil-4-metilnilina (1b) .....	57
5.1.3. N-propargil-4-metoxianilina (1c).....	57
5.1.4. N-propargil-4-cloroanilina (1d) .....	58
5.2.1. N-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2a).....	59
5.2.2. N-propargil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2b) .....	60
5.2.3. N-propargil-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2c).....	60
5.2.4. N-propargil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2d) .....	61
5.3 Preparación de los híbridos moleculares tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol .....	62
5.3.1. 4-((4-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol. (3a) .....	63
5.3.2. 4-((4-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-( <i>p</i> -tolil)-1H-1,2,3-triazol (3b).....	64
5.3.3. 4-((4-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (3c).....	65
5.3.4. 4-((4-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (3d) .....	66

5.3.5. 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (3e).....	67
5.3.6. 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-( <i>p</i> -tolil)-1H-1,2,3-triazol (3f).....	67
5.3.7. 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (3g) .....	68
5.3.8. 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (3h).....	69
5.3.9. 4-((4-(6-metoxi-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (3i) .....	70
5.3.10. 4-((4-(6-metoxi-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-( <i>p</i> -tolil)-1H-1,2,3-triazol (3j).....	71
5.3.11. 4-((4-(6-metoxi-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (3k) .....	72
5.3.12. 4-((4-(6-metoxi-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (3l).....	73
5.3.13. 4-((4-(6-cloro-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (3m) .....	73
5.3.14. 4-((4-(6-cloro-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-( <i>p</i> -tolil)-1H-1,2,3-triazol (3n) .....	74
5.3.15. 4-((4-(6-cloro-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (3o) .....	75

5.3.16. 4-((4-(6-cloro-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (3p).....	76
5.4 Cultivo celular.....	77
5.5 Determinación de la viabilidad celular .....	77
6. Discusión de resultados.....	78
6.1 Síntesis de las N-propargil anilinas vía la reacción clásica de sustitución nucleofílica 1a-d .	79
6.2 Síntesis de las N-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas C-6 sustituidas 2a-d.....	82
6.3 Síntesis de los híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol 3a-p vía la reacción de cicloadición 1,3-dipolar .....	86
6.4 Evaluación de la actividad anticancerígena .....	98
6.5 Resultados obtenidos para el ensayo MTT para citotoxicidad .....	100
7. Conclusiones .....	102
Referencias bibliográficas.....	103
Apéndices.....	112

**Lista de Figuras**

	<b>Pag.</b>
Figura 1. Compuestos tetrahydroquinolínicos bioactivos (1) Benzastatina C. (2) Benzastatina D. (3) Virantmycin. ....	28
Figura 2. Compuestos tetrahydroquinilínicos antimaláricos. ....	29
Figura 3. Compuestos tetrahydroquinolínicos usados para el control de plagas (7) y como agentes antifúngicos (8). ....	30
Figura 4. Tetrahydroquinolinas con actividad anticancerígena. ....	30
Figura 5. Estructura de Torcetrapib, potente inhibidor de CETP. ....	31
Figura 6. Rutas sintéticas para la obtención del núcleo 1,2,3,4-tetrahydroquinolínico. ....	32
Figura 7. Síntesis de 4-etoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina por medio de la reacción de Povarov. ....	32
Figura 8. Reacción de Povarov de tres componentes. ....	33
Figura 9. Mecanismo propuesto para la reacción de Povarov. ....	34
Figura 10. Síntesis de tetrahydroquinolina a partir de ariliminas con norborneno como dienófilo, catalizada por BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> . ....	35
Figura 11. Síntesis de cis-2-metil-4-amido-1,2,3,4-tetrahydroquinolina catalizada por tricloruro de indio (InCl <sub>3</sub> ) en medio acuoso a temperatura de reflujo. ....	35
Figura 12. Síntesis de acilquinolinas catalizada por tricloruro de indio (InCl <sub>3</sub> ). ....	36
Figura 13. Reacción de [(4-clorofenil) imino]-metil-2-naftol con NPV usando ácido 4-nitro ftálico como catalizador. ....	37

Figura 14. Síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas usando PANI-I2 como catalizador.....	38
Figura 15. Síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas ópticamente activas usando Esponjas marinas/ H <sub>2</sub> CO <sub>4</sub> como catalizador .....	38
Figura 16. Síntesis de 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas y 4-aryl-3-metil-N-H- tetrahidroquinolinas, a partir de N-bencilanilinas y arilpropenos. ....	39
Figura 17. Síntesis de N-alil/propargil 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas. ....	40
Figura 18. Antibióticos potenciales que presentan 1,2,3-triazoles en su estructura. ....	41
Figura 19. Compuestos con actividad antitumoral que poseen el núcleo 1,2,3-triazol. ....	42
Figura 20. Compuestos híbridos 1,2,3-triazol/quinolinas con actividad antiplasmodial.....	42
Figura 21. Mecanismo general de la cicloadición 1,3-dipolar.....	43
Figura 22. Cicloadición 1,3-dipolar de azida-alquino. ....	44
Figura 23. Ciclo catalítico para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos catalizada por Cu(I).....	45
Figura 24. Formación de triazoles a partir de arilazidas y alquinos terminales en presencia de hidróxido de tetraalquilamonio catalítico. ....	46
Figura 25. Síntesis one-pot de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos. ....	46
Figura 26. Síntesis de β-hidroxi-1,2,3-triazoles a partir de epóxidos y alquinos. ....	47
Figura 27. Síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos catalizados por iones CuI en presencia de ascorbato. ....	47
Figura 28. Síntesis de híbridos aminoquinolina/esteroide. ....	48
Figura 29. Esquema general de la reducción de MTT a formazán. ....	53
Figura 30. Ruta general para la síntesis de los híbridos tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol <b>3a-p</b> ...	55
Figura 31. Preparación de las N-alilanilinas <b>1a-d</b> . ....	56

Figura 32. Síntesis de las N-alil-tetrahydroquinolinas <b>2a-d</b> .....	58
Figura 33. Estructura de los compuestos híbridos moleculares Tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol sintetizados <b>3a-p</b> .....	62
Figura 34. Síntesis de las N-propargil anilinas <b>1a-d</b> precursoras.....	80
Figura 35. Espectro IR de la N-propargil-anilina <b>1a</b> .....	81
Figura 36. Síntesis de las N-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 2a-d sintetizadas vía reacción de Povarov catiónica.....	82
Figura 37. Mecanismo para la formación del ion iminium (2 azadieno-catiónico) mediada por ácido de Lewis.....	83
Figura 38. Esquema mecanístico propuesto para la obtención de las N-propargil tetrahydroquinolina 2a-d, vía la reacción de Povarov catiónica.....	84
Figura 39. Espectro IR de la N-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>2b</b> .....	86
Figura 40. Síntesis de los híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol.....	86
Figura 41. Mecanismo propuesto en la síntesis de los híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol.....	87
Figura 42. Espectro IR de compuesto 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol ( <b>3g</b> ).....	90
Figura 43. Espectro ESI-MS del híbrido molecular 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol ( <b>3f</b> ).....	91
Figura 44. Espectro de <sup>1</sup> H-RMN del 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol ( <b>3h</b> ).....	93

Figura 45. Espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol ( <b>3h</b> ).....	94
Figura 46. Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN del 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol ( <b>3h</b> ).....	95
Figura 47. Espectro DEPT-135 del 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol ( <b>3h</b> ).....	96
Figura 48. Espectro HSQC del 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol ( <b>3h</b> ).....	97
Figura 49. Diagrama ORTEP del 1-(1-((1-fenil -1H-1,2,3-triazol-4-il) metil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) pirrolidin-2-ona ( <b>3a</b> ) .....	98
Figura 50. A. Pozo de control. B: Pozo tratado con <b>3g</b> . C: Pozo tratado con <b>3h</b> .....	99

## Lista de tablas

	<b>Pag.</b>
Tabla 1. Parámetros fisicoquímicos de los compuestos <b>1a-d</b> sintetizados. ....	81
Tabla 2. Señales características encontradas en los espectros IR de los compuestos <b>1a-d</b> . ....	81
Tabla 3. Parámetros fisicoquímicos de los compuestos 2a-d sintetizados.....	83
Tabla 4. Parámetros fisicoquímicos de los compuestos híbridos moleculares <b>3a-p</b> sintetizados. ....	88
Tabla 5. Características espectrales en IR de los híbridos moleculares <b>3a-p</b> . ....	90
Tabla 6. Señales correspondientes a la relación m/z de los aductos moleculares de los híbridos moleculares <b>3a-p</b> .....	92
Tabla 7. IC <sub>50</sub> (μM) de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol evaluados frente a diferentes líneas celulares, incluidas HeLa, MCF-7, B16F10, A549 y VERO.....	101

## Lista de anexos

	Pag.
Apéndice A. Espectro IR de la N-propargil-4-cloroanilina <b>1d</b> .....	112
Apéndice B. Espectro IR de la N-propargil-4-metoxianilina <b>1c</b> .....	112
Apéndice C. Espectro IR de la N-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>2a</b> .....	113
Apéndice D. Espectro IR de la N-propargil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>2d</b> .....	113
Apéndice E. Espectro IR, ESI-MS, <sup>1</sup> H-RMN, <sup>13</sup> C-RMN, del 4-((4-(6-cloro-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol ( <b>3m</b> ) .....	114
Apéndice E.1. Espectro IR.....	114
Apéndice E.2. Espectro ESI-MS.....	114
Apéndice E.3. Espectro <sup>1</sup> H-RMN.....	115
Apéndice E.4. Espectro <sup>13</sup> C-RMN.....	115
Apéndice F. Espectro IR, ESI-MS, <sup>1</sup> H-RMN, del 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol ( <b>3e</b> ) .....	116
Apéndice F.1. Espectro IR.....	116
Apéndice F.2. Espectro ESI-MS.....	116
Apéndice F.3. Espectro <sup>1</sup> H-RMN .....	117
Apéndice G. Espectro IR, ESI-MS, <sup>1</sup> H-RMN, <sup>13</sup> C-RMN del 4-((4-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol. ( <b>3a</b> ) .....	118
Apéndice G.1. Espectro IR .....	118
Apéndice G.2. Espectro ESI-MS .....	118
Apéndice G.3. Espectro <sup>1</sup> H-RMN.....	119
Apéndice G.4. Espectro <sup>13</sup> C-RMN.....	119
Apéndice H. Espectro IR, ESI-MS, <sup>1</sup> H-RMN, <sup>13</sup> C-RMN del 4-((4-(6-metoxi-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol ( <b>3i</b> ).....	120
Apéndice H.1. Espectro IR .....	120

Apéndice H.2. Espectro ESI-MS .....	120
Apéndice H.3. Espectro $^1\text{H}$ -RMN.....	121
Apéndice H.4. Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN.....	121
Apéndice I. Espectro IR, ESI-MS, $^1\text{H}$ -RMN, $^{13}\text{C}$ -RMN 4-((4-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol ( <b>3c</b> ) .....	122
Apéndice I.1. Espectro IR.....	122
Apéndice I.2. Espectro ESI-MS.....	122
Apéndice I.3. Espectro $^1\text{H}$ -RMN .....	123
Apéndice I.4. Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN .....	123
Apéndice J. Espectro IR, ESI-MS, $^1\text{H}$ -RMN, $^{13}\text{C}$ -RMN, $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY, $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HSQC 4-((4-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol ( <b>3b</b> ) .....	124
Apéndice J.1. Espectro IR.....	124
Apéndice J.2. Espectro ESI-MS.....	124
Apéndice J.3. Espectro $^1\text{H}$ -RMN .....	125
Apéndice J.4. Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN.....	125
Apéndice J.5. Espectro $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY .....	126
Apéndice J.6. Espectro $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HSQC .....	126
Apéndice K. Datos de difracción de rayos-X de monocristal del compuesto <b>3a</b> .....	127

### Lista de abreviaturas

**B16F10:** Células melanoma murino

**BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>:** Eterato de trifluoruro de boro

**CAN:** Nitrato de Cerio y Amonio

**CC<sub>50</sub>:** Concentración mínima que provoca la muerte en el 50% de la población de células.

**CCF:** Cromatografía en capa fina

**CH<sub>3</sub>CN:** Acetonitrilo

**CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:** Diclorometano

**COSY:** Correlated Espectroscopy (espectroscopía de correlación)

**c:** Cuarteta

**CuNPs:** Nanoparticulas de cobre

**d:** Doblete

**dd:** Doble doblete

**ddd:** Doble doblete desdoblado

**DMSO:** Dimetilsulfóxido:

**EtOH:** Etanol

**IR:** Espectroscopía infrarroja

**HMBC:** Heteronuclear Multiple-Bond Correlation (Correlación heteronuclear de múltiple enlace)

**HMQC:** Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (coherencia heteronuclear múltiple cuántica)

**InCl<sub>3</sub>:** Tricloruro de Indio

**iDA:** Imino Diels-Alder

**J:** Constante de acoplamiento

**m/z:** Relación masa-carga

**m:** multiplete

**M<sup>+</sup>:** Ion molecular

**MeOH:** Metanol

**MCF-7:** Células de cáncer mamario.

**Me:** Metilo

**MeO:** Metoxilo

**MTT:** Bromuro de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazolio

**NMe<sub>4</sub>OH:** Hidróxido de tetrametilamonio

**PANI-I<sub>2</sub>:** Polianilina

**ppm:** Partes por millón

**pf:** Punto de fusión

**RMN:** Resonancia magnética nuclear

**s:** Singulete

**t.a.:** Temperatura ambiente

**t:** Triplete

**t.BuONO:** Nitrito de tert-butilo

**THF:** tetrahidrofurano

**VERO:** células normales de riñón de mono verde africano.

**4-npa:** Ácido 4-nitro ftálico

## Resumen

**Título:** Síntesis, caracterización estructural y evaluación de la actividad citotóxica de nuevos híbridos moleculares Tetrahydroquinolina/1,2,3-Triazol.\*

**Autor:** Mary Gerly Arenas Vargas\*\*

**Palabras claves:** Híbridos moleculares, tetrahydroquinolina, 1,2,3 triazol, click chemistry.

### Descripción:

Los altos índices de resistencia a los agentes anticancerígenos, además de las alarmantes cifras de morbilidad y mortalidad que han gestado el cáncer a nivel mundial y en especial en países en vía de desarrollo, han motivado la búsqueda y el desarrollo de nuevos compuestos que resulten más eficientes en el tratamiento de esta enfermedad. Las tetrahydroquinolinas y los 1,2,3-triazoles son sistemas moleculares que hacen parte de la gran familia de heterociclos con impacto dentro de la química medicinal, perfilándose como una alternativa en el desarrollo de nuevos tratamientos contra el cáncer debido a la potente actividad citotóxica reportada en múltiples investigaciones.

Por tanto, en el presente trabajo de investigación, se prepararon híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol partiendo de anilinas p-sustituidas para producir las N-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'il) tetrahydroquinolinas a través de la reacción de Povarov catiónica, seguido de una cicloadición 1,3-dipolar con arilazidas sintetizadas previamente.

La caracterización de los híbridos moleculares se hizo por medio de las técnicas espectroscópicas IR, resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masas ESI-MS, comprobando el éxito de la síntesis.

Además se evaluó la actividad citotóxica en cáncer de mama (MCF-7), melanoma murino (B16F10) y la línea de células normales de riñón de mono verde africano (VERO), por el ensayo de MTT, obteniendo un IC<sub>50</sub> de 37,21±3,85 frente a células MCF-7, para el compuesto 1-(6-cloro-1-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona, siendo este el compuesto más activo.

---

\* Trabajo de grado

\*\* Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez, PhD. en química. Co-Director: Fausto Alejandro Marín Güiza, MSc. en química

### Abstract

**TITLE:** Synthesis, structural characterization and evaluation of the cytotoxic activity of new molecular hybrids tetrahydroquinoline/ 1,2,3-triazol.\*

**Author:** Mary Gerly Arenas Vargas\*\*

**Key words:** Molecular hybrids, tetrahydroquinoline, 1,2,3-Triazol, click chemistry.

#### Description:

The high rates of resistance to anticancer agents, in addition to the alarming morbidity and mortality figures that have gestated the cancer, worldwide and in especially in developing countries, have motivated the search and development of new compounds that are more efficient in the treatment of this disease. The tetrahydroquinolines and 1,2,3-triazoles are molecular systems that are part of the large family of heterocycles with impact within medicinal chemistry, profiled as an alternative in the development of new treatments against cancer due to the potent cytotoxic activity reported in multiple investigations.

Therefore, in the present research work, molecular hybrids 1,2,3,4-tetrahydroquinoline/1,2,3-triazole were prepared starting from p-substituted anilines to produce the N-propargyl-4-(2'-oxopyrrolidin-1'yl) tetrahydroquinolines through the reaction of cationic Povarov, followed by a 1,3-dipolar cycloaddition with arylazides previously synthesized.

The characterization of the molecular hybrids was done by spectroscopic techniques IR, nuclear magnetic resonance (NMR), and mass spectrometry ESI-MS, checking the success of the synthesis.

In addition, cytotoxic activity was evaluated in breast cancer (MCF-7), murine melanoma (B16F10), and the line of normal cells of African green monkey kidney (VERO), by the MTT test, getting an IC<sub>50</sub> of 37.21±3.85 against cells MCF-7, for the compound 1-(6-chloro-1-((1-(4-chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1,2,3,4 tetrahydroquinolin-4-yl) pyrrolidin-2-one, being this the most active compound.

---

\* Bachelor Thesis

\*\* Science Faculty, School of Chemistry Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez, PhD. in chemistry. Co-Director: Fausto Alejandro Marín Güiza, MSc. in chemistry

## Introducción

A través de la historia el hombre ha evolucionado progresivamente en todos los aspectos de la vida cotidiana y dentro de todos los desafíos que ha encarado para asegurar su supervivencia se ha enfrentado con la necesidad recurrente de encontrar una solución o un alivio a las diferentes afecciones y enfermedades con las que ha lidiado a lo largo del tiempo. En esta búsqueda el hombre siempre ha buscado amparo en la naturaleza que gracias a su vasto y extenso arsenal de compuestos bioactivos es considerada como la aliada más relevante y potente en el desarrollo sostenible de la química y la medicina.

Es así como los químicos sintéticos desde hace muchos años dedican gran parte de su trabajo en aislar y caracterizar compuestos descubiertos en plantas, animales, hongos y microorganismos que muestran actividad biológica relevante en el tratamiento de diferentes patologías, para luego sintetizar homólogos con modificaciones estructurales que permitan potenciar de alguna manera su bioactividad y bioseguridad, a la vez que se propende por comprender como es su modo de acción en los sistemas biológicos. (Chitra, s.f) Una gran parte de dichos compuestos naturales bioactivos la comprenden los heterociclos, los cuales a la fecha representan dos tercios de los compuestos orgánicos existentes. (Baburao, 2016) En estos heterociclos los heteroátomos más observados comúnmente son el nitrógeno, el oxígeno y el azufre. (Quin, Tyrell, 2010) La incursión de los científicos en la química de los compuestos heterociclos se comenzó a inicios del siglo XIX. Un importante avance en el estudio de estas moléculas se dio gracias a los trabajos del químico W. Meissner quien realizó estudios sobre el

género vegetal *Veratrum*. Meissner además propuso el término “alcaloide” para referirse a las sustancias derivadas de las plantas que reaccionan como álcalis. (Hesse, 2002)

Considerando la importancia de los compuestos heterocíclicos y de los alcaloides, en especial los que contiene átomos de nitrógeno, el grupo de investigación en compuestos orgánicos de interés medicinal (CODEIM), se ha propuesto crear una pequeña librería de compuestos heterocíclicos enfocada en estructuras híbridas y con promisorio efecto farmacológico. Vale la pena hacer énfasis en que la hibridación molecular es una estrategia de diseño sintético, que a través de la fusión adecuada de más de una unidad farmacofórica en una misma estructura conduce a la formación de sistemas complejos con promisoria bioactividad. Dicha estrategia hoy día se ha convertido en una promesa a nivel farmacéutico, debido a que podría ofrecer terapias más específicas y potentes en comparación de los tratamientos terapéuticos convencionales. (Bérubé, 2016, p.11, 281 -305).

Dentro de estos compuestos heterocíclicos bioactivos debemos resaltar los 1,2,3-triazoles y aquellos que contienen el núcleo (tetrahydro) quinolínico los cuales han presentado una amplia gama de actividades biológicas, algunos, por ejemplo, con una potente actividad antitumoral actuando a través de la inhibición de diversos mecanismos celulares. Estas familias de compuestos heterocíclicos son de interés para esta propuesta de investigación. Existe una gran variedad de rutas sintéticas reportadas para acceder a dichos sistemas y aunque la síntesis de 1,2,3-triazoles ha sido ampliamente descrita en la literatura no se encuentran en ella ejemplos de híbridos moleculares que incluyan los farmacóforos tetrahydroquinolina /1,2,3-triazol objeto de la presente propuesta de investigación. La reacción de Povarov catiónica, permite sintetizar, de manera estereo

y regioselectiva, el anillo tetrahydroquinolínico y la reacción de cicloadición 1,3-dipolar es el método empleado por excelencia para la obtención regioselectiva de los derivados 1,2,3-triazoles (vía click chemistry).

Debido a la gran importancia de estos heterociclos, esta propuesta de investigación tuvo como objetivo la síntesis y caracterización de nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol a través de las reacciones Povarov catiónica y la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Así como la posterior evaluación citotóxica de los compuestos sintetizados frente a líneas celulares de cáncer de mama (MCF-7), melanoma murino (B16F10) y células normales de riñón de mono verde africano (VERO).

## 1. Planteamiento del problema

Uno de los temas más abordados por la química orgánica es sin duda la búsqueda de nuevos tratamientos que permitan combatir las múltiples enfermedades generadas por agentes patógenos como virus, hongos, bacterias y protozoos, las cuales se han desarrollado y evolucionado con considerable rapidez a lo largo de la historia. El aporte de las plantas en el tratamiento de afecciones producidas por estos agentes patógenos ha sido apreciado desde culturas milenarias y desde allí los químicos medicinales y sintéticos han logrado identificar una extensa gama de compuestos con actividad biológica significativa para el desarrollo de fármacos.

Sin embargo, la resistencia de algunos agentes patógenos a los medicamentos es una problemática que se ha venido acrecentando en los últimos años, debido en gran parte al uso inadecuado de estos. El centro para el estudio del desarrollo global de resistencia de las drogas (CGDDR-WG, por sus siglas en inglés) ha reportado que los tratamientos para tuberculosis, VIH/SIDA, malaria e infecciones hospitalarias, han sido los más vulnerables al fracaso y reportan las mayores cifras de resistencia a los fármacos que combaten los agentes patógenos. (Center for Global Development, 2017). Así mismo, el cáncer siendo un notable problema de salud pública en todo el mundo, también tiende a desarrollar resistencia a las terapias tradicionales. (Housman, et al., 2014, p.6,1769 -1792). De hecho, el cáncer es un eje importante de estudio en las últimas décadas en el desarrollo de nuevos tratamientos a causa de las alarmantes cifras de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó para el año 2015, 8,8 millones de defunciones y 14 millones de casos nuevos siendo la segunda causa de muerte en

el mundo, principalmente en países en vía de desarrollo (OMS, 2017). En Colombia la incidencia de esta patología ha cobrado miles de vidas, siendo entre las mujeres el cáncer de mama, cuello uterino, estómago y pulmón los más frecuentes, y entre los hombres el cáncer de próstata, estómago, colón y leucemia. Por tanto, es clara la necesidad de brindar nuevos compuestos que resulten más eficientes y viables para implementar nuevas estrategias en el tratamiento de esta patología tan devastadora. (MinSalud, 2017)

El desarrollo de nuevos compuestos activos que procedan de manera más eficaz que los actualmente empleados es un objetivo claro e importante de la química medicinal. En este sentido, las tetrahydroquinolinas y los 1,2,3-triazoles son estructuras moleculares con numerosos representantes biológicamente activos, dentro de los cuales se encuentran compuestos con actividad antitumoral, anti VIH, antimalarial, entre otros. (Nammalwar, Bunce, 2014, p.19, 204 – 232; Agalave, Maujan, Pore, 2011, p.6, 2696 - 2718)

Por tanto, la síntesis de compuestos híbridos entre las estructuras tetrahydroquinolina y triazol, su elucidación estructural y los posteriores estudios biológicos representan un aporte significativo en la búsqueda de nuevos agentes biológicamente activos y en el trabajo en el que se ha venido encaminando el grupo de investigación en compuestos orgánicos de interés medicinal (CODEIM). De modo que, el presente trabajo de investigación busca responder el siguiente interrogante. ¿Será posible a través de una metodología sencilla y eficaz obtener los correspondientes híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol planteados vía reacción de Povarov catiónica y la cicloadición 1,3-dipolar? ¿Tendrán estos compuestos actividad citotóxica representativa frente a líneas cancerígenas de mama (MCF-7) y de melanoma (B16F10)?

## 2. Objetivos

### 2.1 Objetivo general

Sintetizar, caracterizar y evaluar la actividad citotóxica de una serie de nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolinas/1,2,3,-triazoles polifuncionalizados, compuestos obtenidos vía las reacciones de Povarov catiónica y la reacción de cicloadición 1,3-Dipolar, para posteriormente determinar la actividad citotóxica *in vitro* frente a las líneas celulares (MCF-7), (B16F10) y (VERO).

### 2.2 Objetivos específicos

- Obtener las *N*-propargil-anilinas precursoras, empleando diferentes anilinas *p*-sustituidas pre-seleccionadas y bromuro de propargilo.
- Sintetizar las *N*-propargil-4-(2'-oxopirrolidinil-1'-il) tetrahydroquinolinas, a partir de las *N*-propargil-anilinas previamente obtenidas, formaldehído y *N*-vinil-pirrolidin-2-ona, vía reacción de Povarov catiónica.
- Obtener los nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol de interés mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre arilazidas previamente sintetizadas y las respectivas *N*-Propargil-4-(2'-oxopirrolidinil-1'-il) tetrahydroquinolinas.

- Caracterizar todos los compuestos en cada una de las etapas sintéticas por métodos instrumentales como espectroscopia infrarroja (IR), Resonancia Magnética Nuclear (RMN, mono y bidimensional) y Espectrometría de Masas (ESI-MS).
- Determinar la actividad citotóxica *in vitro* de los nuevos híbridos moleculares sintetizados frente a diferentes líneas celulares, incluyendo células de adenocarcinoma de mama (MCF-7), melanoma murino (B16F10) y la línea de células normales de riñón de mono verde africano (VERO).

### 3. Marco teórico

#### 3.1 Aspectos biológicos y estructurales de las 1,2,3,4- tetrahydroquinolinas

Desde el punto de vista biológico las quinolinas y sus derivados reducidos las tetrahydroquinolinas tienen una especial importancia en la química medicinal. Sus antecedentes se remontan al siglo XVII cuando la condesa de Chinchón fue curada de malaria con el extracto de la planta *Sinchona officinalis*; este hecho abrió el camino para el estudio minucioso del alcaloide responsable del efecto antimalárico, y para la síntesis de una amplia gama de derivados para dicho tratamiento (Mehndiratta, Sharma, Kumar, Nepali, 2015, p. 72, 383 - 454; Foley, Tilley, 1998, p.79, 55-87). Estos sistemas tetrahydroquinolínicos son bicíclicos que presenta un esqueleto conformado por la fusión entre un benceno y una piperidina. En la literatura se pueden encontrar un gran número de compuestos que contienen en su estructura el núcleo tetrahydroquinolínico y

que presentan una destacada actividad biológica, algunos de ellos han mostrado ser agentes antibacteriales, (Vangapandu, Jain, Jain, Kaur, Singh, 2004, p.12, 2501 – 2508) antimaláricos, (Foley, Tilley, 1998, p.79, 55 -87) antioxidantes, (Dorey, Lockhar, Lestage, Casara, 2000, p. 10, 935 – 939) Casara antitumorales, (Ghorab, Ragab, Hamed, 2009, 44, 4211 – 4217) y citotóxicos, (Jacquemon, et.al, 2002, p.68 – 69, entre otras aplicaciones biológicas, por esto se consideran dianas de gran interés en la química medicinal.

Como ejemplo de compuestos tetrahidroquinolínicos bioactivos, se encuentran la Benzastatina C (**1**) y la Benzastatina D (**2**), aislados del caldo de cultivo de *Streptomyces nitrosporeus* 30643, los cuales mostraron actividad inhibidora contra la toxicidad del glutamato en N18-RE-105 y frente a la peroxidación lipídica en microsomas hepáticos de rata, (Dorey, Lockhar, Lestage, Casara, 2000) estos compuestos están relacionados estructuralmente con el conocido antiviral virantmycin (Nakagawa, et al., 1981, 34, 1408 – 1415) (**3**) (Figura 1).

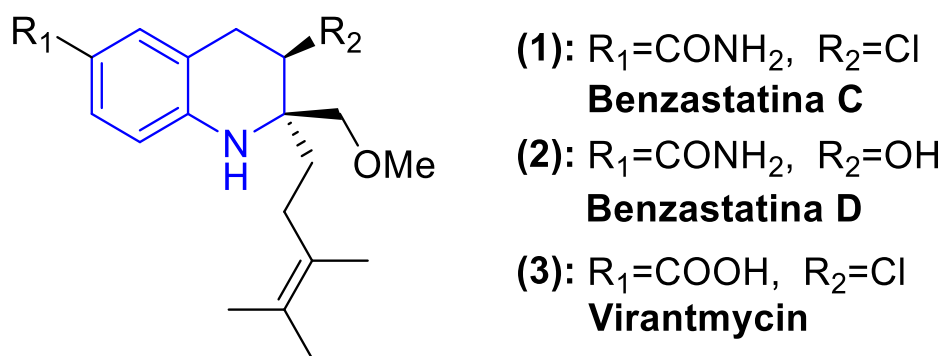


Figura 1. Compuestos tetrahidroquinolínicos bioactivos (1) Benzastatina C. (2) Benzastatina D. (3) Virantmycin.

En el tratamiento de la malaria se han desarrollado las estructuras más representativas para los núcleos tetrahidroquinolínicos, como ha sido la cloroquina (**4**), (Iwaniuk, et al., 2009, p.17) droga derivada de la quinina, la cual, a pesar de presentar resistencia por parte del parásito, es una

estructura referente en diversas investigaciones. Así mismo la cuspaina (**5**) y la galapania (**6**), (Chacko, Ramesh, 2015, p.17) alcaloides aislados de la corteza del árbol *Galipea officinalis Hancock* los cuales son compuestos bioactivos aislados principalmente para el tratamiento de la malaria (figura 2).

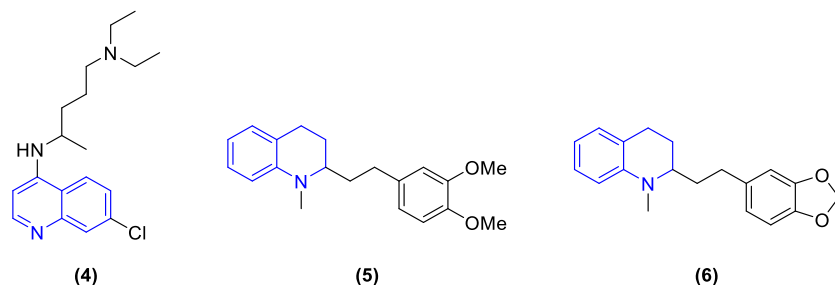


Figura 2. Compuestos tetrahidroquinilínicos antimaláricos.

El núcleo tetrahidroquinolínico también hace parte de moléculas desarrolladas para el control de plagas y enfermedades en el sector agrícola. Es así como el Aspemigerin (**7**), producto natural aislado originalmente del extracto de un cultivo de *aspergillus niger* IFB-E003 exhibe actividad insecticida contra *Plutella xylostella*, una de las plagas más destructiva de cosechas de plantas alimentarias, y además presenta actividad herbicida contra las especies *Echinochloa Crusgalli*, *Triticum aestivum* y *Cucumis*. (Li, Yang, Ling, 2012, p.52) Un estudio reciente muestra como una serie de derivados que contienen 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**8**), presentaron actividades satisfactorias antifúngicas sobre el hongo *Gaeumannomyces graminis var. Tritici*, responsable de una de las enfermedades más graves y generalizadas en el cultivo de trigo. El patógeno infecta las raíces de la planta retrasando el crecimiento y el rendimiento del grano baja hasta en un 50%, lo que se traduce como grandes pérdidas económicas (Lei, 2016, p.10, 2-6) (figura 3).

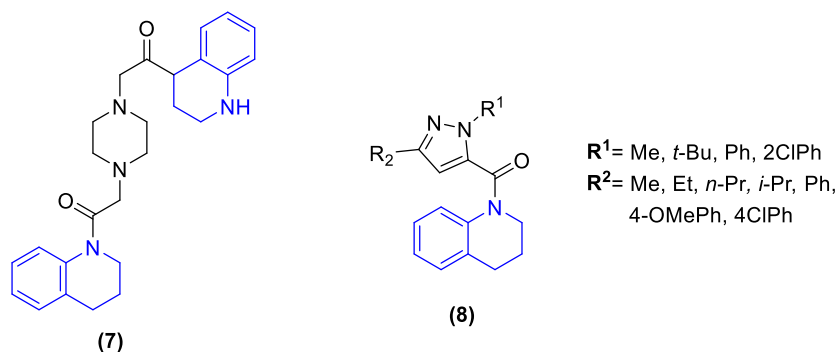


Figura 3. Compuestos tetrahidroquinolínicos usados para el control de plagas (7) y como agentes antifúngicos (8).

Dentro de la gran variedad de derivados tetrahidroquinolínicos biológicamente activos es importante mostrar la prominente actividad antitumoral que algunos de estos derivados han reportado. El compuesto (9) exhibe una actividad inhibitora de la proliferación celular en glioma murino C6 con  $IC_{50}$  de 2.5 mmol/L, induciendo apoptosis mitocondrial e imponiéndose como un agente terapéutico potencial para el tratamiento del glioma (Chen, 2016, p.31). De manera semejante el compuesto (10) se ha identificado como inhibidor de la actividad transcripcional de NF- $\kappa$ B inducida por lipopolisacáridos (LPS), contra líneas celulares de cáncer humano (NCI-H23, ACHN, MDA-MB-231, PC-3, NUGC-3 y HCT 15) (figura 4). (Jo, et al., 2016, p. 7)

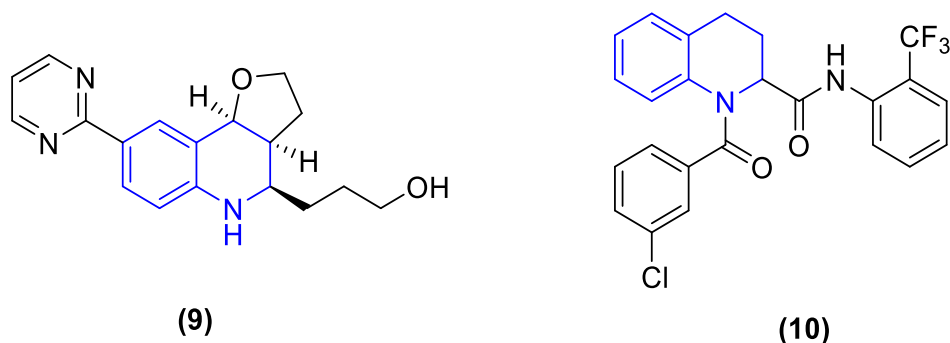


Figura 4. Tetrahidroquinolinas con actividad anticancerígena.

Entre otras aplicaciones a nivel biológico encontradas en los derivados que contienen este bloque estructural, se muestra la actividad inhibitoria de la proteína de transferencia de esteres (CETP), estos compuestos se proponen como posibles fármacos en el tratamiento de problemas como la arterosclerosis y los bajos niveles de lípidos de alta densidad (HDL) **(11)** (Figura 5). (Rano, et al., 2009, p. 19)

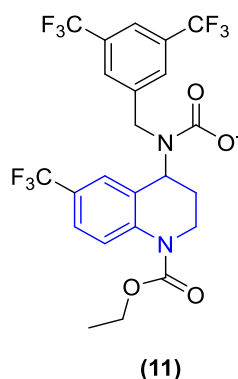


Figura 5. Estructura de Torcetrapib, potente inhibidor de CETP.

### 3.2 Aspectos Sintéticos de las Tetrahidroquinolinas.

La importancia en la química medicinal que poseen las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas ha despertado desde hace varios años el interés por desarrollar metodologías sintéticas que permitan acceder de manera más eficiente a dicho andamiaje molecular. Este anillo puede ser construido usando diversas estrategias de síntesis, las cuales puede involucrar la generación de uno o dos enlaces de modo simultáneo o alternado, a partir de un sustrato aromático (figura 6). (Kouznetsov, 2009, p.65)

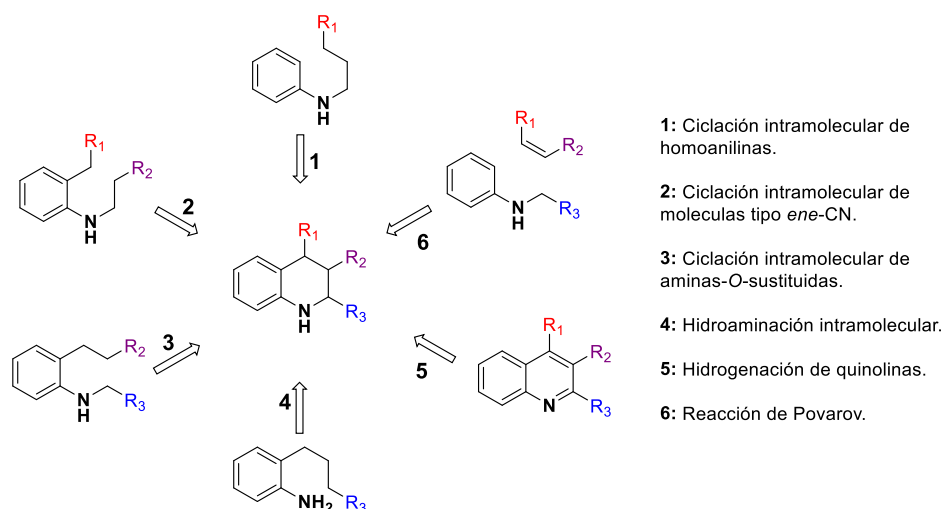


Figura 6. Rutas sintéticas para la obtención del núcleo 1,2,3,4-tetrahidroquinolínico.

La reacción de Povarov constituye una de las rutas más convenientes para la síntesis de N-heterociclos de seis miembros. En esta reacción se parte de una imina o base de Schiff (**12**) deficiente en electrones, la cual reacciona con un alqueno (**13**) rico en electrones, en presencia de un catalizador que generalmente es un ácido de Lewis, obteniendo el núcleo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**14**) (Esquema 1). (Kouznetsov, 2009, p.65)

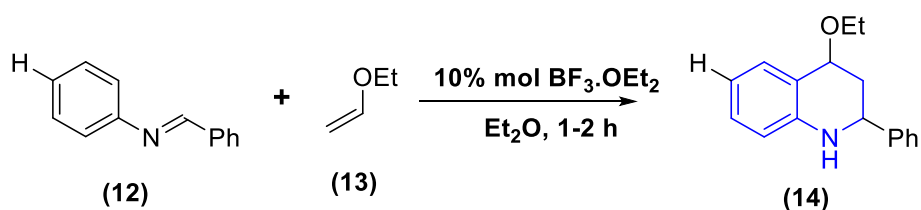


Figura 7. Síntesis de 4-etoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina por medio de la reacción de Povarov.

A pesar del impresionante potencial sintético que demostró desde su descubrimiento en los 60's, la reacción de Povarov recibió atención significativa en los 90's cuando se desarrolló una versión de tres componentes que implica la generación *in situ* de la N-arilimina mediante la

condensación de un compuesto carbonilo (**15**) con la anilina (**16**) para la posterior reacción con el alqueno (**17**) y así poner generar la respectiva 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**18**) (Esquema 2). (Kudale, Miller, Dawea, Bodwell, 2011, p.9)

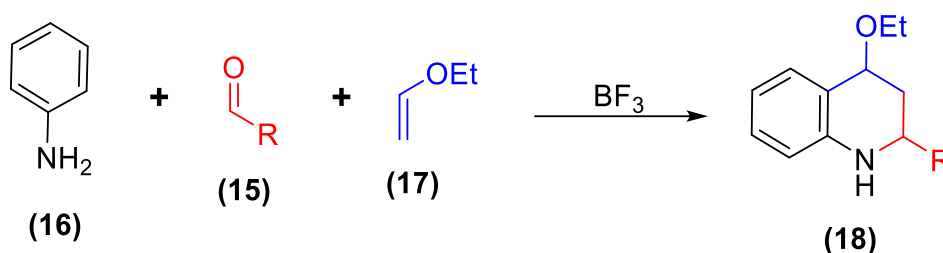


Figura 8. Reacción de Povarov de tres componentes.

La reacción de Povarov fue inicialmente definida como una reacción de cicloadición [4+2] y fue denominada una reacción imino Diels-Alder (iDA). En esta reacción se decía que interviene un dieno conjugado y su respectivo dienófilo, los cuales reaccionan de manera concertada para formar dos enlaces *sigma* ( $\delta$ ) a partir de dos enlaces *pi* ( $\pi$ ). Teniendo en cuenta que la reacción procedía con relativa facilidad cuando el dieno estaba electrónicamente deficiente y el dienófilo debidamente activado, la reacción de Povarov fue clasificada como una reacción de demanda inversa de electrones (Woodward, Hoffmann, 1969, p.8). Sin embargo, de acuerdo con un gran número de trabajos relacionados con esta reacción, se ha venido consolidando la idea de que la reacción de Povarov no se da de una manera concertada, si no que se lleva a cabo a través mecanismo por pasos, en donde inicialmente se da una adición electrofílica del alqueno sobre la imina intermediaria que a su vez se encuentra coordinada por el ácido de Lewis mediador, lo cual genera un intermedio catiónico el cual participa de una posterior reacción de sustitución electrofílica aromática intramolecular y genera de este modo el respectivo núcleo tetrahidroquinolínico (esquema 3). (Beifuss, Ledderhose, Ondrus, 2005, p. 5)

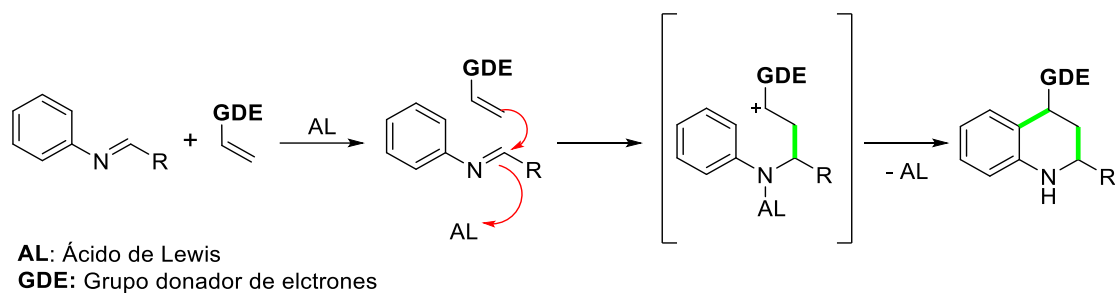


Figura 9. Mecanismo propuesto para la reacción de Povarov.

Con el creciente desarrollo de la reacción de Povarov se han generado un gran número de investigaciones para generar compuestos tetrahydroquinolínicos con diversidad estructural, esto ha hecho necesario el estudio de catalizadores o mediadores de la reacción con el fin de aumentar la eficiencia en la síntesis. Estos estudios han generado un gran número de catalizadores para esta reacción que van desde los ácidos de Lewis y Brønsted hasta las polianilinas. (Glushkov, Tolstikov, 2008, p.77)

Dentro de los ácidos de Lewis más usados como catalizadores en la reacción de Povarov, se encuentra el  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . El empleo de este catalizador como eficiente activador de las iminas se evidencia en la síntesis realizada por Smith y colaboradores, donde se hizo reaccionar un conjunto de anilinas (**19**) y benzaldehídos (**20**), con norbornenos (**21**) sustituidos. Las tetrahydroquinolinas (**22**) formadas, se obtuvieron con buenos rendimientos y alta diastereoselectividad, ya que la síntesis podría llevar a la formación de 4 estereoisómeros y, sin embargo, se observó la formación preferencial del aducto diastereomérico exo-exo (Esquema 4). (Smith, Gavrilyuk, Lough, Batey, Lewis, 2010, p. 75)



Un trabajo más reciente reportado por Bianchini, y colaboradores en 2016, aborda la síntesis de acilquinolinas (**38**), utilizando iminas aromáticas (**35**) y N,N-dimetilhidrazonas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas (**36**) para generar las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**37**) que tienen una hidrazona en la posición C-4, un proceso simple permite la transformación del resto dimetilhidrazona en el C-4 de las tetrahidroquinolinas (**37**) en un buen grupo saliente que posteriormente es eliminado para obtener las 2-acilquinolinas (**38**). Esta reacción catalizada por tricloruro de indio se lleva a cabo de manera más eficiente en comparación con los métodos catalizados por metales de transición más generales (Esquema 6). (Bianchini, Ribelles, Becerra, Ramosa, Menéndez, 2016, p.3)

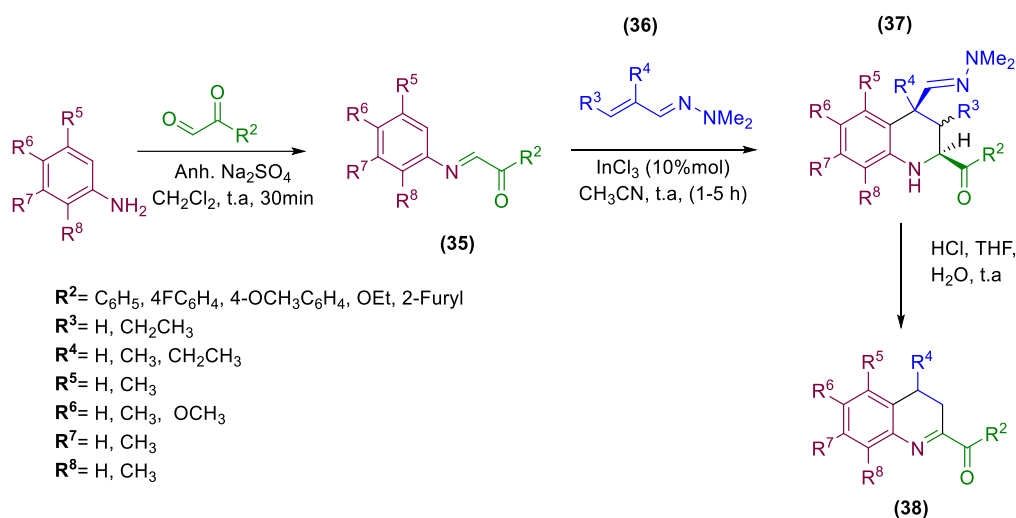


Figura 12. Síntesis de acilquinolinas catalizada por tricloruro de indio ( $InCl_3$ ).

Aunque los ácidos de Lewis han sido usados de manera general a la hora de sintetizar tetrahidroquinolinas el uso de diversos tipos de catalizadores ha generado una gran línea de investigación. Srinivasa y colaboradores, desarrollaron en 2009 la síntesis de 1-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) pirrolidin-2-onas (**25**) usando como catalizador ácido 4-nitro ftálico (50%

mol) a partir de [(4-clorofenil) imino]-metil-2-naftol (**23**) y *N*-vinilpirrolidin-2-ona (NPV) (**24**) (Esquema 7). (Srinivasa, Mahadevan, Hulikal, Synthesis, 2009, p.39)

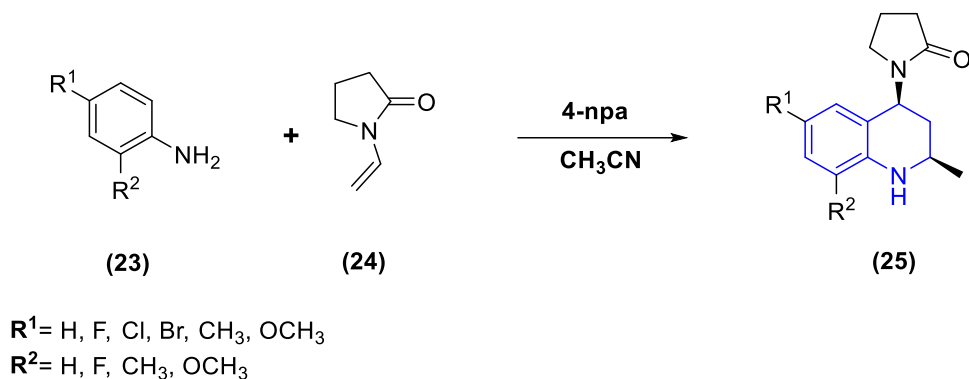
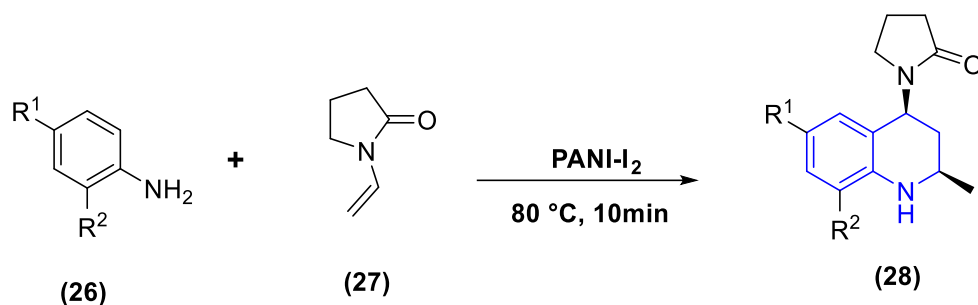


Figura 13. Reacción de [(4-clorofenil) imino]-metil-2-naftol con NPV usando ácido 4-nitro ftálico como catalizador.

Con esta misma reacción los autores examinaron la actividad catalítica de diversos ácidos nitro ftálicos confirmando la eficiencia de estos ácidos como catalizadores. Igualmente se estudió la actividad catalítica de 4-npa en diferentes medios de reacción mostrando que disolventes tales como  $\text{CH}_3\text{CN}$ , MeOH y EtOH son mejores que el tolueno,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y tetrahydrofurano (THF) (Boddula, Srinivasan, 2013, p.30). Estudios más recientes han demostrado el uso de polianilinas como catalizadores ácidos sólidos en la síntesis de tetrahydroquinolinas. En el año 2013 Boddula y Srinivasan reportaron la síntesis de tetrahydroquinolinas (**28**) usando PANI-I<sub>2</sub> como catalizador, en un medio libre de solvente. Los autores partieron de una amina aromática (**26**) y *N*-vinilpirrolidona (**27**) (Esquema 8). (Boddula, Srinivasan, 2013, p.30)



$R^1 = \text{H, Cl, Br, F, CH}_3, \text{OCH}_3$

$R^2 = \text{H, F, CH}_3, \text{OCH}_3$

Figura 14. Síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas usando PANI-I2 como catalizador

Hoy día, la síntesis orgánica se direcciona hacia la implementación de metodologías respetuosas con el medio ambiente. En esta búsqueda de condiciones verdes Shushizadeh y colaboradores usaron esponjas marinas/ $\text{H}_2\text{CO}_4$  como catalizador en la reacción de Povarov y realizaron la síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**31**) ópticamente activas, partiendo de aldiminas N-aryl-sustituidas (**29**) y diversos alquenos (**30**) en condiciones de reacción leves (Esquema 9). (Shushizadeh, Mostoufi, Behfar, Heidary, 2012, p.8).

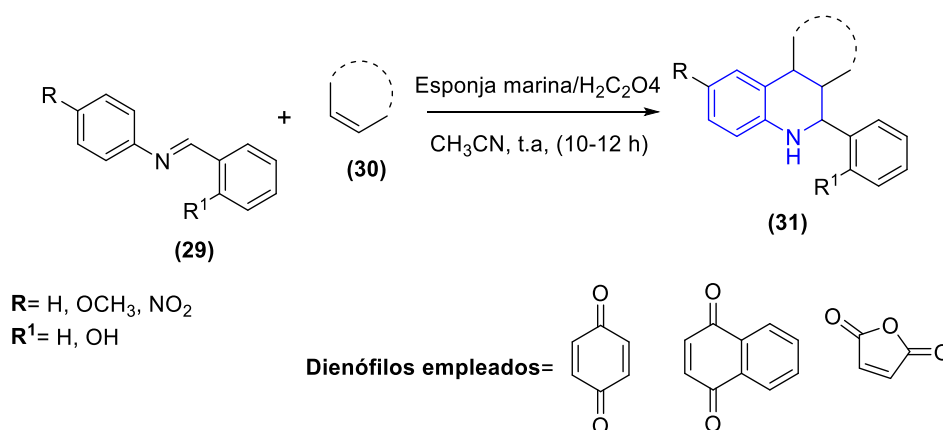


Figura 15. Síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas ópticamente activas usando Esponjas marinas/  $\text{H}_2\text{CO}_4$  como catalizador

Desde 1988 cuando Grieco y Bahsas reportaron la síntesis de tetrahydroquinolinas usando iminios como heterodienos, (Grieco, Bahsas, 1988, p.29) las reacciones Povarov catiónica se han postulado como un método eficiente y económico para este tipo de síntesis. (Romero, Kouznetsov, 2010, p.6) En este sentido, el grupo de investigación (CODEIM) ha venido sintetizando este tipo de compuestos siguiendo la reacción de Povarov en su variante catiónica.

Un trabajo reciente reportado por Romero y colaboradores presenta la síntesis “one-pot” de derivados de 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (**43**), usando HCl (acuoso) como catalizador; a partir de arilpropenos (*trans*-anetol (**41**), isoeugenol (**42**)) y la especie catiónica generada *in situ* a través de la condensación de *N*-bencilanilinas (**39**) y el formaldehído (**40**). Una vez se obtenidas y purificadas las *N*-bencil tetrahydroquinolinas de interés, se realiza una desbencilación catalítica para obtener las respectivas 4-aryl-3-metil-*N*-H-tetrahydroquinolinas (**44**). Dicha reacción transcurre usando Hidrogeno molecular y paladio soportado en carbono (Pt/C) como catalizador, (Esquema 10). (Romero, Romero, Acelas, 2010, p.46)

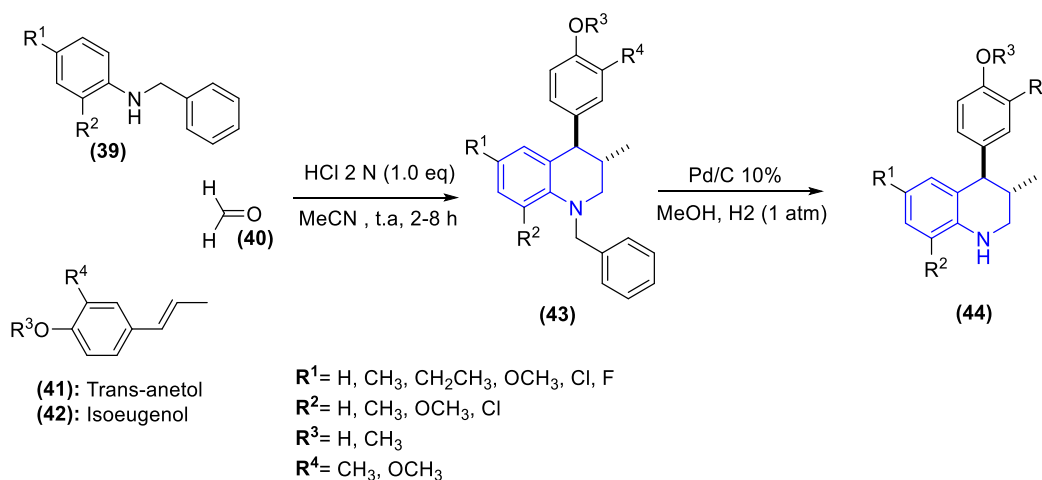


Figura 16. Síntesis de 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas y 4-aryl-3-metil-*N*-H-tetrahydroquinolinas, a partir de *N*-bencilanilinas y arilpropenos.

Otro trabajo realizado por el grupo de investigación, donde se hizo uso de la reacción de Povarov catiónica, fue el que reportó la síntesis de derivados *N*-alil/propargil 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas. Para la preparación de los derivados de *N*-alil tetrahidroquinolina (**49**), la reacción se llevó a cabo a partir de *N*-alilanilinas preformadas (**45**), *N*-vinil-2-pirrolidinona (**46**) y formaldehído al 37%, (**47**) en MeCN anhidro, usando como catalizador ácido *p*-toluenosulfónico (20% mol) a temperatura ambiente. De manera paralela se obtuvieron las *N*-propargil tetrahidroquinolinas (**50**), a partir de *N*-propargilanilinas preformadas (**48**), formaldehído y *N*-vinil-2-pirrolidinona en (CH<sub>3</sub>CN) anhidro a temperatura ambiente, en este caso se obtuvieron mejores rendimientos usando como catalizador el InCl<sub>3</sub> (20% mol), Esquema 6. (Rodríguez, et al., 2016)

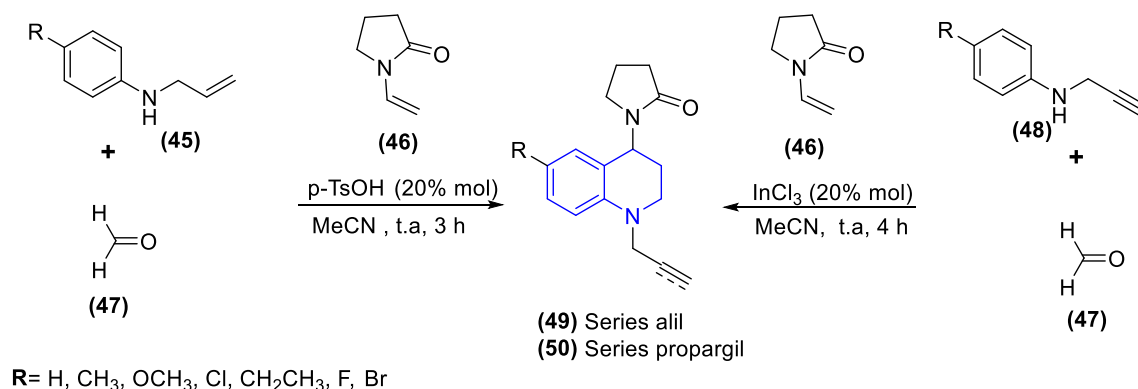


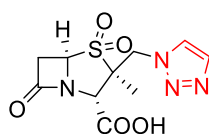
Figura 17. Síntesis de *N*-alil/propargil 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas.

### 3.3 Aspectos biológicos y estructurales de los 1,2,3-triazoles

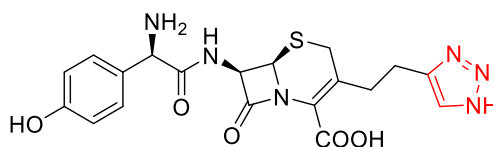
Los 1,2,3-triazoles son compuestos heterocíclicos aromáticos de cinco miembros con tres (3) átomos de nitrógeno en su estructura. Este núcleo tiene un amplio espectro de actividad biológica

y cuenta con la facilidad de unirse a una variedad de enzimas y receptores en el sistema biológico a través de diversas interacciones. (Zhou, Wang, 2012, p.19)

En la búsqueda de 1,2,3-triazoles biológicamente activos se han desarrollado extensas investigaciones y se han sintetizado un gran número de moléculas, dentro de esta galería de compuestos sintetizados se encuentran el Tazobactam (**51**) (Yost, Cappelletty, 2011, p.31) y Cefatrizine (**52**), (Haider, Alam, 2014, p.1) los cuales han mostrado ser potentes antibióticos que inhibe la acción de las  $\beta$ -lactamasas bacterianas (Figura 7).



(51)



(52)

Figura 18. Antibióticos potenciales que presentan 1,2,3-triazoles en su estructura.

El núcleo 1,2,3-triazol también ha sido incluido en el desarrollo de moléculas antitumorales, tal como el Carboxiamidotriazol (CAI) (**53**) el cual es un agente antineoplásico en desarrollo. (Desai, et al.,2004, p.54) Algunos compuestos híbridos 1,2,3-triazol-ditiocarbamato-urea (**54**) mostraron una potente actividad anticancerígena en la línea celular MGC-803 (línea celular de cáncer gástrico humano), donde inhibe la proliferación de las células cancerígenas

induciendo apoptosis y deteniendo el ciclo celular en la fase G2/M (Duan, et al., 2013, p.64). Por otro lado el compuesto (55) exhibe actividad citotóxica frente a líneas de células tumorales humanas A431 y K562 determinado por ensayo de viabilidad celular por reducción de MTT (Yan, Liu, Chen, Liu, Lin, 2010, p.20). (Figura 8).

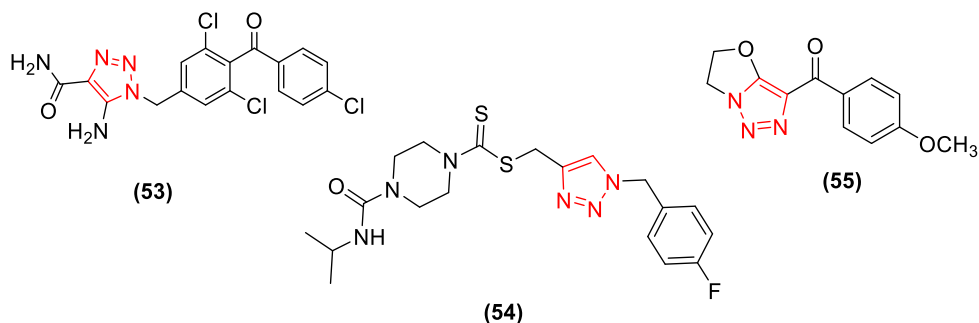


Figura 19. Compuestos con actividad antitumoral que poseen el núcleo 1,2,3-triazol.

Existen algunos reportes de híbridos moleculares entre 1,2,3-triazol y quinolinas, en uno de sus trabajos Boechat y colaboradores sintetizaron una serie de estos híbridos que se muestran como dianas prominentes para el tratamiento de la malaria. Estos derivados (56) exhibieron actividad antiplasmodial contra *P. falciparum* resistente a la cloroquina, con valores de CI<sub>50</sub> que varían de 1,4 a 46  $\mu$ M (Figura 9). (Boechat, et al., 2014, p.84)

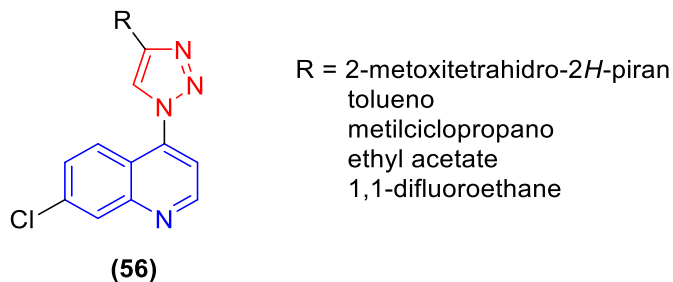


Figura 20. Compuestos híbridos 1,2,3-triazol/quinolinas con actividad antiplasmodial

### 3.4 Aspectos síntesis de los triazoles.

En la literatura se encuentra un gran número de reportes dedicados a la síntesis de triazoles y aunque existe una gran variedad de rutas sintéticas para acceder a este núcleo heterocíclico, la cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y fragmentos alquínicos es la metodología más utilizada. Esta ruta sintética se encuentra dentro de la denominada “click chemistry”, convirtiéndose en una excelente herramienta para la síntesis orgánica. (Gordon, et al., 2012, p. 134)

El concepto de cicloadición 1,3-Dipolar lo introdujo por primero vez en 1960 Huisgen y colaboradores, refiriéndose a una reacción pericíclica en la cual, los 1,3-dipolos y los dipolarófilos se combinan de forma concertada para generar anillos de cinco miembros. En esta reacción un 1,3-dipolo (a-b-c) reacciona con un dipolarófilo (alqueno o alquino) para generar el anillo (Figura 10) (Huisgen, 1963, p.75).

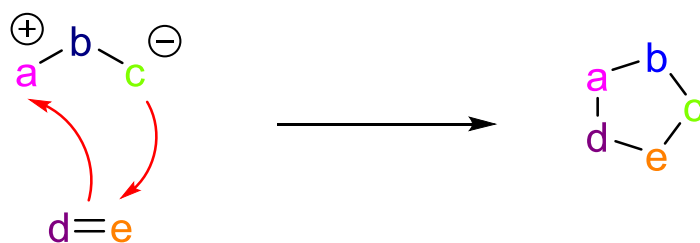


Figura 21. Mecanismo general de la cicloadición 1,3-dipolar.

El desarrollo de una versión para la reacción de Huisgen catalizada por cobre lo realizaron de manera independiente Tornøe y Rostovtsev. Los autores realizaron la cicloadición de azida-

alquino en condiciones leves de reacción (Figura 11). (Tornøe, Christensen, Meldal, 2002, p.67; Rostovtsev, Green, Fokin, Sharpless, 2002, p.41)

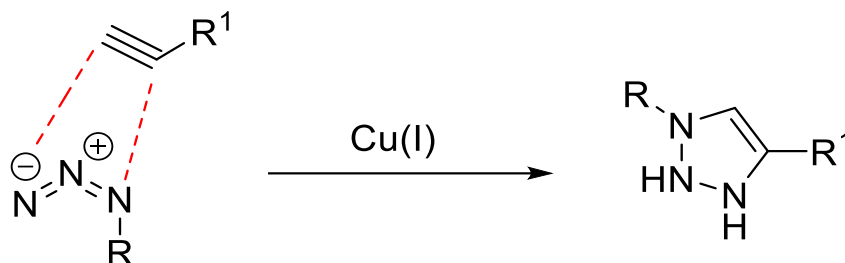


Figura 22. Cicloadición 1,3-dipolar de azida-alquino.

Esta cicloadición cumple con todos los criterios de la química clic y su facilidad y fiabilidad la convierten en un modelo dentro de la química orgánica. Dentro del conjunto de ventajas, es importante resaltar la regioselectividad pues esta cicloadición catalizada por cobre (Cu) forma exclusivamente productos 1,4-sustituidos, además se emplean condiciones leves de reacción y se puede utilizar una variada gama de solventes. Datos cinéticos experimentales y modelado molecular han mostrado como el cobre favorece la regioselectividad para la cicloadición 1,3-dipolar. En la figura 12 se muestra el ciclo catalítico del cobre que inicia con la desprotonación del hidrógeno terminal del alquino para formar un Cu-acetiluro (**57**), luego el nitrógeno 1 del azida desplaza uno de los ligandos del segundo Cu en el complejo Cu-acetiluro para formar la estructura (**58**). El nitrógeno 3 realiza su ataque al carbono 4 del alquino y posteriormente debido a factores electrónicos y de proximidad se da la formación del metalociclo. El metalociclo se contrae cuando el par solitario de electrones del 1-N ataca al 5-C para formar (**59**). El respectivo triazol (**60**) se forma gracias a la protonación del carbono y la salida del Cu (Figura 12) (Hein, Liu, Wang, 2008, p.25)

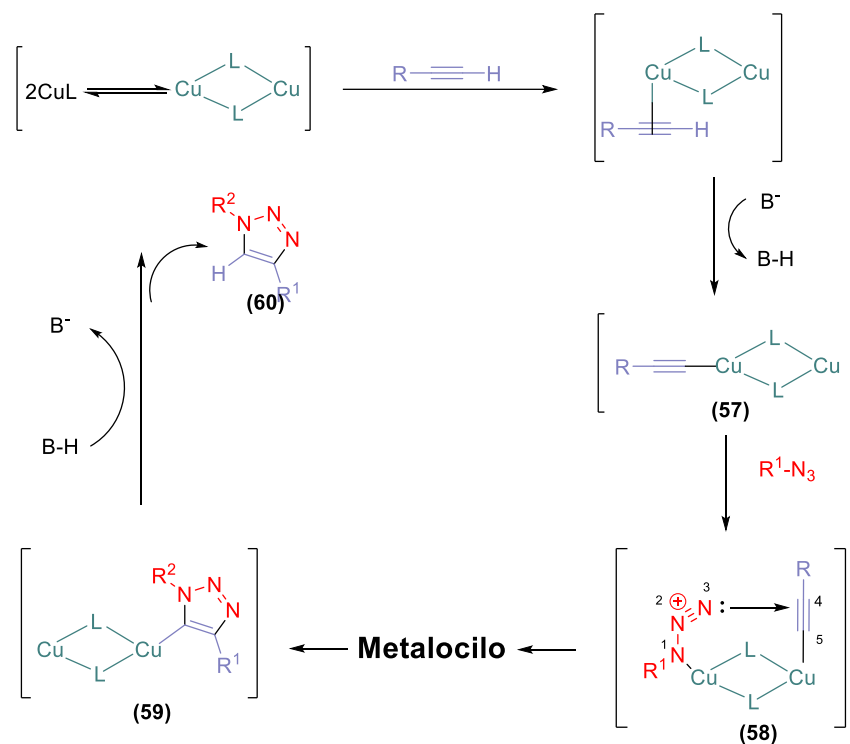


Figura 23. Ciclo catalítico para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos catalizada por Cu(I).

Sin embargo, es importante hacer una revisión a las diferentes rutas sintéticas donde se hace uso de otros catalizadores. Kwok, Fotsing y colaboradores, reportaron en 2010 la síntesis de 1,2,3-triazoles di-sustituídos (63), a partir de alquinos terminales (61) y arilazidas (62) en presencia de hidróxido de tetraalquilamonio catalítico, mostrando rendimientos de 37-92 %. La desprotonación del alquino terminal genera un aril acetiluro, que actúa como un nucleófilo atacando el nitrógeno terminal de la arilazida formando un intermedio triazenuro que se somete a una ciclación para formar el ciclo 1,5-disustituído (Esquema 12). (Kwok, Fotsing, Fraser, Rodionov, Fokin, 2010, p12)

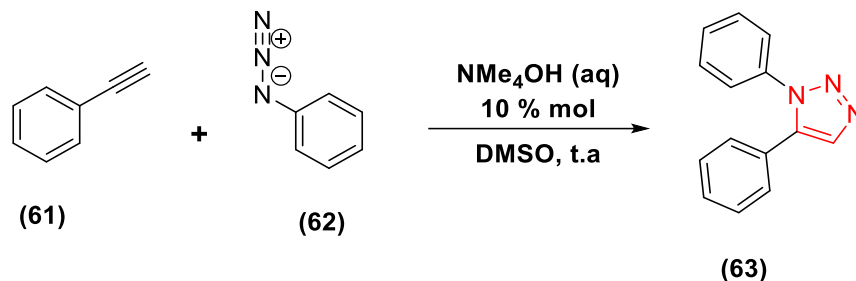


Figura 24. Formación de triazoles a partir de arilazidas y alquinos terminales en presencia de hidróxido de tetraalquilamonio catalítico.

Un estudio realizado por Barral y colaboradores, exponen la síntesis one-pot de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos (65), llevando a cabo un procedimiento que genera azida in situ, partiendo de aminas aromáticas (64) con nitrito de terc-butilo y ácido trimetilsilano. En las condiciones de reacción utilizadas el Cu (I) se generó a partir de una sal de Cu (II) y un agente reductor, (Barral, Moorhouse, Moses, 2007, p.9) (Esquema 13).

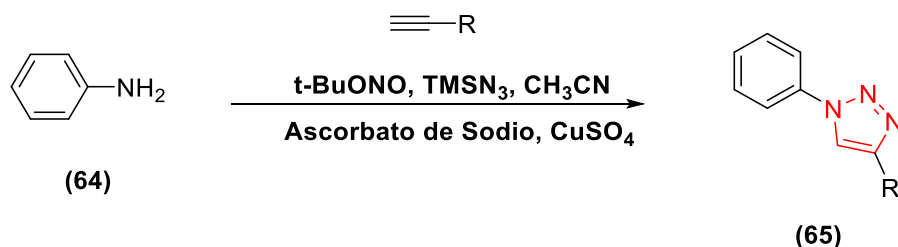


Figura 25. Síntesis one-pot de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos.

Mostrando la versatilidad que existe a la hora de sintetizar triazoles, el trabajo realizado por Moglie y colaboradores muestran la síntesis multicomponente de  $\beta$ -hidroxi-1,2,3-triazoles (69), partiendo de epóxidos (66), azida de sodio (67) y alquinos (68), utilizando agua como solvente y nanopartículas de cobre sobre carbón activado como catalizador, (Alonso, Mogli, Radivoy, Yus, 2011, p.76) (Esquema 14).

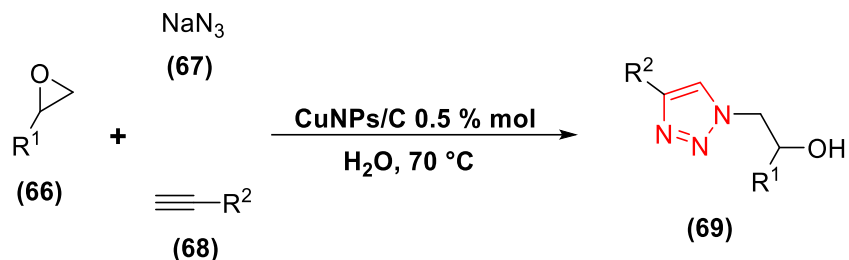


Figura 26. Síntesis de  $\beta$ -hidroxi-1,2,3-triazoles a partir de epóxidos y alquinos.

Las sales de cobre (II) resultan ineficientes en la cicloadición de azida-alquino, sin embargo, compuestos orgánicos como alcoholes, aminas, aldehídos, tioles, fenoles y ácidos carboxílicos pueden oxidarse fácilmente por el ion cúprico, reduciéndolo a las especies de cobre (I) las cuales son catalíticamente activas para este proceso. (Hein, Fokin, 2010, p.39)

El ascorbato de sodio es un reductor suave que fue introducido por primera vez por Rostovtsev y colaboradores quienes buscando opciones menos costosas que el CuI, encontraron que un catalizador se prepara mejor *in situ* mediante la reducción de las sales de Cu(II). Los autores efectuaron la reacción entre fenil propargil éter (70) y bencilazida (71) usando una mezcla de solventes 2:1 agua/alcohol tert-butílico, en presencia de  $\text{CuSO}_4$  1% mol y ascorbato de sodio 5% mol. La síntesis se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 8 horas obteniendo así los 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos, (72) (Esquema 15). (Rostovtsev, Green, Fokin, Sharpless, 2002, p.41)

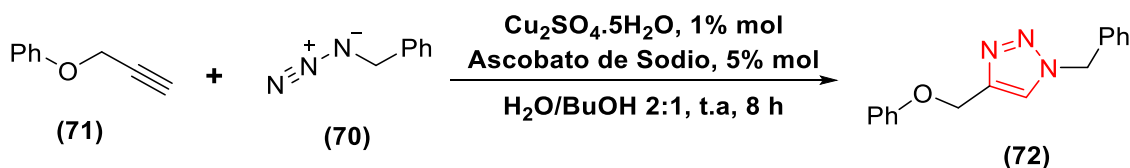


Figura 27. Síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos catalizados por iones CuI en presencia de ascorbato.

En un trabajo publicado por Carmo y colaboradores, se sintetizaron híbridos de aminoquinolina/esteroide (**75**); donde se hizo reaccionar 1 equivalente del alquino (**73**) con 1,3 equivalentes de azida (**74**), 0,05 equivalentes de  $\text{CuSO}_4$  y 0,4 equivalentes de ascorbato de sodio, en 5mL de una mezcla de disolventes DMSO/ $\text{H}_2\text{O}$  4:1. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 48 horas a temperatura ambiente, (Esquema 16) (Antinarelli, et al., 2012, p.2)

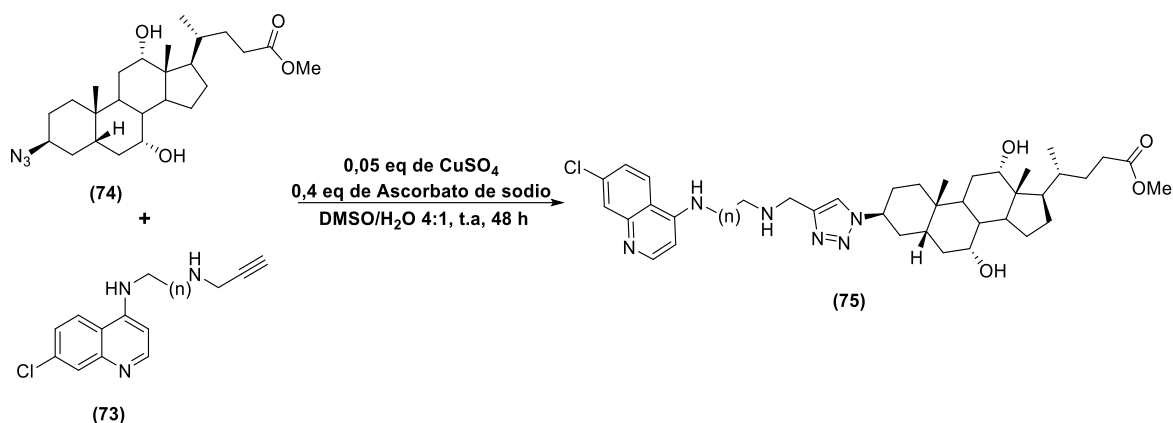


Figura 28. Síntesis de híbridos aminoquinolina/esteroide.

La reacción obtuvo un rendimiento del 60% y el análisis biológico realizado de estos híbridos aminoquinolina/esteroide sobre *Leishmania major* y *Mycobacterium tuberculosis* mostró que la adición de un grupo esteroide a la molécula de aminoquinolina mejoró considerablemente la actividad. El compuesto (**75**) exhibió actividad para *M. tuberculosis* ( $\text{MIC} = 8,8 \mu\text{M}$ ). Este resultado es comparable a los medicamentos comúnmente usados en el tratamiento de la tuberculosis.

### 3.5 Cáncer: etiología y metabolismo

El cáncer se define como una enfermedad provocada por defectos en los sistemas reguladores del crecimiento celular y la homeostasis. Por lo tanto, en las células cancerígenas muchos de sus aspectos genéticos difieren de sus contrapartes normales. La anormalidad fundamental se cimienta en la manifestación de seis alteraciones fundamentales de la fisiología celular las cuales son: señalización proliferativa sostenida, evasión de los supresores de crecimiento, resistencia a la muerte celular, inmortalidad replicativa, inducción de la angiogénesis y la activación de la invasión y la metástasis. (Chung, Bernard, Perou, 2002, p.32; Hanahan, Weinberg, 2011, p.144)

El rol fundamental del genoma en el desarrollo del cáncer surgió a comienzos del XX a partir de los estudios de David von Hansemann y Theodor Boveri, los cuales, al observar células cancerígenas bajo el microscopio notaron anomalías cromosómicas (Hanahan, Weinberg, 2011, p.144). Estudios recientes sugieren que dos tercios del total de los casos de cáncer son causados por los errores en el proceso de replicación (Stratton, Campbell, Futreal, 2009, p.458).

Las alteraciones del metabolismo celular exhiben diferencias en la obtención de ATP tanto para células cancerígenas como para células normales. En la década de 1920 Otto Warburg descubrió que incluso presentando exceso de oxígeno, las células cancerosas prefieren metabolizar la glucosa por glicólisis, la cual en comparación con la fosforilación oxidativa en donde se genera hasta 36 ATP, es una vía menos eficiente produciendo solo 2 ATP. (Tomasetti, Li, Vogelstein, 2017, p.355) No existe una razón puntual para que las células anormales sigan este proceso metabólico, pero una posible explicación radica en necesidades que van más allá del ATP, y tiene

estrecha relación con la proliferación celular. En este proceso se requiere la replicación de nucleótidos, aminoácidos y lípidos, luego la glucosa no puede comprometerse del todo con el catabolismo de carbono para la producción de ATP, por lo tanto, es requerido un flujo constante en la producción de acetil-CoA y NADPH para la obtención de macromoléculas. (Hsu, Sabatini, 2008, p.134)

### **3.6 Generalidades del cáncer mamario**

El cáncer de mama hace referencia a la multiplicación errónea de células originarias del tejido mamario. La mayoría de los cánceres de mama se desarrollan en el tejido glandular de la mama, adenocarcinomas y generalmente se encuentran en las células que recubren los conductos lácteos de la mama y ocasionalmente en las glándulas lácteas. (Nahar, Tickle, Ali, 2011, p.35)

El cáncer de mama representa un 23% de todos los tipos de cáncer femeninos, siendo el más común entre las mujeres (Gupta, Shridhar, 2015, p.51). Dhillon Los dos tipos más frecuentes de cáncer de mama son: Carcinoma lobular in situ (LCIS, neoplasia lobular), el cual es un aumento agudo en el número de células dentro de las glándulas de la leche (lóbulos) de la mama, y Carcinoma ductal in situ (DCIS), que se limita a los conductos de la mama. El término "*in situ*" se refiere al cáncer que no se ha extendido más allá del área donde inicialmente se desarrolló. (Sharma, Dave, Sanadya, Sharma, Sharma, 2010, p.1)

MCF-7 es la línea celular de cáncer de mama humano más estudiada del mundo desarrollada por Herbert D. Soule en 1970, a partir de una escisión de un nódulo de pared torácica

y derrame pleural en una mujer de 69 años. Dicho procedimiento fue realizado en el *Michigan Cancer Foundation* por lo cual se le dio el nombre MCF7. (Liu, Sheikh, 2014, p.6)

El interés en el estudio de MCF-7 radica en las características similares al epitelio mamario, además de expresar receptores de estrógeno alfa (ER- $\alpha$ ), andrógenos, progesterona y glucocorticoides, convirtiéndose en un foco valioso para la investigación médica. (Erdei, Torres, 2010, p.11)

### **3.7 Generalidades del cáncer de piel (melanoma)**

El melanoma cutáneo es una neoplasia maligna de los melanocitos que se encuentran en la capa basal de la epidermis y producen el pigmento melanina que es responsable del color de la piel. Existen dos posibles vías etiológicas para el desarrollo del melanoma, la primera y más común inicia con el desarrollo de un nevus (lunar) como un "marcador" de riesgo. En La otra vía los melanomas surgen rápidamente sin que necesariamente aparezca un nevus o lunar. El melanoma es uno de los 3 tipos principales de cáncer de piel, junta al carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas, sin embargo, el melanoma es el más letal. (Agar, Young, 2005, p.571; González, Vernhes, Sánchez, 2009, p.18)

Estudios epidemiológicos han demostrado que un factor de riesgo importante para el desarrollo de melanoma maligno es la exposición a la radiación UV solar, especialmente a la UVB produciendo daños en el ADN epidérmico (Lee, Oesterreich, Davidson, 2015, p.107). Este daño puede producirse por absorción directa de la energía o mediante lesiones indirectas donde los

cromóforos endógenos transfieren la carga a otras moléculas, las cuales provocan las modificaciones en el DNA. Las principales lesiones son de origen directo donde se forman dímeros en pirimidinas adyacentes: el dímero de pirimidina *cis-syn* ciclobutano (CPD) y el fotoproducto pirimidina (6-4) pirimidona (6-4PP). (European Collection of Authenticated Cell Cultures, 2017)

La línea celular B16-F10 son células de melanoma metastásico murino (ratón, rata) derivada de la línea celular B16, que fue una de las primeras herramientas murinas para la investigación de metástasis en tumores sólidos. (Raz, 1980, p.4)

### **3.8 Ensayo de MTT**

El ensayo de reducción de MTT bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio fue el primer ensayo de viabilidad celular homogéneo desarrollado para un formato de 96 pocillos y adecuado en el cribado de alto rendimiento (HTS). El sustrato MTT se prepara en una solución fisiológicamente equilibrada, se agrega a las células en cultivo generalmente a una concentración final de 0.2 a 0.5 mg/mL y se incuba durante 1 a 4 horas. El producto formazán del tetrazolio MTT formado es proporcional al número de células viables, y se acumula como un precipitado insoluble dentro de las células depositándose cerca de la superficie celular. Los cristales de formazán se solubilizan usando diversos métodos como: isopropanol acidificado, DMSO, dimetilformamida, SDS, y combinaciones de detergente y disolvente orgánico. La cantidad de formazán se mide registrando cambios en la absorbancia a 570 nm usando un espectrofotómetro de lectura de placas.<sup>71</sup> En el esquema 17 se observa un esquema general de la reducción de MTT a formazán.

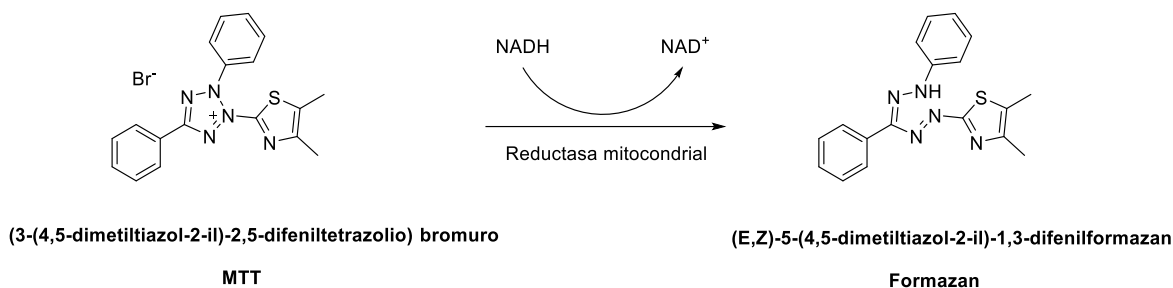


Figura 29. Esquema general de la reducción de MTT a formazán.

## 4. Parte experimental

### 4.1 Materiales y Reactivos

Los reactivos empleados en la preparación de los compuestos objetivo, se adquirieron través de los proveedores Merck y Aldrich los cuales no fueron purificados de manera previa a su uso. Así mismo el material de vidrio necesario para el trabajo de laboratorio se obtuvo a través de la marca pyrex. El monitoreo tanto para el control de reacciones, como en el análisis preliminar a la purificación de compuestos se hizo por medio de cromatografía de capa fina (CCF), con placas cromatográficas de sílica gel PF<sub>254</sub> en hojas de aluminio marca Merck y cada patrón de elución en las cromatoplasas se reveló mediante el uso de una cámara UV-VIS marca Spectroline Model CM-10 a 366 y 254 nm.

La purificación de los compuestos se realizó por medio de cromatografía de columna (CC), usando como soporte sólido gel de sílice 60 Mesh y como eluyentes se emplearon mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo en las proporciones apropiadas para cada tipo de compuesto, los solventes fueron destilados y secados con anticipación. Para retirar el solvente luego de la

purificación o en etapas previas, se usó un equipo de rotaevaporación para llevar a cabo la destilación a presión reducida.

## 4.2 Técnicas analíticas

**Espectroscopia infrarroja (IR):** Los espectros infrarrojos se obtuvieron de un equipo FT-IR Bruker Tensor 27 utilizando una celda Bruker ATR Platinum. Las bandas de absorción se registran en números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).

**Espectrometría de masas (ESI-IT):** La adquisición de los espectros de masas se realizó mediante inyección directa de los compuestos (solubilizados en MeOH o MeCN) a un espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonis) con nebulización por electrospray (ESI) y analizador de trampa iónica (IT). El equipo operó en modo Full scan positivo a 300 °C y 4500 V en el capilar, empleando nitrógeno como gas nebulizador con flujo de 8 L/min y una presión de 30 psi.

**Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN):** Los espectros de resonancia magnética nuclear se obtuvieron en un equipo Bruker Avance de 400 MHz. Se empleó cloroformo deuterado como disolvente. Los valores de desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm cuya escala se ajustó tomando como referencia la señal residual del cloroformo.

Los valores de las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hz. La multiplicidad de las señales está expresada mediante las siguientes abreviaturas: (s) singlete, (d) doblete, (t) triplete,

(q) cuartete, (dd) doblete de dobletes, (ddd) doblete de dobletes, (dddd) doblete de doblete de dobletes, (td) triplete de dobletes, (sa) singlete ancho, (ta) triplete aparente y (m) multiplete.

## 5. Metodología general

Este proyecto de investigación tuvo como objetivo principal la síntesis de nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol con prometedora actividad biológica, siguiendo una ruta sintética sencilla que involucra las reacciones de Povarov catiónica y cicloadición 1,3-dipolar.

En el Esquema 18 se muestra de manera general la ruta sintética que se llevará a cabo.

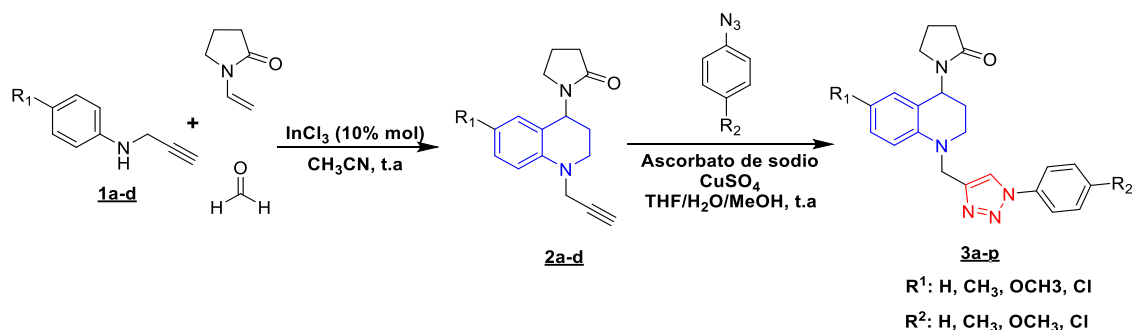


Figura 30. Ruta general para la síntesis de los híbridos tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **3a-p**.

La síntesis de *N*-Propargil-4-(2'-oxopirrolidinil-1'-il) tetrahydroquinolinas ha sido un trabajo que se ha llevado a cabo por el grupo de investigación, por tanto, se ha seguido la misma metodología ya reportada en trabajos anteriores del mismo grupo de investigación. Los datos

espectrométricos y espectroscópicos ya se encuentra reportados, # los datos de la síntesis pertenecen al trabajo propio.

### 5.1 Preparación de las N-propargilanilinas precursoras, a través de una reacción clásica de sustitución nucleofílica.

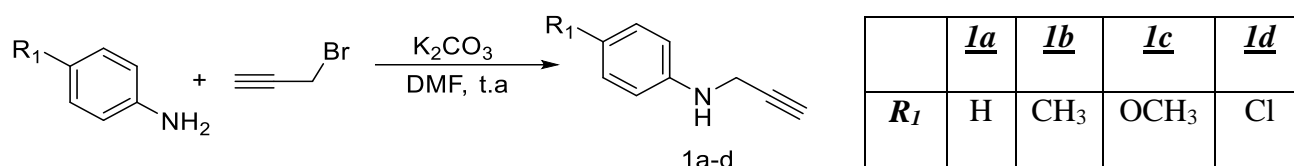
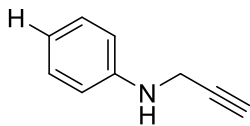


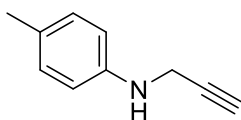
Figura 31. Preparación de las N-alilanilinas **1a-d**.

#### Metodología general.

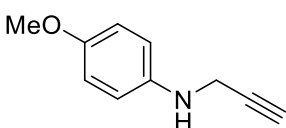
Las correspondientes anilinas (1 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (DMF), donde se les adicionó carbonato de potasio anhidro (2 mmol) y seguidamente yoduro de potasio (0.1 mmol). Después de 10 minutos en constante agitación a temperatura ambiente se colocó el balón reactor en un baño de hielo a 0 °C durante 15 minutos. Con ayuda de un embudo de adición, se agregó gota a gota el bromuro de propargilo (1 mmol) disuelto en DMF. Al finalizar la adición del bromuro se dejó la mezcla alrededor de 20 minutos a 0 °C. La reacción permaneció en agitación a temperatura ambiente y atmósfera abierta durante 12-15 horas, llevando control con cromatografía en capafina (CCF). El crudo de reacción se diluyó en agua y se extrajo con acetato de etilo (5 x 20 mL), la fase orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para obtener las N-propargilanilinas puras.

**5.1.1. N-propargilanilina (1a):**

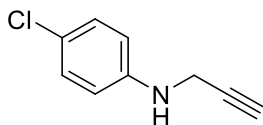
Empleando 1.500 g (16 mmol) de anilina, 2.401 g (16 mmol) de bromuro de propargilo, 4.452 g (32 mmol) de carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ ) y 0.267 g (1.611 mmol) de yoduro de potasio (KI), se obtuvieron 1.886 g (14.377 mmol) del compuesto **1a**; Aceite amarillo claro; **Rto.** 66 %; **IR** (ATR): 3400.94, 3286.46, 2923.04, 1601.28, 1502.53, 1313.97, 1255.53  $cm^{-1}$ .

**5.1.2. N-propargil-4-metilanilina (1b):**

Empleando 1.000 g (9.335 mmol) de 4-metilanilina, 1.387 g (9.335 mmol) de bromuro de propargilo, 2.580 g (18.670 mmol) de  $K_2CO_3$  y 0.155 g (0.933 mmol) de KI, se obtuvieron 1.129 g (7.775 mmol) del compuesto **1b**; Aceite naranja; **Rto.** 73 %; **IR** (ATR): 3391.21, 3253.88, 2916.36, 1613.06, 1516.45, 1259.16, 801.57, 665.51  $cm^{-1}$ .

**5.1.3. N-propargil-4-metoxianilina (1c):**

Empleando 1.000 g (8.186 mmol) de 4-metoxianilina, 1.126 g (8.186 mmol) de bromuro de propargilo, 2.262 g (16.372 mmol) de  $K_2CO_3$  y 0.136 g (0.819 mmol) de KI, se obtuvieron 0.932 g (5.781 mmol) del compuesto **1c**; Aceite naranja; **Rto.** 71 %; **IR** (ATR): 3372.94, 3281.34, 2934.21, 1508.57, 1439.62, 1230.38, 1031.75, 818.17, 635.44  $cm^{-1}$ .

**5.1.4. N-propargil-4-cloroanilina (1d):**

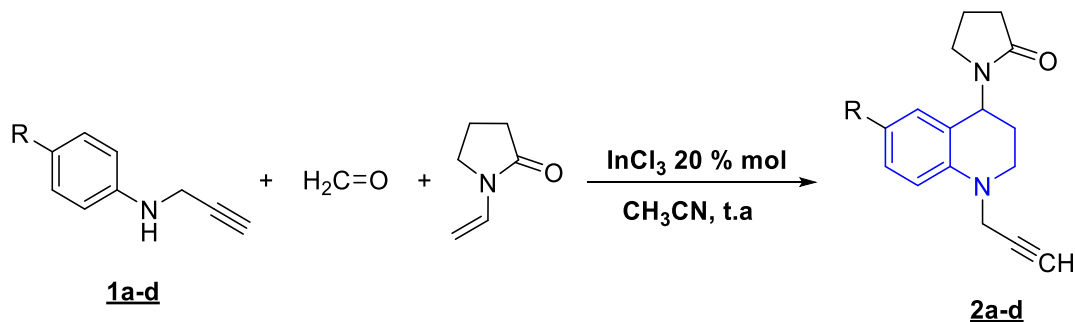
Empleando 1.200 g (9.406 mmol) de 4-cloroanilina, 1.394 g

(9.406 mmol) de bromuro de propargilo, 2.599 g (18.812 mmol)

de  $K_2CO_3$  y 0.156 g (0.941 mmol) de KI, se obtuvieron 1.190 g (7.185 mmol) del compuesto **1d**;

Aceite naranja oscuro; **Rto.** 83 %; **IR** (ATR): 3406.69, 3292.91, 2928.42, 1726.97, 1599.99, 1497.48, 1311.86, 1245.33, 814.76, 636.86  $cm^{-1}$ .

**5.2 Preparación de las N-Propargil-4-(2'-oxopirrolidinil-1'-il) tetrahydroquinolinas vía reacción de Povarov catiónica.**



	<u>2a</u>	<u>2b</u>	<u>2c</u>	<u>2d</u>
<b>R<sub>1</sub></b>	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl

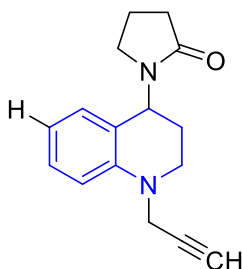
Figura 32. Síntesis de las N-álil-tetrahydroquinolinas **2a-d**.

**Metodología General**

Las N-propargilanilinas preformadas (1 mmol) y formaldehído (37% en metanol) (2 mmol) se disolvieron en 5 mL de  $CH_3CN$ , luego esta mezcla se agitó a temperatura ambiente y atmósfera abierta durante 15 minutos. Posteriormente se agregó  $InCl_3$  (15 % mol) y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente aproximadamente 20 minutos. Luego se adicionó gota a gota una

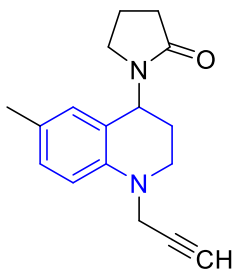
solución de N-vinil-2-pirrolidona (2 mmol) en 5 mL de CH<sub>3</sub>CN. El crudo de reacción permaneció en agitación durante 8 horas, llevando control con cromatografía en capa fina (CCF). La mezcla se diluyó en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante fue purificado utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para obtener las N-Propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il) tetrahydroquinolinas purificadas.

### 5.2.1. N-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2a**):



Empleando 0.597 g (4.553 mmol) de la N-propargilanilina preformada **1a** 0.739 g (9.106 mmol) de formaldehído, 0.759 g (6.829 mmol) de N-vinil-2-pirrolidona, y 0.149 g (0.683 mmol) de InCl<sub>3</sub>, se obtuvieron 1.024 g (4.026 mmol) de la THQ **2a**; Sólido amarillo claro; **pf.** 88-90 °C; **Rto.** 93 %; **IR** (ATR): 3223.97, 2962.66, 2929.39, 2912.51, 2856.11, 1663.33, 1420.82, 1332.59, 1191.81, 751.15 cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.16 (1H, tdd, J = 8.9, 1.7, 0.6 Hz, 7-H), 6.90 (1H, dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 5-H), 6.76 (1H, d, J = 8.9 Hz, 8-H), 6.72 (1H, dd, J = 7.4, 1 Hz, 6-H), 5.40 (1H, dd, J = 9.0, 8.8 Hz, 4-H), 4.06 (1H, dd, J = 18.1, 2.4 Hz, **CHb2-C≡CH**), 3.96 (1H, dd, J = 18.1, 2.4 Hz, **CHa2-C≡CH**), 3.27-3.43 (2H, m, 2-H), 3.06-3.26 (2H, m, 5'-H), 2.44-2.50 (2H, m, 3'-H), 2.15 (1H, t, J = 2.48, C≡**CH**), 2.06-2.20 (2H, m, 3-H), 1.95-2.03 (2H, m, 4'-H); **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 18.37 (4'-C), 26.80 (3-C), 31.57 (3'-C), 40.92 (**CH2-C≡CH**), 43.83 (5'-C), 47.51 (2-C), 47.83 (4C), 72.15 (C≡**CH**), 79.11 (C≡CH), 112.98 (8-C), 118.23 (6-C), 121.11 (4a-C), 128.08 (5-C), 128.59 (7-C), 145.37 (8a-C), 175.54 (2'-C). **ESI-EM** (m/z, %): 170.0 (2.7) [M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NO]<sup>+</sup>, 277.1 (65.7) [M+Na]<sup>+</sup>, 531.1 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (254.3 g/mol)

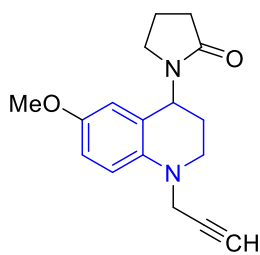
### 5.2.2. N-propargil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2b**):



Empleando 1.00 g (6.039 mmol) de la N-propargil-4-metilanilina preformada **1b**, 0.979 g (12 mmol) de formaldehído, 1.342 g (9.058 mmol) de N-vinil-2-pirrolidona, y 0.198 g (0.906 mmol) de InCl<sub>3</sub>, se obtuvieron 1.406 g (5.239 mmol) de la THQ **2b**; Sólido amarillo; **pf.** 125-127 °C; **Rto.** 91 %; **IR** (ATR): 3212.4, 2951.57, 2890.34, 2097.72, 1667.19, 1500.37, 1332.59, 807.59, 707.28 cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.98 (1H, ddd, J = 8.3, 1.5, 0.6 Hz, 7-H), 6.72 (1H, s, 5-H), 6.68 (1H, d, J = 8.3 Hz, 8-H), 5.38 (1H, dd, J = 8.7, 8.2 Hz, 4-H), 4.04 (1H, dd, J = 18, 2.4 Hz, **CHb2-C≡CH**), 3.95 (1H, dd, J = 18, 2.4 Hz, **CHa2-C≡CH**), 3.20-3.38 (2H, m, 2-H), 3.07-3.29 (2H, m, 5'-H), 2.49 (2H, td, J = 8.1, 2.4 Hz, 3'-H), 2.21 (3H, s, **R-CH3**), 2.14 (1H, t, J=2.3 Hz, **C≡CH**), 2.05-2.19 (2H, m, 3-H), 1.92-2.04 (2H, m, 4'-H), **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 18.42 (4'-C), 20.54 (R-CH<sub>3</sub>), 27.05 (3-C), 31.63 (3'-C), 41.12 (**CH2-C≡CH**), 43.9 (5'-C), 47.61 (2-C), 47.77 (4-C), 72.18 (**C≡CH**), 79.20 (**C≡CH**), 113.3 (8-C), 121.27 (4a-C), 127.66 (6-C), 128.7 (5-C), 129.21 (7-C), 143.21 (8a-C), 175.53 (2'-C). **ESI-EM** (m/z, %): 291.1 (56.19) [M+Na]<sup>+</sup>, 531.1 (6.79) [2MCH<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>, 559.1 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (268.4 g/mol)

### 5.2.3. N-propargil-6-metoxi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

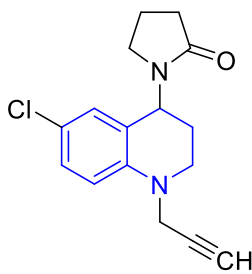
(**2c**):



Empleando 0.822 g (5.102 mmol) de la N-propargil-4-metoxianilina preformada **1c**, 0.828 g (10.204 mmol) de formaldehído, 0.851 g (7.653 mmol) de N-vinil-2-pirrolidona, y 0.167 g (0.765 mmol) de InCl<sub>3</sub>, se obtuvieron 0.688 g (2.42 mmol) de la THQ **2c**; Sólido café;

**pf.** 154-156 °C; **Rto.** 76 %; **IR** (ATR): 3263.5, 2956.12, 2934.21, 2873.46, 2807.89, 1671.53, 1497.96, 1059.71, 802.74  $\text{cm}^{-1}$ ;  **$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.77 (1H, ddd,  $J = 8.9, 2.8, 0.4$  Hz, 7-H), 6.72 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz, 5-H), 6.51 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz, 8-H), 5.40 (1H, dd,  $J = 8.8, 6.4$  Hz, 4-H), 4.04 (1H, dd,  $J = 18.1, 2.4$  Hz, **CH<sub>b</sub>2-C $\equiv$ CH**), 3.91 (1H, dd,  $J = 18.1, 2.4$  Hz, **CH<sub>a</sub>2-C $\equiv$ CH**), 3.71 (3H, s, **R-OCH<sub>3</sub>**), 3.18-3.35 (2H, m, 2-H), 3.09-3.3 (2H, m, 5'-H), 2.462.50 (2H, m, Hz, 3'-H), 2.14 (1H, t  $J = 2.4$  Hz, **C $\equiv$ CH**), 2.05-2.16 (2H, m, 3-H), 1.92-2.04 (2H, m, 4'-H);  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 18.42 (4'-C), 26.98 (3-C), 31.55 (3'-C), 41.48 (**CH<sub>2</sub>-C $\equiv$ CH**), 43.7 (5'-C), 47.85 (2-C), 48.00 (4-C), 55.77 (R-OCH<sub>3</sub>), 72.33 (**C $\equiv$ CH**), 79.2 (**C $\equiv$ CH**), 113.68 (8-C), 114.06 (5-C), 114.61 (7-C), 122.91 (4a-C), 139.76 (8a-C), 152.53 (6-C), 175.58 (2'-C); **ESI-EM** (m/z, %): 307.1 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 591.1 (31.82)  $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  (284.36 g/mol).

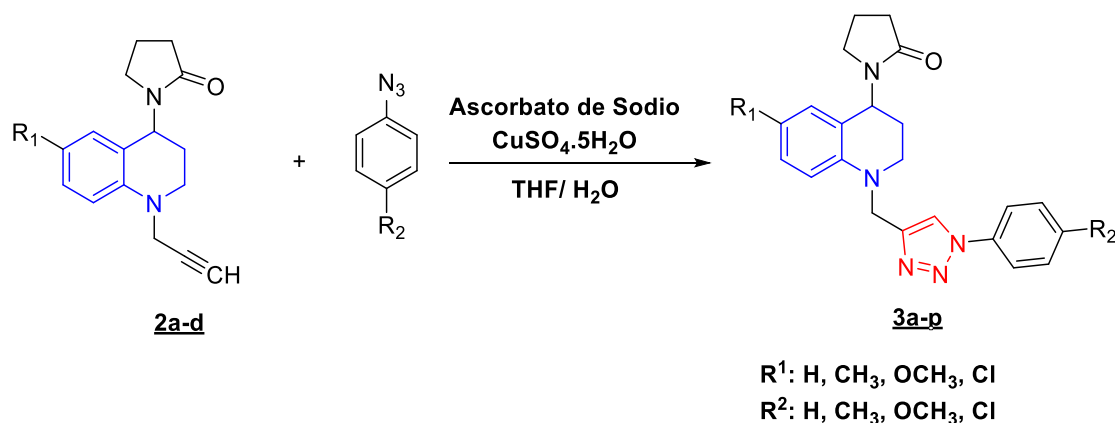
#### 5.2.4. N-propargil-6-cloro-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2d**):



Empleando 0.800 g (4.832 mmol) de la N-propargil-4-cloroanilina preformada **1d**, 0.784 g (9.664 mmol) de formaldehído, 0.805 g (7.248 mmol) de N-vinil-2-pirrolidona, y 0.158 g (0.72 mmol) de  $\text{InCl}_3$ , se obtuvieron 1.195 g (2.59 mmol) de la THQ **2d**; Sólido amarillo; **pf.** 123-125 °C; **Rto.** 89 %; **IR** (ATR): 3209.02, 2954.46, 2932.76, 2887.44, 2845.98, 1670.56, 1488.8, 1422.27, 1164.35, 809.49  $\text{cm}^{-1}$ ;  **$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.10 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.6$  Hz, 7-H), 6.85 (1H, dd,  $J = 2.4, 0.7$  Hz, 5-H), 6.67 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz, 8-H), 4.04 (1H, dd,  $J = 18.3, 2.3$  Hz, **CH<sub>b</sub>2-C $\equiv$ CH**), 3.92 (1H, dd,  $J = 18.3, 2.3$  Hz, **CH<sub>a</sub>2-C $\equiv$ CH**), 3.24-3.43 (2H, m, 2-H), 3.09-3.28 (2H, m, 5'-H), 2.48 (2H, m, 3'-H), 2.16 (1H, t,  $J = 2.4$  Hz, **C $\equiv$ CH**), 2.06-2.17 (2H, m, 3-H), 1.97-2.06 (2H, m, 4'-H);  **$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 18.35 (4'-C), 26.52 (3-C), 31.4 (3'-C), 41.04 (**CH<sub>2</sub>-C $\equiv$ CH**), 43.57 (5'-C), 47.59 (2-C), 47.61 (4-C), 72.46

(C≡CH), 78.62 (C≡CH), 114.34 (8C), 122.94 (6-C), 123.11 (4a-C), 127.43 (5-C), 128.45 (7-C), 143.97 (8a-C), 175.60 (2'-C); **ESI-EM** (m/z, %): 311.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 599 (98.32) [2M+Na]<sup>+</sup>, 886.2 (5.68) [3M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O (288.7 g/mol).

### 5.3 Preparación de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol



	<b><u>3a</u></b>	<b><u>3b</u></b>	<b><u>3c</u></b>	<b><u>3d</u></b>	<b><u>3e</u></b>	<b><u>3f</u></b>	<b><u>3g</u></b>	<b><u>3h</u></b>
<b>R<sup>1</sup></b>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>R<sup>2</sup></b>	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl

	<b><u>3i</u></b>	<b><u>3j</u></b>	<b><u>3k</u></b>	<b><u>3l</u></b>	<b><u>3m</u></b>	<b><u>3n</u></b>	<b><u>3o</u></b>	<b><u>3p</u></b>
<b>R<sup>1</sup></b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Cl	Cl
<b>R<sup>2</sup></b>	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl

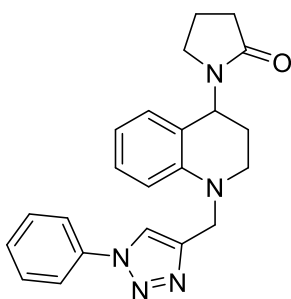
Figura 33. Estructura de los compuestos híbridos moleculares Tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol sintetizados **3a-p**.

#### Metodología general

Para llevar a cabo la síntesis de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol, se disolvió en una mezcla de THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (5:3:3) las respectivas N-propargil tetrahydroquinolinas preformadas **2a-d** (1 mmol) y las arilazidas seleccionadas (2 mmol). Una vez

homogénea la mezcla se adicionó a la misma, ascorbato de sodio (25% mol) y 15 min más tarde sulfato de cobre (8% mol). La masa de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 3-8 horas. Al finalizar la reacción, la mezcla se diluyó en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante fue purificado utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para obtener los híbridos moleculares tetrahydroquinolinas/1,2,3-triazoles **3a-p**.

### 5.3.1. 4-((4-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol. (**3a**)

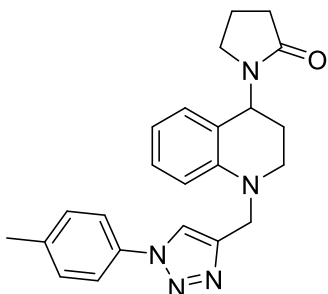


Empleando 0.500g (2.07 mmol) del compuesto **2a**, 0.619 g (4.148 mmol) de arilazida, 0.103 g (0.518 mmol) de ascorbato de sodio y 0.041 g (0.165mmol) de CuSO<sub>4</sub>\*5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.760 g (2.03 mmol) del compuesto **3a**; sólido amarillo; **Pf**: 128-129 °C; **Rto**, 81%; IR (ATR): 3136.96, 2844.67, 2947.59, 1656.99, 1494.38, 1210.32, 1053.89, 753.36 cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.78 (1H, s, 5-H), 7.66 (2H, d, *J* = 7.9 Hz, 2,6-Ar-H), 7.47 (2H,t, *J* = 7.7 Hz, 3,5-Ar-H), 7.39 (1H,t, *J* = 7.4 Hz, 4-Ar-H), 7.09 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, 7-H), 6.86 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, 5'-H), 6.75 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 8-H), 6.64 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, 6'-H), 5.37 (1H, dd, *J* = 9.2, 5.4 Hz, 4'-H), 4.71 (1H, d, *J* = 16.7 Hz, **CH**<sub>2a</sub>-triazol -H), 4.59 (1H, d, *J* = 16.7 Hz, **CH**<sub>2b</sub>-triazol -H), 3.59–3.50 (1H, m, 2a'-H), 3.48 – 3.40 (1H, m, 2b'-H), 3.27 – 3.19 (1H, m, 5a''-H), 3.16 – 3.08 (1H, m, 5b''-H), 2.52 – 2.43 (2H, m, 3''-H), 2.22 – 2.11 (1H, m, 3a'-H), 2.08 – 2.02 (1H, m, 3b'-H), 2.01 – 1.89 (2H, m, 4''-H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 175.58 (2''-C), 145.56 (8a-C, 145.46 (1-Ar-C), 136.95 (4-C), 129.74 (3,5-Ar-C), 128.79 (4-Ar-C), 128.69 (5'-C), 127.80 (7-C), 120.53 (2,6-Ar-C), 120.04 (4a'-C), 119.81 (5-C),

117.14 (6'-C), 112.07 (8-C), 48.03 (4'-C), 47.84 (5''-C), 47.20 (2'-C), 43.74 (CH<sub>2</sub>-triazol-C), 31.48 (3'-C), 26.64 (3''-C), 18.30 (4''-C); **ESI-EM** (*m/z*, %): 396.0 (96.77) [M+Na]<sup>+</sup>, 374.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 769.0 (17.23) [2M+Na]<sup>+</sup>; C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O (373,46g/mol).

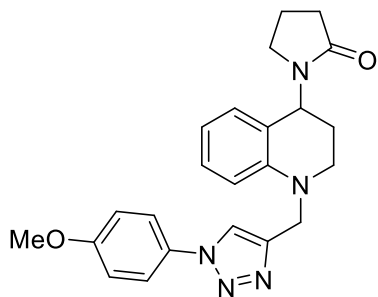
### 5.3.2. 4-((4-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-(*p*-tolil)-

#### 1H-1,2,3-triazol (**3b**)



Empleando 0.480 g (1.989 mmol) del compuesto **2b**, 0.531 g (3.978 mmol) de arilazida, 0.098 g (0.497 mmol) de ascorbato de sodio y 0.039 g (0.159 mmol) de CuSO<sub>4</sub>\*5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.655 g (1.69 mmol) del compuesto **3b**; Sólido Beige; **Pf**: 151-153 °C; **Rto**, 85%; IR (ATR): 3118.44, 2894.07, 2953.77, 1667.28, 1500.55, 1282.37, 1041.54, 749.25 cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.76 (1H, s, 5-H), 7.56 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, 2,6-A-Hr), 7.28 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 3,5-Ar-H), 7.11 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, 7-H), 6.89 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, 5'-H), 6.78 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 8-H), 6.67 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, 6'-H), 5.40 (1H, dd, *J* = 9.2, 5.5 Hz, 4'-H), 4.73 (1H, d, *J* = 16.7 Hz, CH<sub>2a</sub>-triazol-H), 4.61 (1H, d, *J* = 16.7 Hz, CH<sub>2b</sub>-triazol-H), 3.60–3.52 (1H, m, 2'aH), 3.50–3.42 (1H, m, 2'b-H), 3.28–3.21 (1H, m, 5''a-H), 3.17–3.10 (1H, m, 5''b-H), 2.50 (2H, t, *J* = 8.0 Hz, 3''-H), 2.40 (3H, s, R<sup>2</sup>-CH<sub>3</sub>), 2.22–2.15 (1H, m, 3a'-H), 2.10–2.05 (1H, m, 3b'-H), 2.04–1.94 (2H, m, 4''-H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 175.56 (2''-C), 145.51 (8a-C), 138.89 (1-Ar-C), 134.70 (4-C), 130.22 (3,5-Ar-C), 128.70 (4-Ar-C), 127.82 (7,5'-C), 120.44 (2,6-Ar-C), 120.03 (4a'-C), 119.81 (5-C), 117.11 (6'-C), 112.09 (8-C), 48.04 (4'-C), 47.82 (5''-C), 47.23 (2'-C), 43.75 (CH<sub>2</sub>-triazol-C), 31.49 (3'-C), 26.67 (3''-C), 21.13 (Me-R-C), 18.32 (4''-C); **ESI-EM** (*m/z*, %): 410.1 (65.28) [M+Na]<sup>+</sup>, 388.1 (10.29) [M+H]<sup>+</sup>, 797.0. C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O (387,49 g/mol).

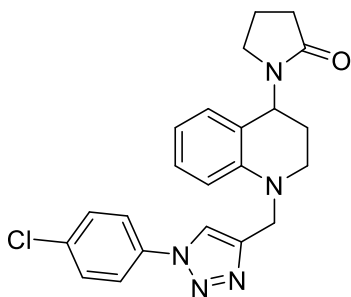
**5.3.3. 4-((4-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (**3c**)**



Empleando 0.500 g (2.074 mmol) del compuesto **2c**, 0.614 g (4.148 mmol) de arilazida, 0.098 g (0.497 mmol) de ascorbato de sodio y 0.039 g (0.159 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.801 g (1.98 mmol) del compuesto **3c**; Sólido Beige; **Pf**: 181-182 °C; **Rto**, 95%; IR (ATR): 3427.19,

2843.73, 2937.30, 1667.28, 1220.62  $\text{cm}^{-1}$ . **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.69 (1H, s, 5-H), 7.54 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, 2,6-Ar-H), 7.08 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz, 7H), 6.95 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, 3,5-Ar-H), 6.85 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, 5'-H), 6.74 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, 8-H), 6.63 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz, 6'-H), 5.36 (1H, dd,  $J = 9.3, 5.5$  Hz, 4'-H), 4.70 (1H, d,  $J = 16.7$  Hz,  $\text{CH}_{2a}$ -triazol -H), 4.56 (1H, d,  $J = 16.7$  Hz,  $\text{CH}_{2b}$ -triazol -H), 3.81 (3H, s,  $\text{R}^2\text{-OCH}_3$ ), 3.57–3.49 (1H, m, 2a'-H), 3.46–3.39 (1H, m, 2b'-H), 3.25–3.18 (1H, m, 5a'-H), 3.14–3.07 (1H, m, 5b'-H), 2.50–2.43 (2H, m, 3''-H), 2.19–2.11 (1H, m, 3a'-H), 2.07–2.01 (1H, m, 3b'-H), 2.01–1.91 (2H, m, 4''-H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 175.58 (2''-C), 159.78 (8a-C), 145.49 (1-Ar-C), 145.32 (4-C), 130.41 (4a'-C), 128.67 (5'-C), 127.77 (7-C), 122.17 (3,5-Ar-C), 119.97 (5-C), 117.08 (6'-C), 114.71 (3,5-Ar-C), 112.08 (8-C), 55.64 ( $\text{R}^1\text{-OCH}_3$ ), 48.03 (4'-C), 47.79 (2'-C), 47.18 (5''-C), 43.73 ( $\text{CH}_2$ -triazol-C), 31.47 (3'-C), 26.63 (3''-C), 18.29 (4''-C); **ESI-EM** ( $m/z$ , %): 426.0 (76.04)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 404.0 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 829.0 (11.01)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$  (403,49g/mol).

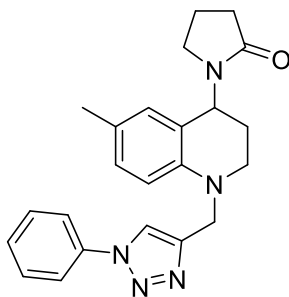
**5.3.4. 4-((4-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (**3d**)**



Empleando 0.480 g (1.690 mmol) del compuesto **2d**, 0.520 g (3.380 mmol) de arilazida, 0.084 g (0.422 mmol) de ascorbato de sodio y 0.034 g (0.135 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.537 g (1.32 mmol) del compuesto **3d**; Sólido Beige; **Pf**: 138-140 °C; **Rto**, 78%; IR (ATR): 3118.44, 2859.08,

2927.01, 1665.22, 1498.50, 1226.79, 1041.54, 755.42  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  NMR NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.78 (1H, s, 5H), 7.61 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz, 2,6-Ar-H), 7.42 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz, 3,5-Ar-H), 7.07 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz, 7-H), 6.85 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz, 5'-H), 6.72 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, 8H), 6.63 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz, 6'-H), 5.36 (1H, dd,  $J = 9.4, 5.5$  Hz, 4'-H), 4.71 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz, **CH<sub>2a</sub>**-triazol -H), 4.56 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz, **CH<sub>2b</sub>**-triazol -H), 3.57–3.49 (1H, m, 2a'-H), 3.46–3.39 (1H, m, 2b'-H), 3.26–3.19 (1H, m, 5a''-H), 3.15–3.08 (1H, m, 5b''-H), 2.50–2.43 (2H, m, 3''-H), 2.22–2.11 (1H, m, 3a'-H), 2.06–2.00 (1H, m, 3b'-H), 2.00–1.89 (2H, m, 4''-H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 175.59 (2''-C), 145.87 (8a-C), 145.39 (1-Ar-C), 135.45 (4-C), 134.48 (4-Ar-C), 129.90 (3,5-Ar-C), 128.70 (5'-C), 127.75 (7-C), 121.67 (2,6-Ar-C), 120.10 (4a'-C), 119.71 (5-C), 117.22 (6'-C), 112.03 (8-C), 48.04 (4'-C), 47.94 (5''-C), 47.21 (2'-C), 43.69 (**CH<sub>2</sub>**-triazol-C), 31.48 (3'-C), 26.63 (3''-C), 18.31(4''-C); **ESI-EM** ( $m/z$ , %): 430.0 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 408.0 (20.48)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 446.0 (10.05)  $[\text{M}+\text{K}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$  (407,90 g/mol).

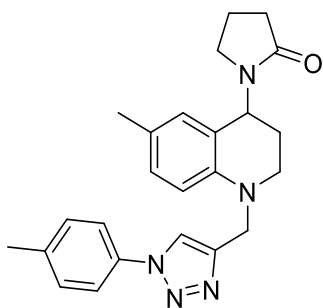
**5.3.5. 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (3e)**



Empleando 0.611 g (2.393 mmol) del compuesto **2e**, 0.571 g (4.786 mmol) de arilazida, 0.118 g (0.598 mmol) de ascorbato de sodio y 0.048 g (0.191 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.580 g (1.50 mmol) del compuesto **3e**; Sólido Beige; **Pf**: 172-173 °C; **Rto**, 65%; IR (ATR): 3130.79, 2854.96, 2929.07, 1673.46, 1506.73, 1286.48,

1045.65, 757.48  $\text{cm}^{-1}$ . **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.76 (1H, s, 5-H), 7.66 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz, 2,6-Ar-H), 7.48 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz, 3,5-Ar-H), 7.40 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz, 5-Ar-H), 6.91 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 7-H), 6.69 (1H, s, 5'-H), 6.67 (1H, s, 8-H), 5.36 (1H, dd,  $J = 9.0, 5.7$  Hz, 4'-H), 4.69 (1H, d,  $J = 16.7$  Hz, **CH<sub>2a</sub>**-triazol -H), 4.57 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz, **CH<sub>2b</sub>**-triazol -H), 3.53 – 3.45 (1H, m, 2'a-H), 3.43 – 3.37 (1H, m, 2'b-H), 3.26 – 3.19 (1H, m, 5''a-H), 3.15 – 3.08 (1H, m, 5''b-H), 2.51 – 2.45 (2H, m, 3''-H), 2.18 (3H, s, **R<sup>1</sup>**-CH<sub>3</sub>), 2.17 – 2.12 (1H, m, 3'a-H), 2.08 – 2.03 (1H, m, 3'b-H), 2.03 – 1.90 (2H, m, 4''-H). **MG56: ESI-EM** ( $m/z$ , %): 410.0 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 388.0 (99.45)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 797.0 (18.44)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$  (387,49g/mol).

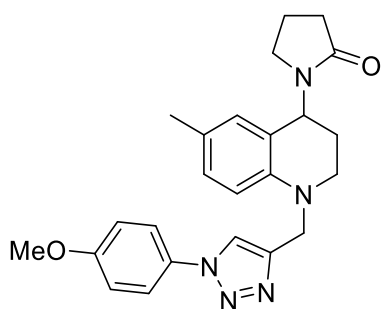
**5.3.6. 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (3f)**



Empleando 0.500 g (1.959 mmol) del compuesto **2f**, 0.523 g (3.918 mmol) de arilazida, 0.097 g (0.489 mmol) de ascorbato de sodio y 0.039 g (0.156 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.580 g (1.50 mmol) del compuesto **3f**; Sólido Beige; **Pf**: 168-170 °C; **Rto**, 65%; IR (ATR): 3132.85, 2852.92, 2908.48, 1671.40,

1506.63, 1346.18, 1041.54, 817.17  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.75 (1H,s, 5-H), 7.55 (2H,d,  $J = 7.8$  Hz, 2,6-Ar-H), 7.28 (2H,d,  $J = 7.6$  Hz, 3,5-Ar-H), 6.92 (1H,d,  $J = 8.5$  Hz, 7-H), 6.70 (1H,s, 5'-H), 6.68 (1H,s, 8-H), 5.37 (1H,dd,  $J = 8.7, 5.7$  Hz, 4'-H), 4.70 (1H,d,  $J = 16.7$  Hz,  $\text{CH}_{2a}$ -triazol -H), 4.58 (1H,d,  $J = 16.7$  Hz,  $\text{CH}_{2b}$ -triazol -H), 3.55 – 3.46 (1H, m, 2'a-H), 3.45 – 3.37 (1H, m, 2'b-H), 3.28 – 3.20 (1H, m, 5''a-H), 3.17 – 3.10 (1H, m, 5''b,H), 2.54 – 2.47(2H, m, 3''-H), 2.40 (3H, s,  $\text{R}^2$ - $\text{CH}_3$ ), 2.19 (3H, s,  $\text{R}^1$ - $\text{CH}_3$ ), 2.19 – 2.12 (1H, m, 3'a-H), 2.09 – 2.02 (1H, m, 3'b-H), 2.03 – 1.92 (2H, m, 4''-H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 175.55 (2''-C), 143.36 (8a-C), 138.86 (1-Ar-C), 134.72 (4-C), 130.21 (3,5-Ar-C), 129.24 (4-Ar-C), 128.38 (5', 7-C), 126.39 (4a'-C), 120.44 (2,6-Ar-C), 120.09 (6'-C), 112.38 (8-C), 47.96 (4'-C), 47.81 (5''-C), 47.37 (2'-C), 43.82 ( $\text{CH}_2$ -triazol-C), 31.51 (3'-C), 26.90 (3''-C), 21.12 ( $\text{R}$ -Me), 20.39 ( $\text{R}^1$ -Me), 18.33 (4''-C);ESI-EM ( $m/z$ , %): 424.1 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 402.1 (46.09)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 825.0 (19.06)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$  (401,51g/mol).

**5.3.7. 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (**3g**)**

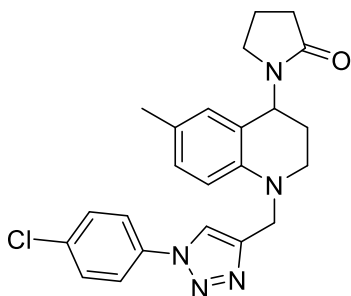


Empleando 0.400 g (1.567 mmol) del compuesto **2g**, 0.468 g (3.134 mmol) de arilazida, 0.093 g (0.470 mmol) de ascorbato de sodio y 0.039 g (0.156 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.602 g (1.441 mmol) del compuesto **3g**; Sólido Beige; **Pf**:171-173  $^\circ\text{C}$ ; **Rto**, 92%; IR (ATR):

3126.62, 2838.45, 2933.14, 1677.55, 1508.76, 1249.41, 1051.81, 804.81  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.67 (1H,s, 5-H), 7.55 (2H,d,  $J = 9.0$  Hz, 2,6-Ar-H), 6.96 (2H,d,  $J = 9.0$  Hz, 3,5-Ar-H), 6.90 (1H,dd,  $J = 8.3, 1.4$  Hz, 7-H), 6.69 (1H,s, 5'H), 6.68 (1H,d,  $J = 6.4$  Hz, 8-H),

5.35 (1H,dd,  $J = 8.8, 5.7$  Hz, 4'-H), 4.68 (1H,d,  $J = 16.6$  Hz,  $\text{CH}_{2a}$ -triazol -H), 4.55 (1H,d,  $J = 16.6$  Hz,  $\text{CH}_{2b}$ -triazol -H), 3.83 (3H,s,  $\text{R}^2$ - $\text{CH}_3$ ), 3.54 – 3.47 (1H, m, 2'a-H), 3.45 – 3.38 (1H, m, 2'b-H), 3.28 – 3.21 (1H, m, 5''a-H), 3.17 – 3.10 (1H, m, 5''b-H), 2.52 – 2.44 (2H, m, 3''-H), 2.18 (3H, s,  $\text{R}^1$ - $\text{CH}_3$ ), 2.21 – 2.11 (1H, m, 3'a-H), 2.07 – 2.02 (1H, m, 3'b-H), 1.99 – 1.90 (2H, m, 4''-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 175.51 (2''-C), 159.84 (8a-C), 145.49 (1-Ar-C), 143.43 (4-C), 130.53 (4-Ar-C), 129.26 (4a'-C), 128.43 (5'-C), 126.42 (7-C), 122.22 (3,5-Ar-C), 120.18 (6'-C), 120.01 (7-C), 114.77 (2,6-Ar-C), 112.43 (8-C), 55.68 ( $\text{R}^1$ -Me-C), 48.00 (4'-C), 47.84 (5''-C), 47.42 (2'-C), 43.84 ( $\text{CH}_2$ -triazol-C), 31.54 (3'-C), 26.96 (3''-C), 20.41 ( $\text{R}$ -Me-C), 18.38 (4''-C); **ESI-EM** ( $m/z$ , %): 444.0 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 865.0 (3.0)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$  (417,51g/mol).

**5.3.8. 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (3h)**

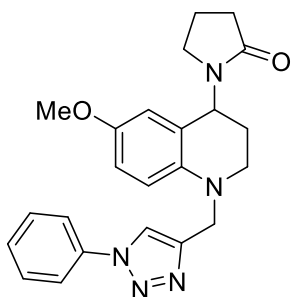


Empleando 0.500 g (1.959 mmol) del compuesto **2h**, 0.603 g (3.918 mmol) de arilazida, 0.097 g (0.489 mmol) de ascorbato de sodio y 0.039 g (0.157 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.752 g (1.783 mmol) del compuesto **3h**; Sólido Beige; **Pf**:185-187 °C; **Rto**, 91%; IR (ATR): 3132.80, 2850.80,

2906.38, 1675.49, 1502.59, 1348.21, 1039.46, 829.51  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.74 (1H,s, 5-H), 7.62 (2H,d,  $J = 9.0$  Hz, 2,6-Ar-H), 7.45 (2H,d,  $J = 8.9$  Hz, 3,5-Ar-H), 6.90 (1H,dd,  $J = 8.5, 1.8$  Hz, 7-H), 6.68 (1H,s, 5'-H), 6.66 (1H,d,  $J = 8.4$  Hz, 8-H), 5.35 (1H,dd,  $J = 9.1, 5.6$  Hz, 4'-H), 4.70 (1H,d,  $J = 16.6$  Hz,  $\text{CH}_{2a}$ -triazol -H), 4.55 (1H,d,  $J = 16.7$  Hz,  $\text{CH}_{2b}$ -triazol -H), 3.53 – 3.45 (1H, m, 2'a-H), 3.43 – 3.36 (1H, m, 2'b-H), 3.27 – 3.19 (1H, m, 5''a-H), 3.16 – 3.08 (1H, m, 5''b-H), 2.51 – 2.41 (2H, m, 3''-H), 2.18 (3H,s,  $\text{R}^1$ - $\text{CH}_3$ ), 2.21 – 2.11 (1H, m,

3'a-H), 2.08 – 2.01 (1H, m, 3'b-H), 2.01 – 1.92 (2H,m, 4''-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 175.56 (2''-C), 143.33 (8a-C), 135.56 (1-Ar-C), 134.53 (4-C), 129.94 (3,5-Ar-C), 129.28 (4-Ar-C), 128.42 (5', 7-C), 126.57 (4a'-C), 121.73 (2,6-Ar-C), 120.26 (6'-C), 119.75 (5-C), 112.37 (8-C), 48.02 (4'-C), 47.99 (5''-C), 47.43 (2'-C), 43.82 ( $\text{CH}_2$ -triazol-C), 31.55 (3'-C), 26.96 (3''-C), 20.43 (**R**-Me-C), 18.40 (4''-C); **ESI-EM** ( $m/z$ , %): 444.0 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 865.0 (3.0)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}$  (421,93g/mol).

### 5.3.9. 4-((4-(6-metoxi-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (**3i**)

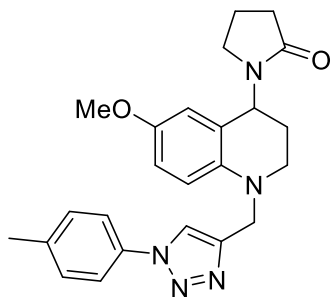


Empleando 0.600 g (2.212 mmol) del compuesto **2i**, 0.528 g (4.424 mmol) de arilazida, 0.109 g (0.553 mmol) de ascorbato de sodio y 0.044 g (0.177 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.734 g (1.819 mmol) del compuesto **3i**; Aceite viscoso; **Rto**, 87%; IR (ATR): 3120.49, 2826.15, 2927.01, 1669.34, 1500.55, 1422.34, 1041.54, 735.36  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.76 (1H,s, 5-H), 7.65 (2H,d,  $J = 7.3$  Hz, 2,6-Ar-H), 7.46 (2H,t,  $J = 7.6$  Hz, 3,5-Ar-H), 7.38 (1H,t,  $J = 7.4$  Hz, 4-Ar-H), 6.73 (1H,d,  $J = 8.9$  Hz, 8-H), 6.68 (1H,dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz, 7-H), 6.46 (1H,s, 5'-H), 5.36 (1H,dd,  $J = 9.3, 5.8$  Hz, 4'-H), 4.66 (1H,d,  $J = 16.6$  Hz,  $\text{CH}_{2a}$ -triazol -H), 4.53 (1H,d,  $J = 16.5$  Hz,  $\text{CH}_{2b}$ -triazol -H), 3.67 (3H,s,  $\text{R}^2\text{-CH}_3\text{O}$ ), 3.47 – 3.40 (1H, m, 2'a-H), 3.39 – 3.32 (1H- m, 2'b-H), 3.26 – 3.18 (1H, m, 5'a-H), 3.14 – 3.08 (1H, m, 5'b-H), 2.49 – 2.43 (2H, m, 3''-H), 2.17 – 2.09 (1H, m, 3'a-H), 2.07 – 2.01 (1H, m, 3'b-H), 2.00 – 1.89 (2H, m, 4''-H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 175.62 (2''-C), 151.83 (8a-C), 145.54 (1-Ar-C), 139.95 (4-C), 136.95 (4a'-C), 129.73 (3,5-Ar-C), 128.77 (4-Ar-C), 121.82 (6'-C), 120.51 (2,6-Ar-C), 119.94 (5'-C), 114.10 (7-C), 113.81 (5-C), 113.56 (8-

C), 55.76 (**R**-Me-C), 48.13 (4'-C), 47.99 (5''-C), 47.75 (2'-C), 43.59 (**CH**<sub>2</sub>-triazol-C), 31.42 (3'-C), 26.76 (3''-C), 18.31 (4''-C); **ESI-EM** (*m/z*, %): 426.0 (65.20) [M+Na]<sup>+</sup>, 404.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 829.0 (9.34) [2M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (403,49g/mol).

### 5.3.10. 4-((4-(6-metoxi-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

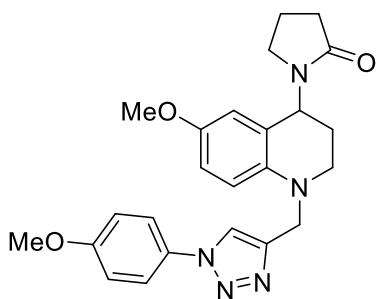
#### metil)-1-(*p*-tolil)-1H-1,2,3-triazol (**3j**)



Empleando 0.430 g (1.604 mmol) del compuesto **2j**, 0.428 g (3.208 mmol) de arilazida, 0.079 g (0.401 mmol) de ascorbato de sodio y 0.032 g (0.128 mmol) de CuSO<sub>4</sub>\*5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.595 g (1.426 mmol) del compuesto **3j**; Sólido café; **Pf**: 161-162 °C; **Rto**, 89%; IR (ATR): 3116.34, 2813.77, 2914.63, 1661.09, 1501.83, 1216.49, 1043.58, 815.11 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.75 (1H,s, 5-H), 7.54 (2H,d, *J* = 8.4 Hz, 2,6-Ar-H), 7.26 (2H,d, *J* = 8.1 Hz, 3,5-Ar-H), 6.75 (1H,d, *J* = 8.9 Hz, 8-H), 6.70 (1H,dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 7-H), 6.48 (1H,s, 5'-H), 5.38 (1H,dd, *J* = 9.1, 5.8 Hz, 14'-H), 4.67 (1H,d, *J* = 16.5 Hz, **CH**<sub>2a</sub>-triazol -H), 4.54 (1H,d, *J* = 16.5 Hz, **CH**<sub>2b</sub>-triazol -H), 3.69 (3H,s, **R**<sup>2</sup>-CH<sub>3</sub>O), 3.47 – 3.41 (1H, m, 2'a-H), 3.40 – 3.37 (1H, m, 2'b-H), 3.25 – 3.20 (1H, m, 5''a-H), 3.16 – 3.11 (1H, m, 5''b-H), 2.50 – 2.45 (2H, m, 3''-H), 2.38 (3H,s, **R**<sup>2</sup>-CH<sub>3</sub>), 2.17 – 2.11 (1H, m, 13'a-H), 2.08 – 2.02 (1H, m, 3'b-H), 2.02 – 1.93 (2H, m, 4''-H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 175.55 (2''-C), 151.85 (8a-C), 139.95(6'-C), 138.89 (4-Ar-C), 134.72 (4-C, 1-Ar-C), 130.23 (3,5-Ar-C), 121.87 (4a-C), 120.44 (2,6-Ar-C), 114.11 (5-C), 113.85 (5',7-C), 113.57 (8-C), 55.78 (**R**<sup>1</sup>-Me-C), 48.12 (4'-C), 47.99 (2'-C), 47.82 (5''-C), 43.59 (**CH**<sub>2</sub>-triazol-C), 31.45 (3'-C), 26.77 (3''-C), 21.13 (**R**-Me-C), 18.34 (4''-C); **ESI-EM** (*m/z*, %): 440.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 418.1 (20.80) [M+H]<sup>+</sup>, 857.1 (8.78) [2M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (417,51g/mol).

## 5.3.11. 4-((4-(6-metoxi-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

## metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (3k)

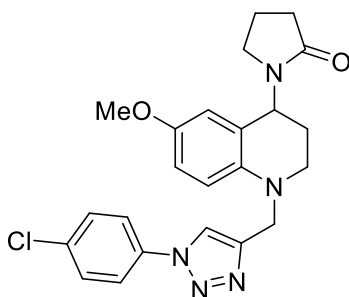


Empleando 0.430 g (1.585 mmol) del compuesto **2k**, 0.474 g (3.170 mmol) de arilazida, 0.078 g (0.396 mmol) de ascorbato de sodio y 0.032 g (0.126 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.632 g (1.458 mmol) del compuesto **3k**; Sólido Beige; **Pf**: 174-176 °C; **Rto**, 92%; IR (ATR): 3114.29,

2824.06, 2924.92, 1661.09, 1508.77, 1255.59, 1041.53, 833.63  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.68 (1H,s, 5-H), 7.54 (2H,d,  $J = 9.0$  Hz, 2,5-Ar-H), 6.95 (2H,d,  $J = 9.0$  Hz, 3,5Ar-H), 6.74 (1H,d,  $J = 9.0$  Hz, 8-H), 6.69 (1H,dd,  $J = 8.9, 2.9$  Hz, 7H), 6.46 (1H,s, 5'-H), 5.36 (1H,dd,  $J = 9.2, 5.7$  Hz, 4'-H), 4.65 (1H,d,  $J = 16.4$  Hz, **CH<sub>2a</sub>**-triazol -H), 4.51 (1H,d,  $J = 16.5$  Hz, **CH<sub>2b</sub>**-triazol-H), 3.81 (3H,s, **R<sup>2</sup>**-CH<sub>3</sub>O), 3.67 (3H,s, **R<sup>1</sup>**-CH<sub>3</sub>O), 3.47 – 3.39 (1H, m, 2'a-H), 3.38 – 3.31 (1H, m, 2'b-H), 3.25 – 3.18 (1H, m, 5''a.H), 3.14 – 3.07 (1H, m, 5''b-H), 2.49 – 2.42 (2H, m, 3''-H), 2.17 – 2.09 (1H, m, 3'a-H), 2.06 – 2.01 (1H, m, 3'b-H), 2.00 – 1.91 (2H, m, 4''-H).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 175.54 (2''-C), 159.78 (8a-C), 151.86 (1-Ar-C), 145.26 (4-C), 139.93 (4-C), 130.43, 122.16 (3,5-Ar-C), 121.90 (4a'-C),, 120.13 (6'-C), 114.71 53 (2,6-Ar-C), 114.08 (5'-C), 113.90 (7-C), 113.53 (8-C), 55.75 (**R<sup>1</sup>**-MeO-C), 55.64 (**R**-MeO-C), 48.10 (4'-C), 47.95 (5''-C), 47.82 (2'-C), 43.55 (**CH<sub>2</sub>**-triazol-C), 31.42 (3'-C), 26.71 (3''-C), 18.32 (4''-C); **ESI-EM** ( $m/z$ , %): 456.1 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 434.1 (45.75)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 889.0 (2.44)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$  (433,51g/mol).

### 5.3.12. 4-((4-(6-metoxi-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)

#### metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (3l)

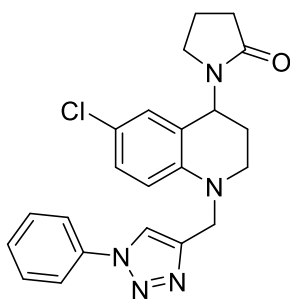


Empleando 0.410 g (1.511 mmol) del compuesto **2l**, 0.465 g (3.022 mmol) de arilazida, 0.075 g (0.378 mmol) de ascorbato de sodio y 0.030 g (0.120 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.496 g (1.133 mmol) del compuesto **3l**; Sólido Beige; **Pf**: 147-149 °C; **Rto**, 75%; IR (ATR): 3116.34, 2842.06, 2922.86,

1667.26, 1502.60, 1216.49, 1043.58, 841.87  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.75 (1H, s, 5-H), 7.63 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz, 2,6-Ar-H), 7.45 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz, 3,5-Ar-H), 6.74 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz, 8-H), 6.70 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.6$  Hz, 7-H), 6.49 (1H, s,  $J = 2.4$  Hz, 5'-H), 5.38 (1H, dd,  $J = 9.4, 6.0$  Hz, 4'-H), 4.69 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz, **CH<sub>2a</sub>**-triazol -H), 4.53 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz, **CH<sub>2b</sub>**-triazol -H), 3.69 (3H, s, **R<sup>1</sup>**-CH<sub>3</sub>) 3.48 – 3.42 (1H, m, 2'a-H), 3.40 – 3.34 (1H, m, 2'b-H), 3.28 – 3.21 (1H, m, 5''a-H), 3.17 – 3.10 (1H, m, 5''b-H), 2.50 – 2.44 (2H, m, 3''-H), 2.18 – 2.11 (1H, m, 3'a-H), 2.08 – 2.03 (1H, m, 3'b-H), 2.02 – 1.95 (2H, m, 4''-H). **ESI-EM** ( $m/z$ , %): 460.0 (78.28)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 438.0 (36.69)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_2$  (437,93g/mol).

### 5.3.13. 4-((4-(6-cloro-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-

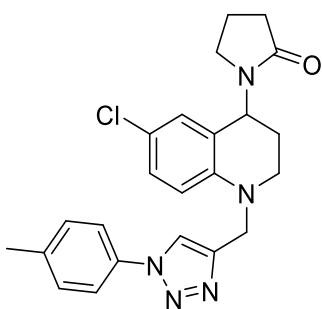
#### 1-fenil-1H-1,2,3-triazol (3m)



Empleando 0.575 g (2.085 mmol) del compuesto **2m**, 0.498 g (4.170 mmol) de arilazida, 0.103 g (0.521 mmol) de ascorbato de sodio y 0.042 g (0.167 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.679 g (1.133 mmol) del compuesto **3m**; Sólido Beige; **Pf**: 162-163 °C; **Rto**, 79%; IR (ATR): 3130.79, 2848.79, 2929.07, 1679.63, 1500.55,

1249.43, 1047.71, 751.31  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.78 (1H,s, 5-H), 7.66 (2H,d,  $J = 7.9$  Hz, 2,6-Ar-H), 7.47 (2H,t,  $J = 7.6$  Hz, 3,5-Ar-H), 7.40 (1H,t,  $J = 7.4$  Hz, 4-Ar-H), 7.01 (1H,dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 7-H), 6.79 (1H,s, 5'-H), 6.67 (1H,d,  $J = 8.9$  Hz, 8-H), 5.33 (1H,dd,  $J = 9.5, 5.5$  Hz, 4'-H), 4.68 (1H,d,  $J = 16.6$  Hz,  $\text{CH}_{2a}$ -triazol -H), 4.55 (1H,d,  $J = 16.7$  Hz,  $\text{CH}_{2b}$ -triazol -H), 3.58 – 3.50 (1H, m, 2'a-H), 3.48 – 3.40 (1H, m, 2'b-H), 3.28 – 3.19 (1H, m, 5''a-H), 3.16 – 3.08 (1H, m, 5''b-H), 2.54 – 2.40 (2H, m, 3''-H), 2.18 – 2.09 (1H, m, 3''a-H), 2.07 – 2.02 (1H, m, 3''b-H), 2.01 – 1.94 (2H, m, 4''-H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 175.64 (2''-C), 144.04 (8a-C), 136.91 (1-Ar-C), 129.79 (3,5-Ar-C), 128.89 (4-C), 128.48 (5', 7-C), 127.16 (5-C), 121.91 (4a'-C), 121.81 (6'-C), 120.55 (2,6-Ar-C), 113.36 (8-C), 47.89 (4'-C), 47.83 (5''-C), 47.21 (2'-C), 43.53 ( $\text{CH}_2$ -triazol-C), 31.34 (3'-C), 26.38 (3''-C), 18.30 (4''-C); **ESI-EM** ( $m/z$ , %): 430.0 (77.61)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 408.0 (93.80)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$  (407,90g/mol).

**5.3.14. 4-((4-(6-cloro-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (3n)**

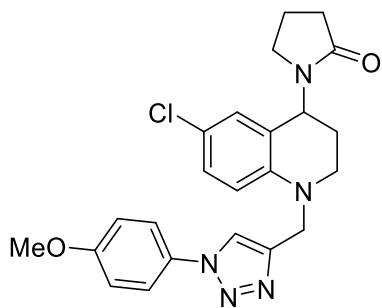


Empleando 0.400 g (1.451 mmol) del compuesto **2n**, 0.387 g (2.902 mmol) de arilazida, 0.072 g (0.363 mmol) de ascorbato de sodio y 0.029 g (0.116 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron 0.532 g (1.262 mmol) del compuesto **3n**; Sólido Beige; **Pf**: 191-193  $^\circ\text{C}$ ; **Rto**, 87%; IR (ATR): 3116.33, 2819.93, 2951.66, 1659.02,

1500.55, 1249.43, 1047.71, 751.31  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.76 (1H,s, 5-H), 7.56 (2H,d,  $J = 8.4$  Hz, 2,6-Ar-H), 7.29 (2H,d,  $J = 8.1$  Hz, 3,5-Ar-H), 7.04 (1H,dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 7-H), 6.82 (1H,s, 5'-H), 6.70 (1H,d,  $J = 8.9$  Hz, 8-H), 5.35 (1H,dd,  $J = 9.4, 5.4$  Hz, 4'-H), 4.70 (1H,d,  $J = 16.7$  Hz,  $\text{CH}_{2a}$ -triazol -H), 4.57 (d,  $J = 16.6$  Hz,  $\text{CH}_{2b}$ -triazol -H), 3.60 – 3.52 (1H, m,

2'a-H), 3.49 – 3.42 (1H, m, 2'b-H), 3.29 – 3.22 (1H, m, 5'a-H), 3.18 – 3.11 (1H, m, 5'b-H), 2.54 – 2.47 (2H, m, 3''-H), 2.40 (3H, s, R<sup>2</sup>-CH<sub>3</sub>), 2.19 – 2.12 (1H, m, 3'a-H), 2.08 – 2.05 (1H, m, 3'b-H), 2.05 – 2.00 (2H, m, 4''-H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 175.64 (2''-C), 144.07 (8a-C), 139.02 (1-Ar-C), 134.64 (4-C), 130.27 (3,5-Ar-C), 128.48 (5', 7-C), 127.16 (5-C), 121.88 (4-Ar-C), 121.79 (4a'-C), 120.46 (2,6-Ar-C), 119.81 (6'-C), 113.37 (8-C), 47.87 (4'-C), 47.84 (5''-C), 47.22 (2'-C), 43.54 (CH<sub>2</sub>-triazol-C), 31.34 (3'-C), 26.38 (3''-C), 21.15 (R<sup>1</sup>-Me-C), 18.31 (4''-C); **ESI-EM** (*m/z*, %): 444.0 (76.89) [M+Na]<sup>+</sup>, 460.0 (10.41) [M+K]<sup>+</sup>, 865.0 (2.9) [2M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O (421,93 g/mol)

**5.3.15. 4-((4-(6-cloro-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (**3o**)**

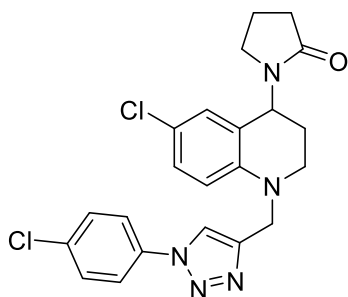


Empleando 0.500 g (1.813 mmol) del compuesto **2o**, 0.542 g (3.626 mmol) de arilazida, 0.089 g (0.453 mmol) de ascorbato de sodio y 0.036 g (0.145 mmol) de CuSO<sub>4</sub>\*5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.643 g (1.468 mmol) del compuesto **3o**; Sólido Beige; **Pf**:152-154 °C; **Rto**, 81%; IR (ATR): 3130.79,

2840.56, 2927.01, 1679.63, 1502.61, 1245.32, 1047.71, 821.29 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.70 (1H, s, 5-H), 7.54 (2H, d, *J* = 9.1 Hz, 2,6-Ar-H), 7.00 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 7-H), 6.95 (2H, d, *J* = 9.1 Hz, 3,5-Ar-H), 6.78 (1H, s, 5'-H), 6.67 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 8-H), 5.31 (1H, dd, *J* = 9.6, 5.5 Hz, 4'-H), 4.66 (1H, d, *J* = 16.6 Hz, CH<sub>2a</sub>-triazol -H), 4.53 (1H, d, *J* = 16.7 Hz, CH<sub>2b</sub>-triazol -H), 3.81 (3H, s, R<sup>2</sup>-CH<sub>3</sub>O), 3.56 – 3.49 (1H, m, 2'a-H), 3.46 – 3.39 (1H, m, 2'b-H), 3.27 – 3.19 (1H, m, 5'a-H), 3.15 – 3.08 (1H, m, 5'b-H), 2.51 – 2.44 (2H, m, 3''-H), 2.14 – 2.09 (1H, m, 3'a-H), 2.05 – 2.02 (1H, m, 3'b-H), 2.02 – 1.97 (2H, m, 4''-H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

(ppm): 175.68 (2''-C), 159.92 (8a-C), 144.10 (1-Ar-C), 128.52 (4-C), 127.21 (5', 7-C), 122.26 (3,5-Ar-C), 121.95 (4-Ar-C), 121.85 (4a'-C), 114.81 (2,6-Ar-C), 113.42 (8-C), 55.72 (**R**<sup>1</sup>-Me.C), 47.91(4'-C), 47.88 (5''-C), 47.27 (2'-C), 43.57 (**CH**<sub>2</sub>-triazol-C), 31.38 (3'-C), 26.42 (3''-C), 18.35 (4''-C); **ESI-EM** (*m/z*, %): 460.0 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 438.0 (36.01) [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (437,93g/mol).

**5.3.16. 4-((4-(6-cloro-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (**3p**)**



Empleando 0.400 g (1.451 mmol) del compuesto **2p**, 0.446 g (2.902mmol) de arilazida, 0.072 g (0.363 mmol) de ascorbato de sodio y 0.029 g (0.116 mmol) de CuSO<sub>4</sub>\*5H<sub>2</sub>O, se obtuvieron 0.507 g (1.146 mmol) del compuesto **3p**; Sólido café; **Pf**:192-193 °C; **Rto**, 79%; IR (ATR): 3114.27, 2819.93,

2951.66, 1661.08, 1500.53, 1228.83, 1043.58, 800,70 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.78 (1H,s, 5-H), 7.62 (2H,d, *J* = 8.9 Hz, 2,6-Ar-H), 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 3,5-Ar-H), 7.00 (1H,dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 7-H), 6.78 (1H,s, 5'-H), 6.65 (1H,d, *J* = 8.9 Hz, 8-H), 5.31 (1H,dd, *J* = 9.7, 5.5 Hz, 4'-H), 4.68 (1H,d, *J* = 16.8 Hz, **CH**<sub>2a</sub>-triazol -H), 4.53 (1H,d, *J* = 16.8 Hz, **CH**<sub>2b</sub>-triazol -H), 3.58 – 3.49 (1H, m, 2'a-H), 3.47 – 3.39 (1H, m, 2'b-H), 3.28 – 3.20 (1H, m, 5'a-H), 3.17 – 3.09 (1H, m, 5'b-H), 2.51 – 2.44 (2H, m, 3''-H), 2.16 – 2.09 (1H, m, 3'a-H), 2.06 – 2.02 (1H, m, 3'b-H), 2.02 – 1.75 (2H, m, 4''-H). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 175.66 (2''-C), 145.32 (8a-C), 143.94 (1-Ar-C), 135.37 (4-C), 134.56 (4-C-1-Ar-C), 129.92 (3,5-Ar-C), 128.46 (5'-C), 127.08 (5''-C), 121.95 (4a'-C), 121.84 (6'-C), 121.67 (2,6-Ar-C), 119.71 (5-C), 113.30 (8-C), 47.96 (4'-

C), 47.83 (5''-C), 47.16 (2'-C), 43.48 (**CH<sub>2</sub>**-triazol-C), 31.32 (3'-C), 26.33 (3''-C), 18.29 (4''-C);  
**ESI-EM** (*m/z*, %): 464.0 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 906.9.0 (3.0) [2M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O (442,34g/mol).

#### 5.4 Cultivo celular

La actividad citotóxica *in vitro* los compuestos híbridos de tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol fue evaluada sobre diferentes líneas celulares cancerígenas, incluidas la de cáncer de mama (MCF-7), melanoma murino (B16F10) y como línea celular normal o de referencia, células de riñón de mono verde africano (VERO).

Estas líneas celulares se cultivaron en botellas de plástico con medio EMEM (pH 7,3) suplementado con 10% de suero fetal bovino (SFB) inactivado y estreptomycin 100 µg/mL. Los cultivos celulares se mantuvieron a 37°C en una incubadora con 5% de CO<sub>2</sub> para su adhesión, crecimiento y replicación hasta obtener la cantidad de células necesarias para el desarrollo de los experimentos. Los repiques se realizaron usando una solución de tripsina-EDTA (pH 7,3)

#### 5.5 Determinación de la viabilidad celular

La viabilidad celular se determinó por el método colorimétrico de MTT (sal de bromuro de 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazolio descrito por Mosmann (Mosmann, 1983). Mediante este método las células viables y metabólicamente activas reducen la sal de tetrazolio (amarilla) formando cristales de formazan (violeta) solubles en DMSO que pueden ser cuantificados a 570 nm.

Las células MCF-7, B16F10 y Vero se cultivaron en placas de 96 pozos (1x10<sup>4</sup> células/pozo) y se incubaron a 37°C con atmósfera de CO<sub>2</sub> (5%) durante 24 horas para total adherencia. Posteriormente las células se trataron con diferentes concentraciones (5, 25, 50 y 100 μM) los compuestos híbridos de tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol preparados en medio de cultivo y 0,1% de DMSO.

Pasado el tiempo del tratamiento (12, 24 o 48 horas) se descartó el sobrenadante de los pozos, se adicionaron 200 μL de MTT (500 μg/mL en solución salina de Hanks, HBSS) y se incubaron las células durante 3 horas. A continuación, se retiró la solución de MTT y se agregaron 200 μL de DMSO a cada pozo para solubilizar los cristales formados. La absorbancia del formazan se midió a 570 nm en un lector de microplacas MultiSkan Go-Thermo.

## 6. Discusión de resultados

Desde el punto de vista sintético y de la mano con la importancia a nivel biológico de los compuestos heterociclos 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas y 1,2,3-triazoles, se han venido proponiendo en la literatura varias rutas de síntesis para acceder a dichos heterociclos, dentro de las cuales vale la pena resaltar las reacciones tipo cascada o cicloadiciones [4+2], dichas reacciones son llevadas a cabo empleando diferentes metodologías, incluyendo reacciones multicomponentes y procesos “one pot”, entre otras. Así mismo, es destacable el creciente auge por la obtención de nuevos compuestos producto de hibridación molecular, sistemas donde se involucran dos o más

farmacóforos con destacada actividad biológica, con el fin de crear nuevos compuestos con actividad biológica más potente.

En esta sección se expondrán los alcances sintéticos de las rutas empleadas, la reacción de Povarov catiónica y la cicloadición 1,3-dipolar, por medio de la cuales se obtuvieron los híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **3a-p**. Como precursores de los respectivos compuestos híbridos fueron empleadas las N-propargil 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **2a-d**, las cuales a su vez fueron obtenidas via la reaccion de Povarov cationica a partir de las N-propargil anilinas **1a-d** de partida. Se hará especial énfasis en la síntesis y caracterización de los compuestos híbridos 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **3a-p**, toda vez que detalles sintéticos de las tetrahidroquinolinas y la respectiva caracterización de estos son parte de trabajos anteriores del grupo de investigación (Marín, 2014). Además, se hará un análisis de los resultados preliminares de citotóxicidad de los compuestos sintetizados, el cual fue realizado en el laboratorio de Investigación en Bioquímica y Microbiología (GIBIM).

### **6.1 Síntesis de las N-propargil anilinas vía la reacción clásica de sustitución nucleofílica **1a-d****

Para efectuar la síntesis de las N-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas precursoras o intermediarias de interés, fue necesario obtener las diferentes N-propargil anilinas **1a-d** de partida. Dichos compuestos fueron obtenidos por medio de una reacción de sustitución nucleofílica ( $S_N2$ ), a partir de las anilinas *p*-sustituidas pre-seleccionadas teniendo en cuenta la naturaleza de los grupos sustituyentes y bromuro de propargilo (agente alquilante). La reacción

transcurre a temperatura ambiente durante un periodo de 10 a 12 horas en presencia de  $K_2CO_3$  y KI usando DMF como disolvente (Esquema 22).

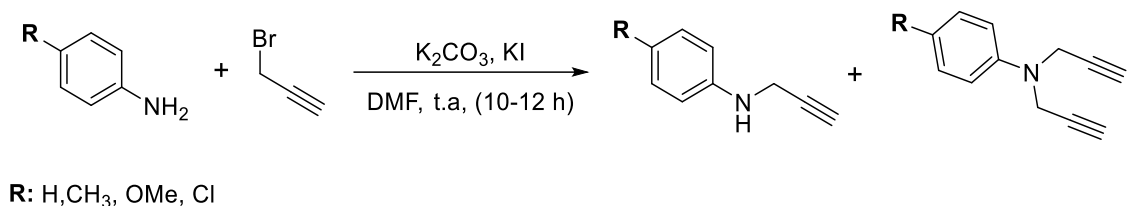


Figura 34. Síntesis de las N-propargil anilinas **1a-d** precursoras.

Bajo las condiciones de reacción usadas se obtiene tanto el producto esperado mono-propargilado como el di-propargilado en cantidades casi equivalentes. Sin embargo, la purificación de los productos mencionados se llevó a cabo de manera simple por medio de cromatografía de columna y ambos compuestos fueron obtenidos como aceites de color marrón.

Considerando que las N-propargil anilinas son compuestos previamente reportados, no se realizó la caracterización completa por técnicas espectroscópicas y espectrométricas pues ya se ha realizado de manera previa, de modo que la caracterización para confirmar que efectivamente fuese el producto de interés y su pureza fue realizada por análisis y/o comparación de los espectros de IR y los valores  $R_f$  tomados en Cromatografía en Capa Fina (CCF). En la tabla 1 se encuentran algunos parámetros fisicoquímicos de los compuestos **1a-d**.

En el espectro IR de la N-propargil-anilina (Figura 13), se observa, las bandas de absorción correspondientes a la vibración de tensión y flexión del enlace N-H a  $3402$  y  $1601\text{ cm}^{-1}$  respectivamente. Además, las bandas de absorción correspondientes a las vibraciones de tensión

(3285  $\text{cm}^{-1}$ ) y flexión (749  $\text{cm}^{-1}$ ) del enlace  $C_{sp}\text{-H}$  del fragmento alquino terminal y finalmente, aparecen a 2834-3052  $\text{cm}^{-1}$  las bandas de absorción características de las vibraciones de tensión de los enlaces C-H del núcleo aromático. En la tabla 2 se muestran las señales características encontradas en los espectros IR de los compuestos **1a-d**.

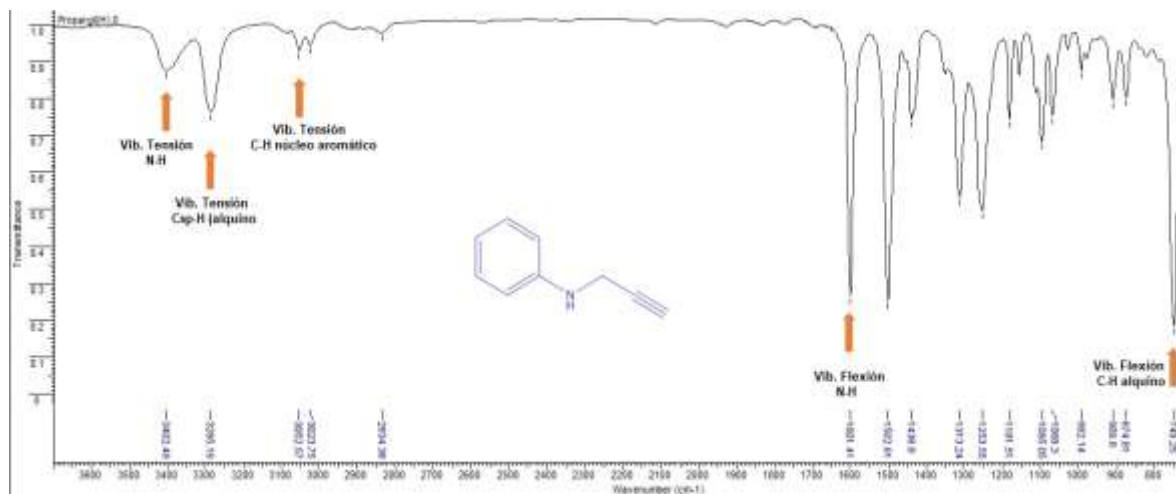


Figura 35. Espectro IR de la N-propargil-anilina **1a**.

Tabla 1. Parámetros fisicoquímicos de los compuestos **1a-d** sintetizados.

Compuesto	R	Estado Físico	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
<b>1a</b>	H	Aceite marrón	66
<b>1b</b>	CH <sub>3</sub>	Aceite naranja	73
<b>1c</b>	OMe	Aceite café	71
<b>1d</b>	Cl	Aceite amarillo	83

Nota: <sup>a</sup> Rendimiento después de la separación por Cromatografía en Columna (CC).

Tabla 2. Señales características encontradas en los espectros IR de los compuestos **1a-d**.

Compuesto	Vib. T. N-H	Bandas de absorción en el espectro IR ( $\text{cm}^{-1}$ )				Vib. T. C <sub>Ar</sub> -H
		Vib. F. N-H	Vib. T. C <sub>sp</sub> -H	Vib. F. C <sub>sp</sub> -H	Vib. F. C <sub>sp</sub> -H	
<b>1a</b>	3402.5	1601.4	3285.2	631.9	2834.4-3052.6	
<b>1b</b>	3390.1	1599.4	3252.2	660.7	2863.2-3060.8	
<b>1c</b>	3363.8	1619.9	3283.1	631.9	2832.3-2996.9	
<b>1d</b>	3412.8	1599.6	3291.3	636.0	2844.7-3027.9	

## 6.2 Síntesis de las N-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas C-6 sustituidas **2a-d**.

A partir de las respectivas N-propargil anilinas **1a-d** sintetizadas y debidamente purificadas se procedió a realizar la síntesis de las N-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2a-d**, precursores claves para acceder a los híbridos moleculares de interés. Dichas N-propargil THQs fueron obtenidas vía la reacción de Povarov catiónica de tres componentes “one pot”, entre las N-propargil anilinas preformadas, formaldehído (37% metanol) y la N-vinil-2-pirrolidona. La reacción fue catalizada por  $\text{InCl}_3$  (15 mol%) y se empleó acetonitrilo como disolvente. Esta reacción transcurre de manera fácil y eficiente a temperatura ambiente y atmosfera abierta por tres (3) horas (Esquema 23). Luego de la correspondiente purificación por cromatografía en columna todas las N-propargil THQs fueron obtenidas con muy buenos rendimientos de reacción (76-93 %). En la tabla 3, se resumen los rendimientos, estado físico y puntos de fusión no corregidos de cada uno de los productos.

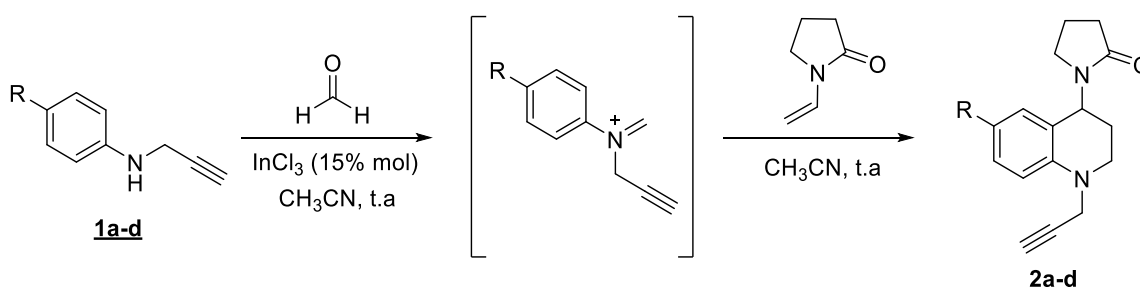


Figura 36. Síntesis de las N-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **2a-d** sintetizadas vía reacción de Povarov catiónica.

Tabla 3. *Parámetros fisicoquímicos de los compuestos 2a-d sintetizados.*

Comp.	R	P.M (g/mol)	Rend. (%) <sup>a</sup>	Estado Físico	p.f (°C)
<u>2a</u>	H	254.33	93	Sólido amarillo	89-90
<u>2b</u>	CH <sub>3</sub>	268.36	91	Sólido amarillo	125-127
<u>2c</u>	OMe	284.36	76	Sólido amarillo	154-156
<u>2d</u>	Cl	288.78	89	Sólido marrón	123-125

Nota: <sup>a</sup> Rendimiento después de la separación por CC.

La reacción utilizada para llevar a cabo la síntesis de las tetrahydroquinolinas fue una reacción de Povarov catiónica de tres componentes. Esta reacción que se lleva a cabo en una metodología “one-pot”, resulta conveniente a nivel sintético por considerarse un proceso con un alto grado de economía atómica y en donde se evidencia un ahorro energético, de catalizador y de reactivos.

Luego de una revisión de la literatura y a partir de los resultados obtenidos en el laboratorio existe un alto grado de certeza de que reacción de Povarov catiónica se da a través de un mecanismo de reacción por pasos y no de una manera concertada, tal como lo proponen algunos autores en la literatura. Esta reacción inicia con la formación de un ion iminium, a partir de una condensación mediada por InCl<sub>3</sub> entre la N-propargil anilina de partida y formaldehído. Dicho ion es estabilizado por una estructura carbocatiónica resonante (Esquema 24).

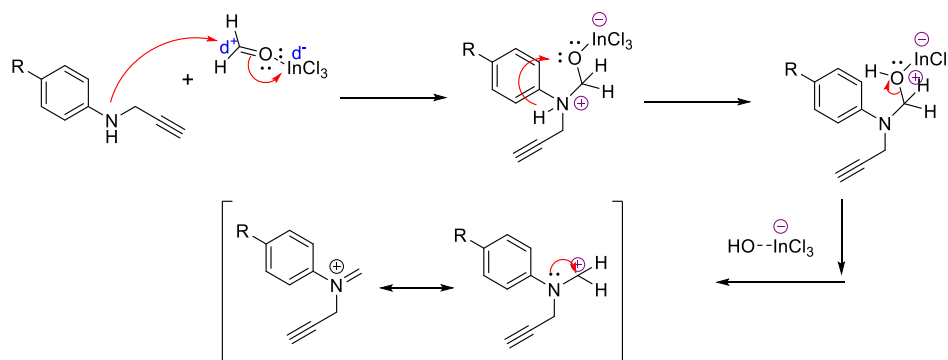


Figura 37. Mecanismo para la formación del ion iminium (2 azadieno-catiónico) mediada por ácido de Lewis.

Este intermediario 2-azadieno catiónico sufre una adición electrofílica tipo Mannich por parte de la N-vinil pirrolidina creando un nuevo intermediario catiónico, el cual a través de una reacción de ciclación intramolecular de Friedel-Craft forma el ciclo de la tetrahidroquinolina. Esta propuesta de mecanismo por pasos se plantea teniendo en cuenta los trabajos reportados en la literatura y otros que se han venido realizando en el grupo de investigación, sin embargo, hasta el momento no ha sido posible elucidar definitivamente el mecanismo (Esquema 25).

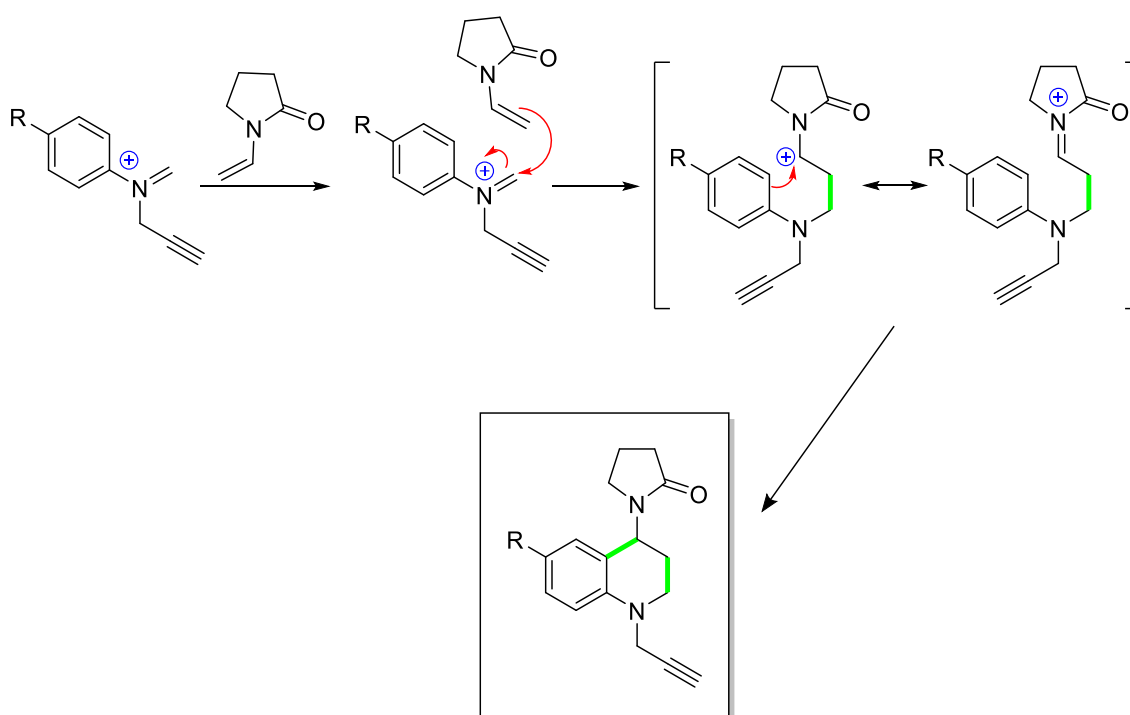


Figura 38. Esquema mecanístico propuesto para la obtención de las N-propargil tetrahidroquinolina 2a-d, vía la reacción de Povarov catiónica.

Teniendo en cuenta que las respectivas N-propargil tetrahidroquinolinas **2a-d**, fueron compuestos sintetizados y debidamente descritos por el grupo de investigación CODEIM en un trabajo previo, (Marín, 2014) en este aparte de la tesis no se hace énfasis en la discusión detallada de su caracterización espectroscopica. Sin embargo, para corroborar el éxito de la síntesis fue

necesario analizar el espectro IR e incluso contrastarlo con el previamente reportado. Dicho análisis complementado con la respectiva comparación del espectro de IR permitió identificar las señales o banda de absorción características en este tipo de compuestos. Otro aspecto empleado para tener certeza de la naturaleza y pureza de los productos fue la comparación de sus propiedades fisicoquímicas.

A modo de ejemplo se muestra a continuación el espectro IR del compuesto THQ **2b** (Figura 14). En dicho espectro se aprecian las bandas de absorción esperadas de los grupos funcionales presentes en la estructura tetrahydroquinolínica. Se identifican fácilmente la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión en  $3213\text{ cm}^{-1}$  del enlace C-H del alquino terminal, además de la banda de flexión a  $706\text{ cm}^{-1}$  asociada a vibraciones de flexión del mismo enlace. Otra banda de absorción importante es la que aparece a  $1667\text{ cm}^{-1}$ , la cual corresponde a la vibración de flexión del enlace C=O. Por otro lado, se observa las bandas de absorción asociada a la vibración de tensión del enlace  $C_{Ar}\text{-H}$  ( $2889\text{-}2951\text{ cm}^{-1}$ ) y la banda de absorción asociada a la vibración de tensión del enlace C=C ( $1420\text{ cm}^{-1}$ ), ambas bandas asociadas al núcleo aromático. En la tabla 4 se encuentran resumidos los valores asociados a las bandas de absorción del infrarrojo más características de cada uno de los compuestos **2a-d**.

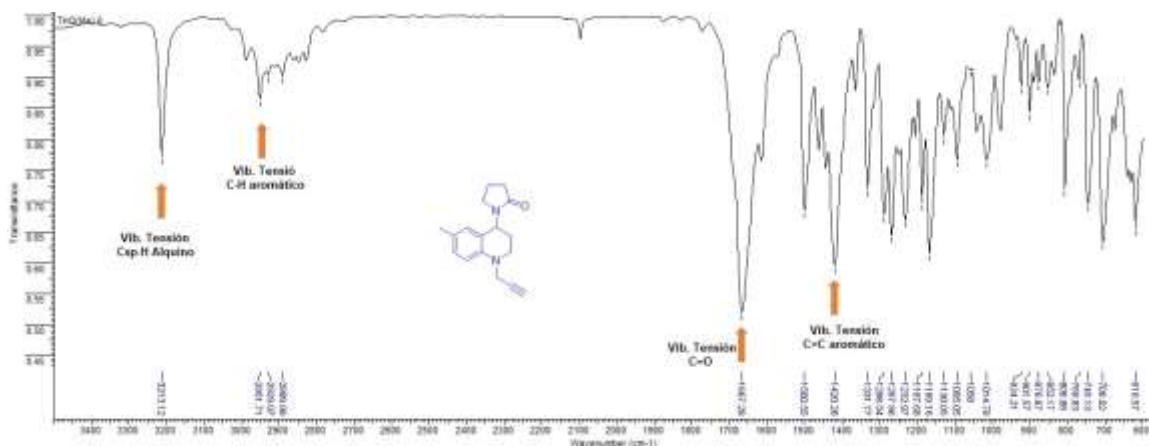


Figura 39. Espectro IR de la N-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2b**.

### 6.3 Síntesis de los híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **3a-p** vía la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

La síntesis para la obtención de los híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas/1,2,3-triazol **3a-d** se realizó empleando la reacción de cicloadición 1,3-dipolar bajo los principios de la “click chemistry”. Dicha reacción se lleva a cabo entre las tetrahydroquinolinas **2a-d** y arilazidas preformadas. La reacción fue mediada por sulfato de cobre pentahidratado ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) en presencia de ascorbato de sodio, el cual actúa como agente reductor de Cu(II) a Cu(I). En el esquema 26 se muestra de manera general la síntesis de los respectivos híbridos moleculares.

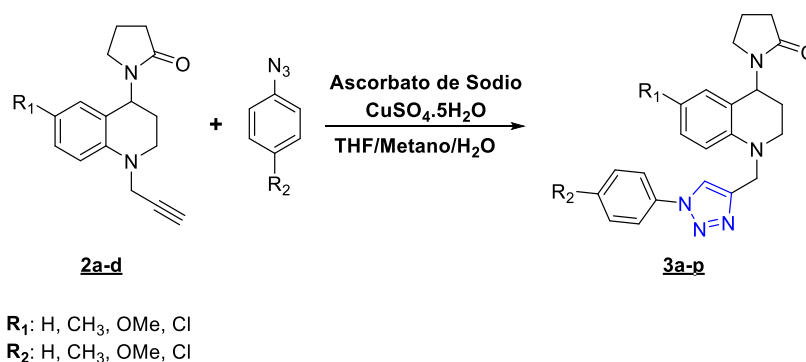


Figura 40. Síntesis de los híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol.

Finalmente, la obtención de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol se llevó a cabo empleando la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, dicha reacción, tal como se mencionó en el párrafo anterior, se enmarca en la denominada “*click chemistry*”, por lo que una vez la reacción transcurre, las conversiones de los reactantes son considerables, los perfiles de reacción resultan ser relativamente limpios y el proceso de aislamiento y purificación es rápido. En este caso, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar se llevó a cabo entre el grupo propargilo (dipolarófilo) de las tetrahydroquinolinas **2a-d** y el fragmento azida (1,3-dipolo) de las arilazidas previamente sintetizadas (Esquema 27).

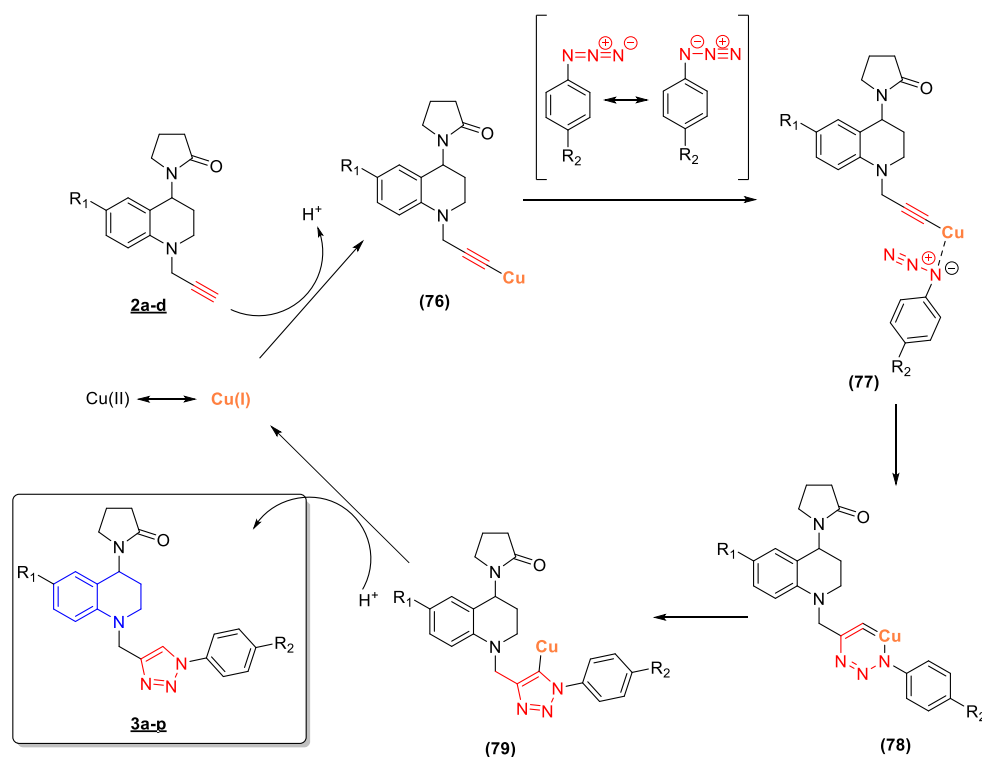


Figura 41. Mecanismo propuesto en la síntesis de los híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol

El mecanismo propuesto, inicia con la reducción del Cu(II) a Cu(I) mediada por el ascorbato de sodio. El Cu(I) permite la formación del intermediario acetiluro de cobre (**76**), el cual es una especie determinante en la regioselectividad de la reacción debido a la unión del cobre al

triple enlace. Posteriormente el átomo de cobre coordina con el átomo de nitrógeno que soporta la carga negativa del azida (**77**), para luego generar un ataque desde el átomo de nitrógeno sobre el otro carbono del triple enlace generándose un intermediario hexacíclico (**78**), luego se da de manera consecutiva una contracción de este hexaciclo y un rearrreglo para la formación del triazol que aún conserva la unión con el Cu(I) (**79**). En el último paso se da la protonación del C-5 del triazol liberando el Cu(I) el cual regresa al medio de reacción para reanudar el ciclo catalítico.

Dentro de las características más sobresalientes de esta reacción, se encuentra la rápida formación de los productos, así como sus altos rendimientos y su elevada regioselectividad. En la tabla 4, se presentan los datos de rendimientos de reacción y algunas propiedades fisicoquímicas de los compuestos sintetizados.

Tabla 4. *Parámetros fisicoquímicos de los compuestos híbridos moleculares **3a-p** sintetizados.*

Comp.	R	R <sup>1</sup>	Estado físico	Punto de fusión	Rend.% <sup>a</sup>
<b>3a</b>	H	H	Sólido amarillo	128-129	81
<b>3b</b>	H	CH <sub>3</sub>	Sólido Beige	151-153	85
<b>3c</b>	H	OMe	Sólido Beige	181-182	95
<b>3d</b>	H	Cl	Sólido Beige	138-140	78
<b>3e</b>	CH <sub>3</sub>	H	Sólido Beige	172-173	65
<b>3f</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Sólido Beige	168-170	65
<b>3g</b>	CH <sub>3</sub>	OMe	Sólido Beige	171-173	92
<b>3h</b>	CH <sub>3</sub>	Cl	Sólido Beige	185-187	91
<b>3i</b>	OMe	H	Aceite viscoso	-----	87
<b>3j</b>	OMe	CH <sub>3</sub>	Sólido café	161-162	89
<b>3k</b>	OMe	OMe	Sólido Beige	174-176	92
<b>3l</b>	OMe	Cl	Sólido Beige	147-149	75
<b>3m</b>	Cl	H	Sólido Beige	162-163	79
<b>3n</b>	Cl	CH <sub>3</sub>	Sólido Beige	191-193	87
<b>3o</b>	Cl	OMe	Sólido Beige	152-154	81
<b>3p</b>	Cl	Cl	Sólido café	192-193	79

Nota: <sup>a</sup> Rendimiento después de la separación por CC.

La completa caracterización estructural de los híbridos moleculares **3a-p** se realizó a través del uso de las técnicas instrumentales disponibles tales como IR, la cual fue utilizada como prueba diagnóstica de la formación del compuesto, seguido (previa purificación) del análisis del espectro de masas (ESI-EM), para finalmente confirmar de forma inequívoca la estructura, mediante experimentos de RMN mono- ( $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT-135) y bidimensionales ( $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY, y  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC).

Como ejemplo para la caracterización de dichos compuestos híbridos, se tomó el espectro IR del híbrido tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **3g** (Figura 15). En dicho espectro se observan las bandas de absorción características de los grupos funcionales presentes en la estructura de los nuevos híbridos sintetizados. Es así como se puede apreciar en el espectro la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión C-H del anillo triazol en  $3126\text{ cm}^{-1}$ , la banda de la vibración de tensión del enlace C-H del núcleo aromático en  $2908\text{-}2933\text{ cm}^{-1}$ , la banda asociada a la vibración de tensión del enlace C=O en  $1677\text{ cm}^{-1}$ , como también se puede ver la banda debida a la vibración de tensión del enlace C-O del grupo metoxilo a  $1249\text{ cm}^{-1}$ . En la tabla 5 se encuentra el resumen de los valores asociados a las bandas de absorción del IR para cada uno de los compuestos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/triazol.

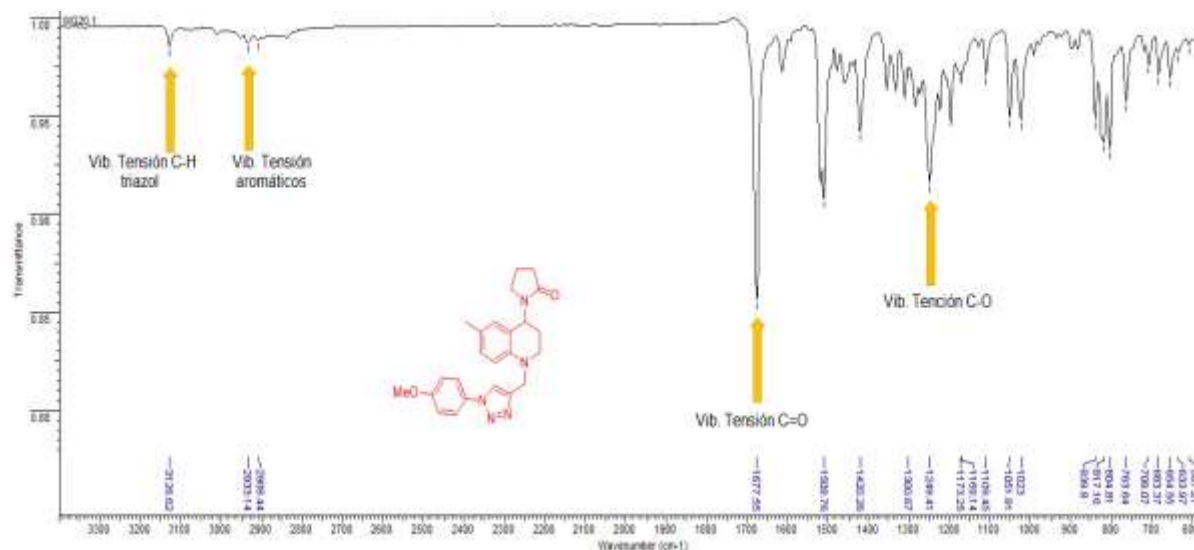


Figura 42. Espectro IR de compuesto 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (**3g**).

Tabla 5. Características espectrales en IR de los híbridos moleculares **3a-p**.

Compuesto	Bandas características del espectro IR (cm <sup>-1</sup> )			
	Vib.T.C-H <sub>triazol</sub>	Vib.T.C <sub>Ar</sub> -H	Vib.T.C=O	Vib.T.C-O
<b>3a</b>	3136.9	2844.7-2947.6	1657.0	
<b>3b</b>	3118.4	2894.1-2953.8	1667.3	
<b>3c</b>	3427.2	2843.7-2937.3	1667.3	1220.6
<b>3d</b>	3118.4	2859.1-2927.0	1665.2	
<b>3e</b>	3130.8	2854.9-2929.1	1673.5	
<b>3f</b>	3132.9	2852.9-2908.5	1671.4	
<b>3g</b>	3126.6	2838.5-2933.1	1677.6	1249.4
<b>3h</b>	3132.8	2850.8-2906.4	1675.5	
<b>3i</b>	3120.5	2826.2-2927.0	1669.3	1222.7
<b>3j</b>	3116.3	2813.8-2914.6	1661.1	1216.5
<b>3k</b>	3114.3	2824.1-2924.9	1661.1	1255.6
<b>3l</b>	3116.3	2842.1-2922.9	1667.3	1216.5
<b>3m</b>	3130.8	2848.8-2929.1	1679.6	
<b>3n</b>	3116.3	2819.9-2951.7	1659.0	
<b>3o</b>	3130.8	2840.6-2927.0	1679.6	1245.3
<b>3p</b>	3114.3	2819.9-2951.7	1661.1	

Seguindo con la caracterización y con el objeto de comprobar que la masa nominal, registrada en los respectivos espectros de masas, de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/triazol **3a-p** corresponda con el peso molecular esperado para los compuestos,

se utilizó la técnica de espectrometría de masas con ionización por electrospray (ESI-MS) operando en modo positivo. En la Figura 16 se muestra como ejemplo el espectro de masas *full scan* del compuesto **3f**. En el espectro se pueden observar tres señales características que corroboran la formación exitosa de híbrido. La señal con relación  $m/z$  402.1 corresponde al aducto formado por una unidad molecular con un protón  $[M+H]^+$ , y las relaciones  $m/z$  de 424.1 y 825.0 umas corresponden a la formación del aducto entre una unidad molecular y un sodio  $[M+Na]^+$  y un dímero de la unidad molecular con un ion sodio  $[2M+Na]^+$ . Las señales presentes en el espectro demuestran que la masa de la unidad molecular obtenida en el experimento corresponde con el peso molecular de la fórmula condensada de todos los compuestos híbridos tetrahidroquinolina/triazol **3a-p**. En la tabla 6 se resumen las masas de los correspondientes aductos moleculares obtenidos por ESI-MS para los respectivos híbridos moleculares.

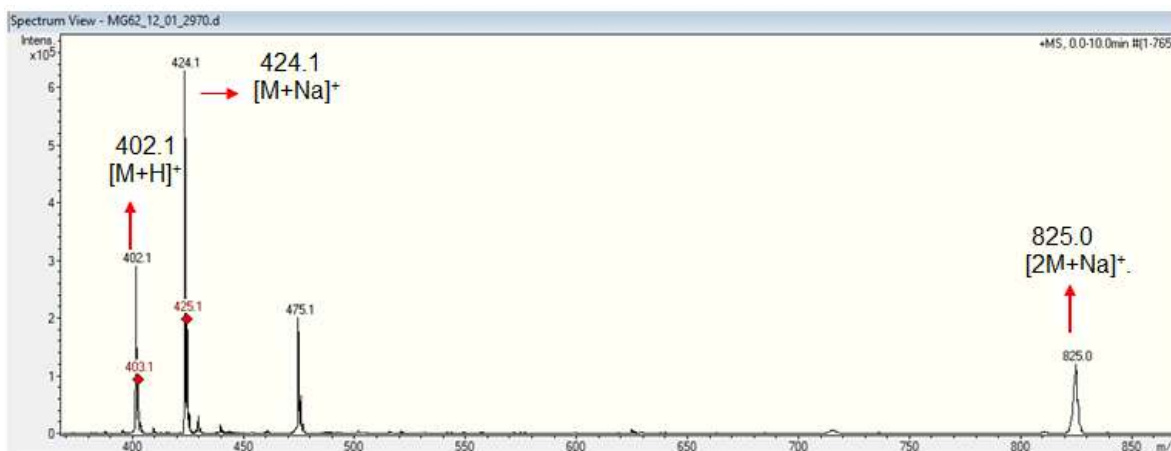


Figura 43. Espectro ESI-MS del híbrido molecular 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (**3f**).

Tabla 6. Señales correspondientes a la relación m/z de los aductos moleculares de los híbridos moleculares **3a-p**.

Comp.	[M+H] <sup>+</sup>	[M+Na] <sup>+</sup>	[2M+Na] <sup>+</sup>
<b>3a</b>	374.1	374.1	769.0
<b>3b</b>	388.1	410.1	N.D <sup>a</sup>
<b>3c</b>	404.0	426.0	829.0
<b>3d</b>	408.0	430.0	N.D <sup>a</sup>
<b>3e</b>	388.0	410.0	797.0
<b>3f</b>	402.1	424.1	825.0
<b>3g</b>	N.D <sup>a</sup>	444.0	865.0
<b>3h</b>	N.D <sup>a</sup>	444.0	865.0
<b>3i</b>	404.0	426.0	829.0
<b>3j</b>	418.1	440.1	857.1
<b>3k</b>	434.1	456.1	889.0
<b>3l</b>	438.0	460.0	N.D <sup>a</sup>
<b>3m</b>	408.0	430.0	N.D <sup>a</sup>
<b>3n</b>	N.D <sup>a</sup>	444.0	865.0
<b>3o</b>	438.0	460.0	N.D <sup>a</sup>
<b>3p</b>	N.D <sup>a</sup>	464.0	906.9.0

Nota: <sup>a</sup> N.D. No determinado

La confirmación definitiva del éxito de la síntesis y la respectiva elucidación estructural de los nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina /1,2,3-triazol **3a-p** se llevó a cabo por análisis de espectrometría de resonancia magnética nuclear (<sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN) y en algunos casos las asignaciones de algunos de los protones fueron corroboradas por experimentos bidimensionales de correlación mononuclear <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY y heteronuclear <sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-HSQC.

En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del 1-(1-((1-(4-chlorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) metil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) pirrolidin-2-ona (**3h**) (Figura 17) se observa un singlete en 7.74 ppm el cual es característico del protón presente en el triazol, seguido a este a 7.62 y 7.45 ppm aparecen los protones aromáticos 2,6-H<sub>Ar</sub> y 3,5-H<sub>Ar</sub> del sustituyente del triazol que aparecen como un par de dobletes. En esta misma región también se observa las señales de los protones aromáticos del anillo de la tetrahydroquinolina en 6.90, 6.69 y 6.68 ppm, así como la señal del 4'-

H que se muestra como un doblete de dobletes en 5.35 ppm. Siguiendo a campos altos aparece otra señal importante que confirma la síntesis de compuesto híbrido, dicha señal corresponde a un par de dobletes observado en 4.70 y 4.55 ppm, que corresponde a los protones diasterotópicos del puente metilénico -CH<sub>2</sub>- entre la tetrahydroquinolina y el anillo del triazol. Finalmente se visualizan las señales de los protones CH<sub>2</sub> pertenecientes tanto al anillo tetrahydroquinolina como a la pirrolodona, algunos de estos protones presentan gran multiplicidad sin resolver y se observan como conjuntos de múltipletes.

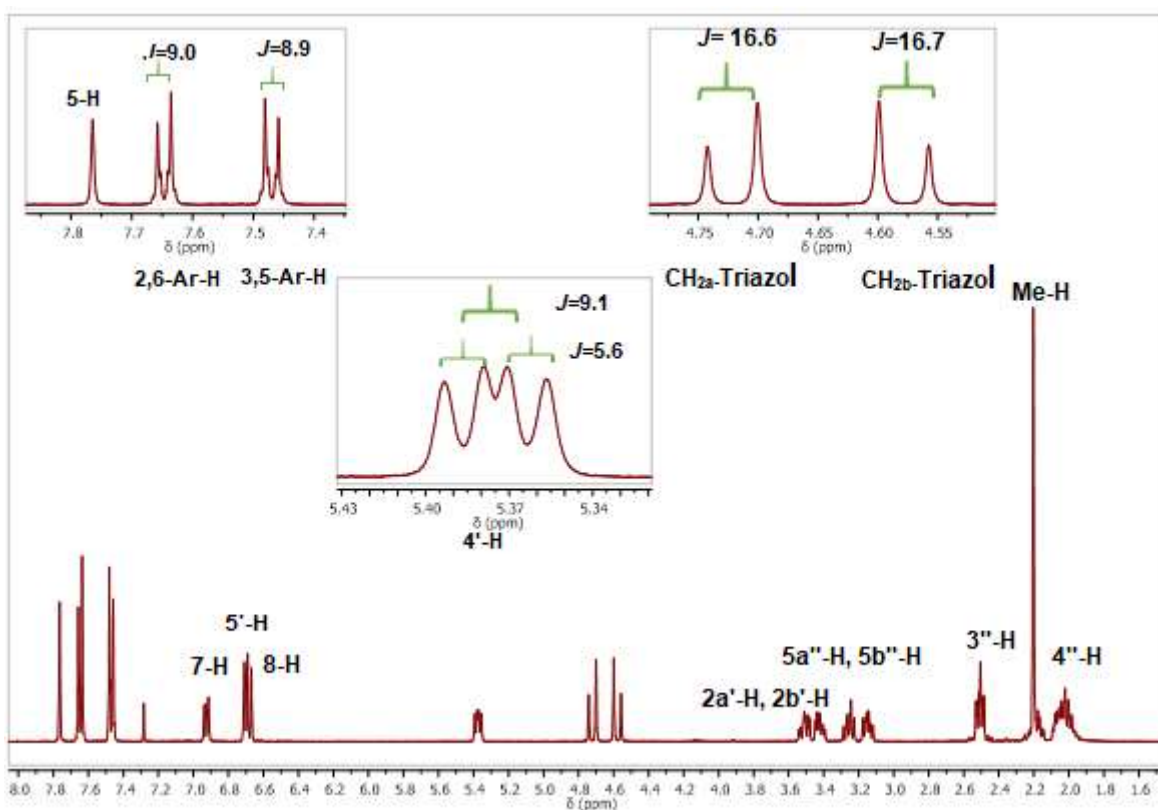


Figura 44. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (**3h**).

El espectro bidimensional  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY del compuesto **3h** (Figura 18), permitió corroborar las asignaciones que no eran tan evidentes especialmente en los protones metilénicos del anillo de la tetrahydroquinolina y de la pirrolodona. En este espectro se observa la correlación entre el multiplete 2.01–1.92 ppm con el multiplete 2.51– 2.41 ppm (**e**) y con el multiplete 3.43-3.19 ppm (**d**) los cuales se asocian a los protones metilénicos de la pirrolidona 4''-H, 3''H y 5''-H respectivamente. Otra señal importante para la interpretación del espectro es la correlación que se da entre los protones 2'-H y 3'-H de la tetrahydroquinolina (**c**). Con la observación del espectro tanto de  $^1\text{H}$ -RMN como de  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY se pudo comprobar la integridad del anillo de la tetrahydroquinolina, el cual no sufre ninguna modificación durante la síntesis del híbrido.

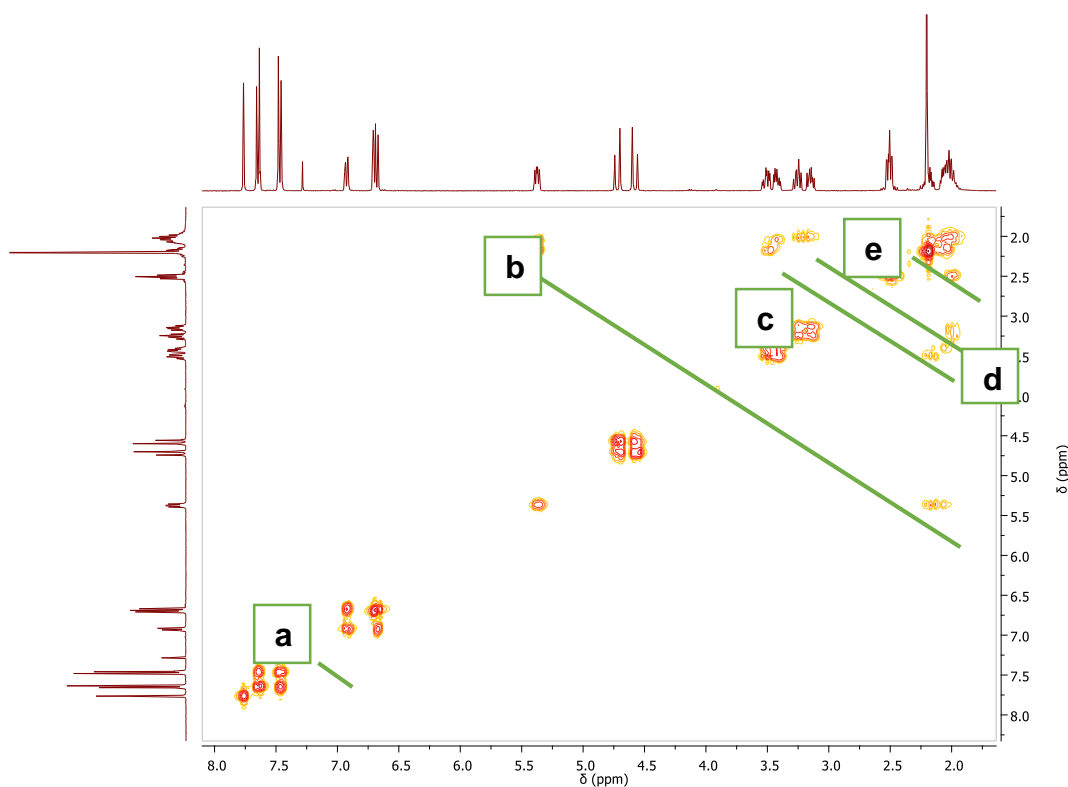


Figura 45. Espectro  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY del 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (**3h**).

El análisis de los espectros también contribuye a la correcta elucidación estructural de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/triazol **3a-p** sintetizados. Cada uno de los espectros de (Jacquemond, at al., 2002, p. 68) C-RMN muestra las señales asociadas a cada uno de los carbonos presentes en las moléculas. En la Figura 19 se aprecia el espectro de (Jacquemond, at al., 2002, p. 68) C-RMN del compuesto **3h**, donde se encuentran las respectivas asignaciones para cada carbono presente en la molécula. El espectro se divide en dos regiones, de 150 a 110 ppm se encuentran todas las señales aromáticas tanto de la tetrahydroquinolina como del triazol y su sustituyente y de 50 a 15 ppm las demás señales asociadas a los carbonos faltantes de la tetrahydroquinolina y dela pirrolidona. De manera aislada se observa la señal del carbonilo a 175 ppm.

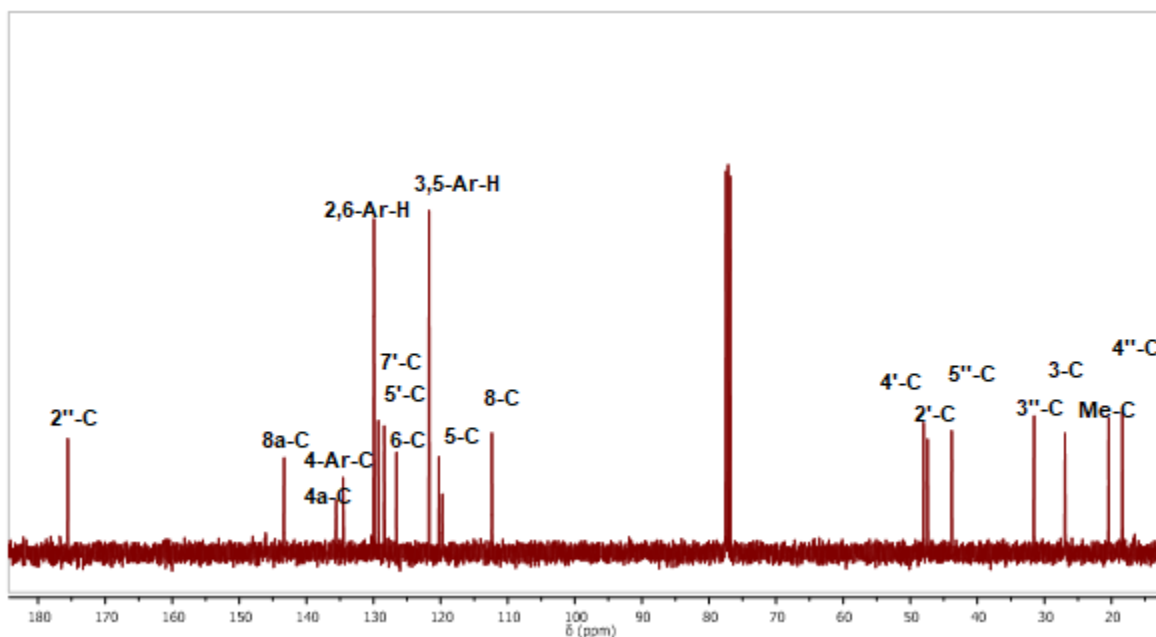


Figura 46. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN del 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (**3h**).

Las asignaciones de los carbonos en la estructura fueron realizadas teniendo en cuenta las correlaciones entre protones y carbonos apreciables en el espectro bidimensional HSQC. Además, vale la pena mencionar que los espectros de DEPT-135 permitieron la correcta asignación de algunos carbonos de difícil asignación, como es el caso de los carbonos C-4' y C-2', los cuales aparecían casi solapados en el espectro de ya que en estos experimentos de RMN los carbonos cuaternarios no aparecen y los carbonos metilénicos (CH<sub>2</sub>) aparecen como picos negativos (hacia abajo). En la figura 20 se muestra una expansión en el espectro DEPT-135 donde se observan las señales de C-4', C-2' y la señal del grupo sustituyente metilo.

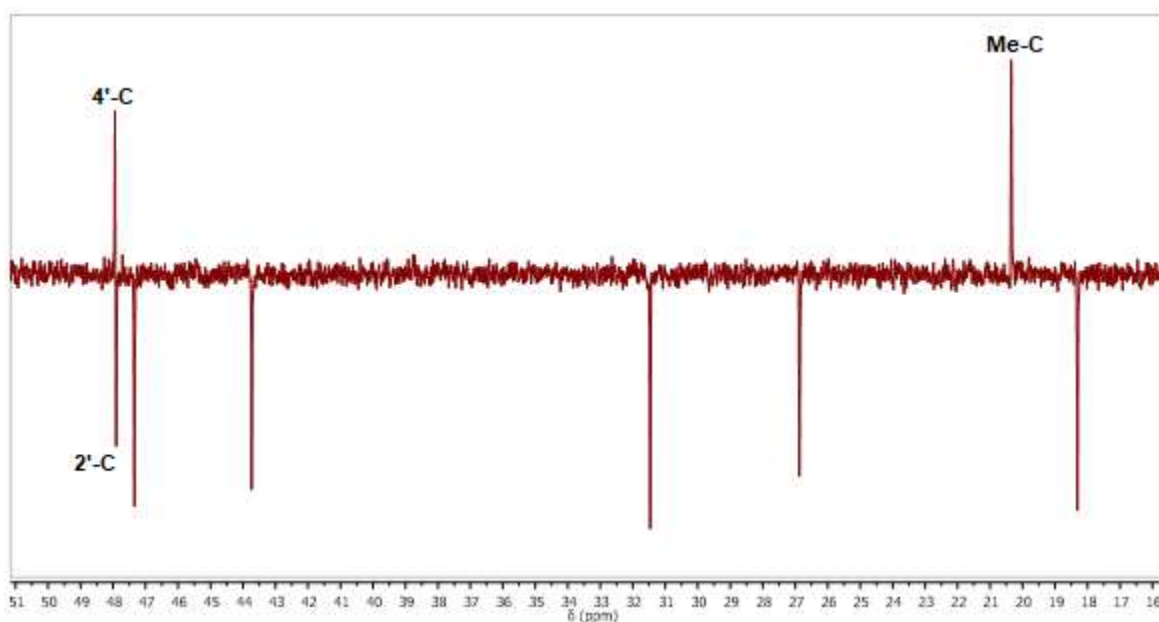


Figura 47. Espectro DEPT-135 del 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (3h).

Los espectros bidimensionales de HSQC (Figura 21), permitieron corroborar todas las asignaciones realizadas tanto para los carbonos como para los protones, confirmando el éxito de la síntesis.

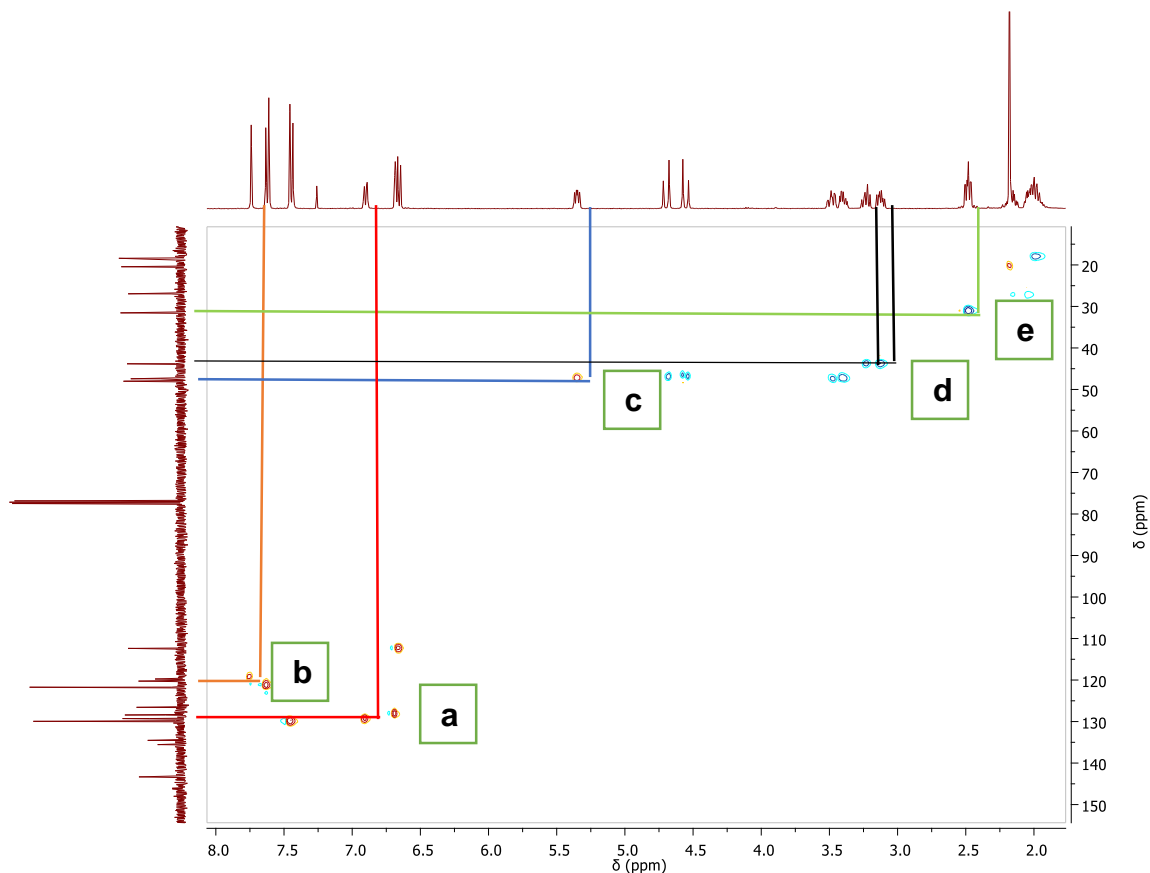


Figura 48. Espectro HSQC del 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (3h).

Finalmente, y gracias a que fue posible obtener un cristal único se pudo llevar a cabo la medición de la estructura empleando la técnica de difracción de rayos X de monocristal. La cual es una herramienta analítica de gran importancia en la química orgánica y sintética, debido a que es una técnica definitiva de la elucidación estructural de las moléculas sintetizadas. En este caso en particular, fue posible obtener un monocristal del híbrido molecular tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **3a**. En la Figura 22 se observa el diagrama ORTEP del compuesto analizado. Este compuesto en particular cristaliza en un sistema monoclinico con grupo espacial  $P2_1/C$  (N° 14). La celda unidad está compuesta por cuatro moléculas y el volumen de celda es de 1980.2 Å (Quin,

Tyrell, 2010) (datos cristalográficos complementarios en anexos). Con la evidencia cristalográfica se puede concluir que efectivamente la síntesis se llevó a cabo de manera exitosa y que fue llevada a cabo de manera altamente regioselectiva.

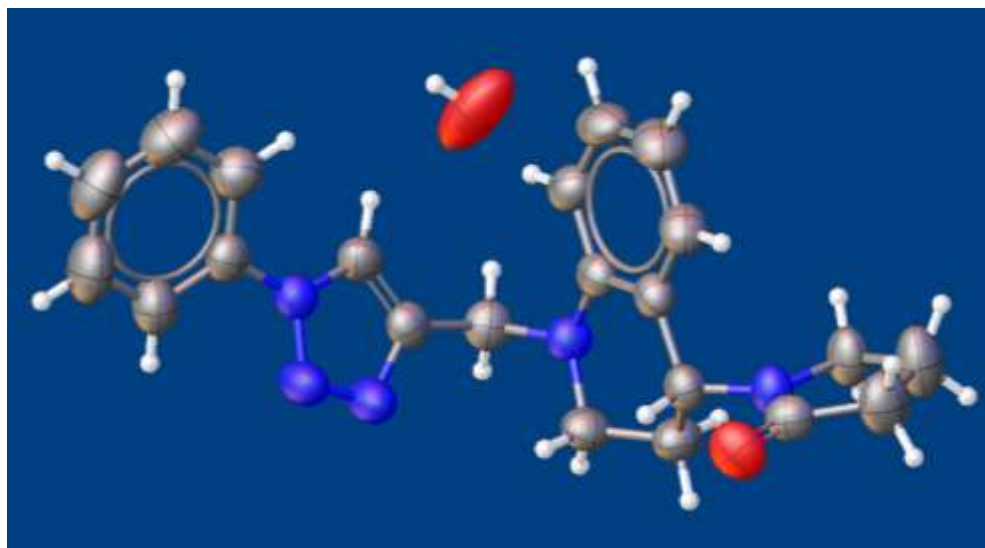


Figura 49. Diagrama ORTEP del 1-(1-((1-fenil -1H-1,2,3-triazol-4-il) metil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) pirrolidin-2-ona (3a)

#### 6.4 Evaluación de la actividad anticancerígena.

Con el objeto de determinar de manera preliminar la actividad anticancerígena de los híbridos tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **3a-p**, se procedió inicialmente a la solubilización y preparación de una solución con una concentración 100  $\mu\text{M}$  empleado como disolvente dimetil sulfoxido (DMSO). Dicha solución es empleada como solución madre para realizar las respectivas diluciones necesarias para los bioensayos a las diferentes concentraciones del compuesto.

Como primera observación, se encontró que los híbridos **3g** y **3h** no solubilizaron en el DMSO, por lo cual fueron descartados del ensayo. De hecho, se observó con el tiempo la formación de precipitados en la placa de tratamiento, en la figura 23 se observa dicho fenómeno.

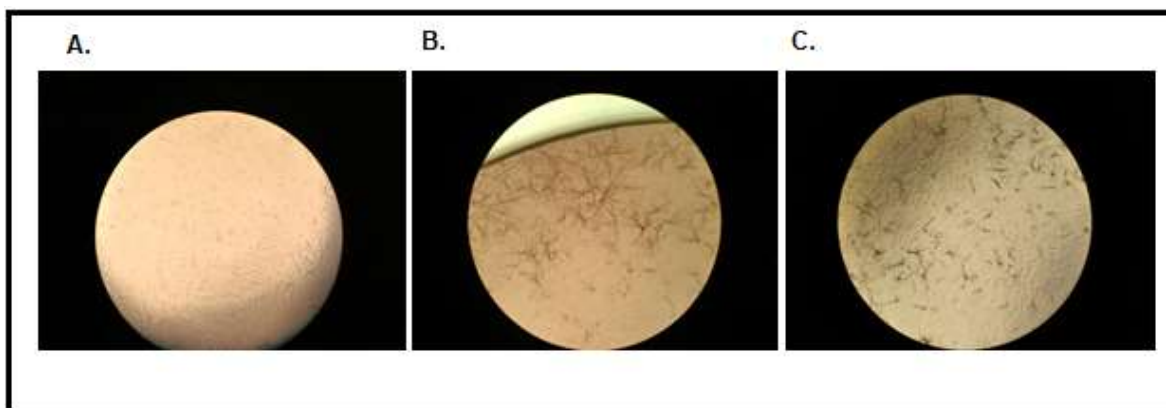


Figura 50. A. Pozo de control. B: Pozo tratado con **3g**. C: Pozo tratado con **3h**

Debido a las limitaciones de solubilidad en DMSO, solo para el caso de los híbridos moleculares **3a-d**, **3i** y **3m** se pudo realizar la disolución a 100  $\mu\text{M}$ , mientras que, para los demás compuestos trabajados, la máxima concentración que fue posible preparar fue 50  $\mu\text{M}$ .

Las líneas celulares adenocarcinoma de mama (MCF7), cáncer de cuello uterino (HeLa), carcinoma pulmonar (A549) y melanoma murino (B16F10). Además de la línea celular de referencia VERO (células de riñón de mono verde africano) fueron cultivadas en botellas de plástico con medio EMEM (pH 7,3) suplementado con 10% de suero fetal bovino (SFB) inactivado y estreptomycin 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Los cultivos celulares se mantuvieron a 37°C en una incubadora con 5% de CO<sub>2</sub> para su adhesión, crecimiento y replicación hasta obtener la cantidad de células necesarias para el desarrollo de los experimentos. Los repiques se realizaron usando una solución de tripsina-EDTA (pH 7,3).

La determinación de la viabilidad celular se determinó por el método colorimétrico de MTT (sal de bromuro de 3-(4,5-dimetil-tiazol-2 il)- 2,5-difenil-tetrazolio) descrito por Mosmann. Las células MCF-7, B16F10, HeLa, A549 y VERO se cultivaron en placas de 96 pozos ( $1 \times 10^4$  células/pozo) y se incubaron a  $37^\circ\text{C}$  con atmósfera de  $\text{CO}_2$  (5%) durante 24 horas para total adherencia. Posteriormente las células se trataron con diferentes concentraciones (5, 25, 50 y 100  $\mu\text{M}$ ) de los compuestos híbridos de tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol preparados en medio de cultivo y 0,1% de DMSO.

Pasadas las 48 horas de tratamiento, se descartó el sobrenadante de los pozos, se adicionaron 200  $\mu\text{L}$  de MTT (500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  en solución salina de Hanks, HBSS) y se incubaron las células durante 3 horas. A continuación, se retiró la solución de MTT y se agregaron 200  $\mu\text{L}$  de DMSO a cada pozo para solubilizar los cristales formados. La absorbancia del formazan se midió a 570 nm en un lector de microplacas MultiSkan Go-Thermo.

### **6.5 Resultados obtenidos para el ensayo MTT para citotoxicidad**

El ensayo MTT, es un ensayo colorimétrico cuantitativo y sensible, que mide la viabilidad, la proliferación y la activación de las células. El ensayo se basa en la capacidad de las enzimas deshidrogenasas mitocondriales en las células vivas para convertir el sustrato amarillo soluble en agua sal de bromuro de 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazolio (MTT) en formazán, un producto azul oscuro que es insoluble en agua. La producción de formazán es proporcional al número de células viables en la placa de tratamiento e inversamente proporcional al grado de citotoxicidad del compuesto.

Tal como esta resumido en la tabla 7, casi la totalidad de los compuestos evaluados en este ensayo muestran una concentración citotóxica ( $IC_{50}$ ,  $\mu M$ ) frente a las células testeadas (A549, MCF-7, HeLa, B16F10 y VERO) mayor al 50  $\mu M$  y en algunos de los casos mayor 100  $\mu M$ . Cabe resaltar que el único compuesto que mostró actividad citotóxica representativa fue el híbrido molecular tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **3p**, para el cual se obtuvo un valor de  $IC_{50}$  de **37,21  $\mu M$**  frente a la línea celular de adenocarcinoma de mama (MCF-7), un valor de concentración inhibitoria nada despreciable y que cobra relevancia toda vez que demostró selectividad en comparación con la línea celular de referencia VERO ( $IS = 1,37$ ). Si bien no se observó actividad citotóxica relevante en ninguna de las líneas celulares evaluadas vale la pena mencionar que el compuesto híbrido **3p** se continuará estudiando en colaboración con otros grupos de investigación, de modo que se pueda establecer el porque de su especial selectividad hacia las células de adenocarcinoma de mama.

Tabla 7.  $IC_{50}$  ( $\mu M$ ) de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol evaluados frente a diferentes líneas celulares, incluidas HeLa, MCF-7, B16F10, A549 y VERO.

Compuesto		Citotoxicidad, $IC_{50}$ [ $\mu M$ ]					IndiceSelectividad Relación ( $IC_{50}$ )
-	Cód.	HeLa	MCF-7	B16F10	A549	VERO	VERO /MCF-7
3g	<b>MG20</b>	ND	ND	ND	ND	ND	-
3n	<b>MG34</b>	>50	>50	>50	>50	>50	-
3h	<b>MG22</b>	ND	ND	ND	ND	ND	-
3j	<b>MG38</b>	>50	>50	>50	>50	>50	-
3p	<b>MG33</b>	>50	<b>37,21±3,85</b>	>50	>50	>50	<b>&gt;1,34</b>
3l	<b>MG40</b>	>50	>50	>50	>50	>50	-
3k	<b>MG41</b>	>50	>50	>50	>50	>50	-
3o	<b>MG53</b>	>50	>50	>50	>50	>50	-
3e	<b>MG56</b>	>50	>50	>50	>50	>50	-
3f	<b>MG62</b>	>50	>50	>50	>50	>50	-
3d	<b>MG46</b>	>50	>100	>100	>50	>100	-
3m	<b>MG55</b>	>50	>50	>100	>50	>100	-
3b	<b>MG47</b>	>50	>100	>100	>50	>100	-
3a	<b>MG58</b>	>50	>100	>100	>50	>100	-
3i	<b>MG59</b>	>50	>100	>100	>50	>100	-
3c	<b>MG60</b>	>50	>100	>100	>50	>100	-

## 7. Conclusiones

Se llevó a cabo la síntesis de las respectivas N-propargil tetrahydroquinolinas **2a-d** empleando la reacción de Povarov catiónica de tres componentes, mediante una metodología “one pot” entre las N-propargil anilinas **1a-d** previamente sintetizadas, N-vinil-2-pirrolidina y formaldehído. La reacción se llevó a cabo utilizando  $\text{InCl}_3$  como catalizador a temperatura ambiente y atmósfera abierta.

Fue posible sintetizar de manera fácil, económica, regioselectiva y con muy buenos rendimientos de reacción dieciséis (16) nuevos híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **3a-p**. Dichos compuestos fueron obtenidos vía una reacción de cicloadición 1,3-dipolar tipo “*click chemistry*”.

El estudio de la actividad citotóxica de los compuestos **3a-p** en las líneas celulares A549, HeLa, MCF-7, B16F10 y VERO, mostró que prácticamente no existe actividad citotóxica frente a las líneas celulares ensayadas. Sin embargo, El compuesto híbrido **3p** resultó ser el único citotóxico ( $\text{IC}_{50}$ , 37,21  $\mu\text{M}$ ) frente a la línea celular de adenocarcinoma de mama (MCF-7) con relativa selectividad en comparación con las células no cancerígenas de referencia, las células VERO ( $\text{IC}_{50}$ , >50  $\mu\text{M}$ ).

**Referencias bibliográficas**

- Agalave, S.; Maujan, S.; Pore, V. (2011). Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. *Chemistry – An Asian Journal.*, 6, 2696 – 2718.
- Agar, N.; Young, A. (2005). Melanogenesis: a photoprotective response to DNA damage? *Mutation Research.*, , 571, 121–132.
- Alonso, F.; Mogli, Y.; Radivoy, G.; Yus, M. (2011). Multicomponent Click Synthesis of 1,2,3-Triazoles from Epoxides in Water Catalyzed by Copper Nanoparticles on Activated Carbon. *J. Org. Chem.*, 76, 8394–8405.
- Antinarelli, L.; Carmo, A.; Pavan, F.; Leite, C.; Silva, A.; Coimbra, E.; Salunke, D. (2012). Increase of leishmanicidal and tubercular activities using steroids linked to aminoquinoline. *Organic and Medicinal Chemistry Letters.*, 2, 2191-2199.
- Baburao, S. Synthesis, (2016). Characterization and antimicrobial studies of some heterocyclic compounds and its metal complexes; Laxmi Book Publication: Solapur.
- Barral, K.; Moorhouse, A.; Moses, J. (2007). Efficient Conversion of Aromatic Amines into Azides: A One-Pot Synthesis of Triazole Linkages. *Organic Letters.*, 9, 1809-1811.
- Beifuss, U.; Ledderhose, S.; Ondrus, V. (2005). Generation of cationic 2-azabutadienes from N,S-acetals and their use for the regio- and diastereoselective synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines by intermolecular  $[4\pi++ 2\pi]$  cycloadditions. *Archive for Organic Chemistry.*, 5, 147-173.
- Bérubé, G. (2016). An overview of molecular hybrids in drug discovery. *Expert opinion on drug discovery.*, 11, 281-305.

- Bianchini, G.; Ribelles, P.; Becerra, D.; Ramosa, T.; Menéndez, C. (2016). Efficient synthesis of 2-acylquinolines based on an aza-vinylogous Povarov reaction. *Organic Chemistry Frontiers.*, 3, 412–422.
- Boddula, R.; Srinivasan, P. (2013). Use of iodine doped polyaniline salt in the stereoselective synthesis of 2-methyl-4-substituted-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives. *Catalysis Communications.*, 30, 56–60.
- Boechat, N.; Lourdes, M.; Pinheiro, L.; Leite, M.; Júnior, C.; Aguiar, A.; Krettli, A. (2014). New compounds hybrids 1H-1,2,3-triazole-quinoline against Plasmodium falciparum. *Chemical Biology & Drug Design.*, 84, 1232-1248.
- Center for Global Development. (2017). The Race Against Drug Resistance. [https://www.cgdev.org/sites/default/files/1424207\\_file\\_CGD\\_DRWG\\_FINAL.pdf](https://www.cgdev.org/sites/default/files/1424207_file_CGD_DRWG_FINAL.pdf) (Accedido, mayo 19,2017).
- Chacko, S.; Ramesh, R. (2015). Enantiospecific Synthesis of (–)-Cuspareine and (–)-Galipinine. *Journal of Heterocyclic Chemistry.*, 52, 1902-1906.
- Chen, C.; Zingales, S.; Wang, T.; Yuan, M.; Wang, D.; Cai, L.; Jiang, Q. (2016). Synthesis and in vitro evaluation of 4-substituted furano[3,2-c] tetrahydroquinolines as potential anti-cancer agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.*, 31, 853-858.
- Chitra, S. Synthesis. (s.f). Characterization and biological studies of heterocyclic compounds. (Tesis doctoral). Alagappa University. Alagappa Puram.India.
- Chung, C.; Bernard, P.; Perou, C. (2002). Molecular portraits and the family tree of cáncer. *Nature genetics supplemen.*, 32, 533-540.
- Desai, A.; o Innocenti, F.; o Innocenti, L.; DeMario, M.; Shepard, D.; Ramirez, J.; Fleming, G.; Ratain, M. A (2004). Phase I trial of pharmacokinetic modulation of carboxyamidotriazole

- (CAI) with ketoconazole in patients with advanced cáncer. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 54, 377–384.
- Dorey, G.; Lockhar, B.; Lestage, P.; Casara, P. (2000). New Quinolinic Derivatives as Centrally Active Antioxidants. *Bioorg. Med. Chem.*, 10, 935-939.
- Duan, Y.; Zheng, Y.; Li, X.; Wang, M.; Ye, X.; Guan, Y.; Liu, G.; Zheng, J.; Liu, H. (2013). Design, synthesis and antiproliferative activity studies of novel 1,2,3-triazoledithiocarbamate-urea hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry.*, 64, 99-110.
- Erdei, E.; Torres, S. (2010). A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Review of Anticancer Therapy.*, 11, 1811–1823.
- European Collection of Authenticated Cell Cultures. (2017). <https://www.phe-culturecollections.org.uk/media/130237/mcf7-cell-line-profile.pdf>. (Accedido, octubre 14,2017).
- Foley, M.; Tilley, L. (1998). Quinoline Antimalarials: Mechanisms of Action and Resistance and Prospects for New Agents. *Pharmacol. Ther.*, 79, 55–87.
- Ghorab, M.; Ragab, F.; Hamed, M. (2009). Design, synthesis and anticancer evaluation of novel tetrahydroquinoline derivatives containing sulfonamide moiety. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 4211–4217.
- Glushkov, Glushkov.; Tolstikov, A. (2008). Synthesis of substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinones by the Povarov reaction. New potentials of the classical reaction. *Russian Chemical Reviews.*, 77, 137-159.
- González, M.; Vernhes, M.; Sánchez, A. (2009)La radiación ultravioleta. su efecto dañino y consecuencias para la salud humana. *Theoria.*, 18, 69-80.

- Gordon, C.; Mackey, J.; Jewett, J.; Sletten, E.; Houk, K.; Bertozz, C. (2012). Reactivity of Biarylazacyclooctynones in Copper-Free Click Chemistry. *Journal of the American Chemical Society.*, 134, 9199–9208.
- Grieco, P.; Bahsas, A. (1988). Role reversal in the cyclocondensation of cyclopentadiene with heterodienophiles derived from aryl amines and aldehydes: synthesis of novel tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Letters.*, 29, 5855-5858.
- Gupta, A.; Shridhar, K.; Dhillon, P. (2015). A review of breast cancer awareness among women in India: Cancer literate or awareness deficit? *European Journal of Cancer.*, 51, 2058–2066.
- Haider, S.; Alam, M.; V, H. (2014). 1, 2, 3-Triazoles: scaffold with medicinal significance. *Inflammation & Cell Signaling.*, 1, 1-10.
- Hanahan, D.; Weinberg, R. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.*, 144, 646-674.
- Harborne, J.; Baxter, H.; Moss, G. (s.f). *Phytocheical Dictionary A handbook of bioactive compounds from plants.* Londres. Inglaterra. Taylor & Francis Ltd.
- Hein, C.; Liu, X.; Wang, D. (2008). Click Chemistry, A Powerful Tool for Pharmaceutical Sciences. *Pharmaceutical Research.*, 25, 2216- 2230.
- Hein, J.; Fokin, V. (2010). Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides. *Chemical Society Reviews.*, 39, 1302–1315.
- Hesse, M. *Alkaloids Nature´s Curse or Blessing.*; Wiley VCH: Zurich,2002.
- Housman, G.; Byler, S.; Heerboth, S.; Lapinska, K.; Longacre, M.; Snyder, N.; Sarkar, S. Drug (2014). Resistance in Cancer: An Overview. *Cancers.*, 6, 1769-1792.
- Hsu, P.; Sabatini, D. (2008). Cancer Cell Metabolism: Warburg and Beyond. *Cell*, 134, 703-707.

- Huisgen, R. (1963). 1,3-Dipolare Cycloadditionen Riickschau und Ausblick. *Angewandte Chemie*, 75: 604–637.
- Iwaniuk, D.; Whetmore, E.; Rosa, R.; Ekoue-Kovi, K.; Alumasa, J.; Roepe, P.; Wolf, C. (2009). Synthesis and antimalarial activity of new chloroquine analogues carrying a multifunctional linear side chain. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17, 6560–6566.
- Jacquemond, I.; Benoit, F.; Valentin, A.; Stanilas, E.; Mallié, M.; Fourasté, I. (2002). Antiplasmodial and Cytotoxic Activity of Galipinine and other Tetrahydroquinolines from *Galipea Officinalis*. *Planta Med.*, 68, 68-69.
- Jo, H.; Choi, M.; Kumar, A.; Jung, Y.; Kim, S.; Yun, J.; Kang, J.; Kim, Y.; Han, S.; Jung, J.; Cho, J.; Lee, K.; Kwak, J.; Lee, H. (2016). Development of Novel 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Scaffolds as Potent NF- $\kappa$ B Inhibitors and Cytotoxic Agents. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 7, 385-390.
- Kim, W.; Kim, J.; Yoo, I. (1996). Benzastatins A, B, C, and D: New Free Radical Scavengers from *Streptomyces nitvosporus* 30643. *The journal of antibiotics*, 49, 26-30.
- Kouznetsov, V. (2009). Recent synthetic developments in a powerful imino Diels–Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron*, 65, 2721–2750.
- Kudale, A.; Miller, D.; Dawea, L.; Bodwell, G. (2011). Intramolecular Povarov reactions involving 3-aminocoumarins. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 9, 7196-7206.
- Kwok, S.; Fotsing, J.; Fraser, R.; Rodionov, V.; Fokin, V. (2010). Transition-Metal-Free Catalytic Synthesis of 1,5-Diaryl-1,2,3-triazoles. *Organic Letters*, 12, 4217-4219.

- Lee, A.; Oesterreich, S.; Davidson, N. (2015). MCF-7 Cells—Changing the Course of Breast Cancer Research and Care for 45 Years. *Journal of the National Cancer Institute.*, 107, 1-4.
- Lei, P.; Zhang, X.; Xu, Y.; Xu, G.; Liu X.; Yang, X.; Zhang, X.; Ling, Y. (2016). Synthesis and fungicidal activity of pyrazole derivatives containing 1,2,3,4-tetrahydroquinoline. *Chemistry Central Journal.*, 10, 2-6.
- Li, Y.; Yang, X.; Ling, Y. (2012). Facile Total Synthesis and Bioactivity of Aspernigerin. *Chinese Journal of Organic Chemistry.*, 32, 1498-1501.
- Liu, Y.; Sheikh, S. (2014). Melanoma: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Management. *Molecular and Cellular Pharmacology.* 6, 228-234.
- Marín, F. A. (2014). Síntesis y caracterización estructural de nuevos híbridos tetrahydroquinolina/isoxazol polisustituidos vía reacción imino diels-alder catiónica y cicloadición 1,3-dipola, Trabajo de grado. Tesis, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, 2014.
- Mehndiratta, S; Sharma, S; Kumar, S; Nepali, K. (2015). Molecular Hybrids with Anticancer Activity. *Topics in Anti-Cancer Research.*, 2015, 72, 383-454.
- Ministerio Colombiano de Salud y de Protección Social. (2017). Cáncer. <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/Prevenciondel-cancer.aspx>. (Accedido, mayo 20,2017).
- Nahar, J.; Tickle, K.; Ali, S. (2011). Significant Cancer Prevention Factor Extraction: An Association Rule Discovery Approach. *Journal of Medical Systems.*, 35, 353-367.

- Nakagawa, A.; Iwai, Y.; Hashimoto, H.; Miyazak, N.; Oiwa, R.; Takahash, Y.; Hirano, A.; Shibukawa, N.; Kojima, Y.; Omura, S. (1981). Virantmycin, a new antiviral antibiotic produced by a strain of streptomyces. *The journal of antibiotics.*, 34, 1408-1415.
- Nammalwar, B.; Bunce, R. (2014). Recent Syntheses of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines, 2,3-Dihydro-4(1H)-quinolinones and 4(1H)-Quinolinones using Domino Reactions. *Molecular Diversity Preservation International.*, 19, 204-232.
- Organización Mundial de la Salud. (2017). Cáncer: Datos y cifras. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>. (Accedido, mayo 20,2017).
- Quin, L; Tyrell, J. (2010). Fundamentals of heterocyclic chemistry, Importace in nature and in the synthesis of paraceuticals; John Wiley & Sons, Inc: New Jersey.
- Rano, T.; McMaster, E.; Pleton, P.; Yang, M.; Demarest, K.; Kuo, G. (2009). Desing and synthesis of potent inhibitors of cholesteryl ester transfer proteir (CETP) exploiting a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline platform. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.*, 19, 2456–2460.
- Raz, A.; McLellan, W.; Hart, I.; Bucana, C.; Hoyer, L.; Sela, B.; Dragsten, P.; Fidler, I. (1980). Cell surface properties of B16 melanoma variants with differing metastatic potential. *Cancer Research.*, 4, 1645-51.
- Riss, T.; Moravec, R.; Niles, A.; Duellman, S.; Benink, H. Worzella, T.; Minor, L. (2013). Cell Viability Assays. Cell Viability Assays. Cell Viability Assays. Assay Guidance Manual. Sittampalam GS, Coussens NP, Brimacombe K, et al, Eds.
- Rodríguez, Y.; Gutiérrez, M.; Ramírez, D.; Morales, J.; Bernal, C.; Guiza, F. Romero, A. (2016). Novel N-allyl/propargyl tetrahydroquinolines: Synthesis via Three-component Cationic Imino Diels–Alder Reaction, Binding Prediction, and Evaluation as Cholinesterase Inhibitors. *Chemical Biology & Drug Design.* 4, 498-510.

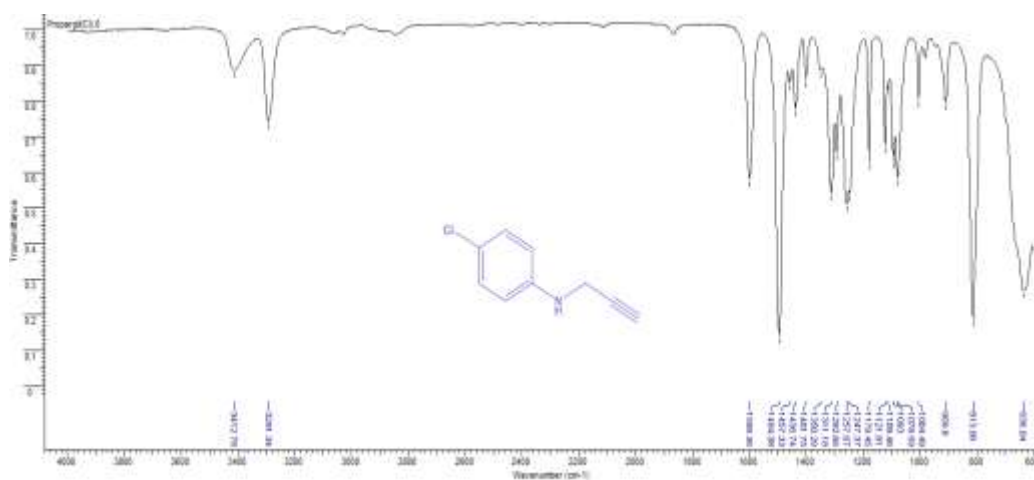
- Romero, A.; Kouznetsov, V. (2010). An Efficient and Short Synthesis of 4-Aryl-3-methyltetrahydroquinolines from N-Benzylanilines and Propenylbenzenes through Cationic Imino Diels–Alder., *Reactions. Synlett*, 6, 970-972.
- Romero, A.; Romero, J.; Acelas, M. (2016). Versatile and Mild HCl-Catalyzed Cationic Imino Diels-Alder Reaction for the Synthesis of New Tetrahydroquinoline Derivatives. *Synthetic Communications.*, 46, 338-347.
- Rostovtsev, V.; Green, L.; Fokin, V.; Sharpless, B. A. (2002). Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper (I)-Catalyzed Regioselective <sup>TM</sup>Ligation of Azides and Terminal Alkynes. *Angewandte Chemie International.*, 41, 2596- 2599.
- Sharma, G.; Dave, R.; Sanadya, J.; Sharma, P.; Sharma, K. (2010). Various types and management of breast cancer: an overview. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research.*, 1, 109–126.
- Shushizadeh, M.; Mostoufi, A.; Behfar, A.; Heidary, M. (2012). 1,7-Sigmatropic rearrangement in 1,2-dihydro and 1,2,3,4-tetrahydroquinoline synthesis using marine sponge/H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> as a catalyst. *Arabian Journal of Chemistry.*, 8, 868-872.
- Smith, C.; Gavriilyuk, J.; Lough, A.; Batey, R. (2010). Lewis Acid Catalyzed Three-Component Hetero-Diels-Alder (Povarov) Reaction of N-Arylimines with Strained Norbornene-Derived Dienophiles. *The Journal of Organic Chemistry.*, 75, 702–715.
- Srinivasa, A.; Mahadevan, K.; Hulikal, V. (2009). Synthesis of 1-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl) pyrrolidin-2-ones from Anilines and N-Vinyl Pyrrolidin-2-one Through Imino Diels–Alder Reaction Using 4-Nitro Phthalic Acid as Catalyst. *Synthetic Communications.*, 39, 93–101.
- Stratton, M.; Campbell, P.; Futreal, A. (2009). The cancer genome. *Nature.*, 458, 719- 724.

- Tomasetti, C.; Li, L.; Vogelstein, B. (2017). Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science.*; 355, 1330-1334.
- Tornøe, C.; Christensen, C.; Meldal, M. (2002). Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *Journal of Organic Chemistry.*, 67, 3057-3064.
- Vangapandu, S.; Jain, M.; Jain, R.; Kaur S.; Singh, P. (2004). Ring-substituted quinolines as potential anti-tuberculosis agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 12, 2501–2508.
- Varma, P.; Srinivasa, A.; Mahadevan, K. (2011). Efficient  $\text{InCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ -catalyzed one-pot stereoselective synthesis of cis-2-methyl-4-amido-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives. *Synthetic Communications.*, 41, 2186–2194.
- Woodward, R. (1969). Hoffmann, R. The conservation of orbital symmetry. *Angewandte Chemie International Edition.*, 8, 781-932.
- Yan, S.; Liu, Y.; Chen, Y.; Liu, L.; Lin, J. (2010). An efficient one-pot synthesis of heterocycle-fused 1,2,3-triazole derivatives as anti-cancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.*, 20, 5225–5228.
- Yost, R.; Cappelletty, D. (2011). The Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam (RECEIPT) Study: A Multicenter Study. *Pharmacotherapy.*, 31, 767–775.
- Zhou, C.; Wang, Y. (2012). Recent Researches in Triazole Compounds as Medicinal Drugs. *Current Medicinal Chemistry.*, 19, 239-280.

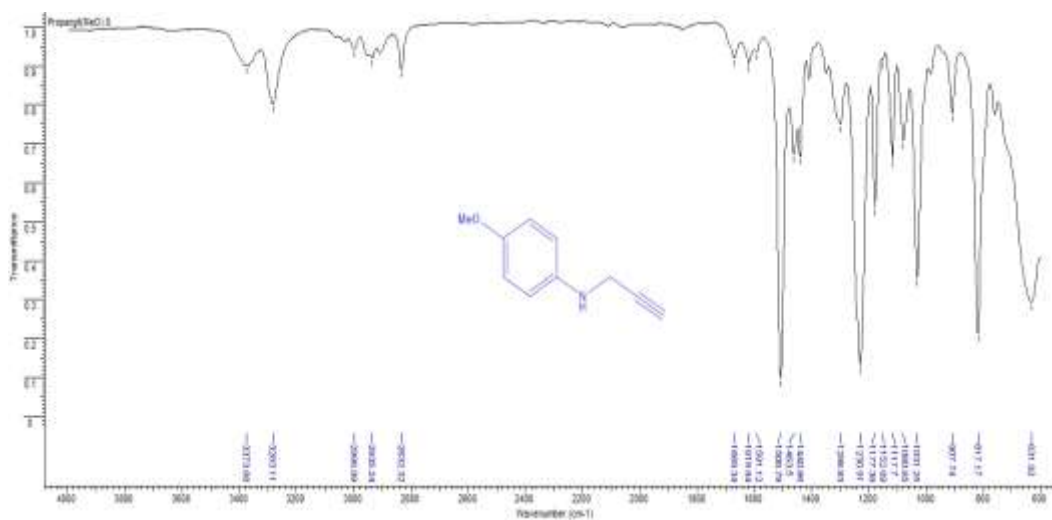
## Apéndices

(Espectros IR, ESI-MS,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT-135,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY, HSQC)

Apéndice A. Espectro IR de la N-propargil-4-cloroanilina **1d**.

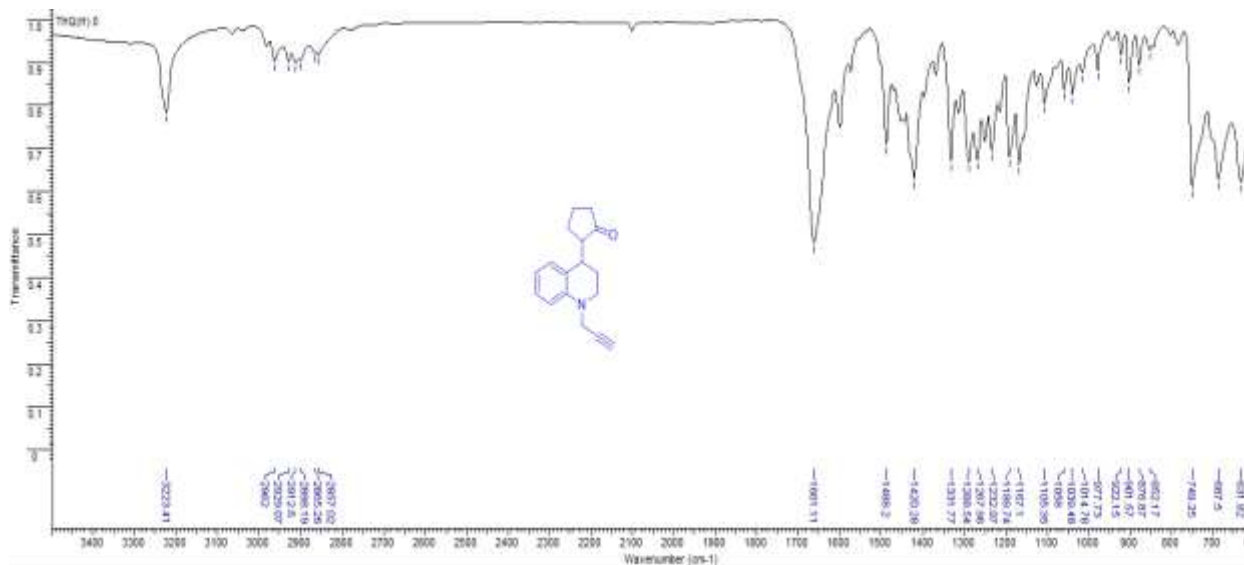


Apéndice B. Espectro IR de la N-propargil-4-metoxianilina **1c**.

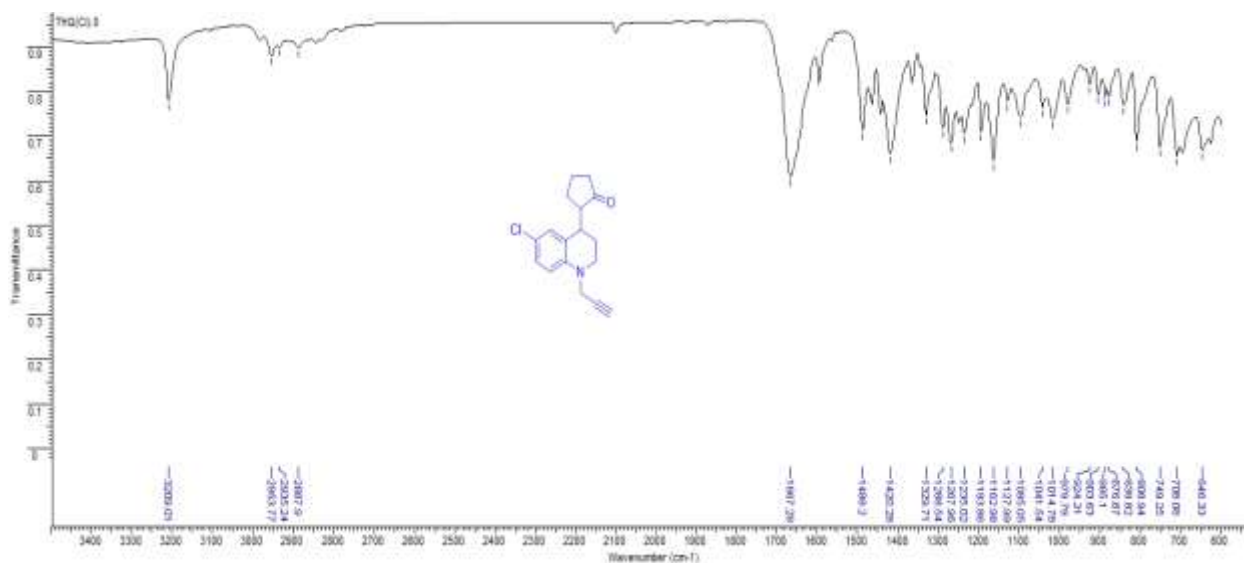


Apéndice C. Espectro IR de la N-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

**2a.**

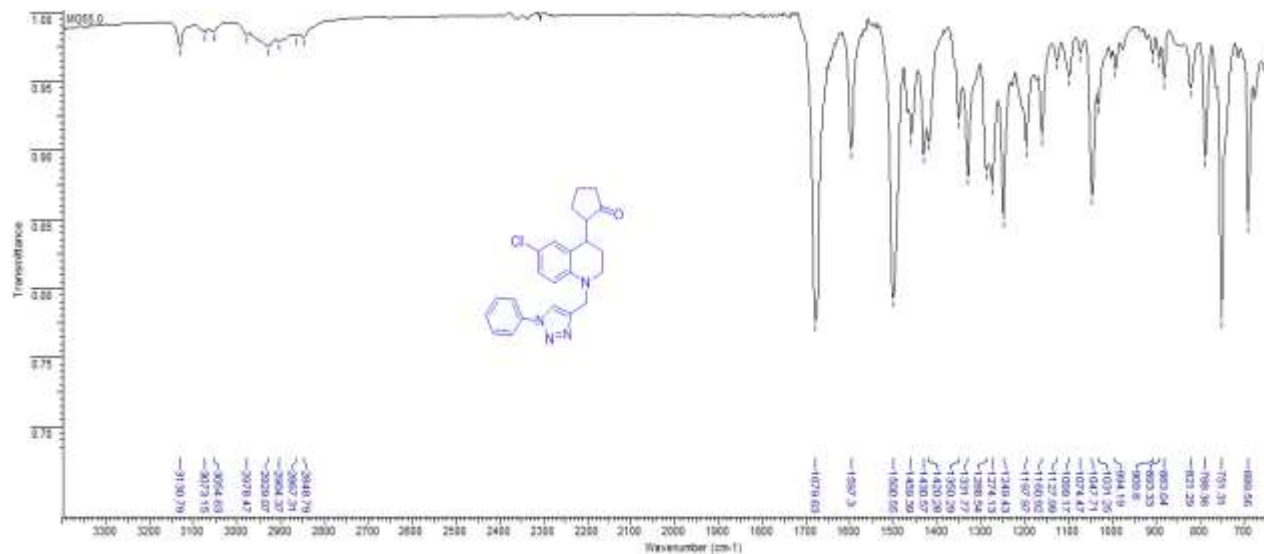


Apéndice D. Espectro IR de la N-propargil-6-cloroi-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2d.**

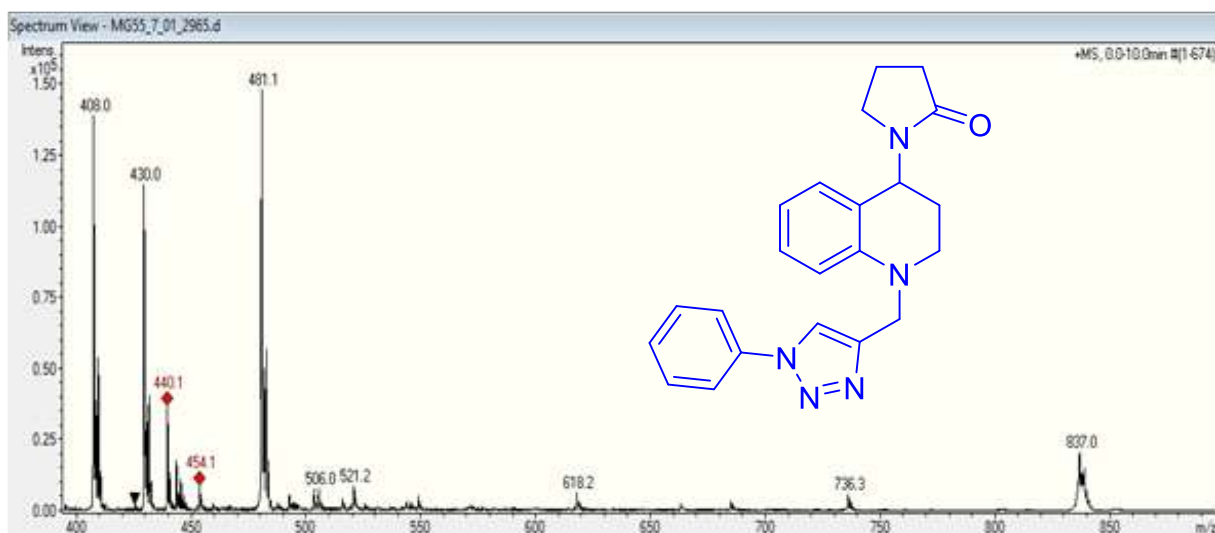


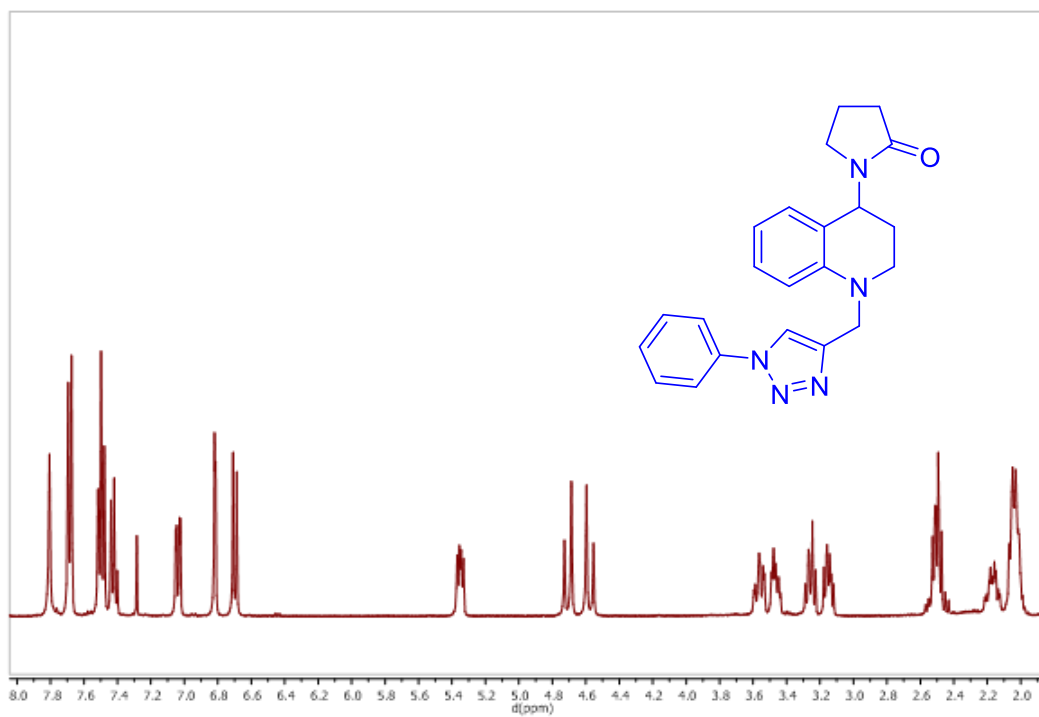
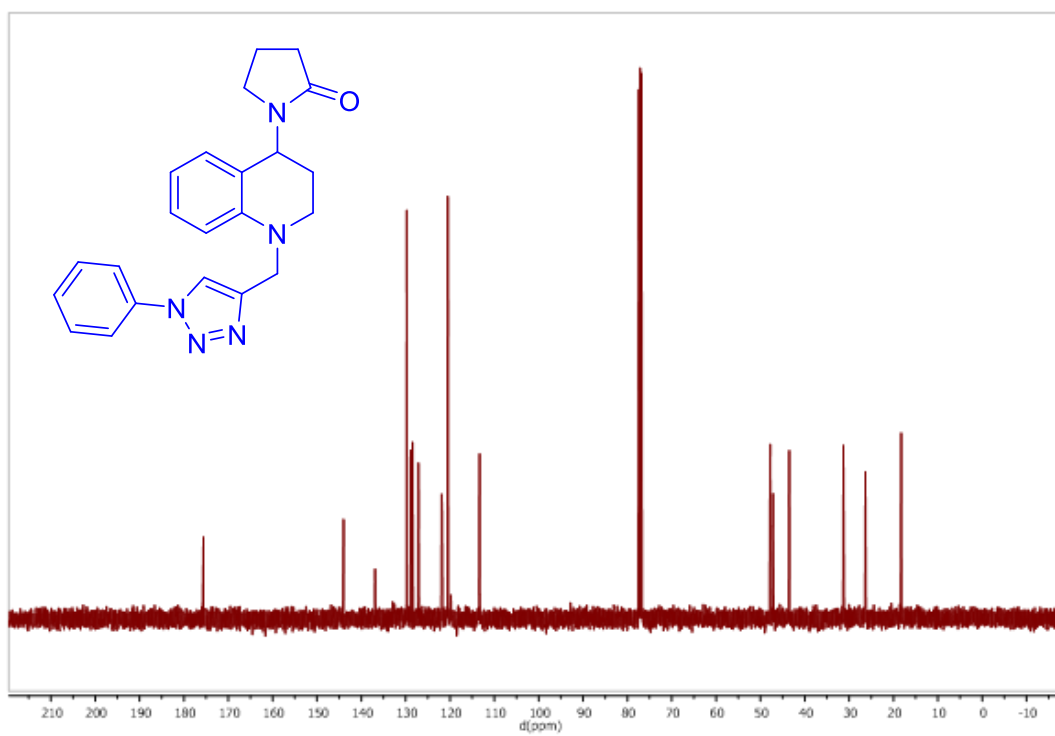
Apéndice E. Espectro IR, ESI-MS,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, del 4-((4-(6-cloro-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (**3m**)

Apéndice E.1. Espectro IR



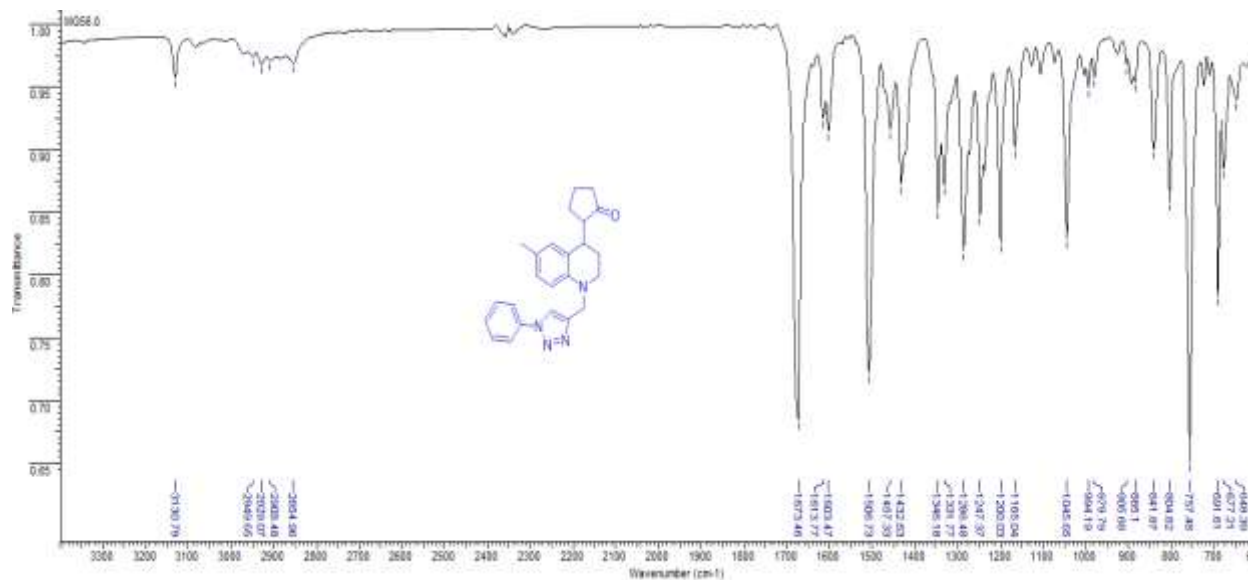
Apéndice E.2. Espectro ESI-MS



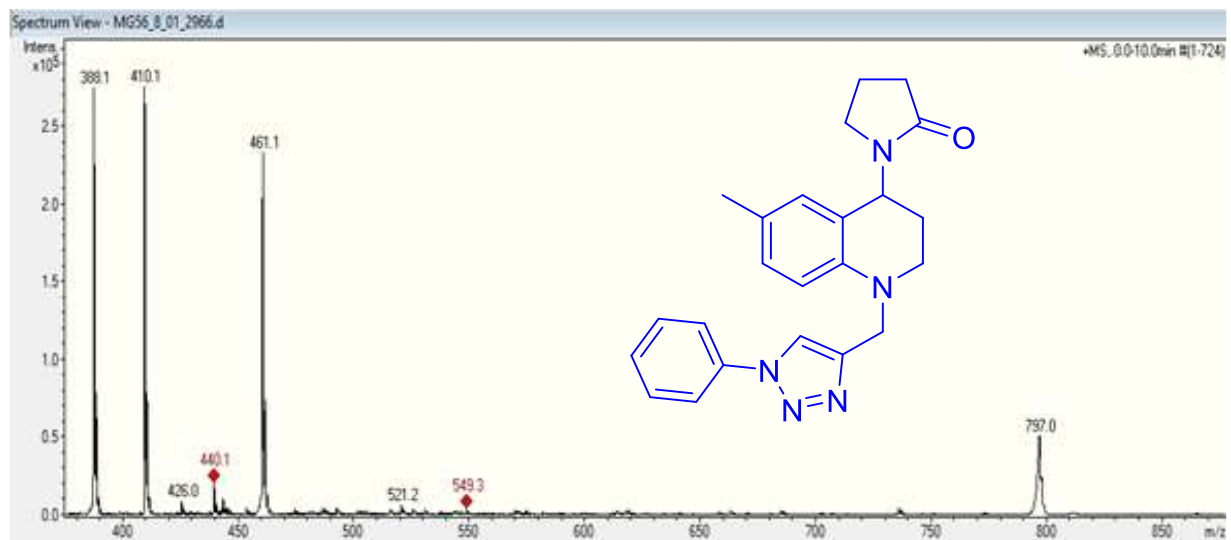
Apéndice E.3. Espectro  $^1\text{H}$ -RMNApéndice E.4. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN

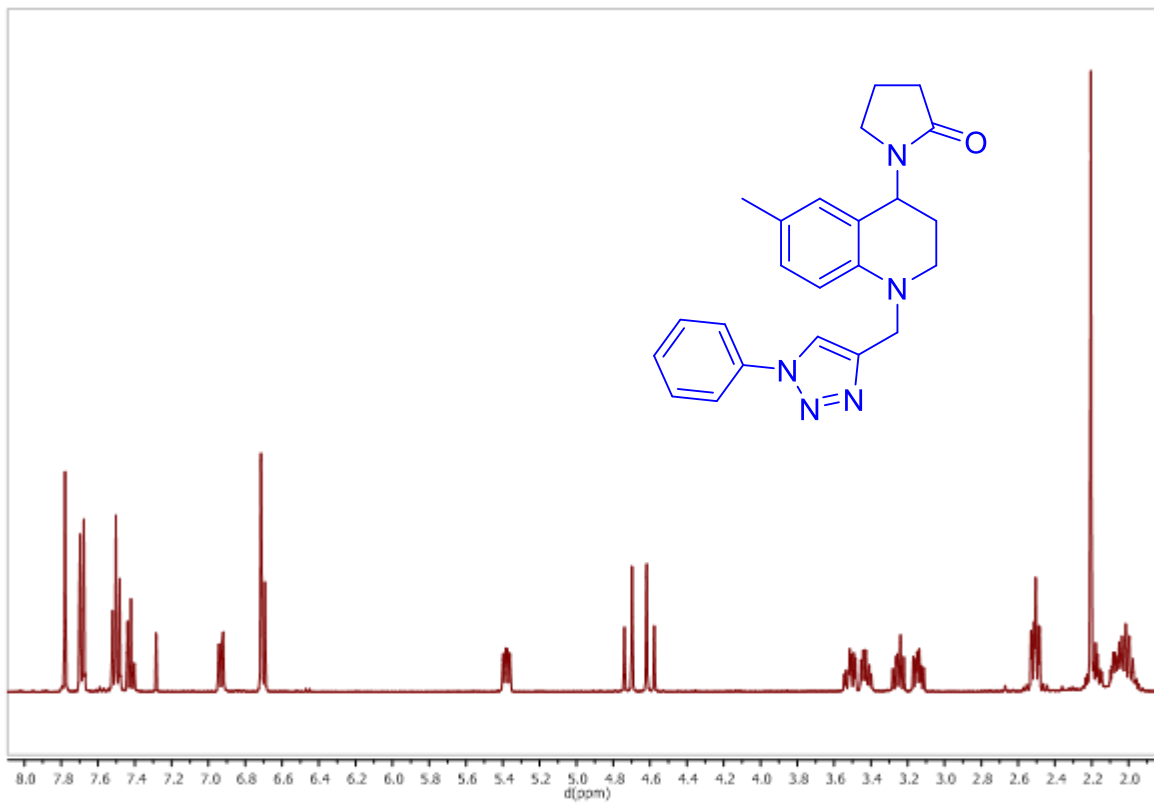
Apéndice F. Espectro IR, ESI-MS, <sup>1</sup>H-RMN, del 4-((4-(6-metil-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (**3e**).

Apéndice F.1. Espectro IR



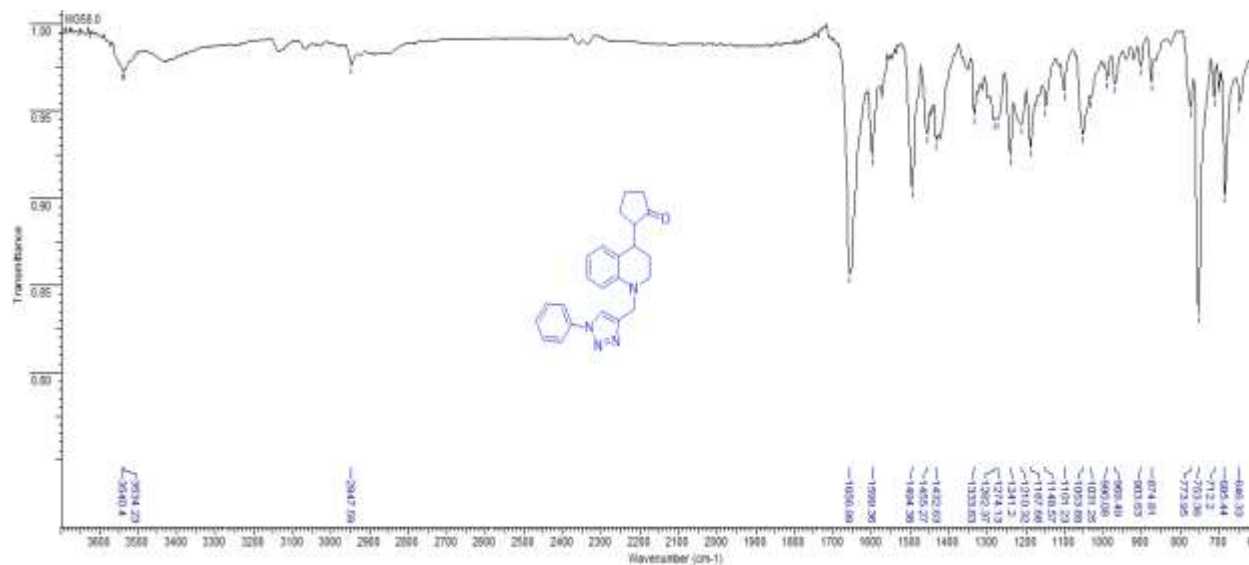
Apéndice F.2. Espectro ESI-MS



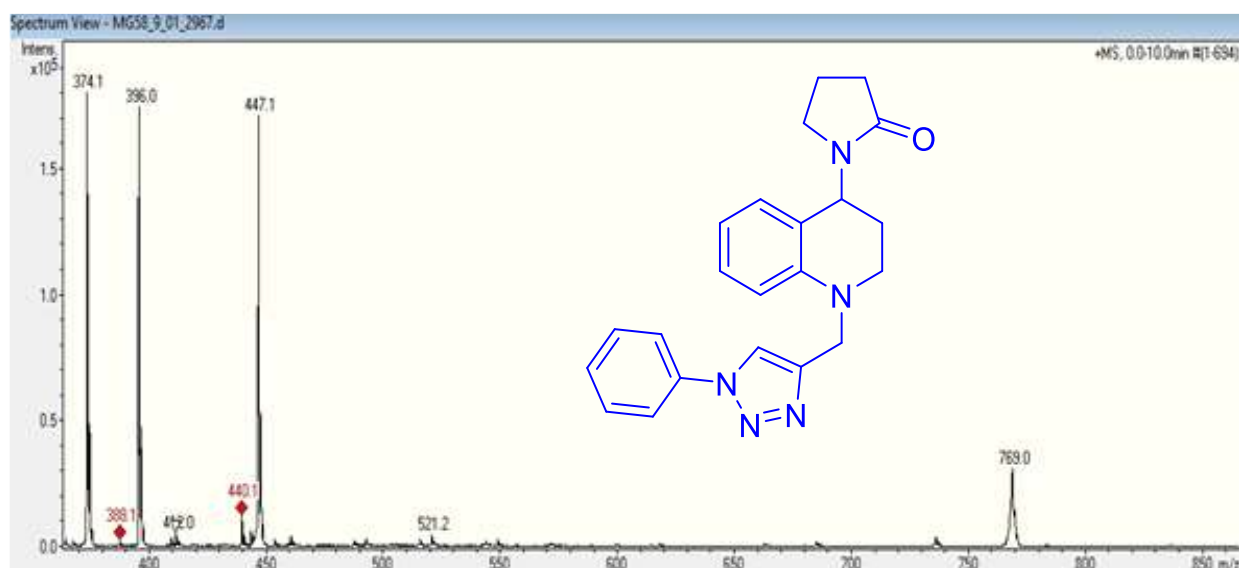
Apéndice F.3. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN

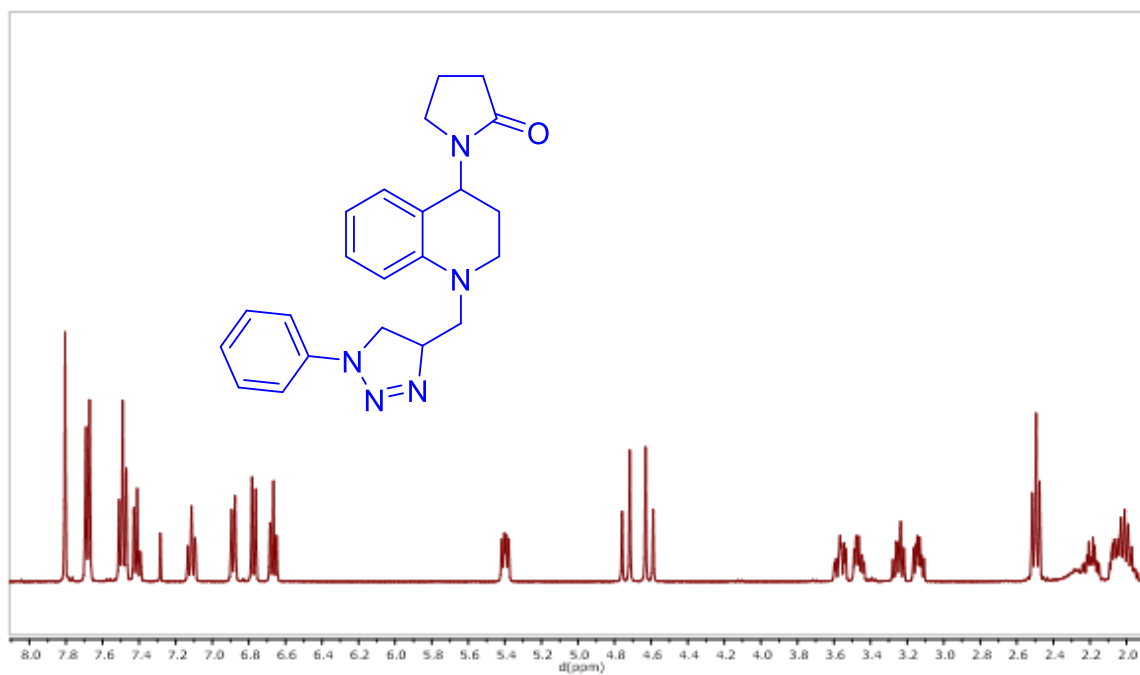
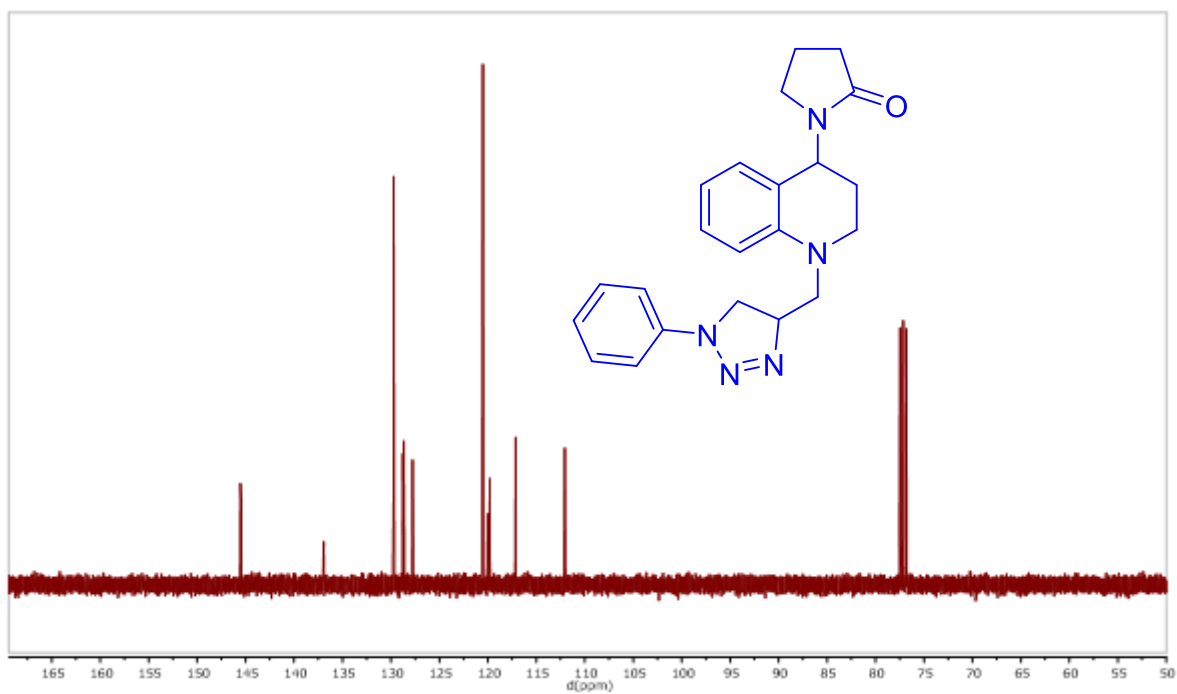
Apéndice G. Espectro IR, ESI-MS,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN del 4-((4-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol. (**3a**).

Apéndice G.1. Espectro IR



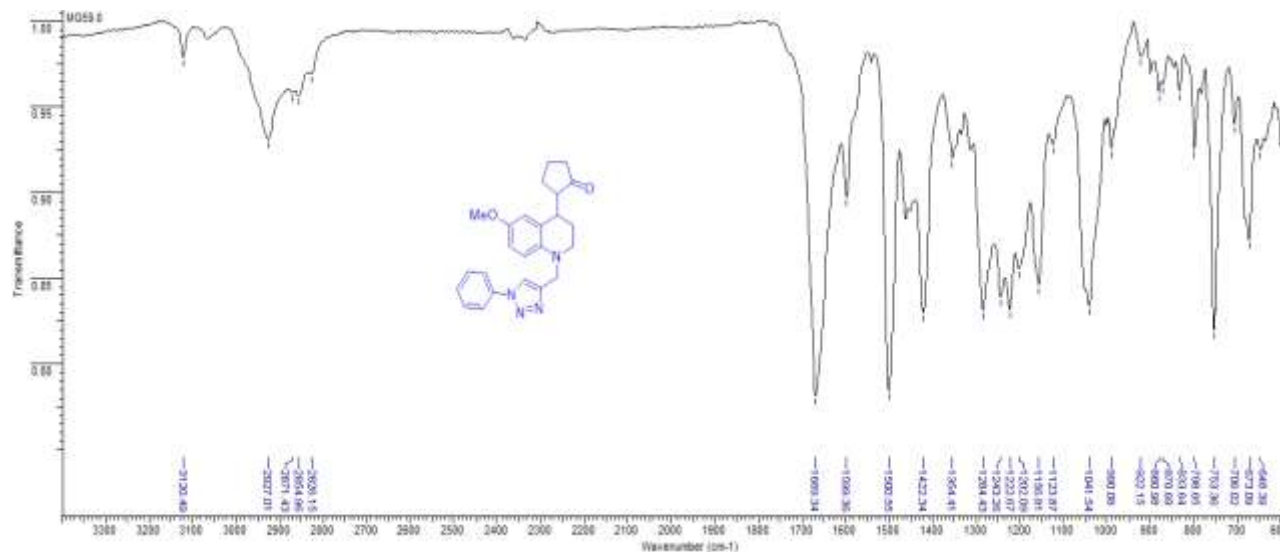
Apéndice G.2. Espectro ESI-MS



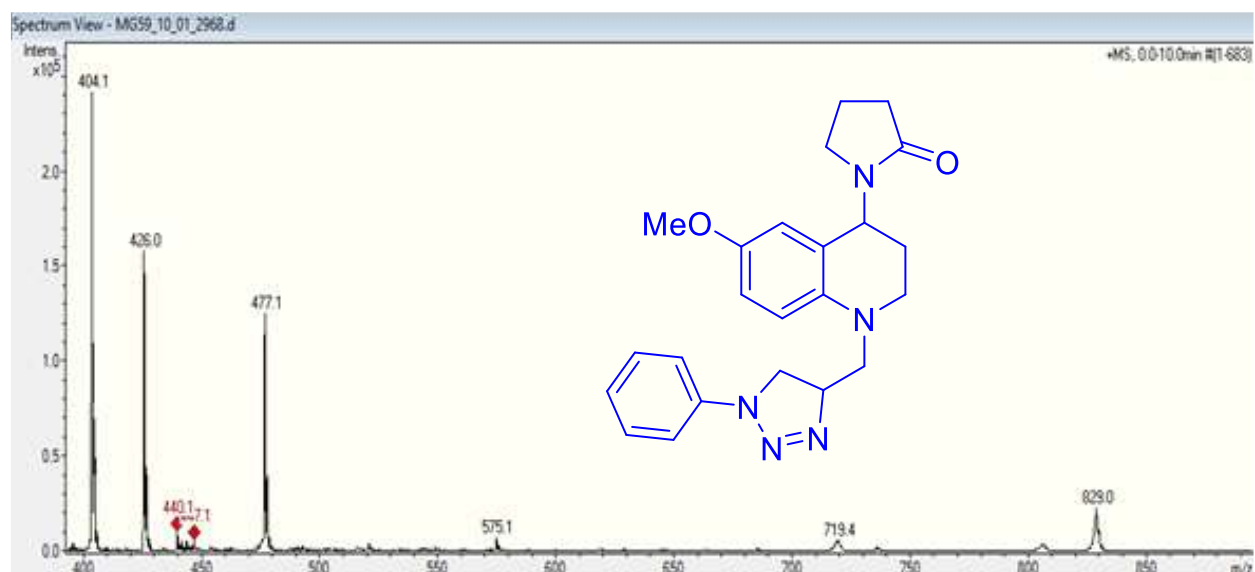
Apéndice G.3. Espectro  $^1\text{H}$ -RMNApéndice G.4. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN

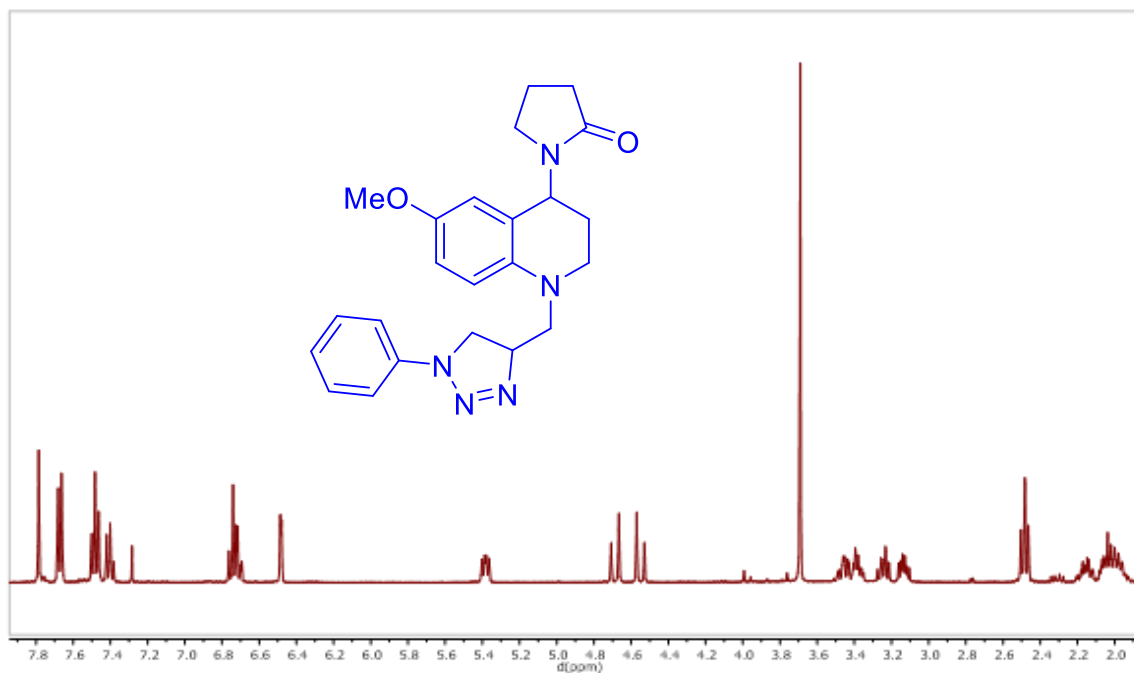
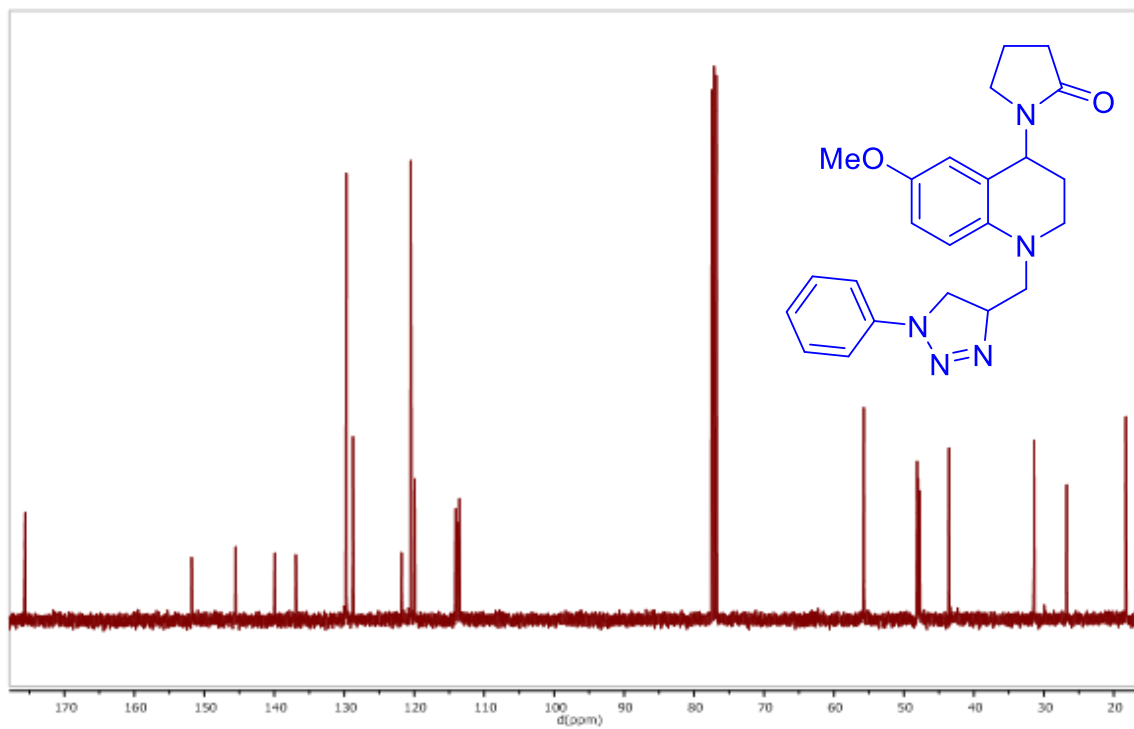
Apéndice H. Espectro IR, ESI-MS,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN del 4-((4-(6-metoxi-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (**3i**).

Apéndice H.1. Espectro IR



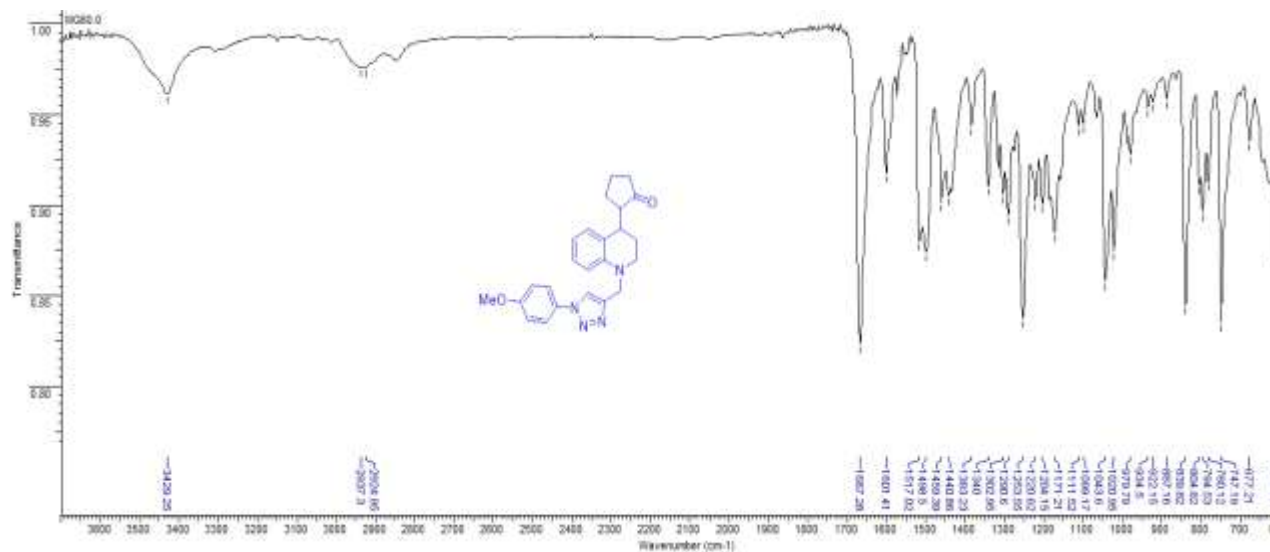
Apéndice H.2. Espectro ESI-MS



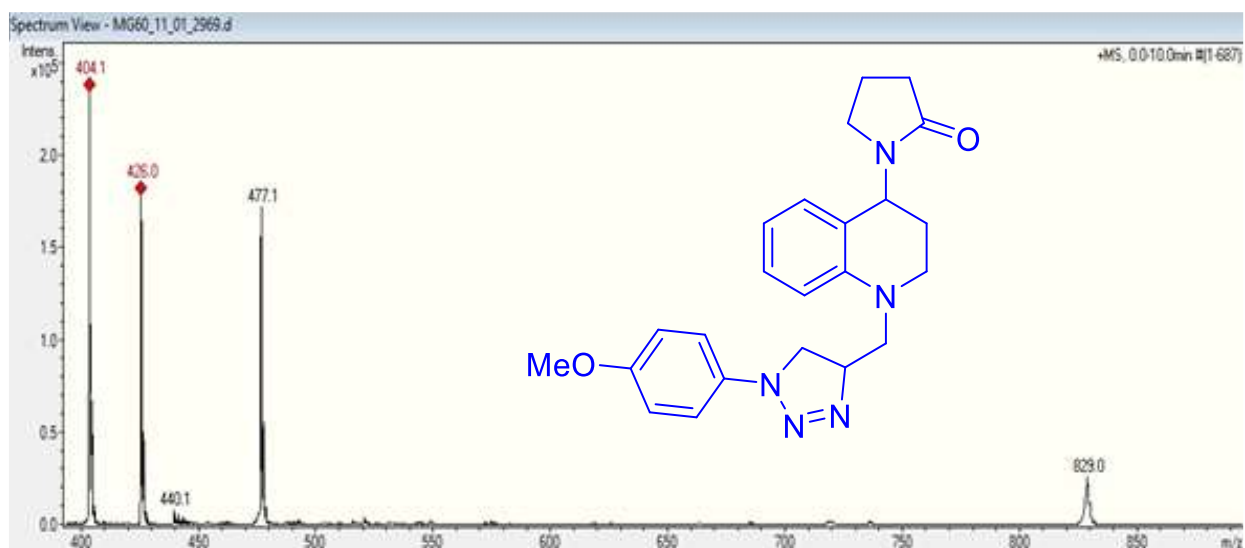
Apéndice H.3. Espectro  $^1\text{H}$ -RMNApéndice H.4. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN

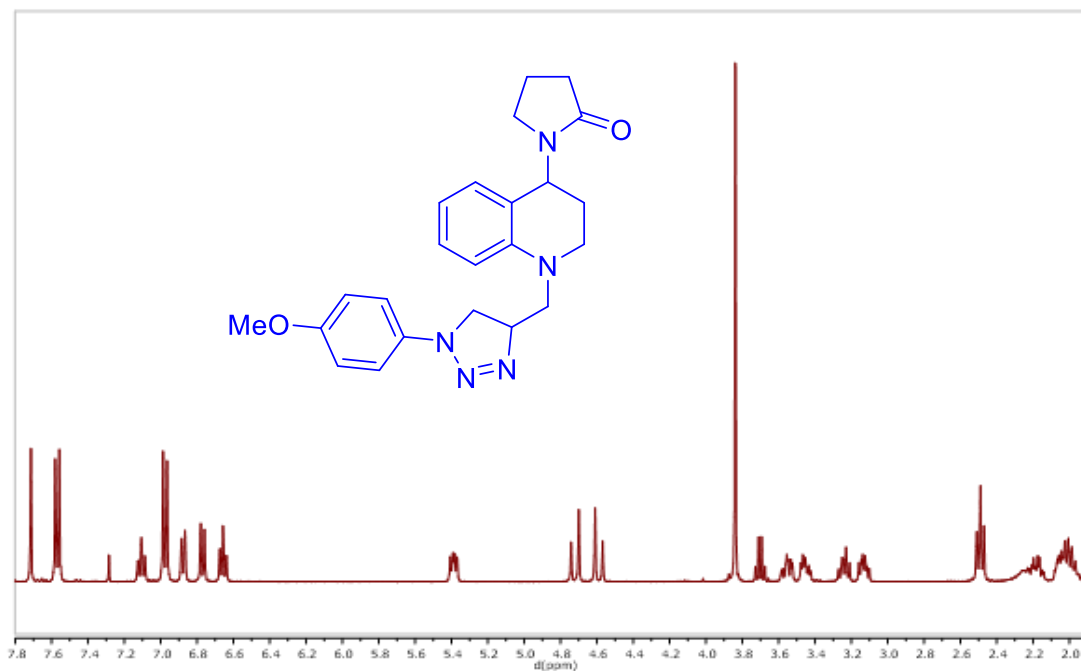
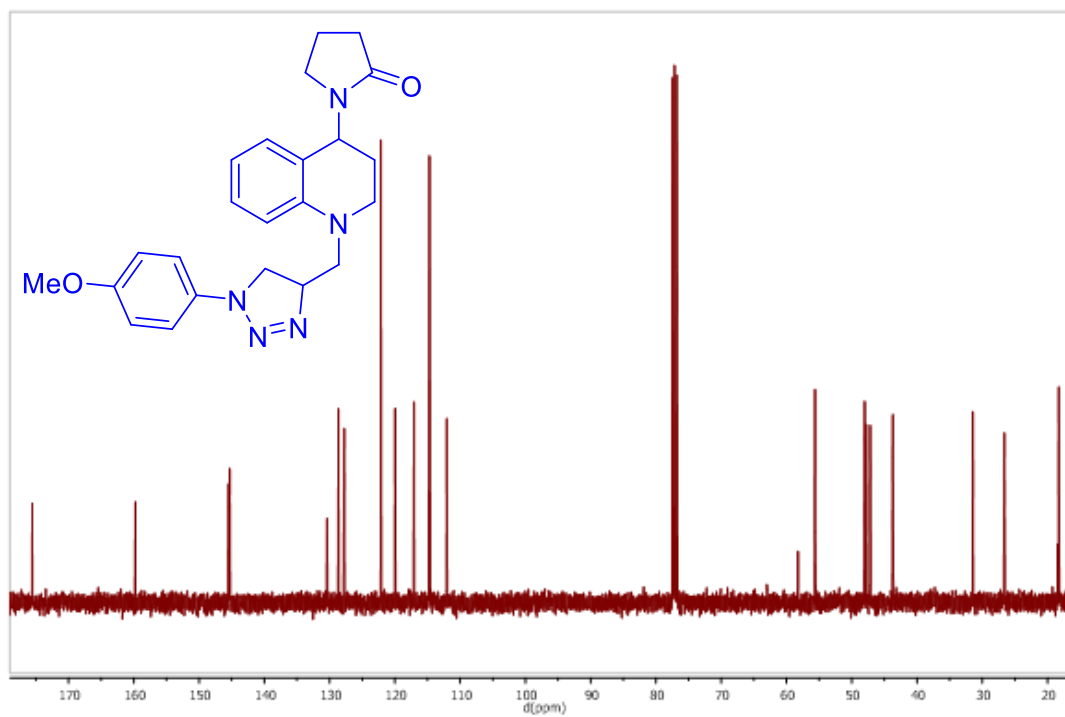
Apéndice I. Espectro IR, ESI-MS,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN 4-((4-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (**3c**).

Apéndice I.1. Espectro IR



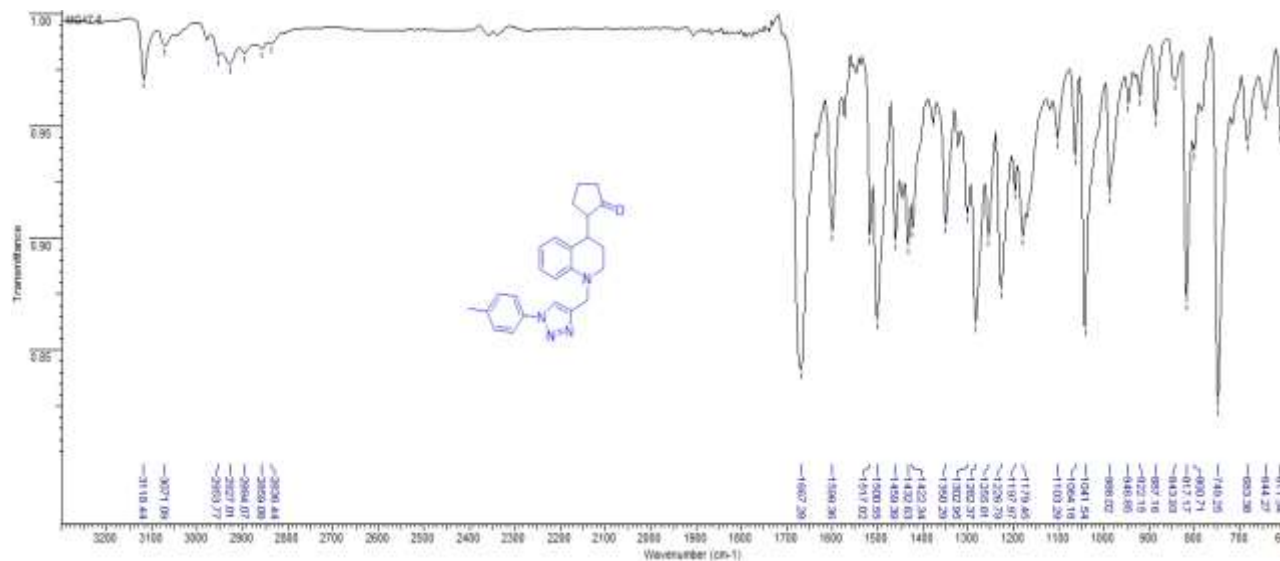
Apéndice I.2. Espectro ESI-MS



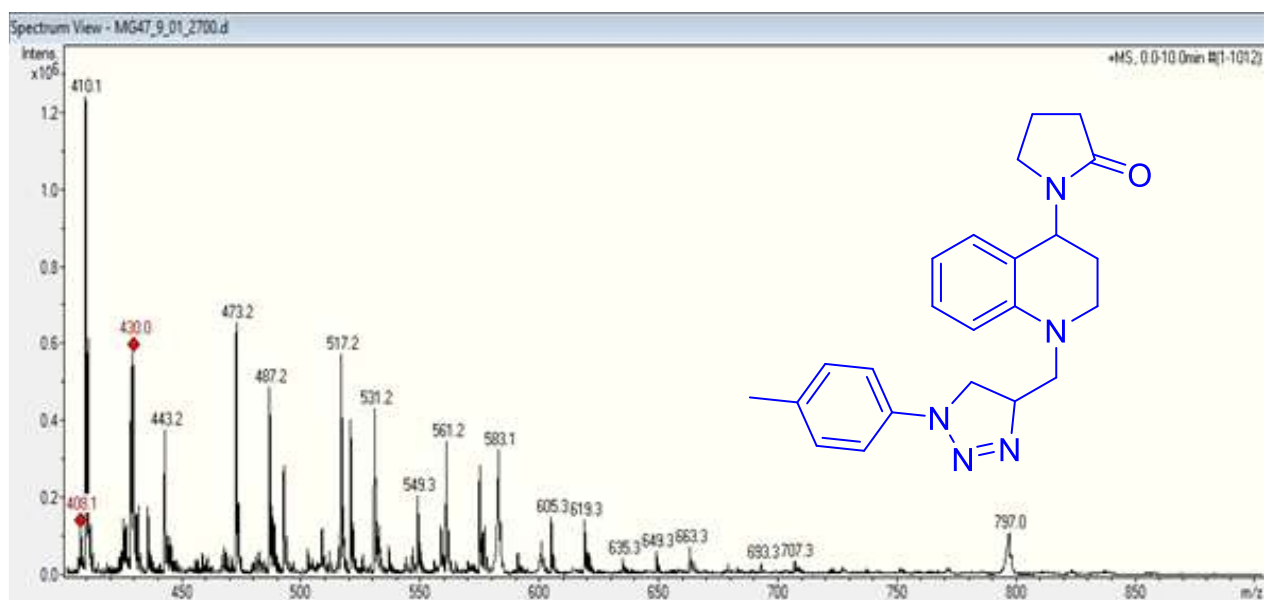
Apéndice I.3. Espectro  $^1\text{H}$ -RMNApéndice I.4. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN

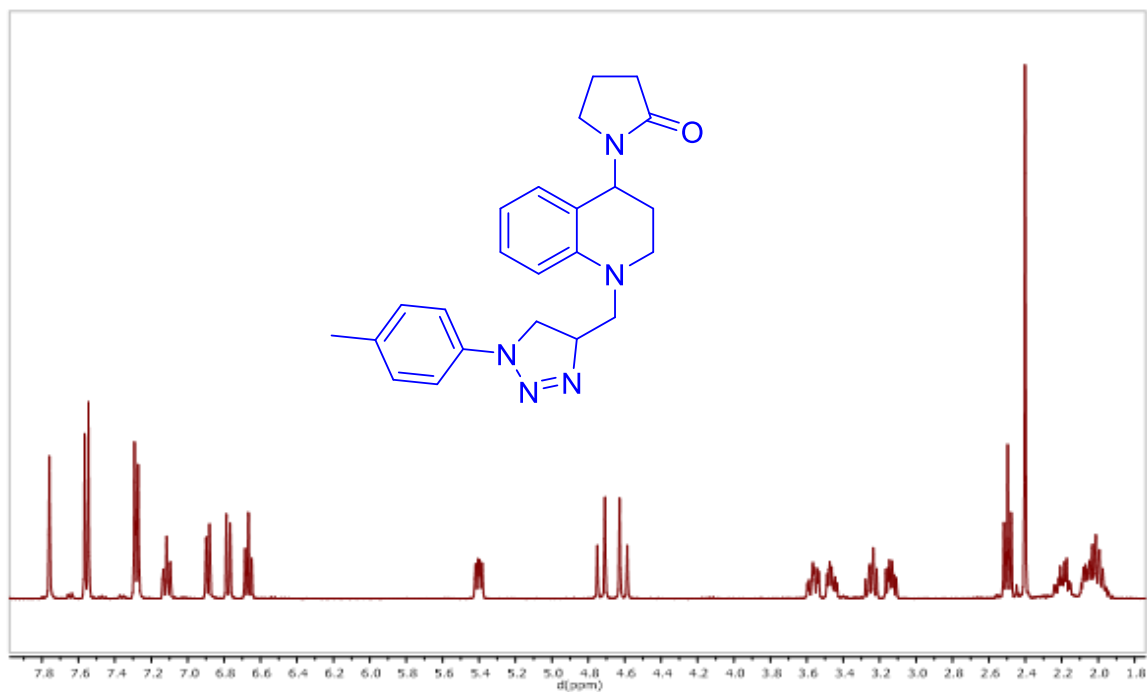
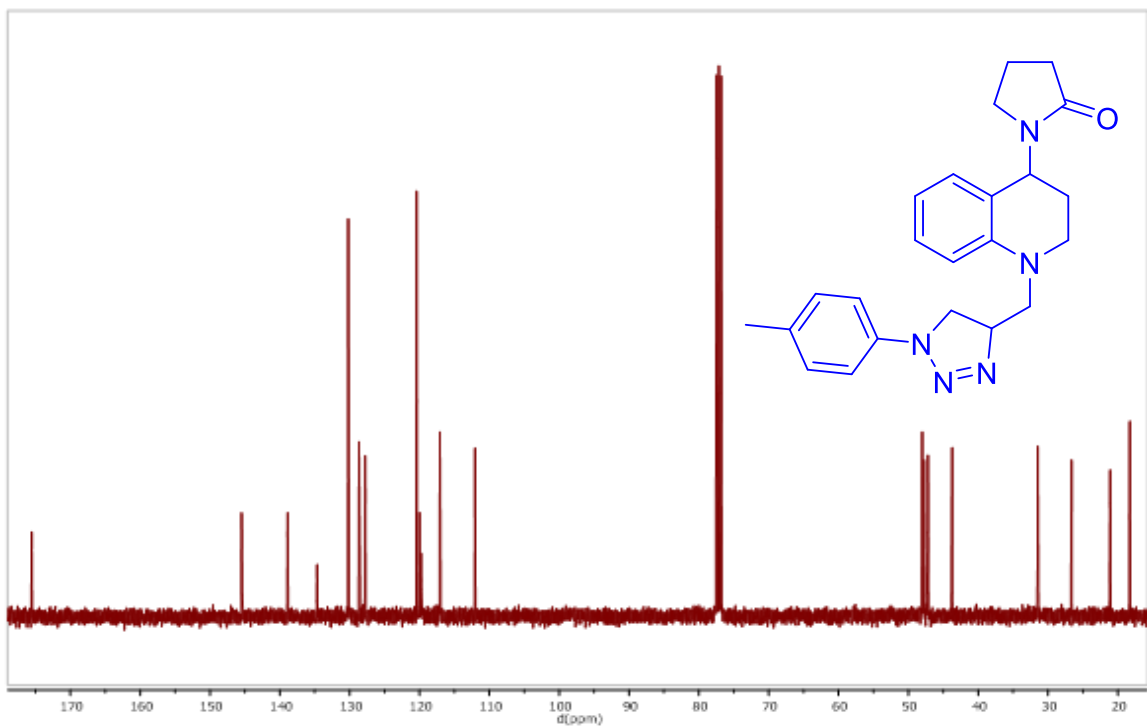
Apéndice J. Espectro IR, ESI-MS,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN,  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC 4-((4-(2''-oxopirrolidin-1''-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (**3b**)

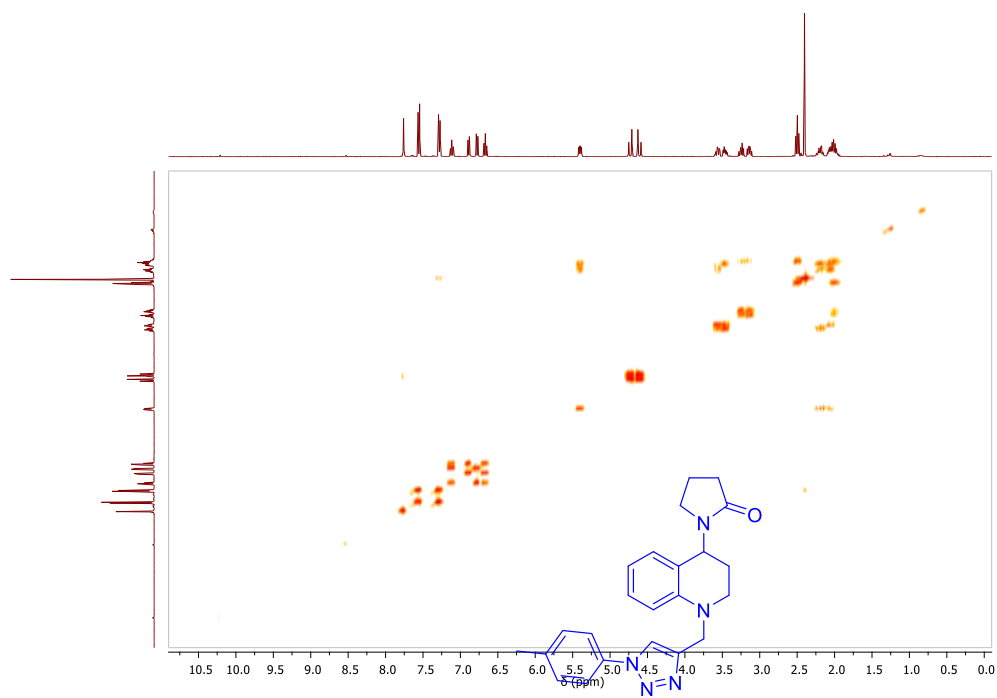
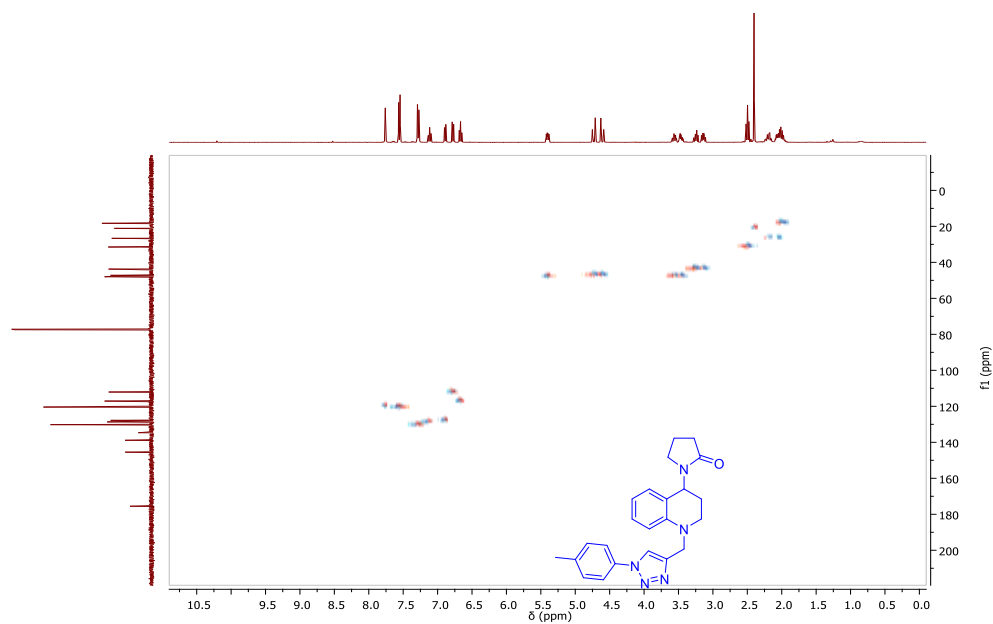
Apéndice J.1. Espectro IR



Apéndice J.2. Espectro ESI-MS



Apéndice J.3. Espectro  $^1\text{H}$ -RMNApéndice J.4. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN

Apéndice J.5. Espectro  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSYApéndice J.6. Espectro  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC

Apéndice K. Datos de difracción de rayos-X de monocristal del compuesto **3a**

<b>Identification code</b>	MG58_trans
<b>Empirical formula</b>	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
<b>Formula weight</b>	391.47
<b>Temperature/K</b>	293(2)
<b>Crystal system</b>	monoclinic
<b>Space group</b>	P <sub>2</sub> <sub>1</sub> /c
<b>a/Å</b>	8.0893(6)
<b>b/Å</b>	13.8372(10)
<b>c/Å</b>	17.7417(13)
<b><math>\alpha</math>/°</b>	90
<b><math>\beta</math>/°</b>	94.325(7)
<b><math>\gamma</math>/°</b>	90
<b>Volume/Å<sup>3</sup></b>	1980.2(3)
<b>Z</b>	4
<b><math>\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3</math></b>	1.313
<b><math>\mu/\text{mm}^{-1}</math></b>	0.087
<b>F(000)</b>	832.0
<b>Crystal size/mm<sup>3</sup></b>	? × ? × ?
<b>Radiation</b>	MoK $\alpha$ ( $\lambda$ = 0.71075)
<b>2<math>\theta</math> range for data collection/°</b>	6.422 to 55.112
<b>Index ranges</b>	-10 ≤ h ≤ 10, -17 ≤ k ≤ 17, -22 ≤ l ≤ 19
<b>Reflections collected</b>	16435
<b>Independent reflections</b>	4146 [R <sub>int</sub> = 0.0361, R <sub>sigma</sub> = 0.0288]
<b>Data/restraints/parameters</b>	4146/0/265
<b>Goodness-of-fit on F<sup>2</sup></b>	1.050
<b>Final R indexes [I ≥ 2<math>\sigma</math> (I)]</b>	R <sub>1</sub> = 0.0575, wR <sub>2</sub> = 0.1591
<b>Final R indexes [all data]</b>	R = 0.0894, wR = 0.1856
<b>Largest diff. peak/hole / e Å<sup>-3</sup></b>	0.25/-0.38