

# SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Síntesis de nuevos híbridos moleculares 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol, compuestos con potencial actividad anticancerígena

Autor: Leidy Johana Marín García

Trabajo de grado para optar al título de Químico

Director: William Hidalgo Bucheli, *Qco, PhD.*

Codirector: Wilmar Alberto Capacho González, *Qco.*

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Grupo de investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal (CODEIM)

Bucaramanga

2024

### **Dedicatoria**

*A la divinidad por guiarme por el buen camino y poner a mi alcance las oportunidades que me permitieron llegar hasta aquí.*

*A mi madre Luz García por apoyarme en mi educación y crecimiento profesional, gracias a sus esfuerzos es que he logrado culminar este trabajo de grado.*

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**Agradecimientos**

*Gracias de corazón al profesor Arnold Rafael Romero por recibirme en su laboratorio, por tenerme paciencia, por apoyarme en el desarrollo de mi trabajo de investigación y por los conocimientos impartidos. Ha sido un privilegio poder contar con su guía y ayuda.*

*Agradezco también a mi codirector de trabajo de grado Wilmar Alberto Capacho por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico para el desarrollo de mi trabajo de grado.*

*Mis agradecimientos también van dirigidos a mi padre, hermano y tía porque me acompañaron en este proceso.*

*A mi querido novio Carlos Bermúdez por alegrarme las interminables tardes en el laboratorio, por su amor sincero e inigualable y por acompañarme en esta etapa de mi vida brindándome su apoyo.*

*A los chicos geniales del CODEIM: Tania Tabares, Yuneidy Quintero, Juan Rubiano, Daniel Alvares, Cristian Vargas y Pablo Moreno, por acompañarme en el desarrollo de mi trabajo de grado con sus risas y chistes.*

*A mi mejor amiga Erika Paola Guerra por su apoyo y amistad sincera, por darme ánimos de seguir adelante y por estar conmigo en los buenos y malos momentos.*

*A mis amigos Edwin Rugeles, Yeraldin Argüello, Shary Santander y Wilfredo Olarte por su amistad, apoyo y acompañamiento en esta etapa tan importante de mi vida.*

## Tabla de contenido

<b>Introducción .....</b>	<b>21</b>
<b>1 Planteamiento del problema .....</b>	<b>24</b>
<b>2 Marco teórico .....</b>	<b>26</b>
2.1 Aspectos biológicos y estructurales de las tetrahydroquinolinas .....	26
2.2 Aspectos sintéticos de las tetrahydroquinolinas .....	30
2.3 Aspectos biológicos y estructurales de los triazoles .....	38
2.4 Aspectos sintéticos de los 1,2,3-triazoles .....	41
<b>3 Antecedentes.....</b>	<b>45</b>
<b>4 Justificación.....</b>	<b>53</b>
<b>5 Objetivos.....</b>	<b>55</b>
5.1 Objetivo general .....	55
5.2 Objetivos específicos .....	55
<b>6 Parte experimental .....</b>	<b>56</b>
6.1 Síntesis de las N-propargil anilinas precursoras 3a-e .....	58
6.2 Síntesis de las N-propargil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 5a-d .....	61
6.3 Síntesis de los híbridos de 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil) tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol 7a-p .....	67
<b>7 Discusión y análisis de resultados.....</b>	<b>91</b>
7.1 Síntesis de las N-propargil anilinas 3a-e mediante una reacción clásica de sustitución nucleofílica .....	92
7.2 Obtención de las N-propargil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas C-6 sustituidas 5a-e.....	95
7.3 Síntesis de los nuevos híbridos moleculares de tetrahydroquinolina-triazol polifuncionalizados 7a-p.....	115
<b>8. Conclusiones.....</b>	<b>139</b>
<b>9. Perspectivas.....</b>	<b>140</b>
<b>Referencias bibliográficas .....</b>	<b>141</b>

## Lista de tablas

<b>Tabla 1.</b> Señales características en el espectro infrarrojo de las N-propargilanilinas <b>3a-e</b> .....	94
<b>Tabla 2.</b> Efecto del catalizador en la síntesis de <b>5b</b> .....	96
<b>Tabla 3.</b> Parámetros fisicoquímicos de las nuevas N-propargil tetrahydroquinolinas <b>5b-e</b> .....	97
<b>Tabla 4.</b> Señales características en el espectro infrarrojo de las N-propargil tetrahydroquinolinas <b>5b-e</b> .....	99
<b>Tabla 5.</b> Señales de las masas nominales (m/z) de los fragmentos observados en los espectro de masas (GC-MS) de las tetrahydroquinolinas <b>5b-e</b> .....	100
<b>Tabla 6.</b> Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de los protones en los espectros de <sup>1</sup> H-RMN de las tetrahydroquinolinas <b>5b-e</b> .....	104
<b>Tabla 7.</b> Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de <sup>13</sup> C-RMN de las tetrahydroquinolinas <b>5b-e</b> .....	108
<b>Tabla 8.</b> Parámetros fisicoquímicos de los nuevos híbridos moleculares de tetrahydroquinolina-triazol polifuncionalizados <b>7a-p</b> .....	116
<b>Tabla 9.</b> Señales características en el espectro infrarrojo de los nuevos híbridos de tetrahydroquinolina-triazol <b>7a-p</b> .....	119
<b>Tabla 10.</b> Señales de las masas nominales (m/z) en los espectros de masas (ESI-MS) de los nuevos híbridos tetrahydroquinolina-triazol <b>7a-p</b> .....	121
<b>Tabla 11.</b> Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de los protones en los espectros de <sup>1</sup> H-RMN de los nuevos híbridos de tetrahydroquinolina-triazol <b>7a-p</b> .....	124
<b>Tabla 12.</b> Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de <sup>13</sup> C-RMN de los híbridos <b>7a-h</b> .....	128
<b>Tabla 13.</b> Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de <sup>13</sup> C-RMN de los híbridos <b>7i-p</b> .....	129

## Lista de figuras

<b>Figura 1.</b> Estructuras químicas de dos derivados de tetrahydroquinolina, la helquinolina ( <b>1</b> ) y la (+)-aspermomina ( <b>2</b> ). .....	26
<b>Figura 2.</b> Estructuras químicas de la 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina ( <b>3</b> ), la Discohabdina ( <b>4</b> ) y la Dinemicina ( <b>5</b> ). .....	27
<b>Figura 3.</b> Producto farmacéutico sintético con actividad anticancerígena que contiene en su estructura la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina. ....	27
<b>Figura 4.</b> Fármacos basados en el núcleo de la tetrahydroquinolina: Oxamniquina ( <b>7</b> ), Nicainoprol ( <b>8</b> ) y Virantmicina ( <b>9</b> ). .....	28
<b>Figura 5.</b> Compuestos que poseen el núcleo de la tetrahydroquinolina y tienen el potencial de ser fármacos útiles en la quimioterapia contra el cáncer. ....	29
<b>Figura 6.</b> Estructura de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina ( <b>14</b> ) y la quinolina ( <b>15</b> ). ....	30
<b>Figura 7.</b> Compuesto quinolinico con actividad citotóxica frente a líneas celulares de cáncer de esófago (Eca109) y hepatocelular (Huh7). ....	30
<b>Figura 8.</b> Estructura de las formas isoméricas del triazol. ....	38
<b>Figura 9.</b> Estructura de los tautómeros de 1,2,3-triazol. ....	39
<b>Figura 10.</b> Estructuras de algunos fármacos que contienen el anillo del triazol. ....	39
<b>Figura 11.</b> Estructuras químicas de los agentes anticancerígenos Carboxiamidotriazol ( <b>48</b> ) y Cefatrizina ( <b>49</b> ), que contienen 1,2,3-triazol. ....	40
<b>Figura 12.</b> Espectro infrarrojo de la N-propargil-4-metoxianilina <b>3d</b> . ....	94
<b>Figura 13.</b> Espectro infrarrojo de la N-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>5d</b> . ....	98
<b>Figura 14.</b> Espectro de masas (GC-MS) de la N-propargil-6-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>5b</b> . ....	100
<b>Figura 15.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN de la N-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>5d</b> . ....	101
<b>Figura 16.</b> Espectro de <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY de la N-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>5d</b> . ....	105
<b>Figura 17.</b> Espectro de <sup>13</sup> C-RMN de la N-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>5d</b> . ....	107

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

<b>Figura 18. A.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN de la tetrahydroquinolina <b>5d</b> , <b>B.</b> Espectro DEPT-135 de la tetrahydroquinolina <b>5d</b> .....	110
<b>Figura 19.</b> Espectro de HSQC de la N-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>5d</b> .....	110
<b>Figura 20.</b> Espectro de HMBC de la N-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>5d</b> .....	113
<b>Figura 21.</b> Expansiones en el espectro de HMBC de la N-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>5d</b> . ....	114
<b>Figura 22.</b> Espectro Infrarrojo de N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>7j</b> . ....	118
<b>Figura 23.</b> Espectro de masas del híbrido N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>7j</b> . ....	120
<b>Figura 24.</b> Espectro de $^1\text{H}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>7j</b> . ....	122
<b>Figura 25.</b> Espectro de $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY del híbrido N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>7j</b> . ....	127
<b>Figura 26.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>7j</b> . ....	130
<b>Figura 27.</b> Espectro de HSQC del híbrido N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <b>7j</b> . ....	132
<b>Figura 28. A.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido <b>7j</b> , <b>B.</b> Espectro DEPT-135 del híbrido <b>7j</b> . ....	133
<b>Figura 29.</b> Espectro de HMBC del híbrido <b>7j</b> .....	134
<b>Figura 30.</b> Ampliación del espectro de HMBC del híbrido <b>7j</b> , en la cual se aprecia mejor la señal de C-6.....	135
<b>Figura 31.</b> Ampliación del espectro de HMBC del híbrido <b>7j</b> , en la cual se aprecian mejor las señales de C-4'' y C-8a. ....	136
<b>Figura 32.</b> Ampliación del espectro de HMBC del híbrido <b>7j</b> , en la cual se aprecia mejor la señal de C-4a. ....	137
<b>Figura 33.</b> Ampliación del espectro de HMBC del híbrido <b>7j</b> , en la cual se diferencian las señales de C-7 y C-8. ....	138

## Lista de esquemas

<b>Esquema 1.</b> Construcción del anillo de tetrahydroquinolina mediante la formación de un enlace. .....	31
<b>Esquema 2.</b> Síntesis de tetrahydroquinolinas mediante la aminación alilíca asimétrica intramolecular catalizada por Pd.....	32
<b>Esquema 3.</b> Construcción del anillo de tetrahydroquinolina mediante la formación de dos enlaces.....	32
<b>Esquema 4.</b> Síntesis de tetrahydroquinolinas mediante la reacción de aza Diels-Alder. ....	33
<b>Esquema 5.</b> Reacción de Povarov.....	34
<b>Esquema 6.</b> Mecanismo concertado I y por etapas II de la reacción de Povarov.....	35
<b>Esquema 7.</b> Mecanismo escalonado de la reacción de Povarov catalizada por CAN. ....	36
<b>Esquema 8.</b> Síntesis de 2-espiro-tetrahydroquinolinas. ....	37
<b>Esquema 9.</b> Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos bajos condiciones térmicas y catalizada por Cu (I).....	41
<b>Esquema 10.</b> Síntesis de 1,2,3-triazol vía cicloadición 1,3-dipolar usando sulfato de cobre pentahidratado.....	42
<b>Esquema 11.</b> Síntesis de (61) y (62) catalizada por Cu con y sin enfoque de desfosfinilación....	43
<b>Esquema 12.</b> Síntesis de 4-aril-3-metiltetrahydroquinolinas vía la reacción de Povarov catiónica. .....	45
<b>Esquema 13.</b> Síntesis de nitroxidos profluorescentes usando el 1,2,3-triazol como conector. ....	46
<b>Esquema 14.</b> Síntesis de tetrahydroquinolinas 2,3,4-trisustituidas.....	47
<b>Esquema 15.</b> Síntesis de un diarilheptanoide (76) usando el 1,2,3-triazol como conector. ....	48
<b>Esquema 16.</b> Síntesis de los derivados de la 7-cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-quinolina.....	49
<b>Esquema 17.</b> Síntesis de nuevos análogos de 1,2,3-triazol-genipina mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar (CuAAC).....	50
<b>Esquema 18.</b> Esquema general de los antecedentes reportados por Romero y colaboradores. ....	52
<b>Esquema 19.</b> Síntesis de las N-propargilanilinas mediante sustitución nucleofílica alifática (S <sub>N</sub> ). .....	59
<b>Esquema 20.</b> Síntesis de las N-propargil 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil) tetrahydroquinolinas. ....	62

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

<b>Esquema 21.</b> Síntesis de los híbridos moleculares 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil) tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol <b>7a-p</b> .....	68
<b>Esquema 22.</b> Esquema general de la síntesis realizada en este trabajo. ....	92

**Lista de anexos**

**Ver anexos adjuntos que pueden ser consultados en la base de datos de la Biblioteca UIS**

**Anexo 1.** Espectro infrarrojo de la N-propargilanilina **3a**.

**Anexo 2.** Espectro infrarrojo de la N-propargil-4-metilanilina **3b**.

**Anexo 3.** Espectro infrarrojo de la N-propargil-4-etilanilina **3c**.

**Anexo 4.** Espectro infrarrojo de la N-propargil-4-metoxianilina **3d**.

**Anexo 5.** Espectro infrarrojo de la N-propargil-4-cloroanilina **3e**.

**Anexo 6.** Espectro infrarrojo de la N-propargil-6-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**.

**Anexo 7.** Espectro de masas de la N-propargil-6-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**.

**Anexo 8.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de la N-propargil-6-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**.

**Anexo 9.** Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de la N-propargil-6-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**.

**Anexo 10.** Espectro DEPT-135 de la N-propargil-6-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**.

**Anexo 11.** Espectro  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY de la N-propargil-6-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**.

**Anexo 12.** Espectro HSQC de la N-propargil-6-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**.

**Anexo 13.** Espectro HMBC de la N-propargil-6-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**.

**Anexo 14.** Espectro infrarrojo de la N-propargil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5c**.

**Anexo 15.** Espectro de masas de la N-propargil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5c**.

**Anexo 16.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de la N-propargil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5c**.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**Anexo 17.** Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de la N-propargil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5c**.

**Anexo 18.** Espectro DEPT-135 de la N-propargil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5c**.

**Anexo 19.** Espectro  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY de la N-propargil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5c**.

**Anexo 20.** Espectro HSQC de la N-propargil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5c**.

**Anexo 21.** Espectro HMBC de la N-propargil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5c**.

**Anexo 22.** Espectro infrarrojo de la N-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5d**.

**Anexo 23.** Espectro infrarrojo de la N-propargil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5e**.

**Anexo 24.** Espectro de masas de la N-propargil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5e**.

**Anexo 25.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de la N-propargil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5e**.

**Anexo 26.** Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de la N-propargil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5e**.

**Anexo 27.** Espectro DEPT-135 de la N-propargil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5e**.

**Anexo 28.** Espectro  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY de la N-propargil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5e**.

**Anexo 29.** Espectro HSQC de la N-propargil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5e**.

**Anexo 30.** Espectro HMBC de la N-propargil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5e**.

**Anexo 31.** Espectro infrarrojo del híbrido N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7a**.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**Anexo 32.** Espectro de masas del híbrido N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7a**.

**Anexo 33.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7a**.

**Anexo 34.** Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7a**.

**Anexo 35.** Espectro infrarrojo del híbrido N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7b**.

**Anexo 36.** Espectro de masas del híbrido N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7b**.

**Anexo 37.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7b**.

**Anexo 38.** Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7b**.

**Anexo 39.** Espectro infrarrojo del híbrido N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7c**.

**Anexo 40.** Espectro de masas del híbrido N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7c**.

**Anexo 41.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7c**.

**Anexo 42.** Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7c**.

**Anexo 43.** Espectro infrarrojo del híbrido N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7d**.

**Anexo 44.** Espectro de masas del híbrido N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7d**.

**Anexo 45.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7d**.

**Anexo 46.** Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7d**.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**Anexo 47.** Espectro infrarrojo del híbrido N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7e**.

**Anexo 48.** Espectro de masas del híbrido N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7e**.

**Anexo 49.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7e**.

**Anexo 50.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7e**.

**Anexo 51.** Espectro DEPT-135 del híbrido N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7e**.

**Anexo 52.** Espectro Infrarrojo del híbrido N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7f**.

**Anexo 53.** Espectro de masas del híbrido N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7f**.

**Anexo 54.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7f**.

**Anexo 55.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7f**.

**Anexo 56.** Espectro infrarrojo del híbrido N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7g**.

**Anexo 57.** Espectro de masas del híbrido N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7g**.

**Anexo 58.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7g**.

**Anexo 59.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7g**.

**Anexo 60.** Espectro infrarrojo del híbrido N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7h**.

**Anexo 61.** Espectro de masas del híbrido N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7h**.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**Anexo 62.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7h**.

**Anexo 63.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7h**.

**Anexo 64.** Espectro infrarrojo del híbrido N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7i**.

**Anexo 65.** Espectro de masas del híbrido N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7i**.

**Anexo 66.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7i**.

**Anexo 67.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7i**.

**Anexo 68.** Espectro infrarrojo del híbrido N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7k**.

**Anexo 69.** Espectro de masas del híbrido N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7k**.

**Anexo 70.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7k**, tomado con DMSO como disolvente.

**Anexo 71.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7k**, tomado con  $\text{CDCl}_3$  como disolvente.

**Anexo 72.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7k**.

**Anexo 73.** Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7l**.

**Anexo 74.** Espectro de masas del híbrido N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7l**.

**Anexo 75.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7l**.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**Anexo 76.** Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7l**.

**Anexo 77.** Espectro infrarrojo del híbrido N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7m**.

**Anexo 78.** Espectro de masas del híbrido N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7m**.

**Anexo 79.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7m**.

**Anexo 80.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7m**.

**Anexo 81.** Espectro infrarrojo del híbrido N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7n**.

**Anexo 82.** Espectro de masas del híbrido N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7n**.

**Anexo 83.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7n**.

**Anexo 84.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7n**.

**Anexo 85.** Espectro infrarrojo del híbrido N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7o**.

**Anexo 86.** Espectro de masas del híbrido N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7o**.

**Anexo 87.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7o**.

**Anexo 88.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7o**.

**Anexo 89.** Espectro infrarrojo del híbrido N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7p**.

**Anexo 90.** Espectro de masas del híbrido N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7p**.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**Anexo 91.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **7p**.

**Anexo 92.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **7p**.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**Abreviaturas y acrónimos**

ATR: attenuated total reflection (reflexión total atenuada)

$\text{BiCl}_3$ : tricloruro de bismuto

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ : eterato de trifluoruro de boro

$^\circ\text{C}$ : grados Celsius

c: cuartete

$\text{C}_{\text{Al}}$ : carbono alifático

$\text{C}_{\text{Ar}}$ : carbono aromático

CCF: cromatografía en capa fina

$\text{CDCl}_3$ : cloroformo deuterado

GC-MS: Gas Chromatography-Mass Spectrometry (cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas)

COSY: Correlated Spectroscopy (espectroscopía de correlación)

$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ : sulfato de cobre pentahidratado

d: doblete

dd: doblete de dobletes

DEPT: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (mejoramiento sin distorsión por transferencia de polarización)

DMF: dimetilformamida

$\text{DMSO-}d$ : dimetilsulfóxido deuterado

ESI-MS: Electrospray Ionization Mass Spectrometry (espectrometría de masas por ionización por electronebulización)

$\text{H}_2\text{O}$ : agua

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

HPLC: High-performance liquid chromatography (Cromatografía líquida de alta resolución)

HSQC: Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (Coherencia heteronuclear múltiple cuántica)

Hz: hercios

$\text{InCl}_3$ : tricloruro de indio

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

IR: espectroscopía infrarroja

J: constante de acoplamiento

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: carbonato de potasio

KI: yoduro de potasio

*m/z*: relación masa-carga

m: multiplete

M<sup>+</sup>: ión molecular

MeOH: metanol

MHz: megahercios

mL: mililitro

mmol: milimol

MS: Mass Spectrometry (espectrometría de masas)

NaAsc: ascorbato de sodio

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: sulfato de sodio

pf.: punto de fusión

ppm: partes por millón

*p*-TsOH: ácido *p*-toluenosulfónico

Rend.: rendimiento

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RMN <sup>13</sup>C: Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13

RMN <sup>1</sup>H: Resonancia Magnética Nuclear de protones

s: singulete

S<sub>N</sub>: sustitución nucleofílica

t: triplete

t.a: temperatura ambiente

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

Vib.: vibración

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**Resumen**

**Título:** Síntesis de nuevos híbridos moleculares 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil) tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol, compuestos con potencial actividad anticancerígena.\*

**Autor:** Leidy Johana Marín García\*\*

**Palabras clave:** Tetrahydroquinolina, Triazol, Povarov catiónica, Cicloadición 1,3-dipolar.

El propósito primordial de esta investigación radica en la obtención eficiente y sencilla de una nueva serie de híbridos moleculares de 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil) tetrahydroquinolina enlazados al fragmento 1,2,3-triazol, compuestos promisorios en la búsqueda de agentes biológicamente activos con potencial anticancerígeno.

La metodología empleada para la síntesis de estos híbridos inició con la utilización de anilinas 4-sustituidas para la obtención de *N*-propargilanilinas. A partir de estas, se procedió a la síntesis de *N*-propargil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas, las cuales sirvieron como precursores clave en la preparación de los nuevos híbridos. Esta ruta sintética involucró la reacción de Povarov catiónica y la cicloadición 1,3-dipolar.

Tanto las *N*-propargil tetrahydroquinolinas como los híbridos resultantes de la combinación con triazol fueron caracterizados exhaustivamente mediante técnicas espectroscópicas como IR, RMN, así como estudios de espectrometría de masas GC-MS y ESI-MS. Estos análisis confirmaron el éxito de la síntesis, logrando rendimientos que oscilaron entre moderados y buenos.

---

\*Trabajo de grado

\*\* Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal. Director: William Hidalgo Bucheli, Qco, Ph.D, Co-director: Wilmar Alberto Capacho González, Qco.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**Abstract**

**Title:** Synthesis of novel molecular hybrids of 4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) tetrahydroquinoline/1,2,3-triazole, compounds with potential anticancer activity. \*

**Author:** Leidy Johana Marín García\*\*

**Keywords:** Tetrahydroquinoline, Triazole, Cationic Povarov, 1,3-dipolar cycloaddition.

The main purpose of this research lies in the efficient and straightforward synthesis of a new series of molecular hybrids of 4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) tetrahydroquinoline linked to the 1,2,3-triazole fragment, promising compounds in the search for biologically active agents with anticancer potential.

The methodology used for the synthesis of these hybrids began with the use of 4-substituted anilines to obtain *N*-propargylanilines. From these, the synthesis of *N*-propargyl-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolines was carried out, which served as key precursors in the preparation of the new hybrids. This synthetic route involved the cationic Povarov reaction and the 1,3-dipolar cycloaddition.

Both the *N*-propargyl tetrahydroquinolines and the hybrids resulting from the combination with triazole were thoroughly characterized using spectroscopic techniques such as IR, NMR, as well as GC-MS and ESI-MS mass spectrometry studies. These analyses confirmed the success of the synthesis, achieving yields ranging from moderate to good.

---

\*Undergraduate Project

\*\* Faculty of Sciences. School of Chemistry. Laboratory of Organic Compounds of Medicinal Interest. Director: William Hidalgo Bucheli, Qco, Ph.D., Co-director: Wilmar Alberto Capacho González, Qco.

## Introducción

Según el reporte de la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo después de las enfermedades cardiovasculares, de ahí que en 2022 se le hayan atribuido a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones, siendo las más comunes a causa de cáncer pulmonar, colorrectal, hepático, gástrico y mamario (Ferlay et al., 2022). Esta enfermedad se desarrolla a partir de la acumulación y selección sucesiva de mutaciones en el ADN celular, que da lugar a la desregulación del metabolismo que contribuye al crecimiento celular anormal (Counihan et al., 2018). Por otro lado, el desarrollo del cáncer depende de las mutaciones que ocurren en la célula, ya sean mutaciones somáticas o hereditarias, estas pueden influir en el tipo de cáncer que se genera (Lawrence et al., 2014). El diagnóstico del tipo de cáncer es muy importante para poder prescribir un tratamiento adecuado, ya que cada tipo requiere de un procedimiento específico, tales como la cirugía (cáncer de ovario), radioterapia (cáncer de próstata), inmunoterapia (cáncer de vejiga), quimioterapia (cáncer de crecimiento lento), etc (Lin, 2019; World Health Organization, 2020<sup>a</sup>). Estos tratamientos, si bien pueden atacar a las células cancerosas, también pueden afectar a las células sanas generando toxicidad, cambios en la piel, fatiga, vómitos, caída del cabello, entre otras afectaciones que dependen del tratamiento, el estado del paciente y el tipo de cáncer (Lin, 2019).

En este orden de ideas, la quimioterapia es el tratamiento más usado contra el cáncer, la cual consiste en el uso de fármacos para inhibir la función biológica de las células cancerosas (Shewach & Kuchta, 2009). Además, entre los fármacos que se usan en quimioterapia destacan los heterocíclicos, en especial los nitrogenados. Estos son de gran importancia en la industria farmacéutica, ya que comprenden más del 75% de los fármacos aprobados por la FDA (Food and

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Drug Administration)(Kerru et al., 2020; Vitaku et al., 2014). Asimismo, la química heterocíclica basada en el átomo de nitrógeno es especialmente estudiada en química orgánica aplicada debido a su potencial como fuente de nuevos compuestos bioactivos. De lo anterior, se espera que en la próxima década haya una porción mucho mayor de nuevos productos farmacéuticos basados en el nitrógeno (Kerru et al., 2020; Vitaku et al., 2014).

Relacionado con lo anterior, las tetrahydroquinolinas son moléculas heterocíclicas nitrogenadas, ampliamente estudiadas debido a que se encuentran en productos naturales, como la galipinina y en agentes medicinales como la dinemicina A. Así mismo, se ha encontrado que sus derivados exhiben actividad antiviral, anti-VIH, bactericida, antifúngica, anticancerígena, entre otras (Nammalwar & Bunce, 2014; Sridharan et al., 2011). Por otro lado, los triazoles son reconocidos como farmacóforos importantes entre los heterociclos a base de nitrógeno, debido a que son un andamio molecular privilegiado en el descubrimiento de nuevas dianas biológicas (Kerru et al., 2020). Actualmente, los derivados del triazol son ampliamente usados como agentes antimicrobiales, antivirales, antiinflamatorios y antihelmínticos (Bozorov et al., 2019). También se han estudiado como agentes anticancerígenos y se ha encontrado que inhiben el crecimiento de las células tumorales HeLa y H1299 (Derevkova et al., 2011).

Por otra parte, la hibridación molecular es una estrategia sintética útil en el diseño y desarrollo de fármacos, que se basa en la combinación adecuada de fracciones farmacofóricas de sustancias bioactivas, para formar un híbrido molecular que conserve o potencie las propiedades de los fragmentos originales (Viegas et al., 2007). Adicionalmente, de esta estrategia pueden resultar híbridos con una expresión más eficaz de la actividad biológica que sus moléculas precursoras (Walsh et al., 2007).

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Al mismo tiempo, uno de los mayores desafíos que hay en farmacología, es impedir o reducir el desarrollo de resistencias en la población objetivo. Por ende, algunos híbridos están conformados por moléculas que poseen modos de acción independientes, lo cual hace menos probable el desarrollo de resistencias al medicamento (“Drug Hybrids Enter The Fray,” 2007). En este sentido, si la hibridación molecular puede generar moléculas con actividades biológicas potenciadas, entonces, es posible la síntesis de híbridos moleculares de tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol con posibles propiedades farmacológicas.

En virtud de lo mencionado anteriormente, de la importancia farmacológica que tienen los compuestos heterocíclicos tetrahydroquinolina y los 1,2,3-triazoles, además de las posibilidades que brinda la hibridación molecular en la amplificación de la actividad biológica, el presente trabajo de investigación tuvo como objetivo la síntesis, vía la reacción de Povarov catiónica y la cicloadición 1,3-dipolar, de nuevos híbridos moleculares 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil) tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol, compuestos con aparente posibilidad de presentar potencial actividad anticancerígena.

## 1 Planteamiento del problema

El cáncer es una de las enfermedades que más muertes ocasiona a nivel global, siendo la causa de muerte de una de cada seis personas en el mundo, dentro de las cuales 56,719 fueron registradas en Colombia solo en 2022 (Ferlay et al., 2022). Cabe resaltar que cerca del 70% de muertes asociadas a cáncer a nivel mundial, se presentan en países con ingresos medios y bajos, debido a que los tratamientos integrales se encuentran mayoritariamente en el 90% de los países con altos ingresos, mientras que, en aquellos con bajos y medios ingresos solo se llega al 15% (World Health Organization, 2020b).

Por otra parte, a pesar de más de un siglo de estudios asociados con la quimioterapia, el cáncer sigue siendo una enfermedad letal y se ha hecho cada día más difícil de tratar debido a los efectos secundarios de los fármacos, a limitaciones de modelos animales, la variedad de tumores y a la resistencia a dichos fármacos (Bradbury, 2007). Pese a casos exitosos como el tratamiento de cáncer de testículo (Bosl & Motzer, 1997), la quimioterapia actualmente solo ofrece un sutil aumento en el tiempo de vida en la mayoría de las personas con cáncer en etapas avanzadas (Bradbury, 2007). Además, la eficacia de las quimioterapias se ve afectada por la resistencia a múltiples fármacos, por lo tanto, es necesario descubrir nuevos fármacos más efectivos y selectivos contra células cancerosas (Kucuksayan & Ozben, 2017).

Por otro lado, la estrategia más reciente en el desarrollo de compuestos activos frente a células o tumores cancerosos implica la síntesis de compuestos híbridos con actividad anticancerígena multidireccional. Además, algunos de estos compuestos híbridos podrían superar desventajas típicas de los compuestos anticancerígenos como la baja solubilidad, la resistencia a múltiples fármacos y los efectos adversos (Kucuksayan & Ozben, 2017). Aunque el acceso

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

El síntesis de estas estructuras híbridas a veces es complicado debido a desafíos metodológicos inherentes a las reacciones químicas empleadas, aun así, es posible transformar estructuras simples en estructuras jerárquicamente más complejas (Ananikov et al., 2016). En este sentido, surge el desafío de sintetizar nuevos híbridos moleculares que incorporen heterociclos nitrogenados, tales como las tetrahydroquinolinas y los 1,2,3-triazoles, farmacóforos presentes en varios compuestos con actividad citotóxica y antitumoral. Con base en lo anterior, en este trabajo de grado se pretendió dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación: ¿Será posible acceder de manera simple y eficiente a una nueva serie de híbridos moleculares de la 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)tetrahydroquinolina enlazados al fragmento 1,2,3-triazol, compuestos promisorios en la búsqueda de agentes biológicamente activos con potencial anticancerígeno?

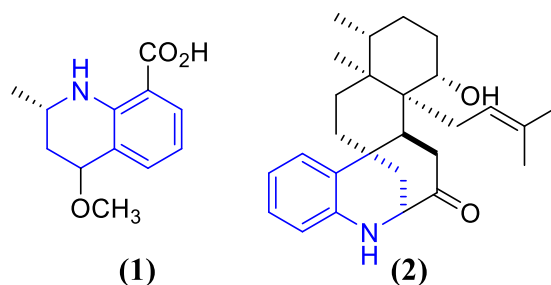
## 2 Marco teórico

### 2.1 Aspectos biológicos y estructurales de las tetrahydroquinolinas

Las tetrahydroquinolinas son estructuras privilegiadas debido a que se pueden encontrar en la naturaleza y tienen una amplia variedad de aplicaciones como productos farmacéuticos (Wang et al., 2020), celdas solares sensibilizadas con colorante (Hao et al., 2012), agroquímicos (Tsushima et al., 1989) y ligandos quirales en síntesis asimétrica (Pullmann et al., 2010). En la naturaleza varían estructuralmente desde moléculas sencillas, como la helquinolina (**1**) que posee propiedades antibióticas, hasta moléculas más complejas como la (+)-aspernomina (**2**) que es un potente agente citotóxico (**Figura 1**) (Nammalwar & Bunce, 2014).

#### Figura 1

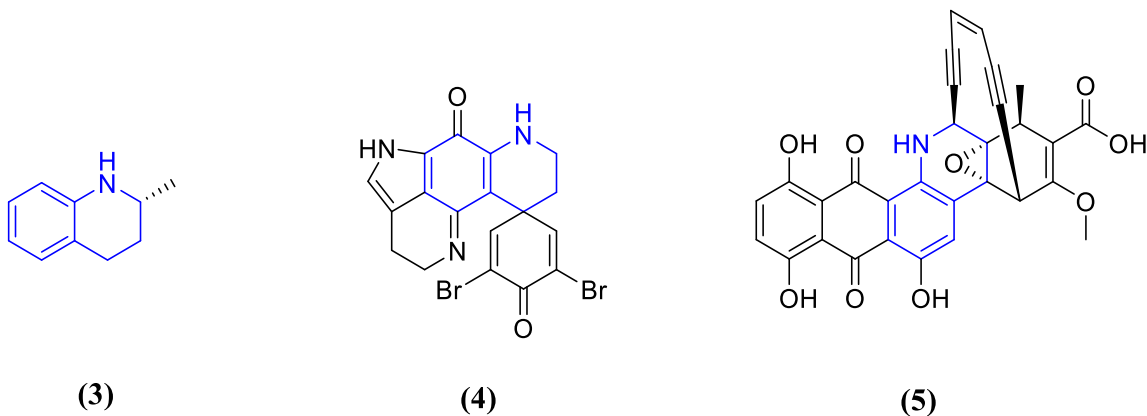
*Estructuras químicas de dos derivados de tetrahydroquinolina, la helquinolina (1) y la (+)-aspernomina (2)*



Algunos ejemplos de tetrahydroquinolinas disponibles naturalmente son la 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**3**) que se encuentra en el cerebro humano, la discobabdina C (**4**) que es un alcaloide marino con un sistema policíclico, y la dinemicina (**5**) que es un antibiótico antitumoral producido por la bacteria autóctona *Micromonospora chersina* (**Figura 2**) (Katritzky et al., 1996).

**Figura 2**

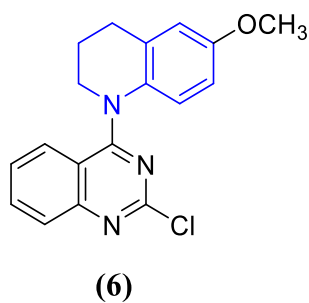
Estructuras químicas de la 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3), la Discohabdina (4) y la Dinemicina (5)



Por otro lado, el núcleo de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina se encuentra presente en un sinnúmero de productos sintéticos candidatos a fármacos; entre estos, el compuesto (6) ha mostrado alta citotoxicidad frente a las líneas tumorales humanas A549, KB, Kbvín y DU145, con valores de  $IG_{50}$  que oscilan entre 1,5 y 1,7 nM (Wang et al., 2013) (Figura 3).

**Figura 3**

Producto farmacéutico sintético con actividad anticancerígena que contiene en su estructura la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina

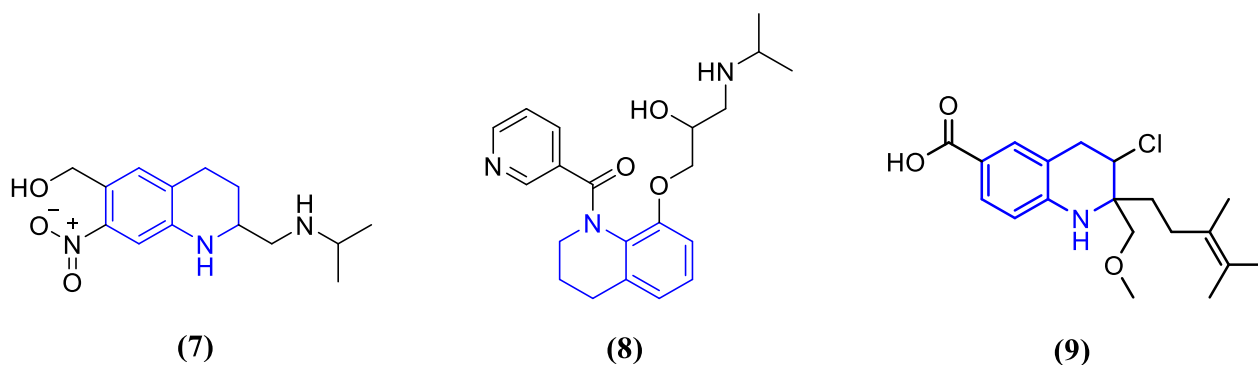


## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Además, la estructura de la tetrahydroquinolina también se encuentra en agentes farmacológicos con actividad antibacterial, antifúngica, antiviral, antipalúdica, antitripanosomal, antidepresiva, vasodilatador y multiresistencia, que es uno de los obstáculos de la quimioterapia de cáncer (Castillo et al., 2018). Algunos de los compuestos que contienen tetrahydroquinolinas y ya se usan como fármacos son la Oxamniquina (**7**) que es un medicamento antihelmíntico, el Nicainoprol (**8**) que es un fármaco antiarrítmico y la Virantmicina (**9**) que es un antibiótico (Katrutzky et al., 1996) (**Figura 4**).

**Figura 4**

*Fármacos basados en el núcleo de la tetrahydroquinolina: Oxamniquina (7), Nicainoprol (8) y Virantmicina (9)*



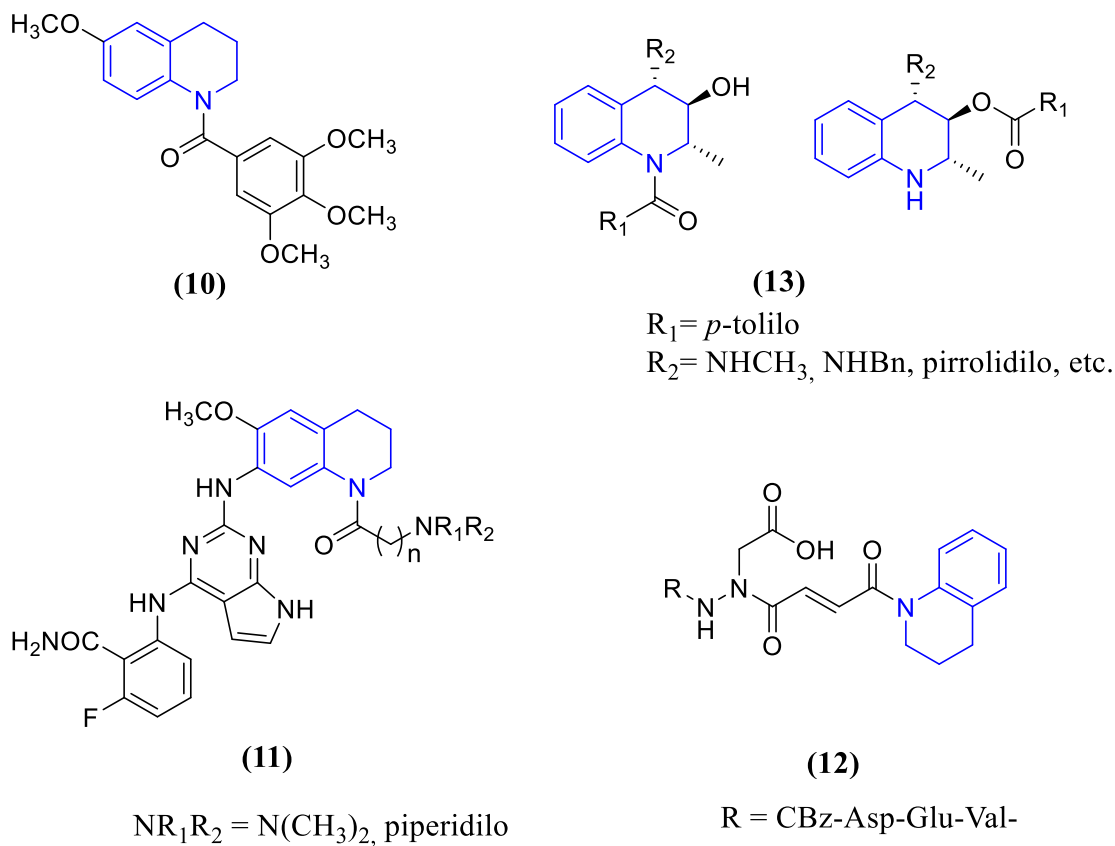
En cuanto a quimioterapia contra el cáncer, también se encuentra una variedad de compuestos que han presentado actividad biológica como es el caso del compuesto (**10**) (Liou et al., 2008), el cual presenta actividad citotóxica e inhibe la polimerización de la tubulina. Otros derivados de la tetrahydroquinolina inhiben receptores de membrana como la tirosina quinasa IGF-1R (compuesto (**11**)) (Chamberlain et al., 2009) o enzimas como la caspasa (compuesto (**12**)) (Ekici et al., 2006). También se ha encontrado que los derivados de 2-metiltetrahydroquinolina (**13**)

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

(Hiessböck et al., 1999) poseen actividad moduladora de moderada a alta en la resistencia a múltiples fármacos (**Figura 5**).

**Figura 5**

*Compuestos que poseen el núcleo de la tetrahydroquinolina y tienen el potencial de ser fármacos útiles en la quimioterapia contra el cáncer*



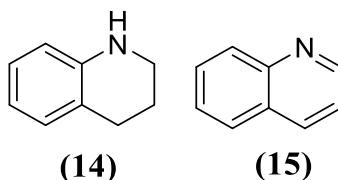
La estructura de la tetrahydroquinolina (**14**) es uno de los posibles derivados parcialmente reducidos de la quinolina (**15**) (**Figura 6**), (Zhang et al., 2013) los cuales, incluyendo a las quinolinas, atraen la atención de los químicos sintéticos y medicinales debido a su presencia en productos naturales y sintéticos que exhiben una variedad de actividades fisiológicas (Nesaragi et al., 2021). Un ejemplo son los compuestos (**16**) que se muestran en la **Figura 7**, de los cuales se

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

encontró que presentan actividad citotóxica frente a líneas celulares de cáncer de esófago (Eca109) y hepatocelular (Huh7) (Saadeh et al., 2020).

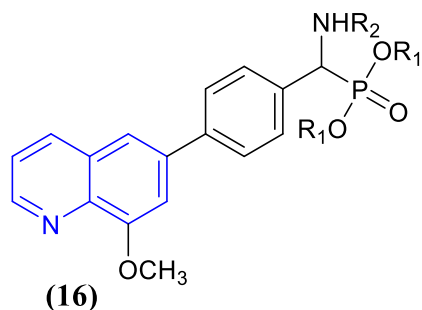
### Figura 6

Estructura de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (14) y la quinolina (15)



### Figura 7

Compuesto quinolínico con actividad citotóxica frente a líneas celulares de cáncer de esófago (Eca109) y hepatocelular (Huh7)



$R_1$  = etilo o isopropilo

$R_2$  = bencenos sustituidos

## 2.2 Aspectos sintéticos de las tetrahidroquinolinas

Debido a que las tetrahidroquinolinas son una unidad estructural importante en una amplia variedad de compuestos biológicamente activos, se han desarrollado diversas rutas para prepararlas (Nammalwar & Bunce, 2014). El anillo de la tetrahidroquinolina se puede construir

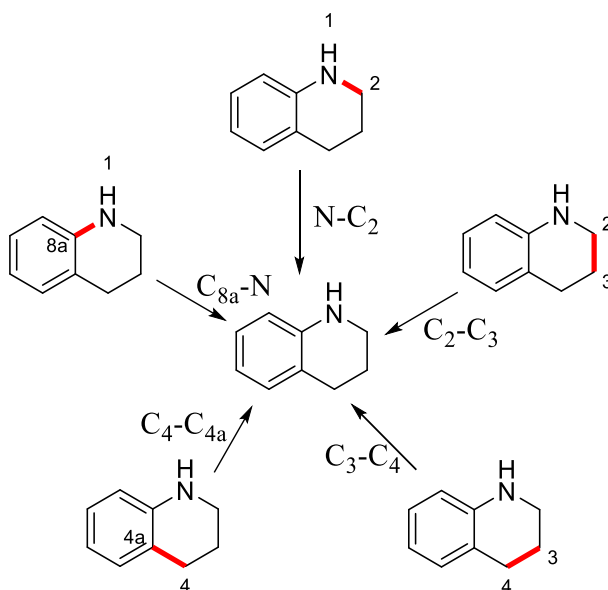
## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

mediante la formación de un enlace específico a partir de precursores con un anillo de benceno, como se observa en el

**Esquema 1** (Sridharan et al., 2011).

**Esquema 1**

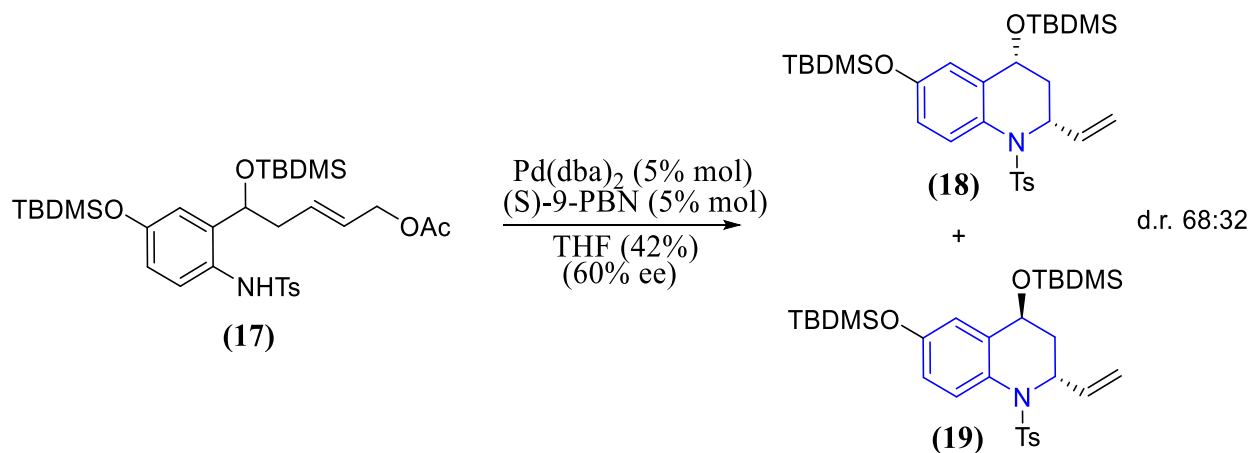
*Construcción del anillo de tetrahydroquinolina mediante la formación de un enlace*



Un ejemplo de esta generación de enlaces es la aminación alílica asimétrica intramolecular del acetato de pent-2-enilo (**17**) en presencia de la fosfina quirál ((S)-9-PBN) y Pd(dba)<sub>2</sub>, reportada por Hamada y colaboradores (Hamada et al., 2010), en donde se forma un enlace N-C<sub>2</sub> para producir una mezcla diastereómera de tetrahydroquinolinas (**18**) y (**19**) (**Esquema 2**).

**Esquema 2**

*Síntesis de tetrahydroquinolinas mediante la aminación alílica asimétrica intramolecular catalizada por Pd*

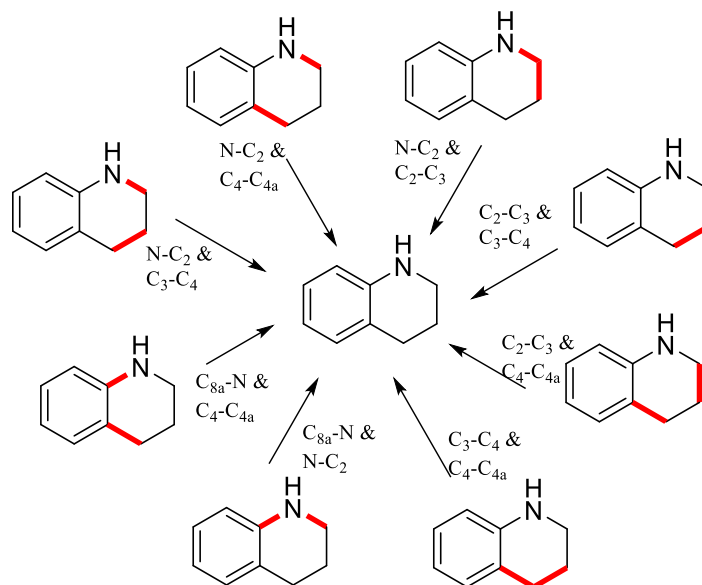


Otra forma de sintetizar tetrahydroquinolinas implica la formación de dos enlaces a partir de un sustrato aromático y un precursor acíclico (**Esquema 3**) (Sridharan et al., 2011).

**Esquema 3**

*Construcción del anillo de tetrahydroquinolina mediante la formación de dos enlaces*

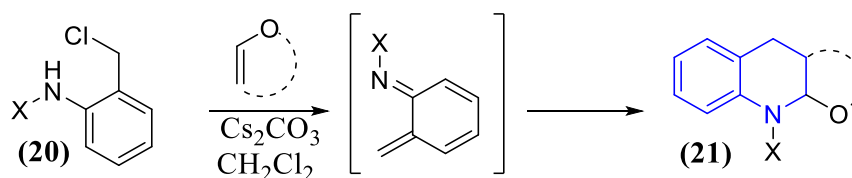
## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL



Las reacciones tipo Diels-Alder ejemplifican la construcción de tetrahydroquinolinas mediante la formación de dos enlaces N-C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> simultáneamente, a partir de anilinas *o*-sustituidas y un fragmento C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> (Sridharan et al., 2011). Corey y Steinhagen crearon una metodología para la síntesis de tetrahydroquinolinas mediante la cicloadición [4+2] de *o*-azaxililenos generados *in situ* a partir de *o*-clorometil anilinas (**20**) en presencia de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para producir las correspondientes tetrahydroquinolinas (**21**) con rendimientos entre 74-95% (**Esquema 4**) (Steinhagen & Corey, 1999).

**Esquema 4**

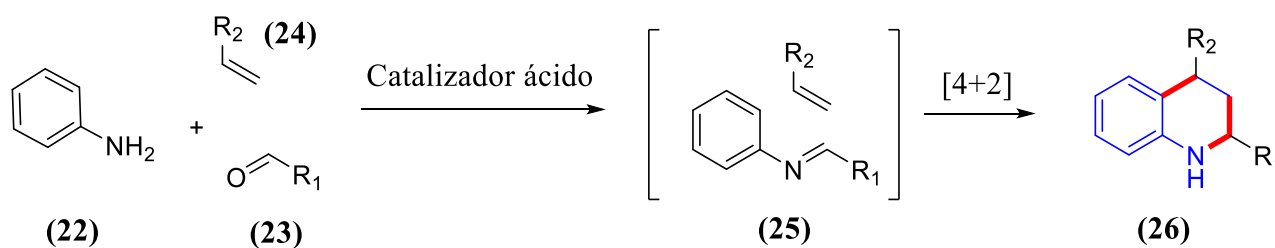
*Síntesis de tetrahydroquinolinas mediante la reacción de aza Diels-Alder*



X = SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>*p*-Tol, CO<sub>2</sub>*t*-Bu

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

En otro orden de ideas, en contraste con la forma clásica de sintetizar moléculas complejas mediante la síntesis secuencial, las reacciones multicomponente facilitan la síntesis de moléculas complejas en un solo paso (Abonia et al., 2013). La reacción de Povarov catiónica (una reacción tipo dominó Mannich/Friedel-Crafts), es una reacción multicomponente en medio polar que facilita el acceso a *N*-derivados de tetrahydroquinolina, incluyendo la síntesis de derivados *N*-alil/propargil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (A. R. R. Bohórquez et al., 2016a; Rodríguez et al., 2016). Con esta reacción se generan tres enlaces N-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub>-C<sub>4a</sub> en una sola operación (Sridharan et al., 2011). La reacción pericíclica, implementada por el químico ruso L.S. Povarov a principios de la década de 1960, consiste en una cicloadición de demanda inversa de electrones [4+2] catalizada por ácido, entre dienófilos ricos en electrones (**24**) y *N*-ariliminas (**25**) (obtenidas *in situ* a partir de anilinas (**22**)) con el objetivo de sintetizar 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (**26**) (**Esquema 5**). Generalmente esta reacción es catalogada como aza o imino-Diels-Alder y permite una variedad de aplicaciones, variando los catalizadores y los sustratos (Povarov, 1967).

**Esquema 5***Reacción de Povarov*

Adicionalmente, la reacción de Povarov puede ser catalizada por una variedad de ácidos de Lewis, ácidos de Bronsted y sales metálicas (Kouznetsov, 2009). Además, la amplia gama de sustratos que se pueden usar posibilita el uso de diferentes arilaminas, aldehídos, dienos, éteres de

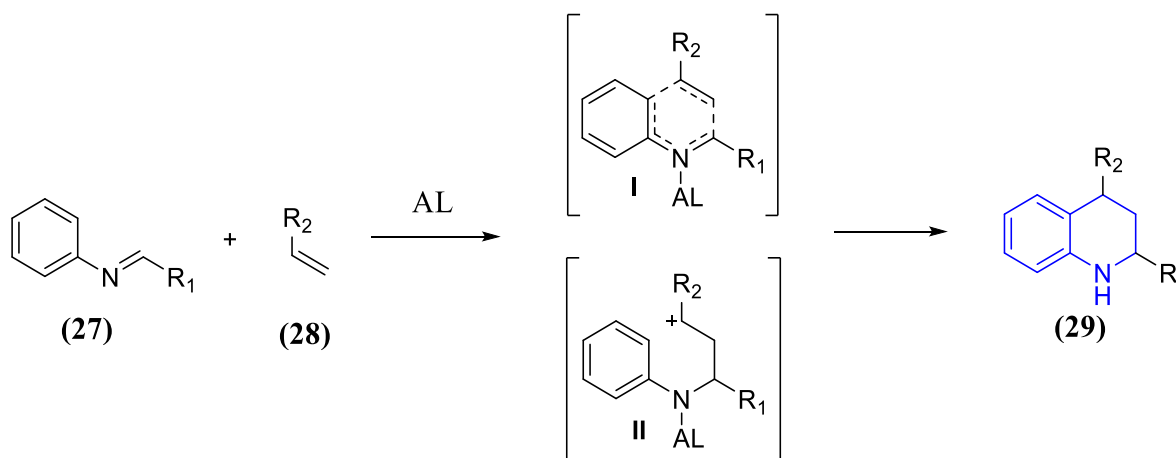
## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

vinilo, sulfuros de vinilo, éteres de silil enoles, enamidas de vinilo, alquenos y alquinos. También se han hecho versiones enantioselectivas de la reacción, lo que ha permitido obtener tetrahidroquinolinas quirales usando catalizadores enantioselectivos (Sridharan et al., 2011).

Por otra parte, en cuanto al mecanismo de la reacción, inicialmente se creía que ocurría a través de un proceso concertado que implica un estado de transición cíclico **I**, similar a lo que ocurre en la cicloadición [4+2] de Diels-Alder. Sin embargo, estudios recientes relacionados con la captura de intermediarios, demostraron que la reacción se da por etapas y procede a través de un intermediario catiónico **II**; este surge del ataque nucleofílico del alqueno (**28**) a la imina (**27**) activada por el ácido. Posteriormente, el intermedio catiónico formado sufre una sustitución electrofílica aromática intramolecular, generando así el producto final (**29**) (**Esquema 6**) (Bello et al., 2010; Sridharan et al., 2011).

**Esquema 6**

*Mecanismo concertado I y por etapas II de la reacción de Povarov*



En el marco de lo expuesto anteriormente, la síntesis diastereoselectiva de 4-alcoxi-2-aryl-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas reportada por Sridharan y colaboradores, ejemplifica el razonamiento empleado para el estudio del mecanismo de la reacción de Povarov (**Esquema 7**). Esta reacción

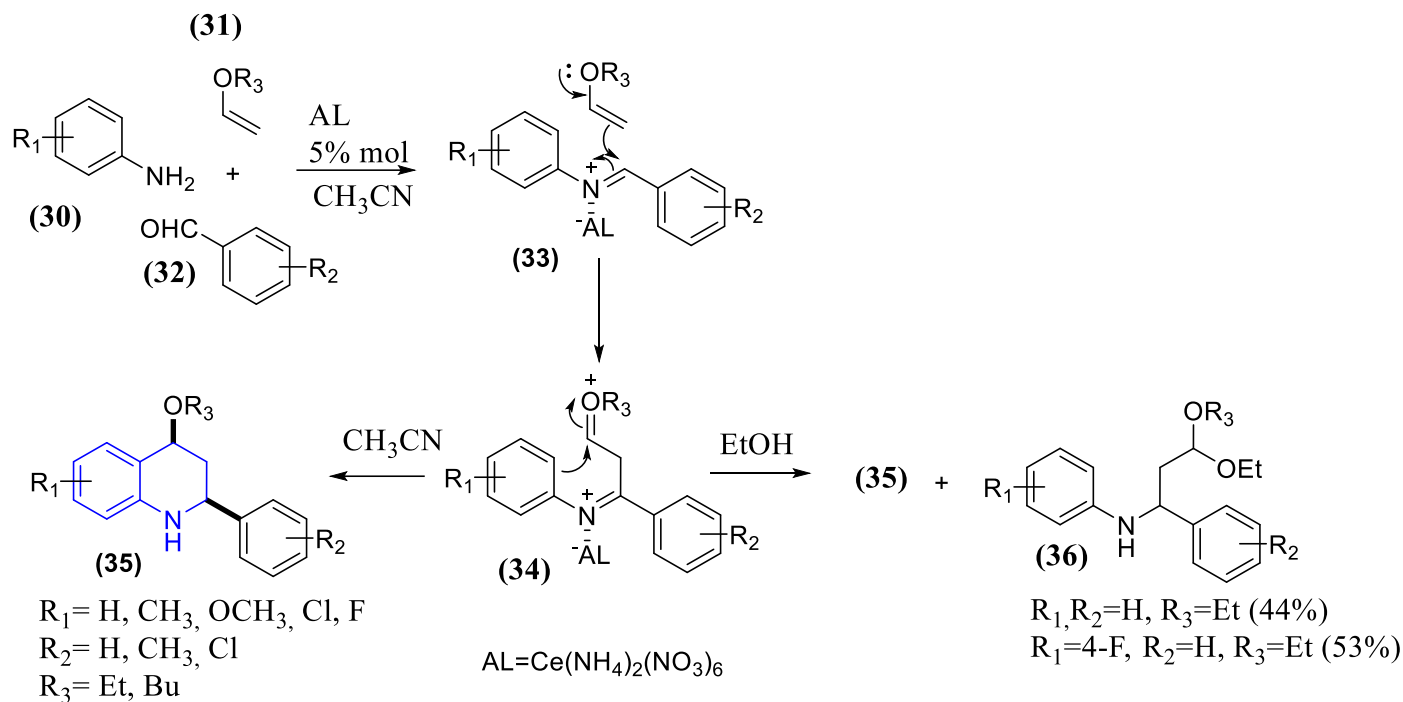
## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

de tres componentes entre arilaminas (**30**), aldehídos aromáticos (**32**) y éteres de vinilo (**31**), catalizada por CAN, transcurrió en menos de una hora en acetonitrilo y dio como producto las tetrahydroquinolinas (**35**) con rendimientos entre 67 y 77% y con excelente diastereoselectividad (d.r.=92:8 a 97:3). No obstante, cuando la reacción se realizó en etanol se obtuvieron los acetales (**36**) como producto principal, con rendimientos entre 18-25 % con respecto a aquel de las tetrahydroquinolinas. Este resultado evidencia que cuando los éteres de vinilo (**31**) reaccionan con la *N*-aril imina (**33**) activada con ácido de Lewis (CAN) se produce el intermediario oxonio (**34**), el cual cuando la reacción se lleva a cabo en acetonitrilo, sufre una sustitución electrofílica intramolecular produciendo las tetrahydroquinolinas (**35**), y cuando la reacción ocurre en etanol, esta especie es atrapada por el solvente produciendo los correspondientes acetales (**36**) (Sridharan et al., 2008).

### Esquema 7

*Mecanismo escalonado de la reacción de Povarov catalizada por CAN*

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

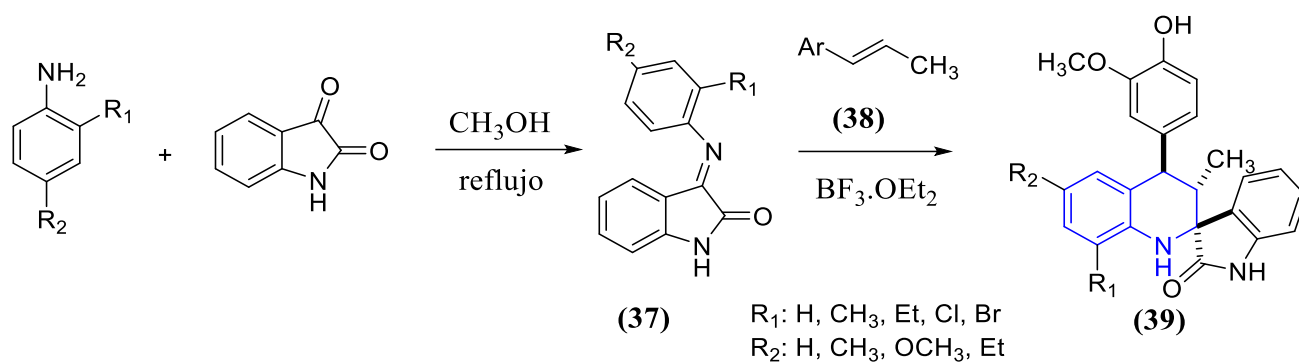


Finalmente, cabe mencionar a Kouznetsov y colaboradores, quienes reportaron la síntesis de derivados de 2-espirotetrahydroquinolina (39) con rendimientos entre 35-64% por medio de la reacción de Povarov catalizada por  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  entre *N*-ariliminoisatinas (37) e isoeugenol (38) (Esquema 8) (Kouznetsov et al., 2008). Simultáneamente, Raghunathan y colaboradores informaron de una versión de la misma reacción catalizada por  $\text{InCl}_3$  usando 3,4-dihidro-2*H*-pirano como dienófilo, donde obtuvieron mezclas de dos diastereómeros separables con rendimientos entre 66-85% (Raghunathan et al., 2008).

**Esquema 8**

*Síntesis de 2-espiro-tetrahydroquinolinas*

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

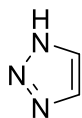
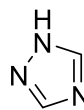


## 2.3 Aspectos biológicos y estructurales de los triazoles

El núcleo de triazol es uno de los heterociclos más estudiados a lo largo de las últimas décadas, ya que se encuentra presente en una variedad de agentes medicinales. Su estructura se conforma de un anillo aromático de cinco miembros compuesto por tres átomos de nitrógeno y dos de carbono (Kharb et al., 2011). Existen dos formas isoméricas del triazol: el 1,2,3-triazol (**40**) y el 1,2,4-triazol (**41**), dependiendo de la posición de los átomos de nitrógeno en el anillo (**Figura 8**) (Dixit et al., 2021).

**Figura 8**

*Estructura de las formas isoméricas del triazol*

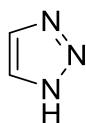
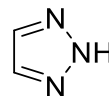
**(40)****(41)**

La forma más sencilla del 1,2,3-triazol se presenta como los tautómeros *1H*-1,2,3-triazol (**42**) y *2H*-1,2,3-triazol (**43**) (**Figura 9**) (Kharb et al., 2011).

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**Figura 9**

*Estructura de los tautómeros de 1,2,3-triazol*

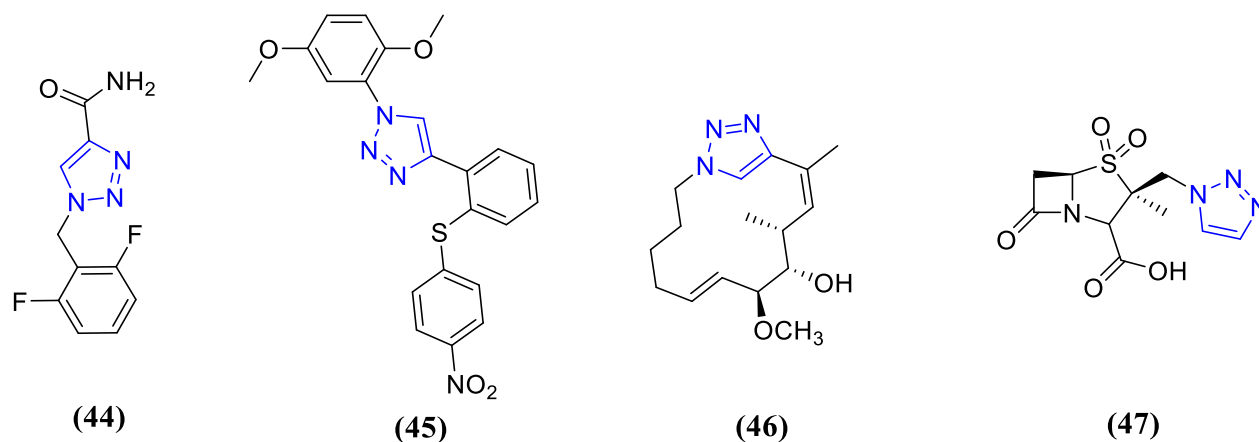
**(42)****(43)**

Las propiedades fisicoquímicas y biológicas del anillo 1,2,3-triazol le permiten hacer enlaces peptídicos con la ventaja de ser inactivo a la hidrólisis enzimática. Además, el triazol y sus derivados poseen una variedad de actividades farmacológicas tales como antimicrobiana (M. Chen et al., 2000), analgésica (Hafez et al., 2008), antiinflamatoria, anestésica (Banu KM et al., 1999 C.E.), anticonvulsiva (Guan et al., 2007), antineoplásico (Passannanti et al., 2010), antipalúdica (Gujjar et al., 2009), antiviral, antiproliferativa (Johns et al., 2009) y anticancerígena (Duran et al., 2002). Algunos de los fármacos sintéticos que contienen el anillo de 1,2,3-triazol son la Rufinamida **(44)**, que es un nuevo fármaco antiepiléptico, conocido con el nombre comercial de Inovelon, descubierto por *Novartis Farmaceutical* (Hakimian et al., 2007); el difenil tioéter de 1,2,3-triazol **(45)** (IC<sub>50</sub>: 10nM) que resultó ser 1000 veces más potente que la molécula original RN-18 (IC<sub>50</sub>: 10 μM) contra la cepa VIH-1 (Feng et al., 2021; Mark et al., 2019); el macrotriazol **(46)**, análogo del Migrastatin, que es activo contra la línea celular cancerígena MDA-MB-361 (Gabba et al., 2017), y el Tazobactam **(47)** que es un antibiótico β-lactámico que ha mostrado valores de MIC de 1.56, 0.1 y 3.13 mg/L contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* (Higashitani et al., 1990) (**Figura 10**).

**Figura 10**

*Estructuras de algunos fármacos que contienen el anillo del triazol*

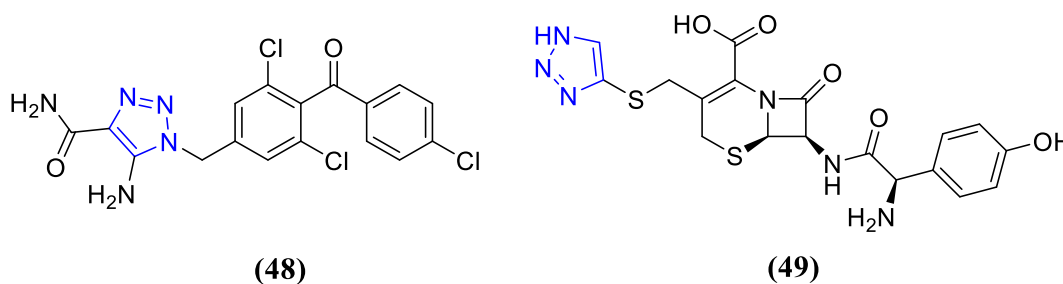
## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL



Otros derivados del 1,2,3-triazol han mostrado actividad anticancerígena significativa; entre estos se encuentran los fármacos comerciales Carboxiamidotriazol (48) y la Cefatrizina (49) (Figura 11) (Xu et al., 2019). Estos compuestos ya han sido utilizados y han pasado por evaluaciones clínicas, lo cual demuestra su potencial como fármacos contra el cáncer (Xu et al., 2019).

**Figura 11**

*Estructuras químicas de los agentes anticancerígenos Carboxiamidotriazol (48) y Cefatrizina (49), que contienen 1,2,3-triazol*



Por otro lado, algunos estudios de relación estructura-actividad, han revelado que, si bien se pueden variar los sustituyentes en las posiciones 1, 3 y 5 del 1,2,3-triazol, la mayor diferencia

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

en las propiedades biológicas la ejercen los grupos unidos al átomo de nitrógeno en la primera posición (Liu et al., 2008).

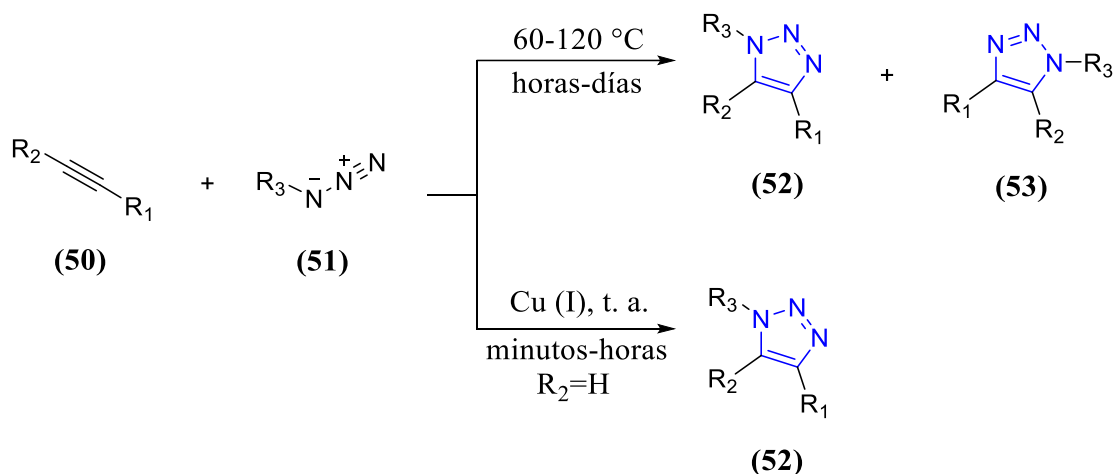
### 2.4 Aspectos sintéticos de los 1,2,3-triazoles

En la década de 1960, Huisgen estudió por primera vez la síntesis de 1,2,3-triazoles, dando a conocer la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen, que implica la reacción entre un alquino (**50**) y una azida (**51**) para obtener regioisómeros de triazol 1,4 (**52**) y 1,5 (**53**) disustituidos (Breugst & Reissig, 2020; Díaz et al., 2008). Esta reacción es termodinámicamente favorable y requiere temperaturas elevadas, generalmente condiciones de reflujo en disolventes como tetracloruro de carbono o tolueno y periodos de reacción que van desde 12 hasta 60 horas. No obstante, el verdadero valor práctico de esta reacción surgió después del descubrimiento de la variante catalizada por cobre (I), el cual aumenta la velocidad de la reacción hasta  $10^7$  veces y presenta regioselectividad por el isómero 1,4 (**52**). La reacción de cicloadición de alquino azida catalizada por cobre (CuAAC, por sus siglas en inglés) es el método más usado para obtener el isómero 1,4 disustituido de triazol debido a su simplicidad, eficiencia y alta selectividad (**Esquema 9**) (Díaz et al., 2008).

#### Esquema 9

*Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos bajo condiciones térmicas y catalizada por Cu (I)*

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

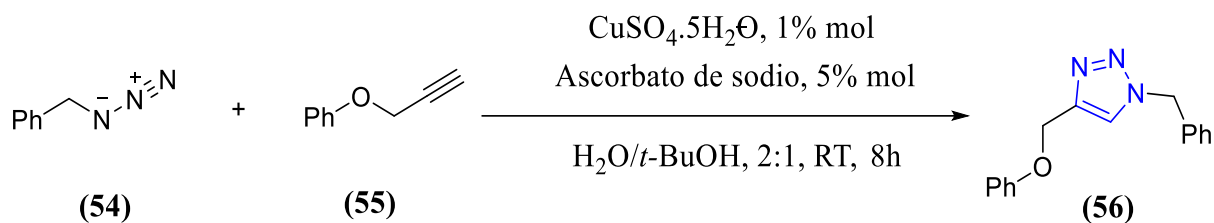


En 2002 Medal y colaboradores sintetizaron péptidotriazoles sustituidos 1,4 por medio de la cicloadición 1,3-dipolar usando Cu(I), diferentes solventes y alquinos soportados en fase sólida, obteniendo rendimientos entre 75-99% (Tornøe et al., 2002). Posterior a esta contribución, Sharpless, Fokin y colaboradores describieron el uso de sulfato de cobre pentahidratado para llevar a cabo la cicloadición entre alquinos terminales no activados (55) y alquilo/arilo azidas (54) (Esquema 10), obteniendo triazoles 1,4-sustituidos (56) con rendimientos entre 82-94%. Así mismo, la posibilidad de poder llevar la reacción en medio acuoso le dio un valor agregado a esta metodología en el marco de condiciones más amigables con el medio ambiente (Rostovtsev et al., 2002).

Esquema 10

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

*Síntesis de 1,2,3-triazol vía cicloadición 1,3-dipolar usando sulfato de cobre pentahidratado*

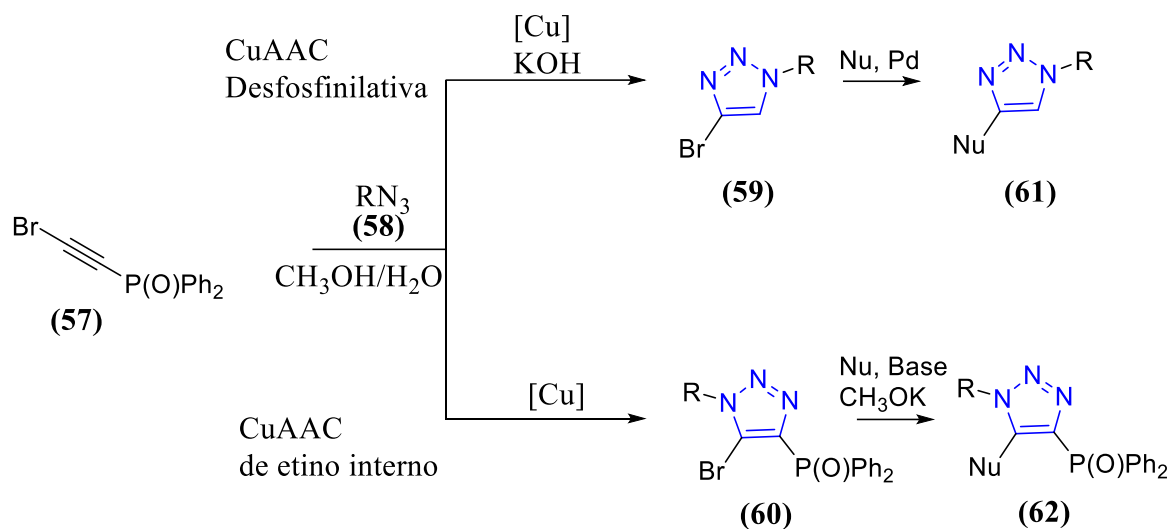


Posteriormente, Orita y colaboradores reportaron la síntesis de 4- y 5-bromotriazoles mediante la cicloadición entre óxido de bromoetildifenilfosfina (**57**) y azida (**58**) usando CuI como catalizador y MeOH/H<sub>2</sub>O como fuente de protones (Okuda et al., 2020) (**Esquema 11**). Se encontró que la desfosfinilación de (**57**) promovida por KOH da como resultado 4-bromo-1,2,3-triazol (**59**) con rendimientos de 47-89%. Por otro lado, la reacción de CuAAC entre (**57**) y (**58**) dio como resultado 5-bromo-1,2,3-triazol (**60**) (con rendimientos entre 13-82%) debido al impedimento estérico en la posición 4 de (**60**). Finalmente, los compuestos (**59**) y (**60**) fueron convertidos en (**61**) (inhibidor selectivo de histona desacetilasa 8 (HDAC8)) y (**62**) respectivamente, mediante sustitución nucleofílica promovida por MeOK y catalizada por Pd con rendimientos de 76% para (**61**) y entre 35-56% para (**62**).

**Esquema 11**

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

*Síntesis de (61) y (62) catalizada por Cu con y sin enfoque de desfosfinilación*



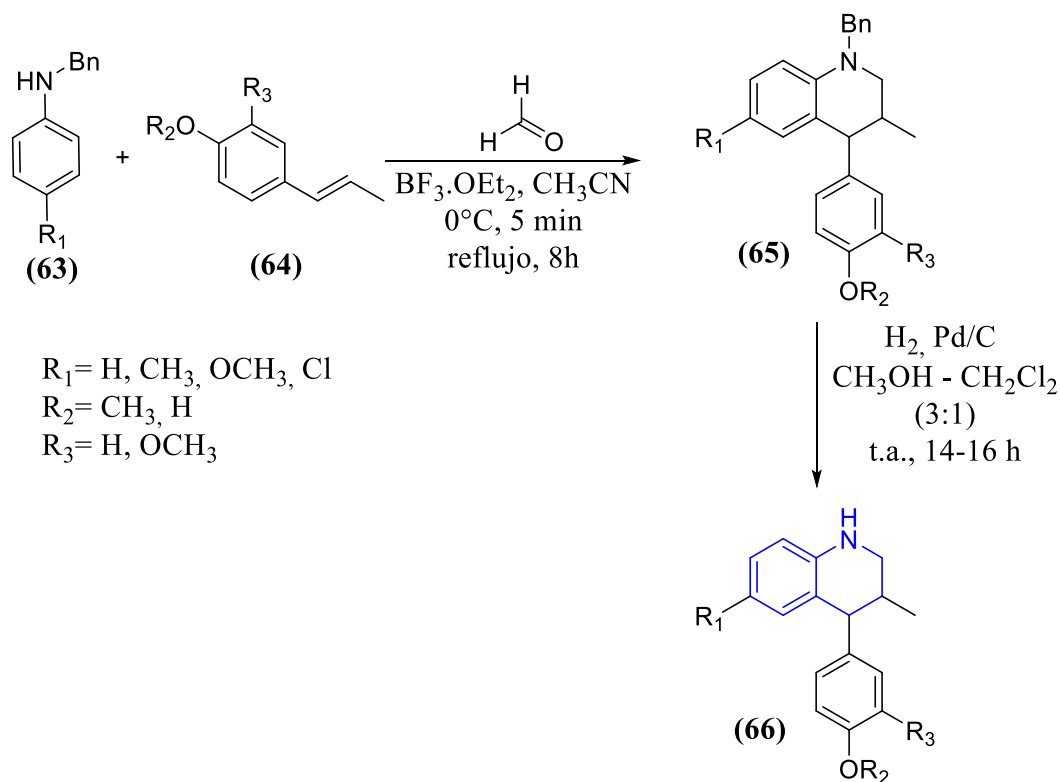
Por otra parte, aunque la cicloadición entre alquinos y azidas no necesita calentamiento adicional, se ha encontrado que la irradiación con microondas reduce los tiempos de reacción superiores a 12 horas a tiempos menores que una hora (Loaiza et al., 2006). Además, debido a que la síntesis orgánica asistida por microondas es más ecológica, se puede considerar como un enfoque hacia la química verde (Nesaragi et al., 2021).

### 3 Antecedentes

En 2010 Romero y Kouznetsov reportaron la síntesis de una serie de 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**66**), a partir de *N*-bencilanilinas (**63**), propenilbenceno (**64**) y formaldehído, a través de la reacción de Povarov catiónica, catalizada con  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  y posterior desbencilación catalítica con paladio soportado sobre carbón. Los derivados tetrahidroquinolínicos desbencilados fueron obtenidos con rendimientos de reacción entre 92-98% (**Esquema 12**) (Bohórquez & Kouznetsov, 2010).

#### Esquema 12

*Síntesis de 4-aryl-3-metiltetrahidroquinolinas vía la reacción de Povarov catiónica*

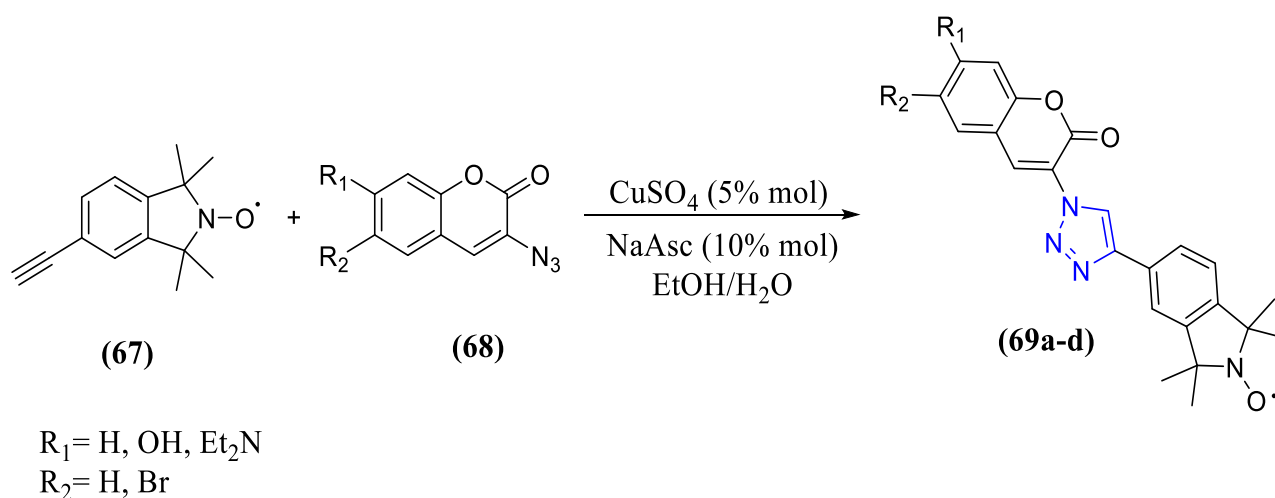


## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Un año más adelante Morris y colaboradores sintetizaron nuevos nitroxidos profluorescentes (**69a-d**), usando 1,2,3-triazol como conector entre el fluoróforo de cumarina (**68**) y un nitroxido de isoindolina (**67**). Para tal fin, se usó la reacción de cicloadición dipolar de azidaalquino 1,3 catalizada por cobre (CuAAC), mostrando rendimientos entre el 60 y 90% (**Esquema 13**). Con todo lo anterior se encontró que el triazol resulta ser un excelente enlazador, ya que no interfiere con el proceso de extinción de la fluorescencia del nitroxido (Morris et al., 2011).

### Esquema 13

*Síntesis de nitroxidos profluorescentes usando el 1,2,3-triazol como conector*



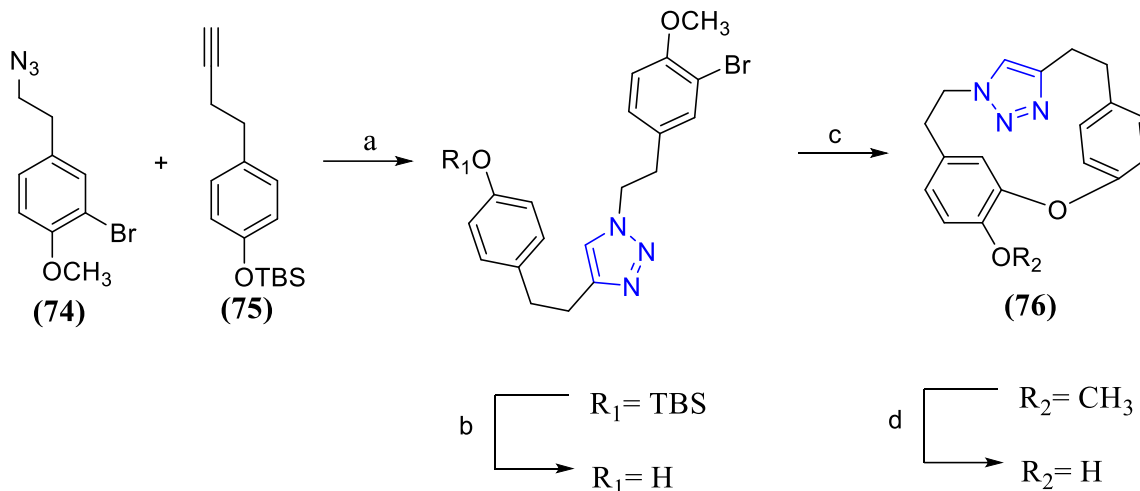
Seguidamente, en 2012 He y colaboradores reportaron la síntesis enantio y diastereoselectiva de tetrahydroquinolinas 2,3,4-trisustituidas (**73a y 73b**), que contienen un grupo arilo en la posición 4, por medio de la reacción de Povarov catiónica entre aldehídos, anilinas (**70**) y derivados de isoeugenol (**71**), catalizada por un ácido fosfórico quiral derivado de (R)-BINOL (**72**) (**Esquema 14**). De lo anterior, se encontraron rendimientos que oscilaron entre 83-93%, y se observó una excelente diastereo y enantioselectividad a favor de (**73a**), alcanzando hasta un 95% de exceso enantiomérico (ee) (He et al., 2012).



## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

## Esquema 15

Síntesis del diarilheptanoide (**76**) usando el 1,2,3-triazol como conector: a) NaAsc, CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, THF/H<sub>2</sub>O, t.a, 18h; b) TBAF, THF, 0°C, 3h; c) CuO, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, piridina, MW, 150°C, 5h; d) BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, 1 h



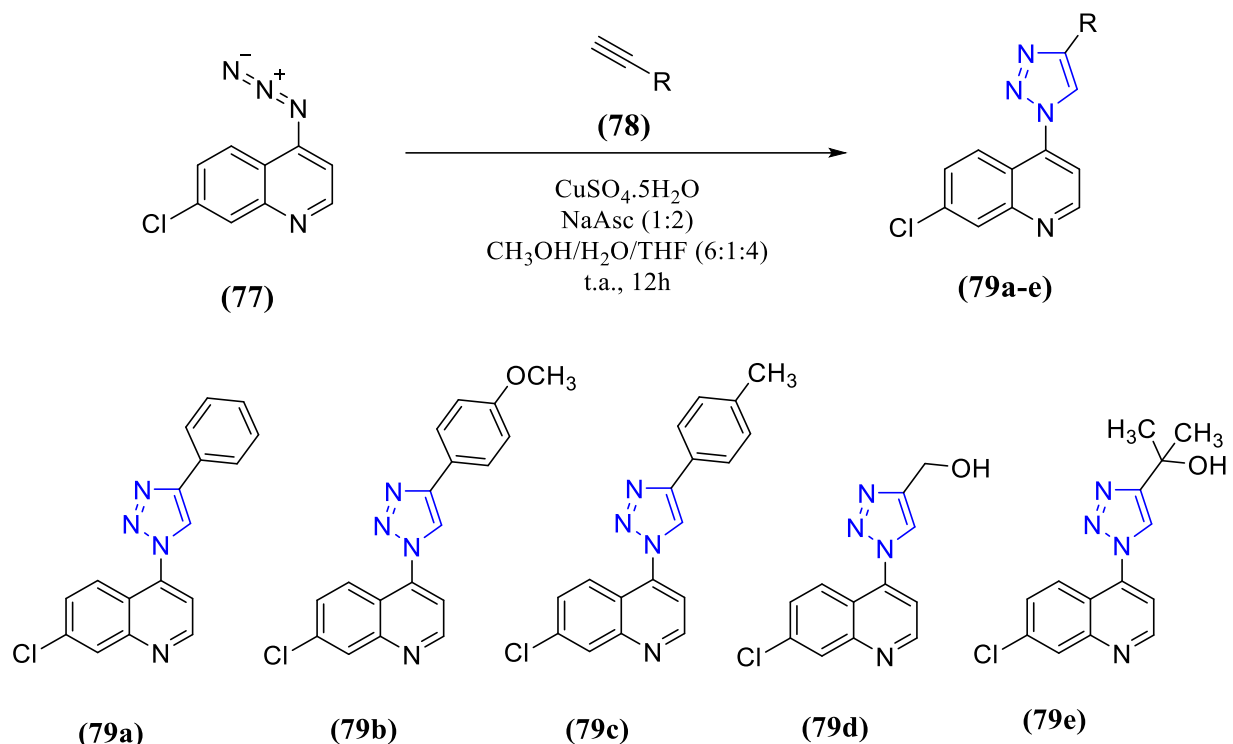
Más adelante en 2019 Rosado y colaboradores sintetizaron y evaluaron la actividad larvicida, antialimentaria y anti-AchE de los derivados de 7-cloro-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-quinolina (**79a-e**) contra el gusano cogollero del maíz, *Spodoptera frugiperda*. Los híbridos fueron preparados a través de la cicloadición alquino-azida (CuAAC) (**Esquema 16**), con rendimientos entre 50-97%. Dichos híbridos mostraron propiedades larvicidas con valores de LD<sub>50</sub> por debajo de 3 mg/g insecto. Además, entre los compuestos evaluados el híbrido más potente fue el (**79d**) que presentó un LD<sub>50</sub> de 1,68 mg/g insecto, en comparación con el metomilo utilizado como insecticida de referencia (LD<sub>50</sub>=0,34 mg). Por otro lado, se encontró que la mayoría de los compuestos preparados (**79a-c** y **79e**) mostraron excelentes actividades antialimentarias, con valores de índice antialimentario (IA) entre el 71% y el 79% a una concentración de 1000 µg/mL, en relación con el IA de la cipermetrina (IA=78%). Por otra parte, los derivados (**79a-e**) exhibieron

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

actividad inhibitoria contra la acetilcolinesterasa comercial de *Electrophorus electricus* con valores de  $IC_{50}$  entre 27–34  $\mu\text{g/mL}$  y 68–75  $\mu\text{g/mL}$  (Rosado-Solano et al., 2019).

**Esquema 16**

*Síntesis de los derivados de la 7-cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-quinolina*



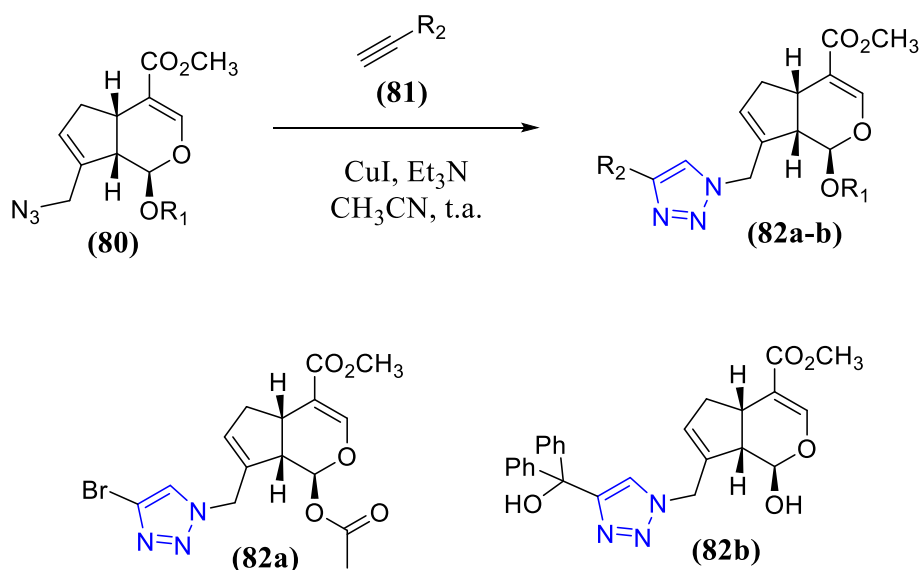
Luego, en 2022 Silalai y colaboradores evaluaron la actividad neuroprotectora e inhibitoria de la acetilcolinesterasa y la butilcolinesterasa de nuevos análogos de 1,2,3-triazol-genipina. Estos análogos fueron sintetizados mediante la reacción CuAAC (**Esquema 17**) entre el alquino (**81**) y la azida (**80**), usando como catalizador yoduro de cobre (CuI), logrando rendimientos entre 52-99%. Dentro de los compuestos sintetizados, (**82a**) y (**82b**) destacaron por su notable actividad inhibitoria de la butilcolinesterasa, con valores de  $IC_{50}$  de 31,8 y 54,3  $\mu\text{M}$  respectivamente. Además, se observó que estos dos compuestos exhibieron una actividad inhibitoria selectiva sobre

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

la butilcolinesterasa en comparación con la acetilcolinesterasa, y mostraron una mayor actividad que el fármaco de referencia galantamina ( $IC_{50}$  de 34,05  $\mu$ M) (Silalai et al., 2022).

**Esquema 17**

*Síntesis de nuevos análogos de 1,2,3-triazol-genipina mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar (CuAAC)*



Para finalizar, hay que mencionar varios trabajos realizados por Romero y colaboradores sobre la síntesis de tetrahydroquinolinas a partir de anilinas (**83**) y diferentes dienófilos (**84**, **88**, **92** y **96**), vía la reacción de Povarov catiónica (**Esquema 18**). En este orden de ideas, en 2016 reportaron la síntesis de una serie de derivados de 4-aryl-3-metil-1,2,3,4 tetrahydroquinolinas (**87**) a partir de 2-azidienos catiónicos generados *in situ* de arilpropenos (isoeugenol (**84b**) y *trans*-anetol (**84a**)), usando HCl acuoso como catalizador. Los productos se obtuvieron con buenos rendimientos (**86**: 31-93% y **87**: 64-96%) y alta *trans*-diastereoselectividad (Bohórquez et al., 2016<sup>a</sup>). En este mismo año, también reportaron la síntesis y evaluación como inhibidores de la colinesterasa de nuevas *N*-alil/propargil tetrahydroquinolinas (**89**) con rendimientos entre 70-95%.

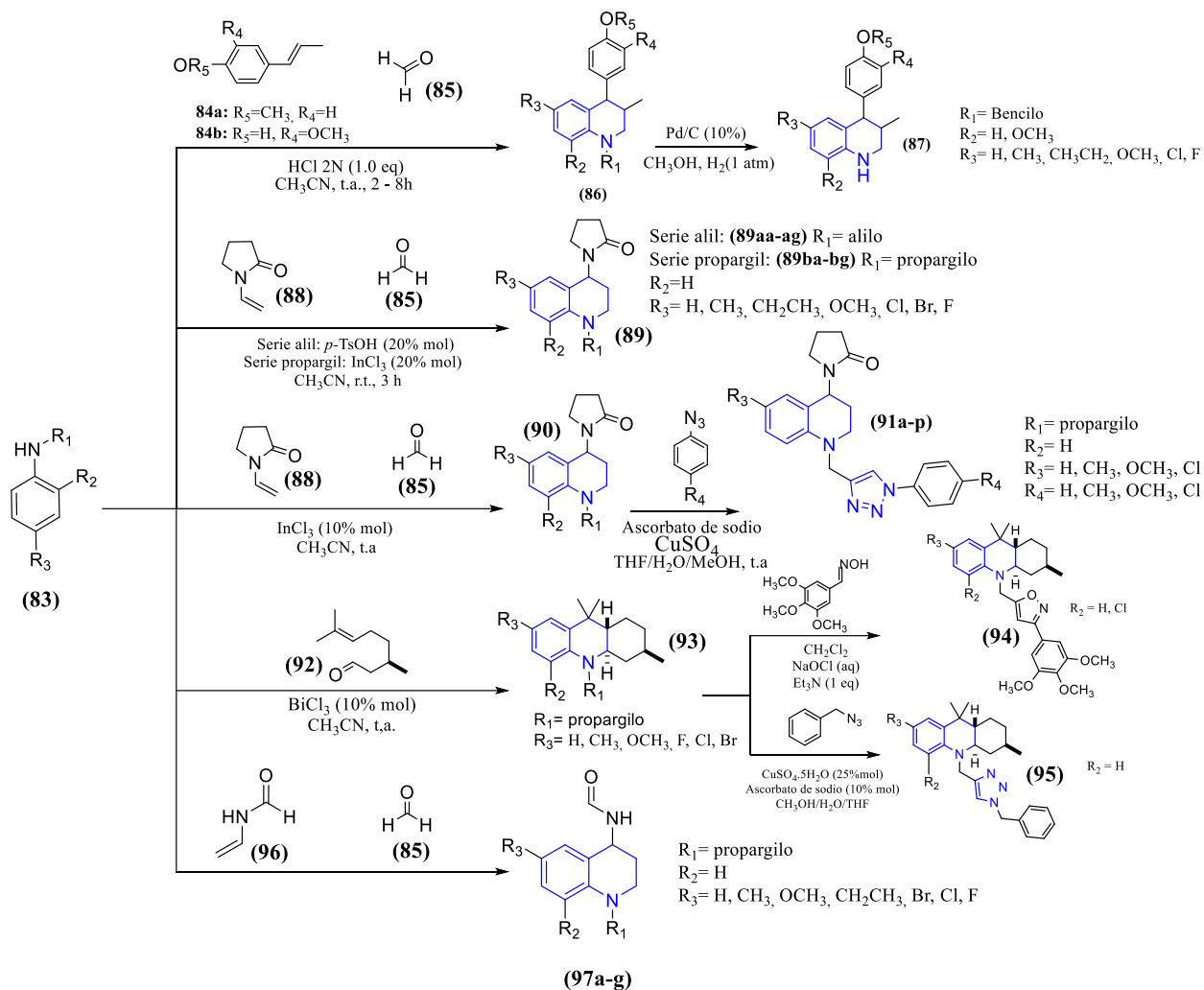
## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Se encontró que el compuesto (**89af**) fue el más eficaz en la inhibición de la acetilcolinesterasa ( $IC_{50}=72\mu M$ ), a pesar de presentar una escasa selectividad ( $SI=2$ ). Por otra parte, el compuesto (**89ae**) exhibió la mayor actividad inhibitoria sobre la butilcolinesterasa ( $IC_{50}=25.58\mu M$ ,  $SI=0.15$ ) (Rodríguez et al., 2016). Posteriormente, en 2018 reportaron la síntesis y caracterización estructural de híbridos de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas/1,2,3-triazol (**91a-p**), construidos a través de la cicloadición 1,3-dipolar con rendimientos entre 65-90%. Además, se realizó la evaluación de la actividad citotóxica de los compuestos híbridos formados, encontrando que el híbrido 4-((4-(6-cloro-4-(2''-oxopirrolidin-1''-il))-1,2,3,4-tetrahydroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (**91p**), presenta actividad citotóxica significativa  $IC_{50}= 37,21 \mu M$  frente a la línea celular de adenocarcinoma de mama (MCF-7) (Arenas, 2018). Más adelante, en 2019 se reportó la síntesis de los híbridos moleculares basados en octahidroacridina-isoxazol (**94**) y octahidroacridina-1,2,3-triazol (**95**), construidos mediante la reacción catiónica de Povarov, entre *N*-propargil anilinas (**83**) y aceite de citronela (**92**) (*Cymbopogon nardus*), seguida de cicloadición 1,3-dipolar de alquinoazida catalizada por cobre. De lo anterior, se obtuvieron rendimientos entre 60-84% en la síntesis de las tetrahydroquinolinas (**93**), entre 40-64% en la síntesis de los híbridos de octahidroacridina-isoxazol y rendimientos entre el 74-94% en la síntesis de los híbridos de octahidroacridina-1,2,3-triazol (Acelas et al., 2019). En el mismo año también reportaron la síntesis de *N*-propargil tetrahydroquinolinas (**97a-g**), catalizada por cloruro de indio (III) a partir de las correspondientes *N*-propargilanilinas (**83a-g**), formaldehído (**85**) y *N*-vinilformamida (**96**), de lo cual se obtuvieron rendimientos entre 23 y 95%; además, se encontró que el compuesto (**97c**,  $R=OCH_3$ ) es el que presenta mayor actividad antioxidante en comparación con el ácido ascórbico, con porcentajes de decoloración de la solución de DPPH de  $21,05\pm 5,1$ ;  $29,47\pm 4,1$  y  $45,53\pm 5,6$  a concentraciones de DPPH de 10, 50 y 100  $\mu g/mL$ , respectivamente (Rodríguez Núñez et al., 2019).

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

## Esquema 18

Esquema general de los antecedentes reportados por Romero y colaboradores



#### 4 Justificación

El descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos permite tratar y prevenir enfermedades. Gracias a este proceso de investigación y desarrollo, actualmente existen medicamentos que mejoran la calidad de vida de las personas. A pesar del notable impacto de los fármacos en la salud pública, actualmente hay enfermedades con tratamientos limitados o nulos, incluidas las patologías asociadas con el cáncer (Wild et al., 2011). El cáncer es un serio problema de salud mundial y las cifras de fallecimiento por esta enfermedad siguen en aumento; si bien es catalogada como una enfermedad multifactorial, el mayor obstáculo para su tratamiento reside en la resistencia a múltiples fármacos (Ferlay et al., 2022; Kucuksayan & Ozben, 2017). Ante esta problemática, los fármacos de híbridos moleculares ofrecen una alternativa poderosa, ya que en algunos casos han mostrado poseer afinidad y eficacia mejoradas en comparación con las moléculas originales, superando la mayoría de los inconvenientes farmacocinéticos que se encuentran en los fármacos convencionales (Kerru et al., 2020).

Por esto, se hace indispensable la síntesis de nuevos híbridos moleculares con promisoría actividad anticancerígena. Es aquí donde los heterociclos nitrogenados son de un valor sintético invaluable, dado que la combinación de dos o más heterociclos en una misma entidad molecular podría resultar en compuestos con una amplia gama de actividades farmacológicas, incluyendo la actividad anticancerígena (Kerru et al., 2020). Dentro de los derivados de la tetrahydroquinolina como en derivados del 1,2,3-triazol (ambos heterociclos nitrogenados) se han encontrado derivados con actividad anticancerígena destacada (Duran et al., 2002; Zacarías-Lara et al., 2019), y la síntesis de híbridos moleculares que incluyan estos importantes núcleos farmacofóricos se puede llevar a cabo mediante reacciones sencillas como la reacción de Povarov catiónica y la

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre. Con base en lo anterior y continuando con una línea de investigación del Grupo de investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal (CODEIM), en este trabajo se pretendió realizar la síntesis y caracterización de nuevos híbridos moleculares de 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil) tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol. Con los resultados de este trabajo de investigación, será posible recopilar más información relacionada con la importancia del grupo sustituyente sobre la posición C-4 del fragmento de la tetrahydroquinolina del híbrido molecular con 1,2,3-triazol, con respecto a la actividad citotóxica o anticancerígena de dichos compuestos, en comparación con híbridos moleculares de la tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol sintetizados previamente en el grupo de investigación.

## 5 Objetivos

### 5.1 Objetivo general

Sintetizar y caracterizar una serie de nuevos híbridos moleculares de la 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)tetrahydroquinolina enlazado al núcleo heterocíclico 1,2,3-triazol, compuestos con potencial anticancerígeno, empleando la reacción de Povarov catiónica y la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen.

### 5.2 Objetivos específicos

- Acceder a las *N*-propargilanilinas precursoras a partir de diferentes anilinas *p*-sustituidas y bromuro de propargilo, mediante una reacción típica de sustitución nucleofílica.
- Sintetizar las correspondientes *N*-propargil tetrahydroquinolinas, vía la reacción de Povarov catiónica, empleando como precursoras las *N*-propargilanilinas previamente sintetizadas.
- Obtener los híbridos moleculares 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol polisustituidos, por medio de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.
- Caracterizar tanto los precursores *N*-propargiltetrahydroquinolinas, como los correspondientes híbridos moleculares 4-ariltetrahydroquinolina/1,2,3-triazol obtenidos, mediante las técnicas espectroscópicas de resonancia magnética nuclear (RMN), espectroscopía infrarroja (IR), cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) y espectrometría de masas por ionización por electronebulización (ESI-MS).

## 6 Parte experimental

En este proyecto se realizó la síntesis y caracterización fisicoquímica y estructural de nuevos híbridos moleculares de 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol. Como primera aproximación se sintetizaron las correspondientes *N*-propargil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)tetrahydroquinolinas, usando *N*-propargilanilinas, por medio de la reacción de Povarov catiónica y empleando como dienófilo el 2-metoxi-4-vinilfenol. Posteriormente, los correspondientes híbridos moleculares de 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol, se sintetizaron por medio de una cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen, a partir de las *N*-propargil 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)tetrahydroquinolinas precursoras y las respectivas azidas preformadas. Todos los compuestos, tanto intermediarios *N*-propargil tetrahydroquinolínicos, como los nuevos híbridos moleculares finales, se caracterizaron empleando las técnicas espectroscópicas y espectrométricas disponibles (RMN, IR y GC-MS, ESI-MS).

Los reactivos y catalizadores utilizados en las reacciones fueron adquiridos a través de las compañías Aldrich® y Merck®. Así mismo, los disolventes utilizados se destilaron y secaron previamente antes de su uso.

Para seguir el progreso de las reacciones, se recurrió a la cromatografía en capa fina (CCF), utilizando sílica gel PF<sub>254</sub> soportada en láminas de aluminio de la marca Merck®. La revelación de las capas finas se llevó a cabo mediante una cámara UV marca Spectroline Model CM-10, con longitudes de onda ( $\lambda$ ) de 366 y 254 nm.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Para la purificación de los compuestos, se utilizó cromatografía en columna (CC), empleando gel de sílice (60-120 mesh) como fase estacionaria y mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo.

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron con un espectrofotómetro FT-IR Bruker Alpha, con láser de diodo y módulo de Reflectancia Total Atenuada (ATR). El rango de registro fue de  $4000\text{-}250\text{ cm}^{-1}$  (36 scans,  $4\text{ cm}^{-1}$ ), los espectros fueron visualizados mediante el software OPUS y analizados con OriginPro 8.5.

Los espectros de masas de las tetrahydroquinolinas se adquirieron mediante un cromatógrafo de gases acoplado a masas de la marca Agilent<sup>®</sup>, equipado con cuadrupolo sencillo (SQ), detector de ionización de llama (FID) y detector de conductividad térmica (TCD). Para esto, se realizó la inyección directa de los compuestos solubilizados en isopropanol a  $300\text{ °C}$ .

Los espectros de masas de los híbridos se adquirieron mediante un espectrofotómetro de masas amaZon<sup>TM</sup> X Bruker Daltonis, con nebulización por electrospray (ESI) y equipado con un analizador de Trampa Iónica (IT). Para ello, se llevó a cabo la inyección directa de los compuestos solubilizados en isopropanol (modo full scan positivo) a  $300\text{ °C}$  y  $4500\text{ V}$  en el capilar. Además, se utilizó nitrógeno como gas nebulizador (flujo  $8\text{ L/min}$  y presión de  $30\text{ psi}$ ).

Los espectros de RMN mono ( $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT) y bidimensionales ( $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY, HMBC y HSQC) se registraron con un espectrómetro Bruker Avance-400 ( $400\text{ MHz}$ ), utilizando cloroformo deuterado  $99.8\%$  de la marca Merck<sup>®</sup> como disolvente y referencia de escala.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Por último, los puntos de fusión de los compuestos se determinaron con un fusiómetro SMP10 BioCote, con una precisión de  $\pm 1.0$  °C. Cabe destacar que los valores de los puntos de fusión no fueron corregidos.

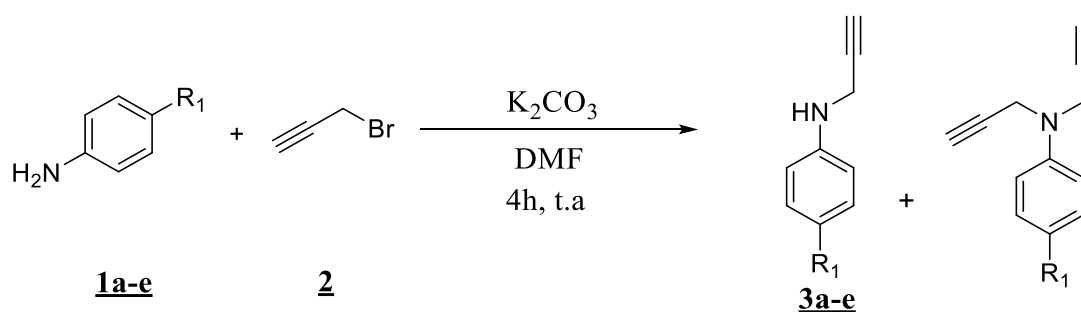
### 6.1 Síntesis de las *N*-propargilanilinas precursoras **3a-e**

#### Metodología general

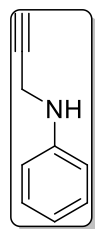
Las *N*-propargilanilinas **3a-e** se sintetizaron mediante una reacción clásica de sustitución nucleofílica alifática ( $S_N2$ ), siguiendo la metodología propuesta por Chen y colaboradores (2012), en donde primero se disolvieron las anilinas *p*-sustituídas (1 mmol) **1a-e** en 10 mL de dimetilformamida (DMF) y después se agregó carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ ) (2 mmol) y yoduro de potasio (KI) (0.1 mmol). La mezcla se dejó en agitación constante por 10 minutos y a continuación se puso un baño de hielo a 0 °C por 20 minutos. Posteriormente, con un embudo de adición se agregó el bromuro de propargilo (1.1 mmol) disuelto en 5 mL de DMF. La reacción se dejó en agitación por 4 horas a temperatura ambiente y atmósfera abierta. Terminada la reacción según cromatografía en capa fina (CCF) se agregaron 100 mL de agua y se extrajo la solución con acetato de etilo (3 x 40 mL). La fase orgánica se recogió en un Erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro ( $Na_2SO_4$ ) y el disolvente se extrajo con presión reducida en un rotavapor. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla (30:1) éter de petróleo/acetato de etilo, obteniendo así las correspondientes *N*-propargilanilinas (**Esquema 19**).

**Esquema 19**

Síntesis de las *N*-propargilanilinas mediante sustitución nucleofílica alifática ( $S_N2$ )



$\text{R}_1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CH}_2, \text{OCH}_3, \text{Cl}$

**6.1.1 *N*-propargilanilina 3a.**

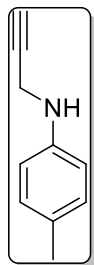
Empleando 0.7267 g (1 mmol) de la anilina **1a**, 2.1190 g (2 mmol) de carbonato de potasio, 0.1590 g (0.1 mmol) de yoduro de potasio y 0.9285 g (1.1 mmol) de bromuro de propargilo en 15 mL de dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.2081 g del compuesto **3a** como un aceite amarillo claro, **Rend.** 20 %, **Rf:**

0.63 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo), **Fórmula molecular:**  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}$  (**PM:** 131.18 g/mol).

**IR** (ATR): 3405.63, 3286.66, 2922.18, 1601.19, 1500.16, 1314.15, 1254.67  $\text{cm}^{-1}$ .

**6.1.2 *N*-propargil-4-metilanilina 3b.**

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

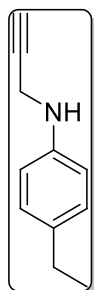


Empleando 0.7002 g (1 mmol) de la 4-metilnilina **1b**, 1.8071 g (2 mmol) de carbonato de potasio, 0.1301 g (0.1 mmol) de yoduro de potasio y 0.7761 g (1.1 mmol) de bromuro de propargilo en 15 mL de dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.5539 g del compuesto **3b** como un sólido amarillo claro, **Rend.** 58 %,

**Rf:** 0.68 (4:1 eter de petróleo-acetato de etilo), **Fórmula molecular:** C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N (**PM:** 145.21 g/mol).

**IR** (ATR): 3384.86, 3247.00, 2908.02, 1604.03, 1512.44, 1429.34, 1430.29, 1246.16, 796.71, 658.85 cm<sup>-1</sup>.

### 6.1.3 *N*-propargil-4-etilanilina **3c**.

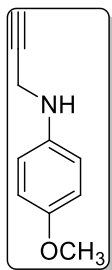


Empleando 0.7756 g (1 mmol) de la 4-etilanilina **1c**, 1.7363 g (2 mmol) de carbonato de potasio, 0.1069 g (0.1 mmol) de yoduro de potasio y 0.8249 g (1.1 mmol) de bromuro de propargilo en 15 mL de dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.6404 g del compuesto **3c** como un aceite naranja, **Rend.** 64 %, **Rf:** 0.66 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo), **Fórmula molecular:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N (**PM:**

159.23 g/mol).

**IR** (ATR): 3390.52, 3287.60, 2968.45, 1617.25, 1513.38, 1316.98, 819.37, 631.47 cm<sup>-1</sup>.

### 6.1.4 *N*-propargil-4-metoxianilina **3d**.



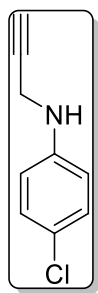
Empleando 1.5298 g (1 mmol) de la 4-metoxianilina **1d**, 3.4360 g (2 mmol) de carbonato de potasio, 0.2063 g (0.1 mmol) de yoduro de potasio y 1.6365 g (1.1 mmol) de bromuro de propargilo en 15 mL de dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente, se obtuvieron 1.207 g del compuesto **3d** como un aceite amarillo, **Rend.** 60

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

%, **Rf**: 0.56 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo), **Fórmula molecular**: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO (**PM**: 161.20 g/mol).

**IR** (ATR): 3376.36, 3282.88, 2946.73, 1510.55, 1453.89, 1230.11, 1034.65, 820.31, 633.35 cm<sup>-1</sup>.

### 6.1.5 *N*-propargil-4-cloroanilina **3e**.



Empleando 1.5418 g (1 mmol) de la 4-cloroanilina **1e**, 3.3398 g (2 mmol) de carbonato de potasio, 0.2096 g (0.1 mmol) de yoduro de potasio y 1.5922 g (1.1 mmol) de bromuro de propargilo en 15 mL de dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.8756 g del compuesto **3e** como un aceite amarillo, **Rend.** 44 %, **Rf**: 0.73 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo), **Fórmula molecular**: C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClN (**PM**:

165.62 g/mol).

**IR** (ATR): 3376.36, 3282.88, 2946.73, 1720.17, 1598.36, 1494.50, 1307.54, 1250.88, 819.37, 640.91, 500.22 cm<sup>-1</sup>.

## 6.2 Síntesis de las *N*-propargil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas

### 5a-d

#### Metodología General

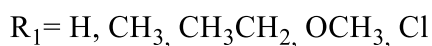
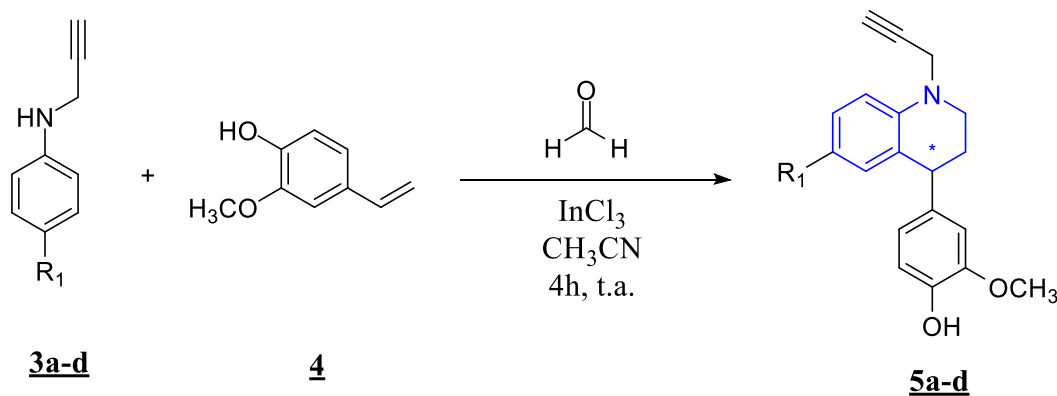
Se disolvieron las correspondientes *N*-propargilanilinas (1 mmol) **3a-e** y formaldehído (37% en metanol) (2 mmol) en 5 mL de acetonitrilo (grado HPLC). Se dejó en agitación por 20 minutos y posteriormente se adicionó el tricloruro de indio (20 % mmol). Después de 10 minutos en agitación se puso un baño de hielo a 0 °C por 20 minutos y se agregó gota a gota el 2-metoxi-4-vinilfenol (1.1 mmol) disuelto en 5 mL de acetonitrilo. La reacción se dejó en agitación por 4

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

horas a temperatura ambiente. Terminada la reacción según CCF se agregaron 100 mL de agua y se extrajo la solución con acetato de etilo (3 x 40mL). La fase orgánica se recogió en un Erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se extrajo con presión reducida en un rotavapor. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna usando una mezcla (10:1, 4:1) éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente. Finalmente, el producto se recrystalizó con mezclas n-heptano/acetato de etilo, obteniendo así las correspondientes *N*-propargil 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)tetrahidroquinolinas **5a-d** como racematos (**Esquema 20**).

**Esquema 20**

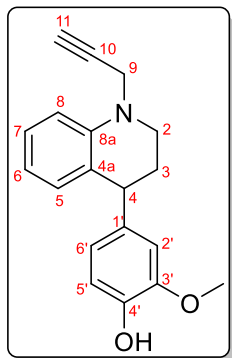
*Síntesis de las N-propargil 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil) tetrahidroquinolinas*



### 6.2.1 *N*-propargil 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5a**.

Empleando 0.4470 g (1 mmol) de la *N*-propargil-anilina **3a**, 0.5737 g (2 mmol) de formaldehído (37% en metanol), 0.1573 g (20% mol) de tricloruro de indio y 0.5647 g (1.1 mmol)

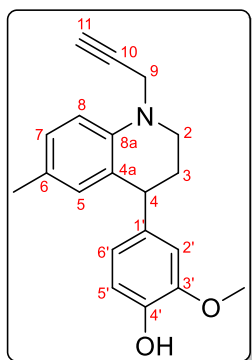
## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL



de 2-metoxi-4-vinilfenol en 10 mL de acetonitrilo a temperatura ambiente, se obtuvo un sólido amarillo con muy bajo rendimiento. **Fórmula molecular:**

$C_{19}H_{19}NO_2$  (**PM:** 293.37 g/mol).

### 6.2.2 *N*-propargil-6-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5b**.



Empleando 0.359 g (1 mmol) de la *N*-propargil-4-metilanilina **3b**, 0.4369 g (2 mmol) de formaldehído (37% en metanol), 0.1106 g (20% mol) de tricloruro de indio y 0.4114 g (1.1 mmol) de 2-metoxi-4-vinilfenol en 10 mL de acetonitrilo a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.5904 g del compuesto **5b** como un sólido cristalino blanco. El sólido obtenido se recrystalizó con una mezcla 5:1 n-heptano/acetato de etilo; **pf.** 123.2-126.5

°C; **Rend.** 74 %; **Rf:** 0.40 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo).

**IR** (ATR): 3509.49, 3281.93, 2930.68, 1603.08, 1507.72, 1432.18, 1223.50, 1033.71, 796.71  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.99 (dd,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, 1H, H-7), 6.87 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-5'), 6.77 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-8), 6.68-6.63 (m, 3H, H-5, H-6', H-2'), 5.55 (s, 1H, O-H), 4.16 (dd,  $J = 18.1, 2.4$  Hz, 1H, Hb-9), 4.07 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H, H-4), 4.02 (dd,  $J = 18.1, 2.4$  Hz,

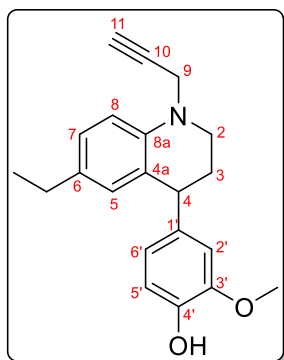
## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.84 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.33-3.20 (m, 2H, H-2), 2.35-2.25 (m, 1H, Hb-3), 2.20-2.15 (m, 4H,  $-\text{CH}_2$ , H-11), 2.13-2.04 (m, 1H, Ha-3).

$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 146.37 (C-3'), 143.94 (C-4'), 142.41 (C-8a), 138.71 (C-1'), 130.87 (C-5), 128.03 (C-7), 126.94 (C-6), 126.35 (C-4a), 121.65 (C-6'), 114.02 (C-5'), 112.49 (C-8), 111.16 (C-2'), 79.76 (C-10), 71.58 (C-11), 55.92 (O- $\text{CH}_3$ ), 46.53 (C-2), 43.03 (C-4), 41.02 (C-9), 31.40 (C-3), 20.33 ( $-\text{CH}_3$ ).

**CG-MS** (m/z, %): 307.1  $[\text{M}]^+$ , 268.1  $[\text{M}-(\text{C}_3\text{H}_3)]^+$ , 182.1  $[\text{M}-(\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2)-(\text{H})]^+$ , 144.0  $[[\text{M}-(\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2)-(\text{H})]-(\text{C}_3\text{H}_2)]^+$ . **Fórmula molecular:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  (**PM:** 307.39 g/mol).

### 6.2.3 *N*-propargil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 5c.



Empleando 0.5048 g (1 mmol) de la *N*-propargil-4-etilanilina 3c, 0.5190 g (2 mmol) de formaldehído (37% en metanol), 0.1350 g (20% mol) de tricloruro de indio y 0.5139 g (1.1 mmol) de 2-metoxi-4-vinilfenol en 10 mL de acetonitrilo a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.4888 g del compuesto 5c como un sólido cristalino blanco. El sólido obtenido se recristalizó con una mezcla 10:1 *n*-heptano/acetato de etilo;

**pf.** 58.6-59.8 °C; **Rend.** 48 % ; **Rf:** 0.44 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo).

**IR** (ATR): 3509.49, 3283.82, 2955.23, 1610.64, 1507.72, 1451.06, 1225.39, 1028.04, 802.37  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.02 (dd,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, 1H, H-7), 6.87 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-5'), 6.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-8), 6.69 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H-5), 6.67 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H, H-6'), 6.64 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H-2'), 5.55 (s, 1H, O-H), 4.16 (dd,  $J = 18.0, 2.4$  Hz, 1H, Hb-9), 4.09 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H, H-4), 4.02 (dd,  $J = 18.0, 2.4$  Hz, 1H, Ha-9), 3.83 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ),

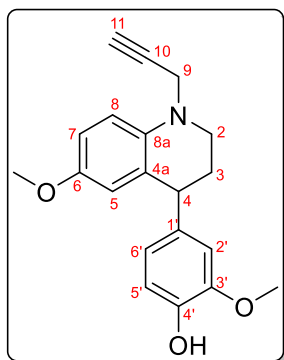
## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

3.34-3.21 (m, 2H, H-2), 2.48 (c, J = 7.6 Hz, 2H, 6-CH<sub>2</sub>-), 2.35-2.26 (m, 1H, Hb-3), 2.18 (t, J = 2.3 Hz, 1H, H-11), 2.14-2.05 (m, 1H, Ha-3), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 146.36 (C-3'), 143.91 (C-4'), 142.55 (C-8a), 138.69 (C-1'), 133.56 (C-6), 129.77 (C-5), 126.78 (C-7), 126.26 (C-4a), 121.64 (C-6'), 114.01 (C-5'), 112.44 (C-8), 111.16 (C-2'), 79.78 (C-10), 71.61 (C-11), 55.91 (-OCH<sub>3</sub>), 46.52 (C-2), 43.06 (C-4), 41.03 (C-9), 31.41 (C-3), 27.82 (6-CH<sub>2</sub>-), 15.85 (-CH<sub>3</sub>).

CG-MS (m/z, %): 321.1 [M]<sup>+</sup>, 282.1 [M-(C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>)]<sup>+</sup>, 196.1 [M-(C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>)-(H)]<sup>+</sup>, 158.1 [[M-(C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>)-(H)]-(C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)]<sup>+</sup>. **Fórmula molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (**PM:** 321.42 g/mol).

**6.2.4** *N-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina*  
**5d.**



Empleando 0.5122 g (1 mmol) de la *N*-propargil-4-metoxianilina **3d**, 0.5224 g (2 mmol) de formaldehído (37% en metanol), 0.1000 g (20% mol) de tricloruro de indio y 0.5269 g (1.1 mmol) de 2-metoxi-4-vinilfenol en 10 mL de acetonitrilo a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.5540 g del compuesto **5d** como un sólido cristalino blanco. El sólido obtenido se recrystalizó con una mezcla 5:1 n-heptano/acetato de etilo; **pf.**

125-127 °C; **Rend.** 54 %; **Rf:** 0.33 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo).

**IR** (ATR): 3445.28, 3282.88, 2929.73, 1610.64, 1504.88, 1437.84, 1237.66, 1027.10, 797.65 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.80 (d, J=8.9 Hz, 1H, H-8), 6.77 (dd, J=8.9, 2.8 Hz, 1H, H-7), 6.67 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-5), 5.57 (s, 1H, O-H), 4.12 (dd, J=18.0, 2.4 Hz, 1H, Hb-

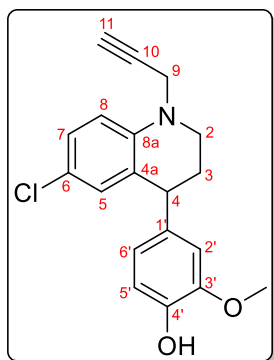
## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

9), 4.07 (t,  $J=6.2$  Hz, 1H, H-4), 4.02 (dd,  $J=18.0, 2.4$  Hz, 1H, Ha-9), 3.82 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.31-3.19 (m, 2H, H-2), 2.35-2.26 (m, 1H, Hb-3), 2.18 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H-11), 2.15-2.06 (m, 1H, Ha-3).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 152.05 (C-6), 146.43 (C-3'), 144.05 (C-4'), 139.07 (C-8<sup>a</sup>), 138.28 (C-1'), 128.08 (C-4<sup>a</sup>), 121.64 (C-6'), 116.05 (C-5), 114.08 (C-5'), 113.66 (C-8), 113.03 (C-7), 111.16 (C-2'), 79.78 (C-10), 71.73 (C-11), 55.91 (3'-OCH<sub>3</sub>), 55.60 (6-OCH<sub>3</sub>), 46.86 (C-2), 43.41 (C-4), 41.40 (C-9), 31.54 (C-3).

CG-MS (m/z, %): 323.1 [M]<sup>+</sup>. **Fórmula molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (**PM:** 323.39 g/mol).

### 6.2.5 *N*-propargil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 5e.



Empleando 0.5119 g (1 mmol) de la *N*-propargil-4-cloroanilina 3e, 0.5118 g (2 mmol) de formaldehído (37% en metanol), 0.1349 g (20% mol) de tricloruro de indio y 0.5039 g (1.1 mmol) de 2-metoxi-4-vinilfenol en 10 mL de acetonitrilo a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.6666 g del compuesto 5e como un sólido blanco. El sólido obtenido se recrystalizó con una mezcla 10:1 n-heptano/acetato de etilo; **pf.** 86.2-88.8 °C; **Rend.**

66 %; **Rf:** 0.50 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo).

**IR** (ATR): 3521.77, 3296.10, 2937.29, 1607.80, 1495.44, 1457.67, 1259.38, 1032.77, 731.55 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.11 (dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz, 1H, H-7), 6.88 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-5'), 6.79 (dd,  $J = 2.6, 1.0$  Hz, 1H, H-5), 6.75 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, H-8), 6.63 (dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz, 1H, H-6'), 6.60 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H-2'), 5.59 (s, 1H, O-H), 4.12 (dd,  $J = 18.2, 2.4$  Hz, 1H, Hb-9), 4.02 (dd,  $J=18.1, 2.4$  Hz, 1H, Ha-9), 4.07-3.98 (m, 1H, H-4), 3.84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.35

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

– 3.23 (m, 2H, H-2), 2.32 – 2.22 (m, 1H, Hb-3), 2.20 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H-11), 2.14 – 2.04 (m, 1H, Ha-3).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 146.50 (C-3'), 144.19 (C-4'), 143.21 (C-8<sup>a</sup>), 137.49 (C-1'), 129.71 (C-5), 128.05 (C-4<sup>a</sup>), 127.29 (C-7), 122.35 (C-6), 121.52 (C-6'), 114.22 (C-5'), 113.39 (C-8), 110.95 (C-2'), 79.19 (C-10), 71.88 (C-11), 55.92 (-OCH<sub>3</sub>), 46.58 (C-2), 42.99 (C-4), 40.93 (C-9), 30.91 (C-3).

CG-MS (m/z, %): 327.1 [M]<sup>+</sup>, 288.1 [M-(C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>)]<sup>+</sup>, 202.0 [M-(C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>)-(H)]<sup>+</sup>, 164.0 [[M-(C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>)-(H)]-(C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)]<sup>+</sup>. **Fórmula molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub> (**PM:** 327.81 g/mol).

### 6.3 Síntesis de los híbridos de 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil) tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol 7a-p

#### Metodología general

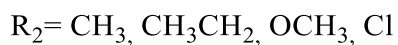
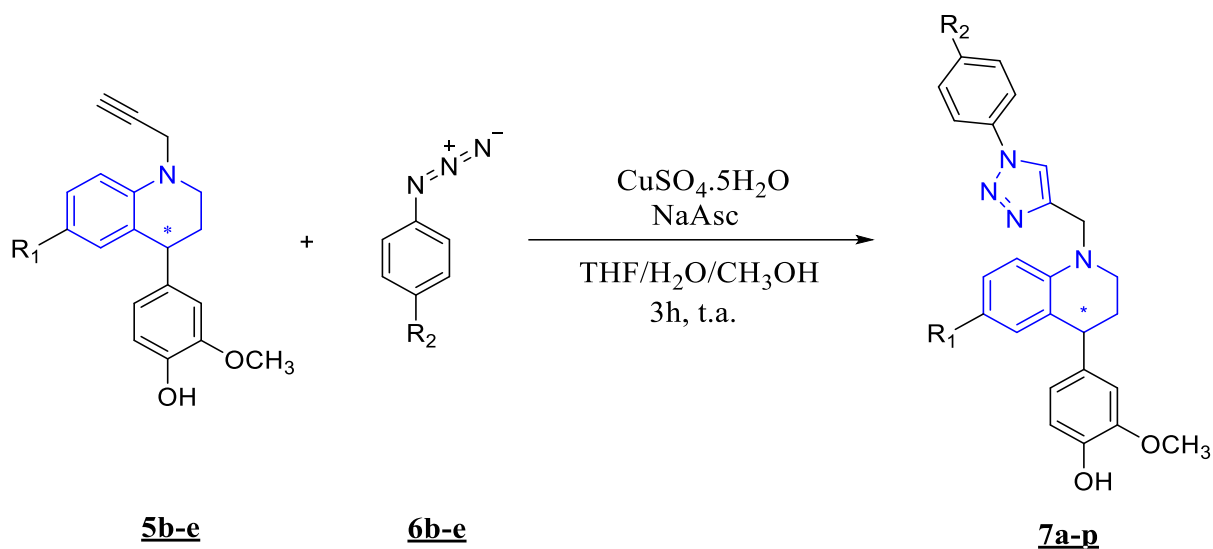
Se disolvieron las respectivas *N*-propargil 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil) tetrahydroquinolinas (1 mmol) 5b-e y las azidas 6b-e (1.1 mmol) (preformadas a partir de anilina) en una mezcla 5:3:3 de THF/MeOH/H<sub>2</sub>O. Se dejó en agitación por 10 minutos y posteriormente se agregó el ascorbato de sodio (40% mol), se esperaron 15 minutos más para agregar el sulfato de cobre (8% mol). La reacción se llevó a cabo en atmósfera abierta y con agitación constante por 3 horas y posteriormente se agregaron 100 mL de agua y se extrajo la solución con acetato de etilo (3 x 40mL). La fase orgánica se recogió en un Erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se extrajo con presión reducida en un rotavapor. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna usando una mezcla (4:1, 2:1) éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente y posteriormente se recrystalizó el producto con mezclas n-heptano/Acetato de etilo,

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

obteniendo así los correspondientes híbridos 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **7a-p** como racematos (**Esquema 21**).

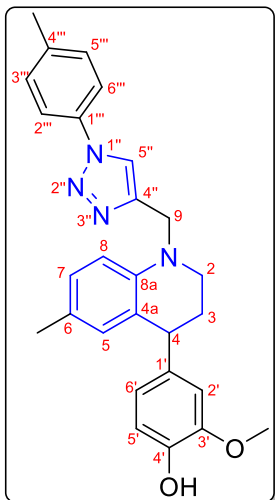
**Esquema 21**

*Síntesis de los híbridos moleculares 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil) tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **7a-p***



**6.3.1** *N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7a***

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL



Empleando 0.4024 g (1 mmol) de la *N*-propargil-6-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5b**, 0.1671 g (1.1 mmol) de 1-azido-4-metilbenceno **6b**, 0.2861 g (40% mol) ascorbato de sodio y 0.0272 g (8% mmol) de sulfato de cobre en 11 mL de una mezcla 5:3:3 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.5744 g del compuesto **7a** como un sólido blanco. El sólido obtenido se recristalizó con una mezcla 8:7:2 diclorometano/acetato de etilo/n-heptano; **pf.** 173.2-176.6 °C; **Rend.** 90 %, **Rf:** 0.10 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo).

**IR** (ATR): 3154.85, 2930.90, 1612.97, 1500.99, 1449.45, 1242.39, 1044.21, 812.26, 518.99 cm<sup>-1</sup>.

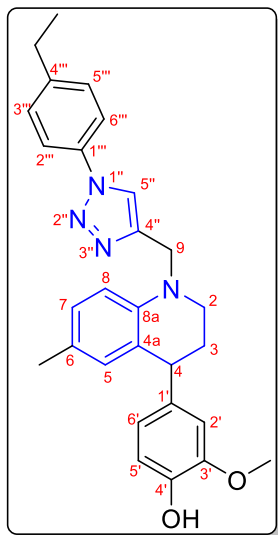
**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*) δ (ppm): 8.74 (s, 1H, O-H), 8.62 (s, 1H, H-5''), 7.75 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 2H, H-2''', H-6'''), 7.39 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 2H, H-3''', H-5'''), 6.82-6.79 (m, 2H, H-7, H-5), 6.65-6.59 (m, 2H, H-5', H-2'), 6.46 (s, 1H, H-8), 6.34 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 4.67 (d, J = 16.2 Hz, 1H, Hb-9), 4.53 (d, J = 16.2 Hz, 1H, Ha-9), 3.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H, H-4), 3.62 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.41-3.29 (m, 2H, H-2), 2.37 (s, 3H, 4'''-CH<sub>3</sub>), 2.17-2.07 (m, 1H, Hb-3), 2.03 (s, 1H, 6-CH<sub>3</sub>), 2.02-1.92 (m, 1H, Ha-3).

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*) δ (ppm): 147.75 (C-3'), 145.48 (C-4''), 145.15 (C-4'), 142.91 (C-8<sup>a</sup>), 138.58 (C-4'''), 137.87 (C-1'), 134.87 (C-1'''), 130.68 (C-3''', C-5'''), 130.62 (C-8), 128.13 (C-5), 125.46 (C-4<sup>a</sup>), 124.51 (C-6), 121.39 (C-6'), 121.23 (C-5''), 120.22 (C-2''', C-6'''), 115.50 (C-5'), 113.01 (C-2'), 112.18 (C-7), 55.96 (O-CH<sub>3</sub>), 46.37 (C-2), 46.34 (C-9), 42.52 (C-4), 30.79 (C-3), 21.03 (4'''-CH<sub>3</sub>), 20.43 (6-CH<sub>3</sub>).

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**ESI-MS** (m/z, %): 440.737 (100) [M]<sup>+</sup>. **Fórmula molecular:** C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (**PM:** 440.55 g/mol).

**6.3.2 N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 7b.**



Empleando 0.3389 g (1 mmol) de la *N*-propargil-6-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5b**, 0.1780 g (1.1 mmol) de 1-azido-4-etilbenceno **6c**, 0.0883 g (40% mol) ascorbato de sodio y 0.0219 g (8% mol) de sulfato de cobre en 11 mL de una mezcla 5:3:3 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.4354 g del compuesto **7b** como un sólido blanco. El sólido obtenido se recristalizó con una mezcla 10:1:1 *n*-heptano/acetato de etilo/diclorometano; **pf.** 142-146 °C; **Rend.** 87 %, **R<sub>f</sub>**: 0.13 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo).

**IR** (ATR): 3153.52, 2971.06, 1614.69, 1498.05, 1448.06, 1232.28, 1032.32, 816.54 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.78 (s, 1H, H-5''), 7.60 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 2H, H-2''', H-6'''), 7.34 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 2H, H-3''', H-5'''), 6.93 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H-7),

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

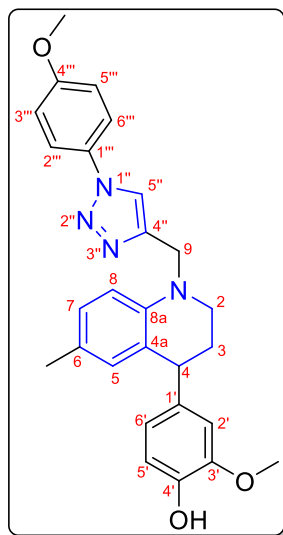
6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-8), 6.65 (dd, J = 5.4, 2.1 Hz, 2H, H-2', H-5), 6.56 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 5.62 (s, 1H, O-H), 4.76 (d, J = 16.7 Hz, 1H, Hb-9), 4.67 (d, J = 16.3 Hz, 1H, Ha-9), 4.07 (t, J = 5.8 Hz, 1H, H-4), 3.80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.41-3.35 (m, 2H, H-2), 2.73 (c, J = 7.6 Hz, 2H, 4'''-CH<sub>2</sub>-), 2.32-2.22 (m, 1H, Hb-3), 2.16 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 2.18-2.07 (m, 1H, Ha-3), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H, 4'''-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 146.50 (C-3'), 146.02 (C-4''), 145.12 (C-4'''), 144.02 (C-4'), 142.62 (C-8<sup>a</sup>), 138.25 (C-1'), 134.95 (C-1'''), 130.92 (C-5), 129.03 (C-3''', C-5'''), 128.23 (C-7), 125.89 (C-6), 125.22 (C-4<sup>a</sup>), 121.52 (C-6'), 120.51 (C-2''', C-6'''), 119.74 (C-5''), 114.03 (C-5'), 111.66 (C-8), 110.96 (C-2'), 55.92 (O-CH<sub>3</sub>), 47.46 (C-9), 46.80 (C-2), 43.00 (C-4), 31.03 (C-3), 28.46 (4'''-CH<sub>2</sub>), 20.24 (6-CH<sub>3</sub>), 15.46 (4'''-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS** (m/z, %): 454.751 (100) [M]<sup>+</sup>, 455.737 (35.44) [M+H]<sup>+</sup>. **Fórmula molecular:** C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (**PM:** 454.57 g/mol).

**6.3.3** *N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 7c.*

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL



Empleando 0.3369 g (1 mmol) de la *N*-propargil-6-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5b**, 0.1819 g (1.1 mmol) de 1-azido-4-metoxibenceno **6d**, 0.0898 g (40% mol) ascorbato de sodio y 0.0296 g (8% mol) de sulfato de cobre en 11 mL de una mezcla 5:3:3 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.4393 g del compuesto **7c** como un sólido blanco. El sólido obtenido se recristalizó con una mezcla 5:1 *n*-heptano/acetato de etilo; **pf.** 179-181 °C; **Rend.** 88 %, **Rf:** 0.083 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo).

**IR** (ATR): 3145.41, 2818.81, 1613.53, 1512.44, 1426.90, 1255.83, 1022.55, 804.82 cm<sup>-1</sup>.

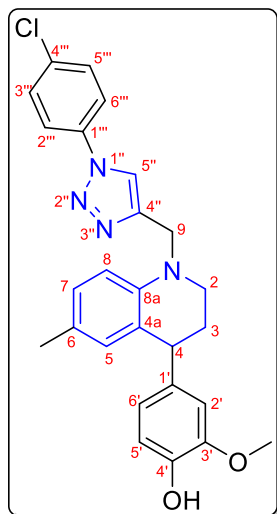
**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.73 (s, 1H, H-5''), 7.60 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 2H, H-2''', H-6'''), 7.02 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 2H, H-3''', H-5'''), 6.93 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H, H-7), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-8), 6.65 (m, 2H, H-5, H-2'), 6.56 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 5.63 (s, 1H, O-H), 4.76 (d, J = 16.6 Hz, 1H, Hb-9), 4.66 (d, J = 16.6 Hz, 1H, Ha-9), 4.07 (t, J = 5.7 Hz, 1H, H-4), 3.88 (s, 3H, 4'''-OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>), 3.41-3.35 (m, 2H, H-2), 2.32-2.22 (m, 1H, Hb-3), 2.16 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>) 2.18-2.07 (m, 1H, Ha-3).

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 159.77 (C-4'''), 146.50 (C-3'), 146.00 (C-4''), 144.01 (C-4'), 142.65 (C-8<sup>a</sup>), 138.24 (C-1'), 130.91 (C-5), 130.56 (C-1'''), 128.22 (C-7), 125.82 (C-6), 125.20 (C-4<sup>a</sup>), 122.11 (C-2''', C-6'''), 121.52 (C-6'), 119.86 (C-5''), 114.73 (C-3''', C-5'''), 114.02 (C-5'), 111.60 (C-8), 110.94 (C-2'), 55.92 (6-OCH<sub>3</sub>), 55.64 (4'''-OCH<sub>3</sub>), 47.44 (C-9), 46.81 (C-2), 43.00 (C-4), 31.03 (C-3), 20.25 (6-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS** (m/z, %): 456.718 (100) [M]<sup>+</sup>, 457.751 (39.52) [M+H]<sup>+</sup>, 418.774 (32.02)

[C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O+Na]<sup>+</sup>. **Fórmula molecular:** C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (**PM:** 456.55 g/mol).

**6.3.4 *N*-((1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 7d.**



Empleando 0.3359 g (1 mmol) de la *N*-propargil-6-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 5b, 0.1847 g (1.1 mmol) de 1-azido-4-clorobenceno 6e, 0.0867 g (40% mol) ascorbato de sodio y 0.0241 g (8% mol) de sulfato de cobre en 11 mL de una mezcla 5:3:3 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.4197 g del compuesto 7d como un sólido blanco. El sólido obtenido se recristalizó con una mezcla 5:1 n-heptano/acetato de etilo; **pf.** 182-191 °C; **Rend.** 83 %, **R<sub>f</sub>**: 0.16 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo).

**IR** (ATR): 3144.99, 2936.23, 1610.13, 1497.35, 1449.36, 1240.61, 1023.86, 815.10 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.78 (s, 1H, H-5''), 7.66 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 2H, H-3''', H-5'''), 7.50 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 2H, H-2''', H-6'''), 6.93 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H, H-7), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-8), 6.68-6.64 (m, 2H, H-5, H-2'), 6.55 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 5.60 (s, 1H, O-H), 4.75 (d, J = 16.8 Hz, 1H, Hb-9), 4.67 (d, J = 16.8 Hz, 1H, Ha-9), 4.07 (t, J = 5.8 Hz, 1H, H-4), 3.82 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.42-3.32 (m, 2H, H-2), 2.33-2.22 (m, 1H, Hb-3), 2.16 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>) 2.21-2.08 (m, 1H, Ha-3).

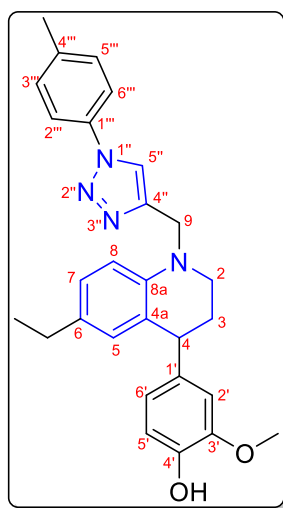
**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 146.58 (C-4''), 146.51 (C-3'), 144.04 (C-4'), 142.54 (C-8<sup>a</sup>), 138.13 (C-1'), 135.54 (C-4'''), 134.44 (C-1'''), 130.95 (C-5), 129.89 (C-2''', C-6'''), 128.25 (C-7), 125.96 (C-6), 125.25 (C-4<sup>a</sup>), 121.60 (C-3''', C-5'''), 121.52 (C-6'), 119.56

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

(C-5''), 114.02 (C-5'), 111.52 (C-8), 110.92 (C-2'), 55.94 (O-CH<sub>3</sub>), 47.42 (C-9), 46.91 (C-2), 42.96 (C-4), 31.01 (C-3), 20.25 (6-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS** (m/z, %): 460.660 (58.23) [M-<sup>35</sup>Cl]<sup>+</sup>, 461.670 (30.12) [M-<sup>35</sup>Cl+H]<sup>+</sup>, 462.655 (30.21) [M-<sup>37</sup>Cl]<sup>+</sup>. **Fórmula molecular:** C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (**PM:** 460.96 g/mol).

**6.3.5** *N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 7e.*



Empleando 0.3542 g (1 mmol) de la *N*-propargil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 5c, 0.1442 g (1.1 mmol) de 1-azido-4-metilbenceno 6b, 0.0898 g (40% mol) ascorbato de sodio y 0.0295 g (8% mol) de sulfato de cobre en 11 mL de una mezcla 5:3:3 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.4642 g del compuesto 7e como un sólido blanco. El sólido obtenido se recristalizó con una mezcla 2:1 diclorometano/*n*-hexano; **pf.** 162-165 °C; **Rend.** 93 %, **Rf:** 0.18 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo).

**IR** (ATR): 3156.98, 2961.34, 1611.46, 1498.15, 1452.83, 1241.32, 1023.01, 811.50 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*) δ (ppm): 8.72 (s, 1H, O-H), 8.63 (s, 1H, H-5''), 7.76 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 2H, H-2'''), 7.39 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 2H, H-3'''), 6.85 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H, H-7), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-8), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-5'), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-5), 6.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 6.36 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 4.66 (d, J = 16.2 Hz, 1H, Hb-9), 4.54 (d, J = 16.2 Hz, 1H, Ha-9), 3.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H, H-4), 3.62 (s, 3H, -

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

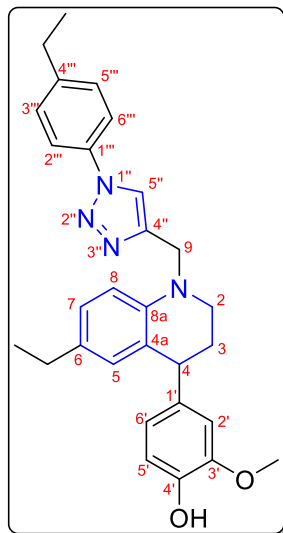
OCH<sub>3</sub>), 3.44-3.28 (m, 2H, H-2), 2.38 (s, 3H, 4'''-CH<sub>3</sub>), 2.33 (c, J = 7.5 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.18-2.08 (m, 1H, Hb-3), 2.04-1.95 (m, 1H, Ha-3), 1.01 (t, J = 7.6 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*) δ (ppm): 147.75 (C-3'), 145.56 (C-8a), 145.14 (C-4''), 143.14 (C-4'), 138.57 (C-4'''), 137.84 (C-1'), 134.88 (C-1'''), 131.21 (C-6), 130.67 (C-3'''), C-5'''), 129.43 (C-5), 126.86 (C-7), 125.32 (C-4a), 121.38 (C-5''), 121.23 (C-6'), 120.22 (C-2'''), C-6'''), 115.51 (C-2'), 113.01 (C-5'), 112.06 (C-8), 55.96 (-OCH<sub>3</sub>), 46.41 (C-9), 46.37 (C-2), 42.59 (C-4), 30.83 (C-3), 27.63 (-CH<sub>2</sub>), 21.03 (4''-CH<sub>3</sub>), 16.41 (-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS** (m/z, %): 454.758 (100) [M]<sup>+</sup>, 455.752 (32.34) [M+H]<sup>+</sup>, 476.749 (44.50) [M+Na]<sup>+</sup>, 477.729 (17.45) [M+Na+H]<sup>+</sup>. **Fórmula molecular:** C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (**PM:** 454.57 g/mol).

**6.3.6** *N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 7f*

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL



Empleando 0.3159 g (1 mmol) de la *N*-propargil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5c**, 0.1619 g (1.1 mmol) de 1-azido-4-etilbenceno **6c**, 0.2157 g (40% mol) ascorbato de sodio y 0.0206 g (8% mol) de sulfato de cobre en 11 mL de una mezcla 5:3:3 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.3815 g del compuesto **7f** como un sólido blanco. El sólido obtenido se recrystalizó con una mezcla 10:7 n-heptano/acetato de etilo; **pf.** 130-132 °C; **Rend.** 83 %, **Rf:** 0.22 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo).

**IR** (ATR): 3530.32, 3146.96, 2965.78, 1605.75, 1508.55, 1452.56, 1264.38, 1034.21, 734.83 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.78 (s, 1H, H-5''), 7.60 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 2H, H-2''', H-6'''), 7.34 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 2H, H-3''', H-5'''), 6.96 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H, H-7), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-8), 6.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-5), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.57 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 5.65 (s, 1H, O-H), 4.76 (d, J = 16.9 Hz, 1H, Hb-9), 4.67 (d, J = 16.6 Hz, 1H, Ha-9), 4.09 (t, J = 5.8 Hz, 1H, H-4), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.44-3.28 (m, 2H, H-2), 2.73 (c, J = 7.6 Hz, 2H, 4'''-CH<sub>2</sub>), 2.46 (c, J = 7.5 Hz, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.18-2.08 (m, 1H, Hb-3), 2.04-1.95 (m, 1H, Ha-3), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H, 4'''-CH<sub>3</sub>), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H, 6-CH<sub>3</sub>).

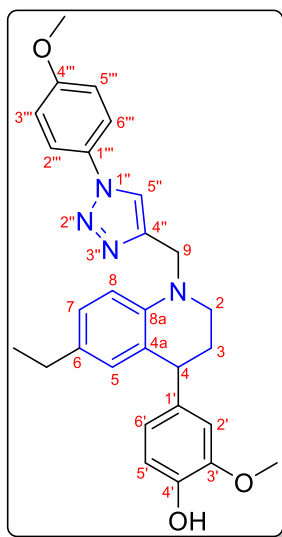
**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 146.49 (C-3'), 146.17 (C-4''), 145.13 (C-4'''), 143.97 (C-4'), 142.91 (C-8a), 138.28 (C-1'), 134.94 (C-1'''), 132.43 (C-6), 129.81 (C-5), 129.05 (C-3''', C-5'''), 126.97 (C-7), 125.04 (C-4a), 121.52 (C-6'), 120.51 (C-2''', C-6'''), 119.73 (C-5''), 114.03 (C-5'), 111.51 (C-8), 110.96 (C-2'), 55.92 (-OCH<sub>3</sub>), 47.45 (C-9), 46.85 (C-2), 43.04 (C-4), 31.10 (C-3), 28.47 (4'''-CH<sub>2</sub>), 27.75 (6-CH<sub>2</sub>), 15.91 (6-CH<sub>3</sub>), 15.49 (4'''-CH<sub>3</sub>).

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**ESI-MS** (m/z, %): 468.769 (100) [M]<sup>+</sup>, 469.760 (33.64) [M+H]<sup>+</sup>. **Fórmula molecular:**

C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (**PM:** 468.25 g/mol).

**6.3.7 N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 7g.**



Empleando 0.3428 g (1 mmol) de la *N*-propargil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5c**, 0.1327 g (1.1 mmol) de 1-azido-4-metoxibenceno **6d**, 0.0878 g (40% mol) ascorbato de sodio y 0.0221 g (8% mol) de sulfato de cobre en 11 mL de una mezcla 5:3:3 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.3551 g del compuesto **7g** como un sólido blanco. El sólido obtenido se recrystalizó con una mezcla 5:1 *n*-heptano/acetato de etilo; **pf.** 167-169 °C; **Rend.** 71 %, **Rf:** 0.12 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo).

**IR** (ATR): 3237.76, 3079.40, 2878.64, 1609.33, 1509.35, 1422.97, 1251.01, 1035.85, 813.50, 547.96 cm<sup>-1</sup>.

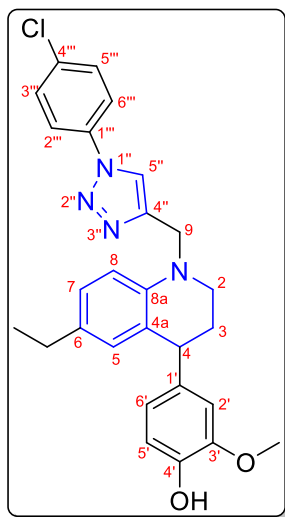
**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.73 (s, 1H, H-5'), 7.60 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 2H, H-2''', H-6'''), 7.02 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 2H, H-3''', H-5'''), 6.96 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H, H-7), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-8), 6.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-5), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.57 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 5.62 (s, 1H, O-H), 4.76 (d, J = 16.7 Hz, 1H, Hb-9), 4.66 (d, J = 16.7 Hz, 1H, Ha-9), 4.09 (t, J = 5.8 Hz, 1H, H-4), 3.88 (s, 3H, 4'''-OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>), 3.43-3.33 (m, 2H, H-2), 2.46 (c, J = 7.6 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.32-2.22 (m, 1H, Hb-3), 2.18-2.07 (m, 1H, Ha-3), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>).

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 159.77 (C-4'''), 146.48 (C-3'), 146.12 (C-4''), 143.99 (C-4'), 142.91 (C-8a), 138.26 (C-1'), 132.42 (C-6), 130.57 (C-1'''), 129.80 (C-5), 126.96 (C-7), 125.05 (C-4a), 122.11 (C-2''', C-6'''), 121.52 (C-6'), 119.86 (C-5''), 114.73 (C-3''', C-5'''), 114.02 (C-5'), 111.50 (C-8), 110.97 (C-2'), 55.92 (3'-OCH<sub>3</sub>), 55.64 (4'''-OCH<sub>3</sub>), 47.46 (C-9), 46.85 (C-2), 43.05 (C-4), 31.09 (C-3), 27.75 (-CH<sub>2</sub>-), 15.90 (-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS** (m/z, %): 470.753 (100) [M]<sup>+</sup>, 471.749 (31.38) [M+H]<sup>+</sup>. **Fórmula molecular:** C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (**PM:** 470.57 g/mol).

**6.3.8** *N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 7h.*



Empleando 0.3388 g (1 mmol) de la *N*-propargil-6-etil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 5c, 0.1833 g (1.1 mmol) de 1-azido-4-clorobenceno 6e, 0.0850 g (40% mol) ascorbato de sodio y 0.0268 g (8% mol) de sulfato de cobre en 11 mL de una mezcla 5:3:3 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.3994 g del compuesto 7h como un sólido blanco. El sólido obtenido se recrystalizó con una mezcla 9:10:4 diclorometano/*n*-heptano/acetato de etilo; **pf.** 165-166 °C; **Rend.** 80 %, **R<sub>f</sub>**: 0.13 (4:1 éter de petróleo-acetato

de etilo).

**IR** (ATR): 3158.58, 2986.62, 1609.33, 1494.95, 1451.76, 1236.61, 1028.66, 813.50, 519.17 cm<sup>-1</sup>.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

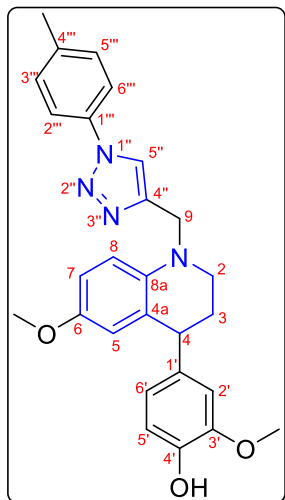
**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.80 (s, 1H, H-5''), 7.66 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 2H, H-2''', H-6'''), 7.50 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 2H, H-3''', H-5'''), 6.96 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H, H-7), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-8), 6.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-5), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.57 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 5.61 (s, 1H, O-H), 4.75 (d, J = 16.8 Hz, 1H, Hb-9), 4.67 (d, J = 16.7 Hz, 1H, Ha-9), 4.09 (t, J = 5.8 Hz, 1H, H-4), 3.81 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.43-3.33 (m, 2H, H-2), 2.46 (c, J = 7.6 Hz, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.33-2.24 (m, 1H, Hb-3), 2.19-2.10 (m, 1H, Ha-3), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 146.60 (C-4''), 146.51 (C-3'), 144.03 (C-4'), 142.76 (C-8a), 138.11 (C-1'), 135.55 (C-4'''), 134.44 (C-1'''), 132.66 (C-6), 129.89 (C-3''', C-5'''), 129.86 (C-5), 127.01 (C-7), 125.19 (C-4a), 121.60 (C-2''', C-6'''), 121.51 (C-6'), 119.63 (C-5''), 114.04 (C-5'), 111.55 (C-8), 110.94 (C-2'), 55.93 (O-CH<sub>3</sub>), 47.51 (C-9), 46.93 (C-2), 42.98 (C-4), 30.99 (C-3), 27.75 (6-CH<sub>2</sub>-), 15.88 (-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS** (m/z, %): 474.698 (100) [M-<sup>35</sup>Cl]<sup>+</sup>, 475.698 (33.69) [M-<sup>35</sup>Cl+H]<sup>+</sup>, 476.696 (36.51) [M-<sup>37</sup>Cl]<sup>+</sup>, 477.687 (11.99) [M-<sup>37</sup>Cl+H]<sup>+</sup>. **Fórmula molecular:** C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (**PM:** 474.99 g/mol).

**6.3.9** *N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 7i.*

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL



Empleando 0.3541 g (1 mmol) de la *N*-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5d**, 0.1396 g (1.1 mmol) de 1-azido-4-metilbenceno **6b**, 0.0887 g (40% mol) 80emperatu de sodio y 0.0288 g (8% mol) de sulfato de cobre en 11 mL de una mezcla 5:3:3 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O a 80temperature ambiente, se obtuvieron 0.4394 g del compuesto **7i** como un sólido blanco. El sólido obtenido se recristalizó con una mezcla 2:2:1 diclorometano/acetato de etilo/n-heptano; **pf.** 165-167 °C; **Rend.** 88 %, **Rf:** 0.10 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo).

**IR** (ATR): 3158.58, 2986.62, 1609.33, 1494.95, 1451.76, 1236.61, 1028.66, 813.50, 519.17 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.78 (s, 1H, H-5''), 7.58 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 2H, H-2''', H-6'''), 7.31 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 2H, H-3''', H-5'''), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-8, H-5'), 6.73 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H, H-7), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.57 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.44 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H-5), 5.63 (s, 1H, O-H), 4.73 (d, J = 16.5 Hz, 1H, Hb-9), 4.65 (d, J = 16.5 Hz, 1H, Ha-9), 4.07 (t, J = 6.1 Hz, 1H, H-4), 3.79 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.35-3.31 (m, 2H, H-2), 2.43 (s, 3H, 4'''-CH<sub>3</sub>), 2.32-2.23 (m, 1H, Hb-3), 2.18-2.08 (m, 1H, Ha-3).

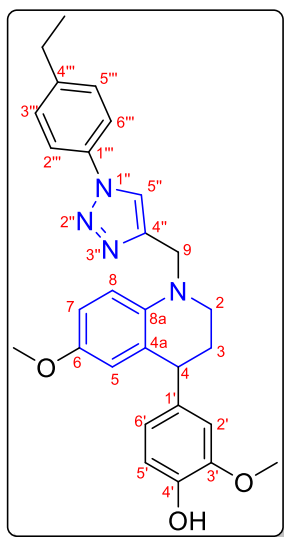
**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 151.40 (C-6), 146.52 (C-3'), 145.85 (C-4''), 144.09 (C-4'), 139.91 (C-8a), 138.82 (C-4'''), 137.85 (C-1'), 134.78 (C-1'''), 130.21 (C-3''', C-5'''), 126.97 (C-4a), 121.50 (C-6'), 120.38 (C-2''', C-6'''), 119.78 (C-5''), 116.18 (C-5), 114.07 (C-5'), 113.26 (C-7), 112.99 (C-8), 110.92 (C-2'), 55.90 (3'-OCH<sub>3</sub>), 55.68 (6-OCH<sub>3</sub>), 47.93 (C-9), 47.02 (C-2), 43.34 (C-4), 31.11 (C-3), 21.09 (4'''-CH<sub>3</sub>).

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**ESI-MS** (m/z, %): 456.745 (100) [M]<sup>+</sup>, 457.744 (36.71) [M+H]. **Fórmula molecular:**

C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (**PM:** 456.55 g/mol).

**6.3.10 N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 7i.**



Empleando 0.3033 g (1 mmol) de la *N*-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5d**, 0.1790 g (1.1 mmol) de 1-azido-4-etilbenceno **6c**, 0.0882 g (40% mol) 81emperatu de sodio y 0.0296 g (8% mol) de sulfato de cobre en 11 mL de una mezcla 5:3:3 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.3793 g del compuesto **7i** como un sólido amarillo claro. El sólido obtenido se recrystalizó con una mezcla 2:1 acetato de etilo/*n*-heptano y se obtuvo una espuma blanca; **pf.** 147-150 °C; **Rend.** 86 %, **Rf:** 0.10 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo).

**IR** (ATR): 3430.12, 3123.52, 2929.40, 1599.70, 1502.22, 1449.73, 1240.61, 1158.96, 1031.49, 792.37, 538.26 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.79 (s, 1H, H-5''), 7.60 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 2H, H-2''', H-6'''), 7.34 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 2H, H-3''', H-5'''), 6.86-6.79 (m, 2H, H-8, H-5'), 6.73 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H, H-7), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.57 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.44 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-5), 5.64 (s, 1H, O-H), 4.74 (d, J = 16.5 Hz, 1H, Hb-9), 4.66 (d, J = 16.5 Hz, 1H, Ha-9), 4.07 (t, J = 6.1 Hz, 1H, H-4), 3.79 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.41-

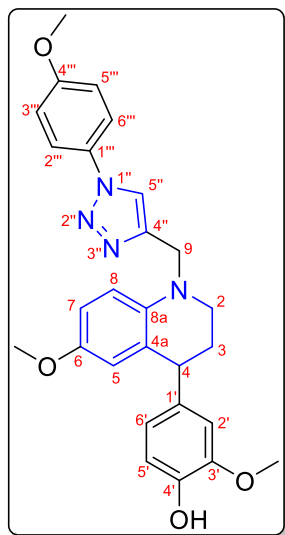
## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

3.30 (m, 2H, H-2), 2.73 (c,  $J = 7.6$  Hz, 2H, 4''''-CH<sub>2</sub>-), 2.33-2.23 (m, 1H, Hb-3), 2.20-2.08 (m, 1H, Ha-3), 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 151.47 (C-6), 146.53 (C-3'), 145.83 (C-4''), 145.15 (C-4'''), 144.10 (C-4'), 139.26 (C-8a), 137.85 (C-1'), 134.92 (C-1'''), 129.05 (C-3''', C-5'''), 127.08 (C-4a), 121.50 (C-6'), 120.50 (C-2''', C-6'''), 119.87 (C-5''), 116.18 (C-5), 114.08 (C-5'), 113.26 (C-7), 113.09 (C-8), 110.92 (C-2'), 55.90 (3'-OCH<sub>3</sub>), 55.67 (6-OCH<sub>3</sub>), 47.93 (C-9), 47.02 (C-2), 43.34 (C-4), 31.10 (C-3), 28.46 (4''''-CH<sub>2</sub>-), 15.47 (-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS** (m/z, %): 470.751 (100) [M]<sup>+</sup>, 471.744 (33.15) [M+H]. **Fórmula molecular:** C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (**PM:** 470.57 g/mol).

**6.3.11 N-((1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 7k.**



Empleando 0.4001 g (1 mmol) de la *N*-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 5d, 0.2106 g (1.1 mmol) de 1-azido-4-metoxibenceno 6d, 0.0964 g (40% mol) ascorbato de sodio y 0.0266 g (8% mol) de sulfato de cobre en 11 mL de una mezcla 5:3:3 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.2416 g del compuesto 7k como un sólido cristalino pardo. El sólido obtenido se recristalizó con una mezcla 5:1:1 acetato de etilo/diclorometano/n-heptano; **pf.** 150-152 °C; **Rend.** 41 %, **Rf:** 0.03 (4:1 éter de petróleo-

acetato de etilo).

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

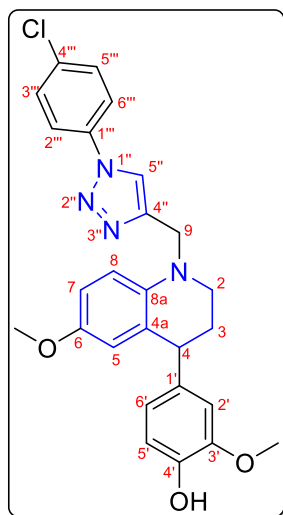
**IR** (ATR): 3208.97, 3122.59, 2957.83, 2836.25, 1609.33, 1502.15, 1444.56, 1251.01, 1035.85, 799.11, 533.57  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz, DMSO-*d*)  $\delta$  (ppm): 8.74 (s, 1H, O-H), 8.56 (s, 1H, H-5''), 7.78 (dd,  $J = 9.0, 2.2$  Hz, 2H, H-2''', H-6'''), 7.13 (dd,  $J = 9.0, 2.2$  Hz, 2H, H-3''', H-5'''), 6.86 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H-8), 6.64 (m,  $J = 9.0, 8.2, 3.6, 3.0$  Hz, 3H, H-7, H-5', H-2'), 6.36 (dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz, 1H, H-6'), 6.24 (dd,  $J = 3.0, 0.8$  Hz, 1H, H-5), 4.63 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H, Hb-9), 4.51 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H, Ha-9), 3.98 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H, H-4), 3.83 (s, 3H, 4'''-OCH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.41-3.23 (m, 1H, H-2), 2.18-2.07 (m, 1H, Hb-3), 2.05-1.95 (m, 1H, Ha-3).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz, DMSO-*d*)  $\delta$  (ppm): 159.61 (C-4'''), 150.87 (C-6), 147.78 (C-3'), 145.34 (C-4''), 145.21 (C-4'), 139.59 (C-8a), 137.55 (C-1'), 130.56 (C-1''), 127.01 (C-4a), 122.00 (C-2''', C-6'''), 121.54 (C-5''), 121.21 (C-6'), 116.05 (C-5), 115.52 (C-5'), 115.33 (C-3''', C-5'''), 113.26 (C-8), 113.00 (C-7, C-2'), 56.02 (4'''-OCH<sub>3</sub>), 55.98 (3'-OCH<sub>3</sub>), 55.57 (6-OCH<sub>3</sub>), 46.73 (C-9), 46.54 (C-2), 42.82 (C-4), 30.89 (C-3).

**ESI-MS** (m/z, %): 472.719 (100) [M]<sup>+</sup>. **Fórmula molecular:** C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (**PM:** 472.55 g/mol).

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**6.3.12 *N*-((1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 7l.**

Empleando 0.3402 g (1 mmol) de la *N*-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 5d, 0.1774 g (1.1 mmol) de 1-azido-4-clorobenceno 6e, 0.0861 g (40% mol) 84emperatu de sodio y 0.0215 g (8% mol) de sulfato de cobre en 11 mL de una mezcla 5:3:3 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.4414 g del compuesto 7l como un sólido blanco. El sólido obtenido se recrystalizó con una mezcla 2:2:1 diclorometano/*n*-heptano/acetato de etilo; **pf.** 157-160 °C; **Rend.** 88 %, **Rf:** 0.10 (4:1 éter de petróleo-acetato

de etilo).

**IR** (ATR): 3101.03, 2989.39, 1607.19, 1494.72, 1449.73, 1233.11, 1023.99, 837.37, 680.73 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.79 (s, 1H, H-5''), 7.66 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 2H, H-2''', H-6'''), 7.50 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 2H, H-3''', H-5'''), 6.85-6.77 (m, 2H, H-8, H-5'), 6.72 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H, H-7), 6.64 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 6.57 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.45 (d, J = 3.1, Hz, 1H, H-5), 5.63 (s, 1H, O-H), 4.73 (d, J = 16.6 Hz, 1H, Hb-9), 4.66 (d, J = 16.6 Hz, 1H, Ha-9), 4.07 (t, J = 6.1 Hz, 1H, H-4), 3.80 (d, J = 0.9 Hz, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.40-3.31 (m, 2H, H-2), 2.34-2.23 (m, 1H, Hb-3), 2.20-2.10 (m, 1H, Ha-3).

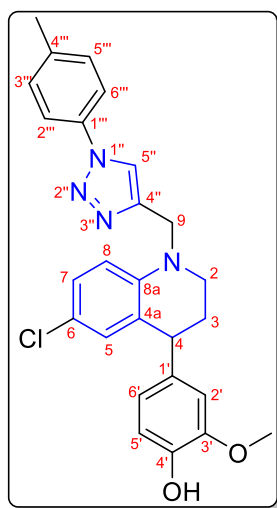
**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 151.55 (C-6), 146.55 (C-3'), 146.35 (C-4''), 144.13 (C-4'), 139.12 (C-8a), 137.73 (C-1'), 135.52 (C-4'''), 134.46 (C-1'''), 129.90 (C-3''', C-5'''), 127.03 (C-4a), 121.59 (C-2''', C-6'''), 121.49 (C-6'), 119.72 (C-5''), 116.21 (C-5), 114.09 (C-

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

5'), 113.27 (C-7), 112.89 (C-8), 110.90 (C-2'), 55.92 (3'-OCH<sub>3</sub>), 55.67 (6-OCH<sub>3</sub>), 47.91 (C-9), 47.11 (C-2), 43.30 (C-4), 31.06 (C-3).

**ESI-MS** (m/z, %): 476.666 (100) [M-<sup>35</sup>Cl]<sup>+</sup>, 477.662 (33.68) [M+H]<sup>+</sup>, 478.655 (42.79) [M-<sup>37</sup>Cl]. **Fórmula molecular:** C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (**PM:** 472.55 g/mol).

**6.3.13 N-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 7m.**



Empleando 0.3556 g (1 mmol) de la *N*-propargil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 5e, 0.1369 g (1.1 mmol) de 1-azido-4-metilbenceno 6b, 0.0857 g (40% mol) 85emperatu de sodio y 0.0275 g (8% mol) de sulfato de cobre en 11 mL de una mezcla 5:3:3 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.3894 g del compuesto 7m como un sólido naranja. El sólido obtenido se recristalizó con una mezcla 5:1 n-heptano/acetato de etilo; **pf.** 157-158 °C; **Rend.** 78 %, **Rf:** 0.10 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo).

**IR** (ATR): 3208.97, 3151.38, 1943.43, 1594.93, 1516.55, 1451.76, 1236.61, 1028.66, 813.50, 605.55 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.76 (s, 1H, H-5''), 7.58 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 2H, H-2''', H-6'''), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-3''', H-5'''), 7.05 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H, H-7), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.78 (dd, J = 2.6, 0.9 Hz, 1H, H-5), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-8), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.55 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 5.64 (s, 1H, O-H), 4.74 (d, J = 16.7

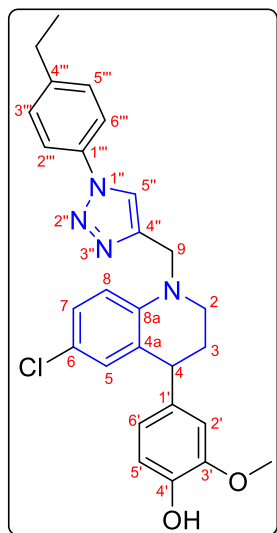
## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Hz, 1H, Hb-9), 4.66 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H, Ha-9), 4.04 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H, H-4), 3.81 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.47-3.36 (m, 2H, H-2), 2.44 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.30-2.20 (m, 1H, Hb-3), 2.17-2.08 (m, 1H, Ha-3).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 146.61 (C-3'), 145.42 (C-4''), 144.27 (C-4'), 143.40 (C-8a), 138.95 (C-4'''), 137.13 (C-1'), 134.70 (C-1'''), 130.25 (C-3''', C-5'''), 129.77 (C-5), 127.46 (C-7), 126.90 (C-4a), 121.39 (C-6'), 121.27 (C-6), 120.39 (C-2''', C-6'''), 119.59 (C-5''), 114.20 (C-5'), 112.53 (C-8), 110.79 (C-2'), 55.93 (-OCH<sub>3</sub>), 47.25 (C-9), 46.89 (C-2), 42.97 (C-4), 30.58 (C-3), 21.10 (-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS** (m/z, %): 390.760 (100) [(M-(C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>))+Na]<sup>+</sup>, 418.814 (42.07) [(M-(Cl, OCH<sub>3</sub>))+Na]<sup>+</sup>. **Fórmula molecular:** C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (**PM:** 460.96 g/mol).

**6.3.14 N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 7n.**



Empleando 0.3450 g (1 mmol) de la *N*-propargil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5e**, 0.1732 g (1.1 mmol) de 1-azido-4-etilbenceno **6c**, 0.0869 g (40% mol) 86emperatu de sodio y 0.0216 g (8% mol) de sulfato de cobre en 11 mL de una mezcla 5:3:3 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.4336 g del compuesto **7n** como un sólido blanco; **pf.** 153-155 °C; **Rend.** 87 %, **Rf:** 0.13 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo).

**IR** (ATR): 3129.79, 2957.83, 1594.93, 1502.15, 1444.56, 1236.61, 1043.05, 813.50, 755.92 cm<sup>-1</sup>.

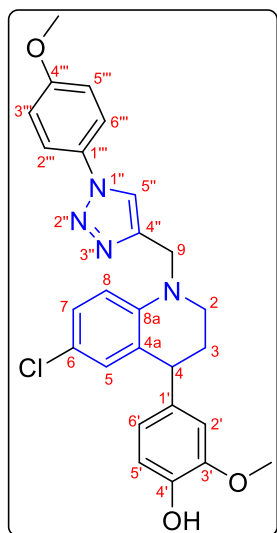
## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.76 (s, 1H, H-5''), 7.60 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 2H, H-2''', H-6'''), 7.35 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 2H, H-3''', H-5'''), 7.05 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H, H-7), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.78 (dd, J = 2.6, 0.9 Hz, 1H, H-5), 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-8), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.55 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 5.62 (s, 1H, O-H), 4.75 (d, J = 16.7 Hz, 1H, Hb-9), 4.67 (d, J = 16.7 Hz, 1H, Ha-9), 4.04 (t, J = 5.9 Hz, 1H, H-4), 3.81 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.47-3.36 (m, 2H, H-2), 2.74 (c, J = 7.6 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.30-2.20 (m, 1H, Hb-3), 2.17-2.07 (m, 1H, Ha-3), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 146.60 (C-3'), 145.39 (C-4''), 145.28 (C-4'''), 144.26 (C-4'), 143.38 (C-8a), 137.13 (C-1'), 134.84 (C-1'''), 129.78 (C-5), 129.09 (C-3''', C-5'''), 127.46 (C-7), 126.91 (C-4a), 121.39 (C-6'), 121.31 (C-6), 120.53 (C-2''', C-6'''), 119.63 (C-5''), 114.19 (C-5'), 112.56 (C-8), 110.78 (C-2'), 55.93 (-OCH<sub>3</sub>), 47.27 (C-9), 46.89 (C-2), 42.97 (C-4), 30.58 (C-3), 28.47 (-CH<sub>2</sub>-), 15.48 (-CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS** (m/z, %): 474.714 (100) [M-<sup>35</sup>Cl]<sup>+</sup>, 475.702 (33.08) [M-<sup>35</sup>Cl+H]<sup>+</sup>, 476.708 (39.28) [M-<sup>37</sup>Cl]<sup>+</sup>, 477.710 (11.95) [M-<sup>37</sup>Cl+H]<sup>+</sup>. **Fórmula molecular:** C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (**PM:** 474.99 g/mol).

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**6.3.15 *N*-((1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 7o.**

Empleando 0.3449 g (1 mmol) de la *N*-propargil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 5e, 0.1377 g (1.1 mmol) de 1-azido-4-metoxibenceno 6d, 0.0841 g (40% mol) ascorbato de sodio y 0.0225 g (8% mol) de sulfato de cobre en 11 mL de una mezcla 5:3:3 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.3854 g del compuesto 7o como un sólido blanco. El sólido obtenido se recristalizó con una mezcla 1:1 n-heptano/acetato de etilo; **pf.** 148-150 °C; **Rend.** 77 %, **Rf:** 0.05 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo).

**IR** (ATR): 3431.32, 3115.39, 2943.43, 1738.90, 1594.93, 1516.55, 1451.76, 1251.01, 1035.85, 827.90, 605.55, 526.37 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.72 (s, 1H, H-5''), 7.60 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 2H, H-2''', H-6'''), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H, H-7), 7.02 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 2H, H-3''', H-5'''), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-5), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-8), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.54 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 5.66 (s, 1H, O-H), 4.74 (d, J = 16.6 Hz, 1H, Hb-9), 4.66 (d, J = 16.7 Hz, 1H, Ha-9), 4.04 (t, J = 5,7 Hz, 1H, H-4), 3.88 (s, 3H, 4'''-OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>), 3.47-3.35 (m, 2H, H-2), 2.29-2.20 (m, 1H, Hb-3), 2.17-2.07 (m, 1H, Ha-3).

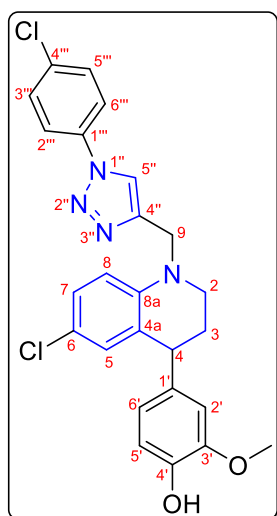
**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 159.86 (C-4'''), 146.61 (C-3'), 145.35 (C-4''), 144.27 (C-4'), 143.39 (C-8a), 137.12 (C-1'), 130.44 (C-1'''), 129.77 (C-5), 127.46 (C-7), 126.92 (C-4a), 122.13 (C-2''', C-6'''), 121.39 (C-6'), 121.27 (C-6), 119.77 (C-5''), 114.78 (C-3''', C-

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

5'''), 114.20 (C-5'), 112.55 (C-8), 110.79 (C-2'), 55.93 (3'-OCH<sub>3</sub>), 55.66 (4'''-OCH<sub>3</sub>), 47.25 (C-9), 46.90 (C-2), 42.97 (C-4), 30.57 (C-3).

**ESI-MS** (m/z, %): 476.686 (100) [M-<sup>35</sup>Cl]<sup>+</sup>, 477.688 (33.12) [M-<sup>35</sup>Cl+H]<sup>+</sup>, 478.660 (38.29) [M-<sup>37</sup>Cl]<sup>+</sup>. **Fórmula molecular:** C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (**PM:** 476.96 g/mol).

**6.3.16 N-((1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 7p.**



Empleando 0.3405 g (1 mmol) de la *N*-propargil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 5e, 0.1768 g (1.1 mmol) de 1-azido-4-clorobenceno 6e, 0.0158 g (40% mol) ascorbato de sodio y 0.0572 g (8% mol) de sulfato de cobre en 11 mL de una mezcla 5:3:3 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.4188 g del compuesto 7p como un sólido blanco; **pf.** 163-164 °C; **Rend.** 84 %, **R<sub>f</sub>:** 0.15 (4:1 éter de petróleo-acetato de etilo).

**IR** (ATR): 3237.76, 3108.19, 2943.43, 1602.13, 1487.75, 1451.76, 1243.81, 1028.66, 813.50, 605.55 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.76 (s, 1H, H-5'''), 7.66 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 2H, H-2''', H-6'''), 7.51 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 2H, H-3''', H-5'''), 7.04 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H, H-7), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.79 (dd, J = 2.6, 0.9 Hz, 1H, H-5), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-8), 6.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.54 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 5.62 (s, 1H, O-H), 4.74 (d, J = 16.7 Hz, 1H, Hb-9), 4.67 (d, J = 16.8 Hz, 1H, Ha-9), 4.04 (t, J = 5.0 Hz, 1H, H-4), 3.82 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.47-3.36 (m, 2H, H-2), 2.30-2.20 (m, 1H, Hb-3), 2.18-2.09 (m, 1H, Ha-3).

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 146.61 (C-3'), 145.89 (C-4''), 144.28 (C-4'), 143.28 (C-8a), 137.01 (C-1'), 135.44 (C-4'''), 134.59 (C-1'''), 129.95 (C-3''', C-5'''), 129.82 (C-5), 127.49 (C-7), 126.96 (C-4a), 121.62 (C-2''', C-6'''), 121.42 (C-6), 121.39 (C-6'), 119.48 (C-5''), 114.19 (C-5'), 112.48 (C-8), 110.74 (C-2'), 55.94 (-OCH<sub>3</sub>), 47.24 (C-9), 46.98 (C-2), 42.93 (C-4), 30.54 (C-3).

**ESI-MS** (m/z, %): 480.612 (100) [M-<sup>35</sup>Cl-<sup>35</sup>Cl]<sup>+</sup>, 481.611 (32.22) [M-<sup>35</sup>Cl-<sup>35</sup>Cl +H]<sup>+</sup>, 482.619 (68.74) [M-<sup>35</sup>Cl-<sup>37</sup>Cl]<sup>+</sup>, 483.610 (22.75) [M-<sup>35</sup>Cl-<sup>37</sup>Cl+H]<sup>+</sup>, 484.614 (14.91) [M-<sup>37</sup>Cl-<sup>37</sup>Cl]<sup>+</sup>. **Fórmula molecular:** C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (**PM:** 481.38 g/mol).

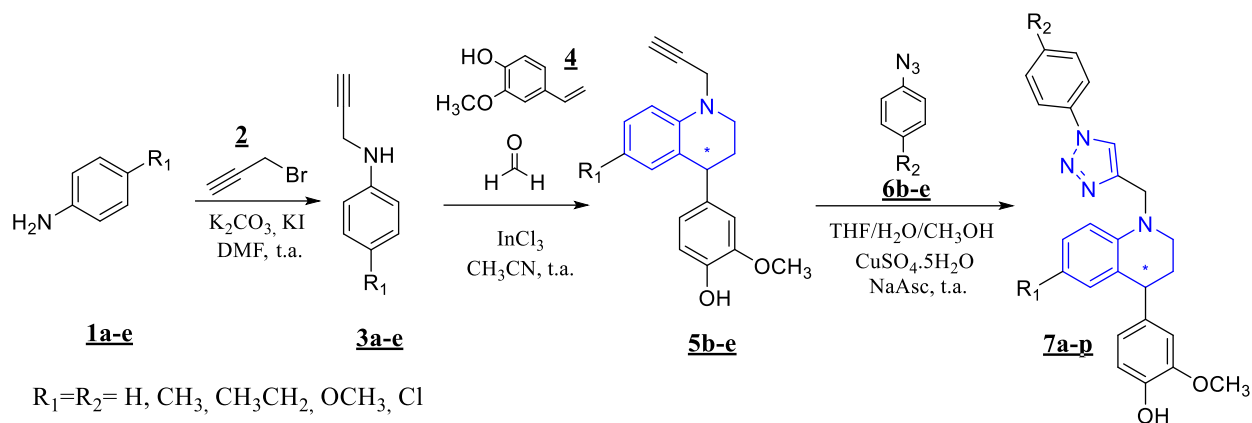
## 7 Discusión y análisis de resultados

Como se ha planteado a lo largo de este manuscrito, las tetrahydroquinolinas y los triazoles son moléculas de interés sintético y farmacológico de acuerdo con los antecedentes presentados. En este contexto, se han abordado diferentes rutas sintéticas para la obtención de estos núcleos. Entre ellas, destaca la reacción de Povarov catiónica, que facilita la síntesis de derivados tetrahydroquinolínicos en un solo paso. Esta reacción se destaca por ser multicomponente y por su versatilidad en la selección de catalizadores, ya sean ácidos de Lewis o de Brønsted. Asimismo, se ha mencionado la relevancia de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar para acceder a derivados del triazol. Esta ruta sintética se destaca por su simplicidad, eficiencia y alta selectividad por el isómero 1,4-disustituido. En conjunto, las reacciones mencionadas ofrecen opciones valiosas para la síntesis de híbridos moleculares con potencial aplicabilidad farmacológica.

En consideración a la importancia farmacológica de las estructuras abordadas, en el presente trabajo se propuso la utilización de la hibridación molecular, como estrategia para la síntesis de una nueva serie de híbridos moleculares tetrahydroquinolina-triazol. Este enfoque, se basó en la utilización de anilinas propargiladas, las cuales fueron sometidas a la reacción de Povarov catiónica con 2-metoxi-4-vinilfenol (como dienófilo) y formaldehído. Como resultado de lo anterior, se obtuvieron las esperadas tetrahydroquinolinas propargiladas. Posteriormente, se accedió a los respectivos híbridos mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, entre las tetrahydroquinolinas propargiladas y las diferentes azidas (**Esquema 22**).

**Esquema 22**

Esquema general de la síntesis realizada en este trabajo



### 7.1 Síntesis de las *N*-propargilanilinas **3a-e** mediante una reacción clásica de sustitución nucleofílica

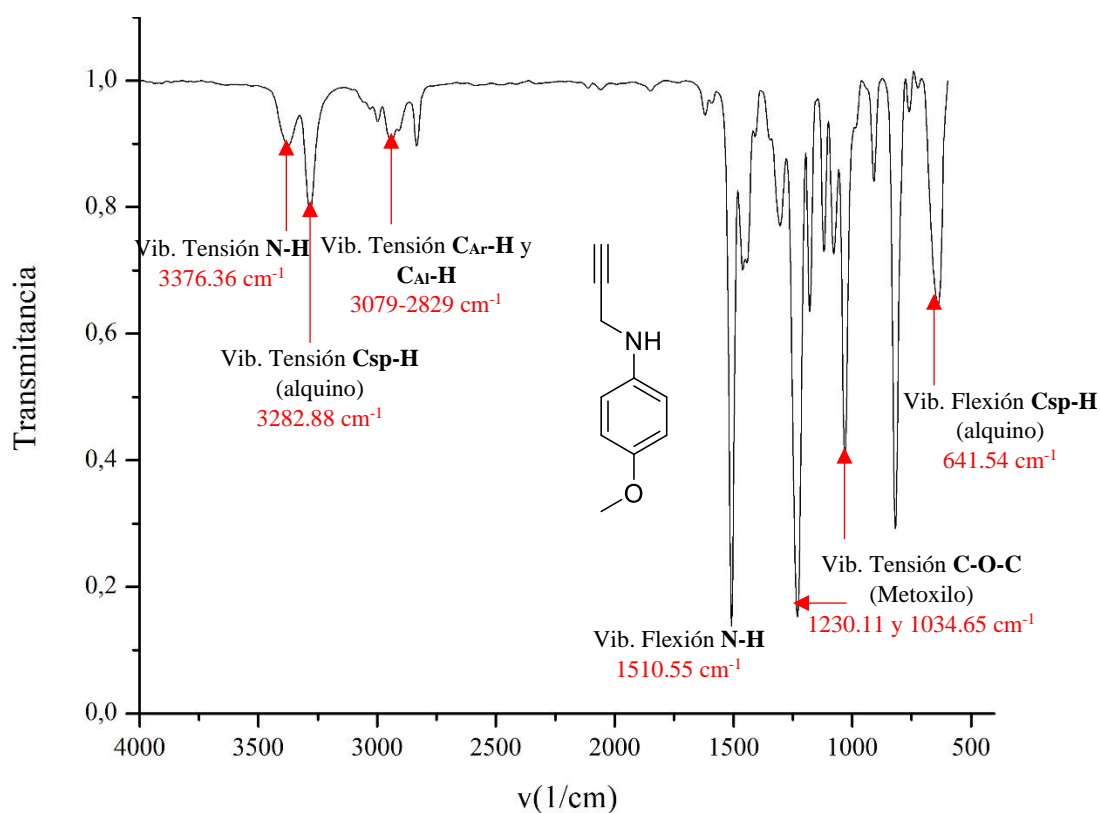
En este orden de ideas, para obtener las *N*-propargil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, primero se sintetizaron las correspondientes anilinas *N*-propargiladas, siguiendo la metodología de una reacción clásica de sustitución nucleofílica ( $S_N2$ ) (Y. Chen et al., 2012). De acuerdo con lo anterior, se seleccionaron cinco anilinas *p*-sustituidas con protón, metilo, etilo, metoxilo y cloro, esto con el objetivo de tener un perfil de sustitución en la posición 6 de la tetrahidroquinolina que permita explorar un rango de sustituyentes que incluyen tanto electrodonores como electroattractores. Además, estos sustituyentes ya se han usado en otros trabajos del CODEIM, lo que ha permitido obtener híbridos con actividad citotóxica frente a células cancerosas de mama (Arenas, 2018). En este sentido, se hicieron reaccionar las anilinas *p*-sustituidas y bromuro de propargilo, en presencia de carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ ) y yoduro de

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

potasio (KI), usando dimetilformamida (DMF) como disolvente, cuyas reacciones tuvieron una duración aproximada de 4 horas, según se ilustra en el **Esquema 19**.

De lo anterior, los productos resultantes fueron aislados mediante purificación en columna cromatográfica, obteniéndose las respectivas anilinas *N*-propargiladas **3a-e** como aceites amarillos y naranja, a excepción de la anilina **3b** que se obtuvo como un sólido amarillo. Cabe mencionar, que las *N*-propargilanilinas ya han sido reportadas anteriormente (Arenas, 2018; Marín, 2014), por ello, la identificación se llevó a cabo por medio de análisis de infrarrojo (**IR**). Además, se realizó una comparación de las propiedades fisicoquímicas, respecto a las reportadas en la literatura (Arenas, 2018; Marín, 2014). Por esta razón, a manera de ejemplo, se presenta el espectro infrarrojo de la *N*-propargil-4-metoxianilina **3d** (**Figura 12**), en el cual, se destacan las señales características de los grupos funcionales presentes en la estructura, confirmando así el éxito de la *N*-propargilación.

De acuerdo con lo anterior, en el espectro infrarrojo de la *N*-propargil-4-metoxianilina **3d** (**Figura 12**), se aprecian señales características de las bandas de tensión y flexión del enlace N-H a 3376 y 1510  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente, así como también se observan las bandas de tensión y flexión del enlace C<sub>sp</sub>-H del alquino a 3282 y 641  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente. Además, en el rango de 3079 a 2829  $\text{cm}^{-1}$  se evidencian las bandas de tensión del enlace C<sub>Ar</sub>-H y C<sub>Al</sub>-H. Adicionalmente, aparecen las bandas correspondientes a la tensión del sistema C-O-C del grupo metoxilo en 1230.11 y 1034  $\text{cm}^{-1}$ . En la **Tabla 1** se resumen de manera concisa los datos asociados a las bandas vibracionales de las *N*-propargilanilinas **3a-e** y algunas propiedades fisicoquímicas relevantes.

**Figura 12**Espectro infrarrojo de la *N*-propargil-4-metoxianilina **3d****Tabla 1**Señales características en el espectro infrarrojo de las *N*-propargilanilinas **3a-e**

Comp.	R <sub>1</sub>	Estado físico	R <sub>to</sub> (%)	Bandas de absorción en el espectro infrarrojo (cm <sup>-1</sup> )				
				Vib. T. N-H	Vib. F. N-H	Vib. T. Csp-H	Vib. F. Csp-H	Vib. T. CAr-H y CAI-H
<b>3a</b>	H	aceite amarillo	20	3405.63	1502.15	3286.66	641.54	3106-2826
<b>3b</b>	CH <sub>3</sub>	sólido amarillo	58	3384.86	1512.44	3247.00	658.85	3072-2852
<b>3c</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	aceite naranja	64	3390.52	1513.38	3287.60	631.47	3060-2862

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

<b>3d</b>	OCH <sub>3</sub>	aceite amarillo	60	3376.36	1510.55	3282.88	641.54	3079-2829
<b>3e</b>	Cl	aceite amarillo	44	3409.73	1494.50	3294.55	640.91	3086-2844

## 7.2 Obtención de las *N*-propargil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas C-6 sustituidas **5a-e**.

Una vez obtenidas las *N*-propargilanilinas se procedió con la síntesis de las *N*-propargil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, mediante la reacción de Povarov catiónica (Rodríguez Núñez et al., 2019). De acuerdo con lo anterior, se escogió el 2-metoxi-4-vinilfenol como dienófilo para llevar a cabo la reacción de Povarov catiónica, esto debido a su conocida actividad biológica antiproliferativa y antimetastásica en células cancerosas de mama y páncreas (Jeong & Jeong, 2010; KIM et al., 2019). En este sentido, la reacción de Povarov catiónica se llevó a cabo entre las *N*-propargilanilinas, 2-metoxi-4-vinilfenol y formaldehído (37% en metanol), utilizando inicialmente tricloruro de indio (InCl<sub>3</sub>) como catalizador y acetonitrilo como disolvente (**Esquema 20**). Estas reacciones se realizaron a temperatura ambiente y con agitación constante durante 4 horas. Como producto de las reacciones se obtuvieron racematos como sólidos cristalinos con rendimientos entre 48-83 %.

### 7.2.1 Influencia del catalizador en la reacción de Povarov catiónica.

Con el objetivo de establecer las condiciones óptimas para la reacción, se llevó a cabo un modesto estudio catalítico, enfocado en evaluar la influencia de algunos ácidos de Lewis y de Bronsted en el rendimiento de la reacción. Para este propósito, se seleccionaron tres ácidos de Lewis (BiCl<sub>3</sub>, InCl<sub>3</sub> y BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>) y tres de Bronsted (TFA, *p*-TsOH y ácido ftálico). Por otro lado,

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

respecto al disolvente, se optó por usar el acetonitrilo según reportes anteriores (Abonia et al., 2013; A. R. R. Bohórquez et al., 2016b). Posteriormente, se designó la *N*-propargil-6-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b** como producto de optimización y se sintetizó utilizando el disolvente y los catalizadores mencionados. Como resultado de lo anterior, se obtuvieron los rendimientos que se presentan en la **Tabla 2**.

Asimismo, los resultados del estudio catalítico mostraron buenos rendimientos tanto con los ácidos de Lewis como con los de Bronsted, lo cual no permite hacer una diferenciación entre estos. Además, se observó que los rendimientos más altos se obtuvieron con tricloruro de indio ( $\text{InCl}_3$ ) y ácido trifluoroacético (TFA) alcanzando ambos un 74 %. Por esta razón, se optó por el tricloruro de indio como catalizador debido a su mayor disponibilidad en el laboratorio.

**Tabla 2**

Efecto del catalizador en la síntesis de **5b**

Catalizador	Rto. (%)
$\text{InCl}_3$	74
$\text{BiCl}_3$	65
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	70
TFA	74
<i>p</i> -TsOH	65
Ácido ftálico	64

### 7.2.2 Síntesis de las nuevas *N*-propargil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **5a-e** vía la reacción de Povarov catiónica.

Después de establecer el catalizador más idóneo para la reacción, se procedió a sintetizar las *N*-propargil tetrahydroquinolinas **5a-e** a partir de las *N*-propargilanilinas **3a-e** previamente formadas. Como resultado de lo anterior, se obtuvieron las tetrahydroquinolinas **5b-e** con rendimientos que oscilan entre el 48 % y el 83 %. Sin embargo, la *N*-propargil 4-(4-hidroxi-3-

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5a** no se logró obtener pura y con un rendimiento aceptable para ser reportada. Los datos de rendimiento, estado físico y puntos de fusión no corregidos para cada una de las tetrahidroquinolinas obtenidas se presentan en la **Tabla 3**.

**Tabla 3**

Parámetros fisicoquímicos de las nuevas *N*-propargil tetrahidroquinolinas **5b-e**

Comp.	R <sub>1</sub>	p.m. (g/mol)	Rto (%)	Estado físico	p.f. (°C)
<b>5b</b>	CH <sub>3</sub>	307.37	74	Sólido blanco	123-126
<b>5c</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	321.42	48	Sólido blanco	58-59
<b>5d</b>	OCH <sub>3</sub>	323.37	66	Sólido blanco	125-127
<b>5e</b>	Cl	327.79	83	Sólido blanco	86-88

En cuanto a la caracterización estructural de las tetrahidroquinolinas **5b-e**, inicialmente se utilizó la espectroscopía infrarroja (IR) como herramienta de diagnóstico, para confirmar la formación de los compuestos. Posteriormente, se usó la espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases (CG-MS), para obtener información adicional sobre la composición molecular. Finalmente, para la confirmación definitiva de la estructura de los compuestos, se empleó la resonancia magnética nuclear (RMN). Asimismo, se utilizaron técnicas mono (<sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN y DEPT-135) y bidimensionales (COSY, HMBC, HSQC), asegurando una elucidación completa y precisa de las tetrahidroquinolinas obtenidas.

En este orden de ideas, inicialmente se analizaron los espectros infrarrojos de las *N*-propargil tetrahidroquinolinas y se encontró que exhiben las bandas distintivas asociadas a los grupos funcionales presentes en su estructura. A modo de ilustración, se presenta el espectro infrarrojo de la *N*-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5d** (**Figura 13**), donde se destacan las bandas de tensión y flexión del enlace Csp-H del grupo alquino a 3282.88 y 641.54 cm<sup>-1</sup> respectivamente. Asimismo, se aprecian las señales

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

correspondientes a la tensión del enlace  $C_{Ar}-H$  y  $C_{Al}-H$  en el rango de 3086.60 a 2843.45  $cm^{-1}$ . Por otro lado, también se observan las señales de tensión del enlace  $C=C$  en 1610.64 y 1437.84  $cm^{-1}$ . Adicionalmente, se evidencia la banda de tensión del enlace  $O-H$  en 3445.28  $cm^{-1}$ , junto con las bandas de tensión asimétrica y simétrica del sistema  $C-O-C$  del grupo metoxi a 1237.66 y 1027.10  $cm^{-1}$  respectivamente. Los datos detallados de estas vibraciones características se resumen de manera concisa en la

**Tabla 4** para las tetrahydroquinolinas **5b-e** sintetizadas.

**Figura 13**

*Espectro infrarrojo de la N-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5d***

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

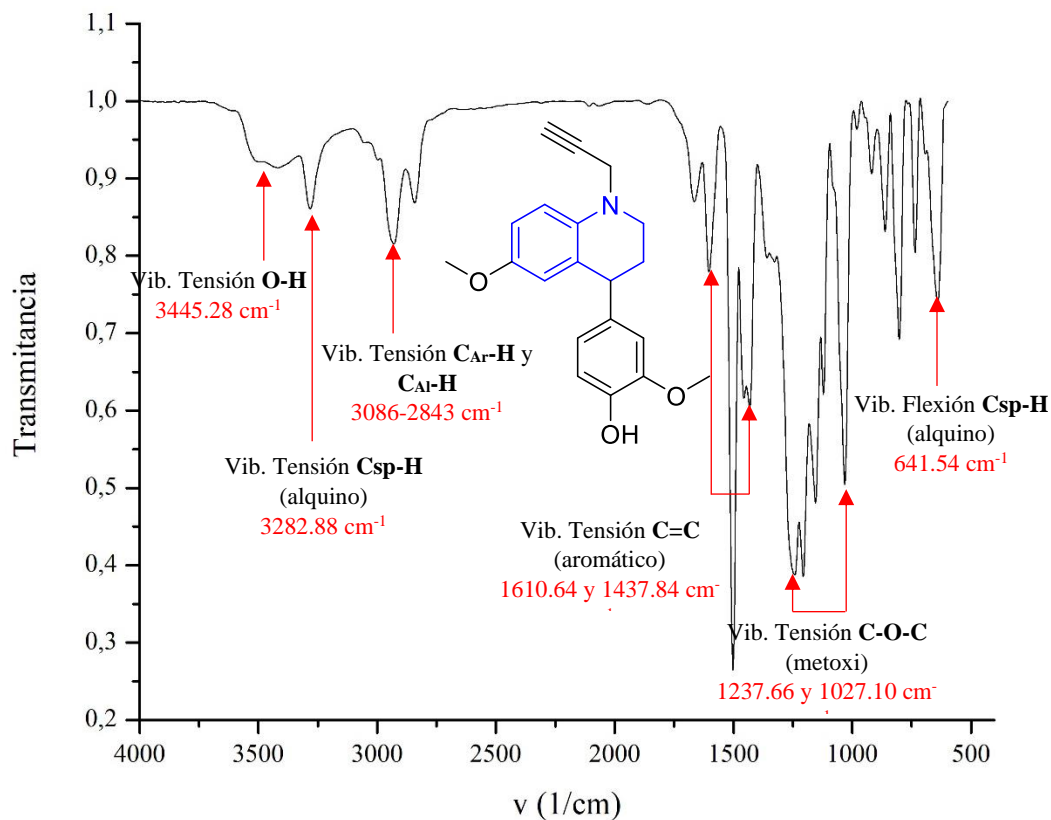


Tabla 4

Señales características en el espectro infrarrojo de las N-propargil tetrahidroquinolinas **5b-e**

Comp.	Bandas de absorción en el espectro infrarrojo (cm-1)						
	Vib. T. Csp-H	Vib. F. Csp-H	Vib. T. CAr-H y CAI-H	Vib. T. C=C (Ar)	Vib. T. O-H	Vib. T. sim. C-O-C (metoxi)	Vib. T. asim. C-O-C (metoxi)
<b>5b</b>	3280.95	641.54	3055-2843	1607.80 y 1438.79	3512.33	1033.71	1223.50
<b>5c</b>	3283.82	641.54	3058-2850	1609.33 y 1451.06	3509.49	1028.04	1225.39
<b>5d</b>	3282.88	641.54	3086-2843	1610.64 y 1437.84	3445.28	1027.10	1237.66
<b>5e</b>	3296.10	641.85	3080-2852	1599.31 y 1457.67	3521.77	1031.82	1259.38

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Continuando con el proceso de caracterización de las N-propargil tetrahydroquinolinas, se empleó la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-MS), para la determinación de sus masas nominales. En este sentido, se observó que los espectros de masas de las tetrahydroquinolinas **5b-e** presentan la formación del ion molecular, junto con un patrón de fragmentación distintivo con pérdidas en común de 125, 39 y 38 unidades de masa. A modo de ejemplo, se presenta el espectro de masas de la N-propargil-6-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b** (**Figura 14**). En dicho espectro, se destaca una masa nominal de 307.1 m/z ( $\Phi_1$ ), correspondiente al ion molecular. A continuación, se observa un fragmento cuya relación m/z es de 268.1 ( $\Phi_2$ ), debido a una pérdida de 39 uma, indicativa de la eliminación del radical propargilo ( $C_3H_3$ ). También, se observa una pérdida de 125 uma, resultando en el fragmento con relación m/z de 182.1 ( $\Phi_3$ ) debido a la pérdida de 2-metoxifenol ( $C_7H_8O_2$ ) y el protón terminal del propargilo. Por último, se aprecia una pérdida de 38 uma, correspondiente a la eliminación de ciclopropenilideno ( $C_3H_2$ ) ( $\Phi_4$ ) ('Silverstein & 'Webster, 1998). Según lo anterior, en la **Tabla 5** se resumen las masas de los correspondientes fragmentos moleculares obtenidos por CG-MS para las tetrahydroquinolinas **5b-e**.

**Figura 14**

*Espectro de masas (EI 70 ev) de la N-propargil-6-metil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b***

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

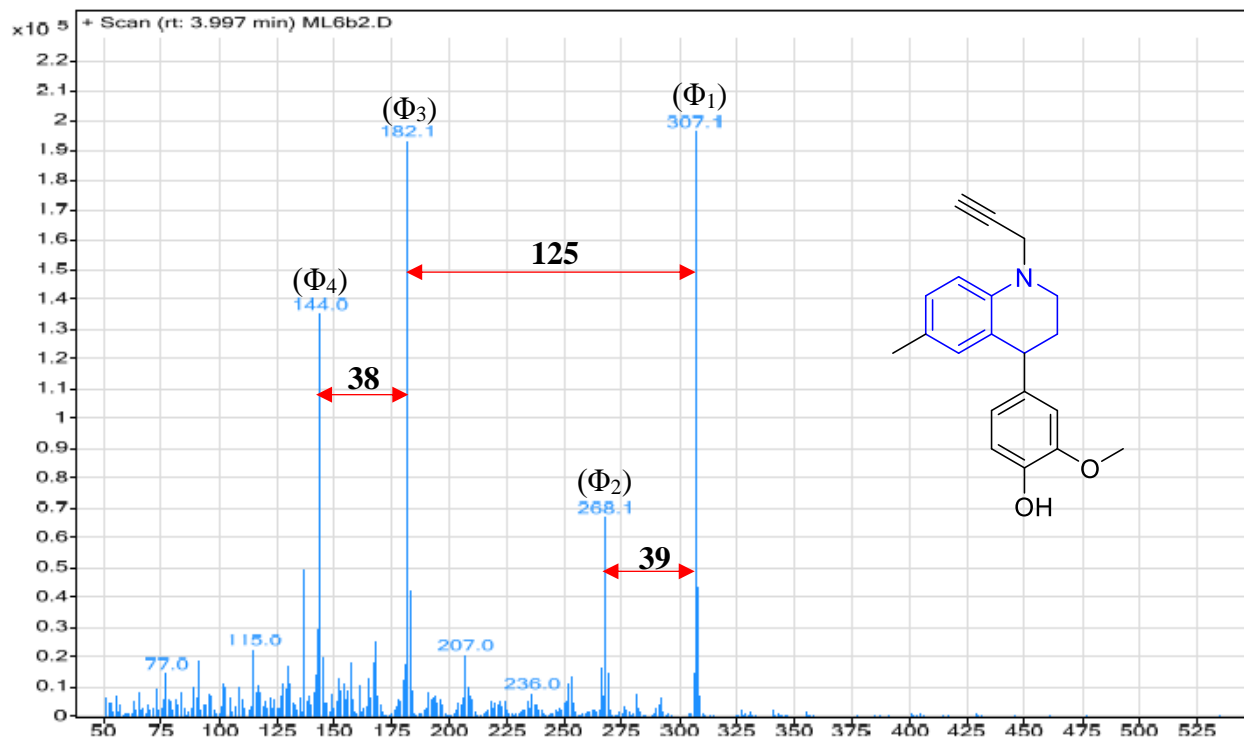


Tabla 5

Señales de las masas nominales ( $m/z$ ) de los fragmentos observados en los espectro de masas (CG-MS) de las tetrahidroquinolinas **5b-e**.

Comp.	Masas nominales ( $m/z$ )			
	$\Phi_1$	$\Phi_2$	$\Phi_3$	$\Phi_4$
<b>5b</b>	307.1	268.1	182.1	144.0
<b>5c</b>	321.1	282.1	196.1	158.1
<b>5d</b>	323.1	N.D.*	N.D.*	N.D.*
<b>5e</b>	327.1	288.1	202.0	164.0

\*N.D. No detectado

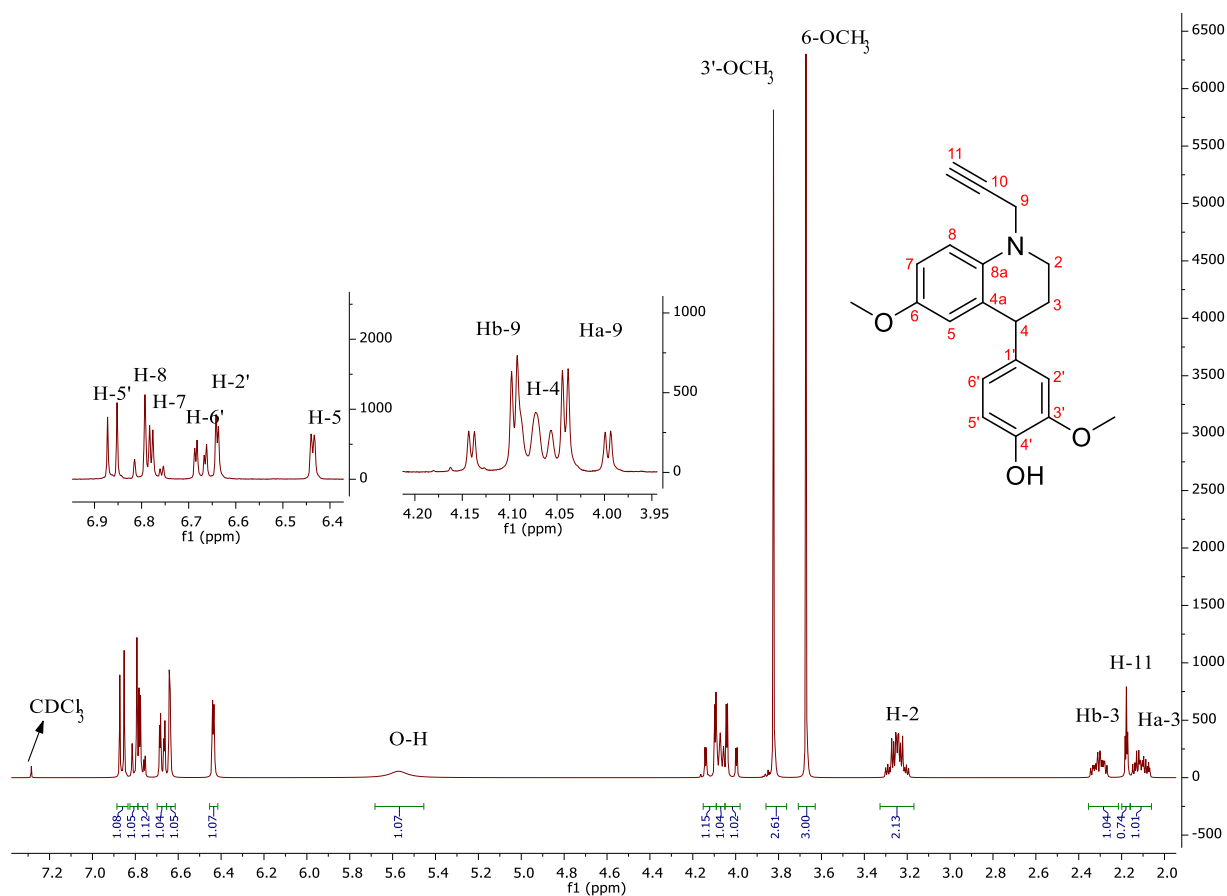
Siguiendo con el análisis de los experimentos de  $^1\text{H}$ -RMN, se lograron identificar las señales correspondientes a los diferentes protones, que se encuentran en la estructura de los derivados tetrahidroquinolínicos sintetizados **5b-e**. Como ejemplo, se presenta el espectro  $^1\text{H}$ -RMN de la *N*-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5d**

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

(Figura 15), en el cual inicialmente se cuentan 21 protones, que concuerdan con la cantidad de protones que tiene la tetrahydroquinolina **5d**. Seguidamente, se destacan dos singuletes prominentes a 3.82 y 3.67 ppm, cada uno integrando tres protones, que corresponden a los protones de los grupos metoxi presentes en la estructura. Además, se observa una banda ancha a 5.57 ppm, integrando un protón, correspondiente al protón del hidroxilo. Las observaciones mencionadas anteriormente, se confirman mediante los análisis de los espectros de HSQC y HMBC.

## Figura 15

Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la *N*-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5d**



Por otro lado, se destacan también las señales de los protones aromáticos (H-5, H-7, H-8, H-2', H-5' y H-6'), en la zona de campos bajos entre 6.90 y 6.40 ppm. En esta región, se distinguen

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

dos dobletes de dobletes en 6.77 y 6.67 ppm que corresponden a H-7 y H-6' respectivamente, dado que entre los protones aromáticos de la estructura son los únicos que acoplan con más de un protón. De acuerdo con lo anterior, se midieron las constantes de acoplamiento de H-7, encontrándose que acopla con el protón en 6.80 ppm con una constante de acoplamiento de 8.9 Hz, lo que sugiere que se encuentra en posición *orto* con respecto a H-7, correspondiendo a la señal de H-8. Además, se observó una constante de acoplamiento de 2.8 Hz con el protón en 6.44 ppm, lo que indica que este protón está en posición *meta* con respecto a H-7 y, por ende, corresponde a la señal de H-5 ('Silverstein & 'Webster, 1998). Asimismo, se realizó un análisis similar con la señal de H-6' y se encontró que acopla en *orto* con H-5' (J=8.1 Hz) ubicado en 6.86 ppm y en *meta* con H-2' (J=2.0 Hz) localizado en 6.64 ppm. En concordancia con lo anterior, en el análisis del espectro  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY se verifican los acoplamientos en mencionados.

Posteriormente, se distinguen dos dobletes de dobletes, uno a 4.12 ppm y otro a 4.02 ppm, acompañados por un triplete a 4.07 ppm en el medio, que corresponden a las señales de Ha-9, Hb-9 y H-4 respectivamente. En consecuencia, se midieron las constantes de acoplamiento de estos dobletes de dobletes, encontrándose acoplamiento mutuo (J=18.0 Hz) y a su vez con la señal del protón a 2.18 ppm (J=2.4 Hz), que aparece como un triplete. En este sentido, se puede inferir que las señales a 4.12 y 4.02 ppm corresponden a protones geminales diastereotópicos, de acuerdo con la constante de acoplamiento entre estos ('Silverstein & 'Webster, 1998) y los distintos desplazamientos químicos observados. Por otro lado, la señal a 2.18 ppm corresponde al protón H-11, de acuerdo con el corrimiento químico observado ('Silverstein & 'Webster, 1998) y debido a que es el único protón que acopla con los protones de la posición 9. En cuanto a la señal a 4.07 ppm, corresponde a la señal de H-4, la cual se verifica con el análisis del espectro  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Finalmente, en los rangos de 3.31-3.19, 2.35-2.26 y 2.15-2.06 ppm se observan tres multipletes que integran 2H, 1H y 1H respectivamente, correspondientes a los protones metilénicos del anillo tetrahydroquinolínico. Con base en lo anterior, el multiplete en el intervalo de 3.31-3.19 ppm se atribuye a la señal de los protones H-2, ya que, al encontrarse más próximos al nitrógeno, se espera que tengan un desplazamiento químico a campo más bajo que los protones H-3. Por consiguiente, las señales en los rangos de 2.35-2.26 y 2.15-2.06 ppm corresponden, a los protones Ha-3 y Hb-3, respectivamente. De acuerdo con lo anterior, los protones en la posición 3 son diastereotópicos, esto puede deberse a su proximidad con el centro quiral de la molécula. Por último, las asignaciones mencionadas se confirman con mayor claridad mediante el análisis de los espectros  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY y HSQC. En la **Tabla 6** se presenta los datos resumidos de las señales de los protones de las tetrahydroquinolinas **5b-e** sintetizadas. Asimismo, la asignación de cada protón con su respectivo carbono se realizó mediante el análisis de los espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY y HSQC de cada compuesto.

**Tabla 6**

Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de los protones en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de las tetrahydroquinolinas **5b-e**

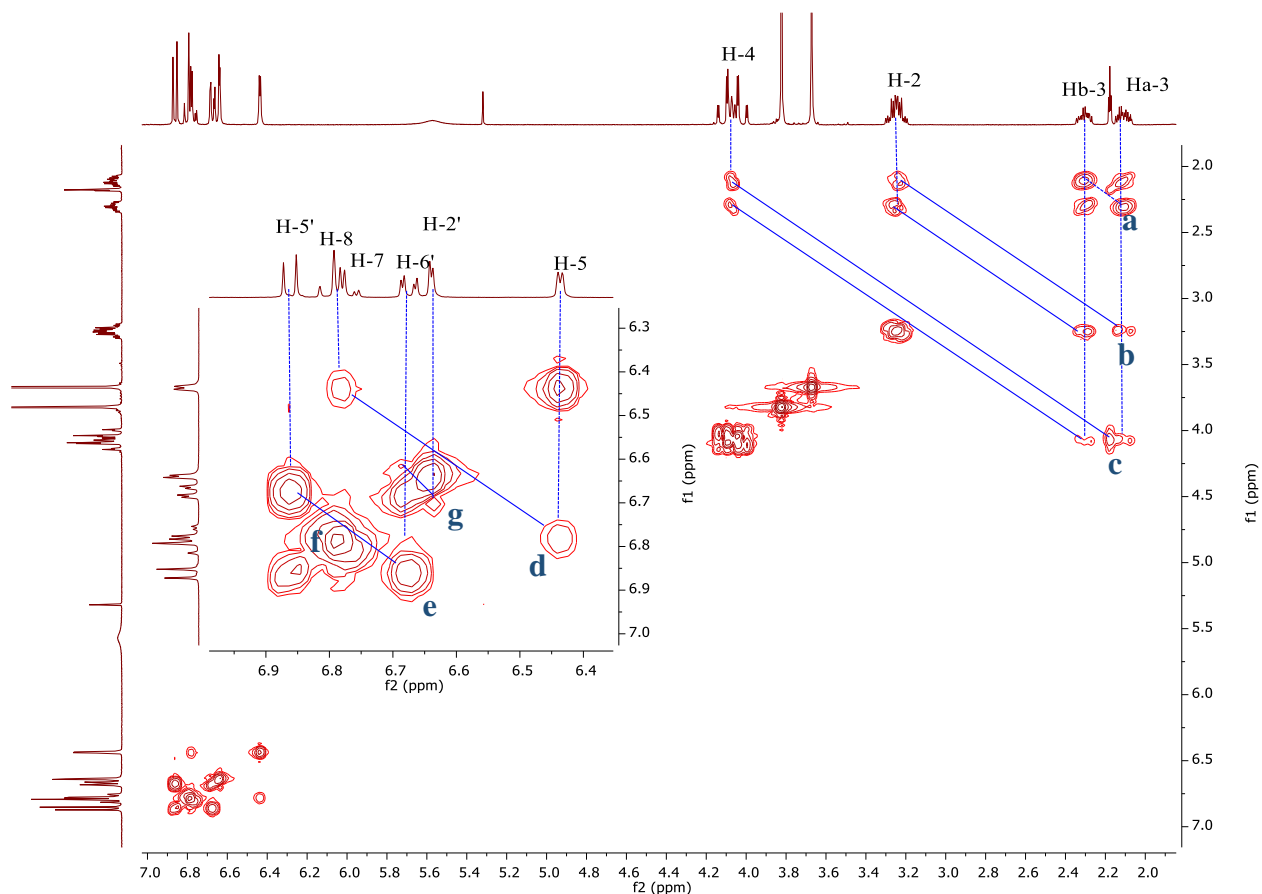


## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

f), así como entre H-6'y H-2' (**Correlación g**), no se distingue claramente porque sus señales se encuentran muy cerca una de la otra.

**Figura 16**

*Espectro de  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY de la *N*-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5d***



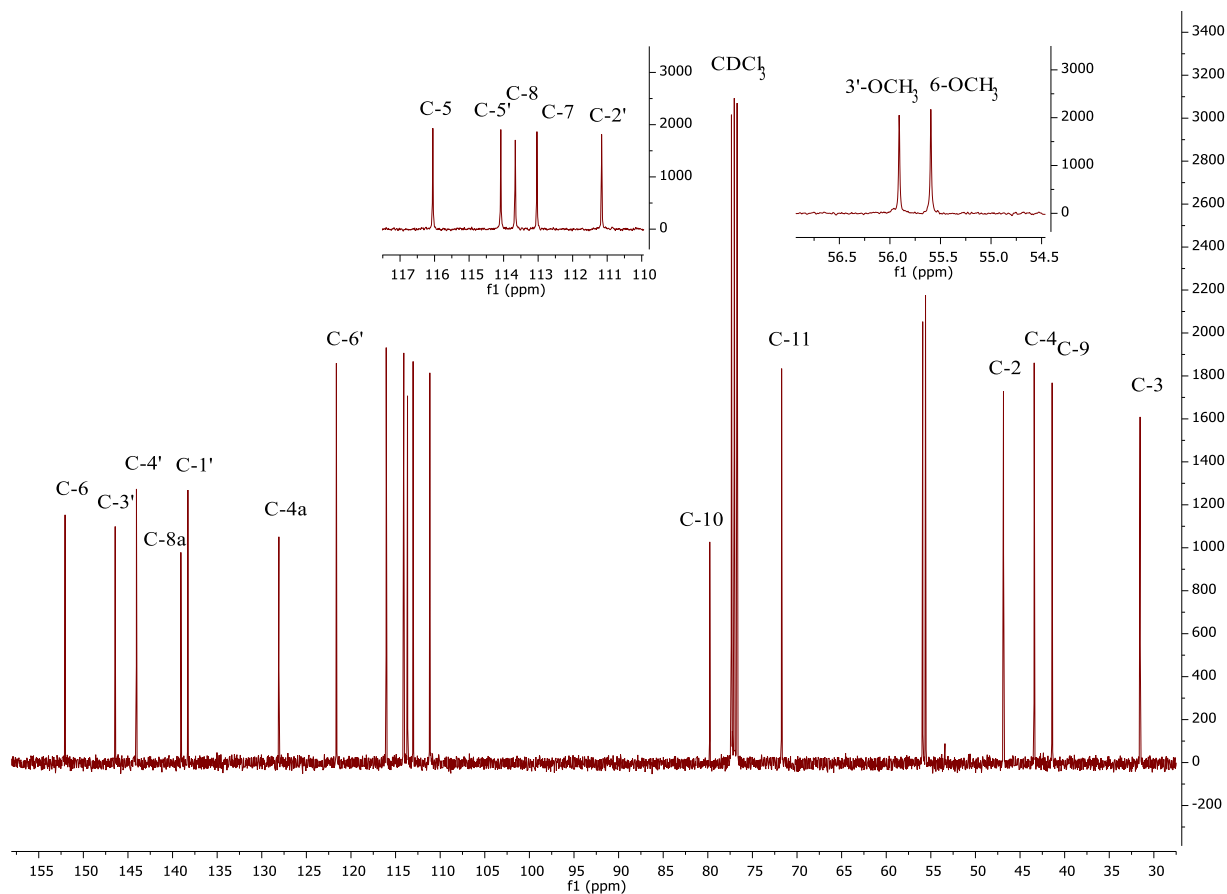
Por otra parte, el análisis de los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT-135, HSQC y HMBC, permitió correlacionar los protones identificados anteriormente, con los diferentes carbonos que conforman la estructura de las tetrahydroquinolinas **5b-e** sintetizadas. De acuerdo con lo anterior, inicialmente se analizará el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN y a modo de ejemplo, en la **Figura 17** se expone el espectro de la *N*-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5d**,

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

en el cual se pueden apreciar 20 señales de carbonos, que concuerdan con la cantidad de señales esperadas según la estructura de la tetrahydroquinolina **5d**. Inicialmente, en la región entre 50.0 y 30.0 ppm se observan las señales de los carbonos metilénicos (C-2, C-3 y C-9) y C-4. A continuación, en el rango de 56.0 a 55.5 ppm se aprecian las señales de los carbonos de los grupos metoxi (3'-OCH<sub>3</sub> y 6-OCH<sub>3</sub>). Seguidamente, entre 70.0 y 82.5 ppm se encuentran las señales de los carbonos que constituyen el triple enlace del alquino terminal (C-10 y C-11). Asimismo, entre 110.0 y 125.0 ppm se identifican las señales de los carbonos aromáticos asociados con un protón (C-5, C-7, C-8, C-2', C-5' y C-6'). Finalmente, entre 125.0 y 155.0 ppm se localizan las señales de los carbonos cuaternarios (C-4a, C-8a, C-6, C-1', C-3' y C-4'). En este sentido, la confirmación de las asignaciones mencionadas anteriormente se realizó mediante el análisis de los espectros DEPT-135, HSQC y HMBC. Por último, la **Tabla 7** resume las asignaciones de cada carbono para las diferentes tetrahydroquinolinas sintetizadas **5b-e**.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la *N*-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5d**



Continuando con el análisis, con los espectros de DEPT-135, se lograron distinguir las señales de los carbonos cuaternarios y metilénicos. Como ejemplo, se presenta el espectro de DEPT-135 de la tetrahidroquinolina **5d** en la **Figura 18**, donde se observa que hay tres señales que aparecen en fase negativa. Lo anterior, indica que las señales a 31.54, 43.41 y 46.86 ppm corresponden a señales de carbonos metilénicos. Además, se nota la ausencia de las señales de 6 carbonos situadas entre 125.0 y 155.0 ppm, lo que sugiere que corresponden a carbonos cuaternarios; sin embargo, lo esperado según la estructura son siete. Este inconveniente fue resuelto mediante el análisis de los espectros de correlación heteronuclear HSQC.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Tabla 7

Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de las tetrahydroquinolinas **5b-e**

		Datos de $^{13}\text{C}$ -RMN $\delta$ (ppm)			
Comp.		<b>5b</b>	<b>5c</b>	<b>5d</b>	<b>5e</b>
Anillo 4-hidroxi-3-metoxifenil	C-1'	138.71	138.69	138.28	137.49
	C-2'	111.16	111.16	111.16	110.95
	C-3'	146.37	146.36	146.43	146.50
	C-4'	143.94	143.91	144.05	144.19
	C-5'	114.02	114.01	114.08	114.22
	C-6'	121.65	121.64	121.64	121.52
	3'-OCH <sub>3</sub>	55.92	55.91	55.91	55.92
Anillo tetrahydroquinolínico	C-2	46.53	46.52	46.86	46.58
	C-3	31.40	31.41	31.54	30.91
	C-4	43.03	43.06	43.41	42.99
	C-4 <sup>a</sup>	126.35	126.26	128.08	128.05
	C-5	130.87	129.77	116.05	129.71
	C-6	126.94	133.56	152.05	122.35
	C-7	128.03	126.78	113.03	127.29
	C-8	112.49	112.44	113.66	113.39
	C-8 <sup>a</sup>	142.41	142.55	139.07	143.21
Otros carbonos	R <sub>1</sub>	-CH <sub>3</sub> 20.33	-CH <sub>2</sub> - 27.82 -CH <sub>3</sub> 15.85	6-OCH <sub>3</sub> 55.60	
	C-9	41.02	41.03	41.40	40.93
	C-10	79.76	79.78	79.78	79.19
	C-11	71.58	71.61	71.73	71.88

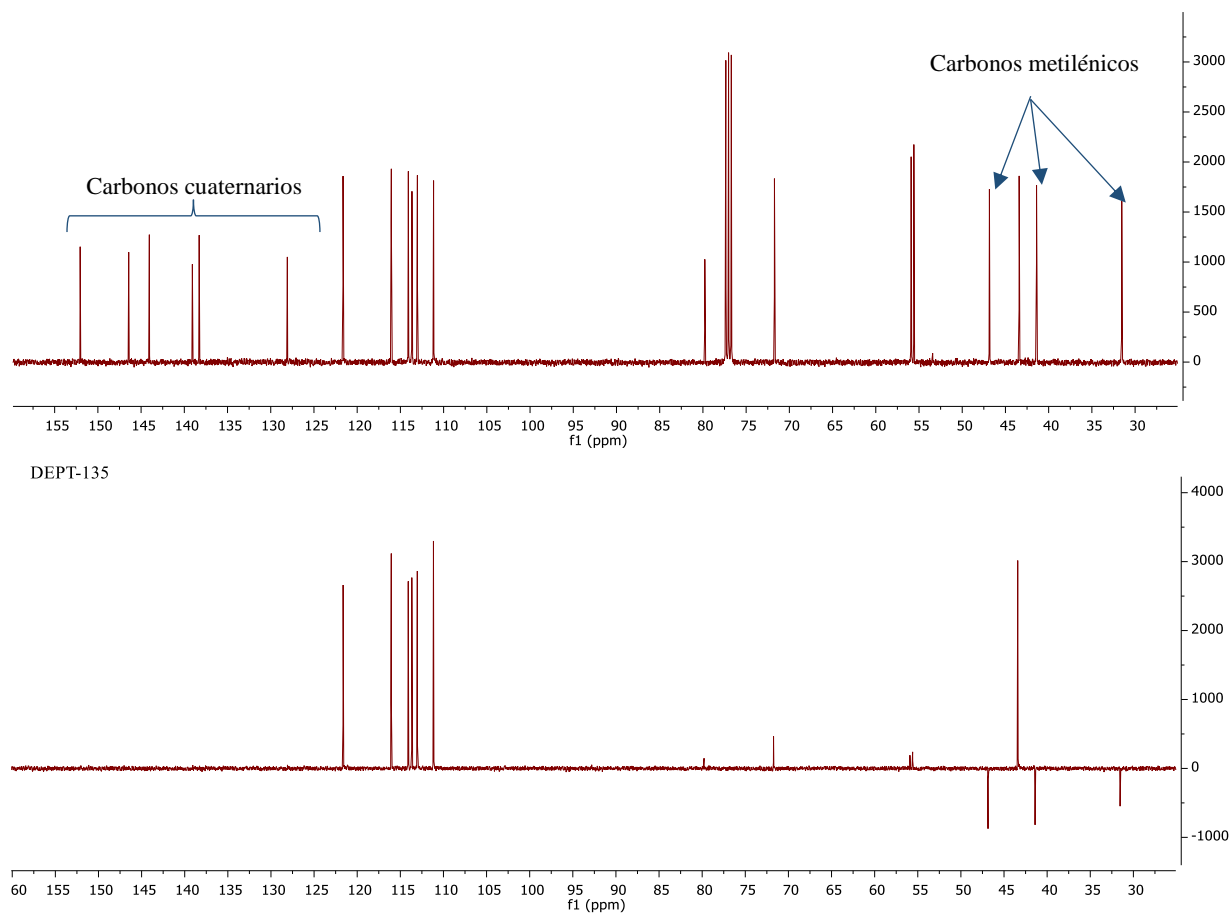
Por otro lado, los espectros de HSQC permitieron correlacionar los carbonos unidos a los protones aromáticos (C-5, C-7, C-8, C-2', C-5' y C-6'), los carbonos 9 y 10 del fragmento propargilo y los carbonos 2, 3 y 4 del anillo tetrahydroquinolínico. Además, estos análisis permitieron confirmar que Ha-3 y Hb-3 son protones geminales diastereotópicos al igual de Ha-9 y Hb-9 ya que acoplan con un solo carbono cada par de señales. También se logra diferenciar las señales de los protones Ha-9 y Hb-9 de la señal de H-4, ya que en el espectro se puede ver

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

claramente que Ha-9 y Hb-9 acoplan ambos con el mismo carbono que es diferente al que acopla con H-4. Como ejemplo se presenta el espectro HSQC de la *N*-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5d** en la **Figura 19**.

**Figura 18**

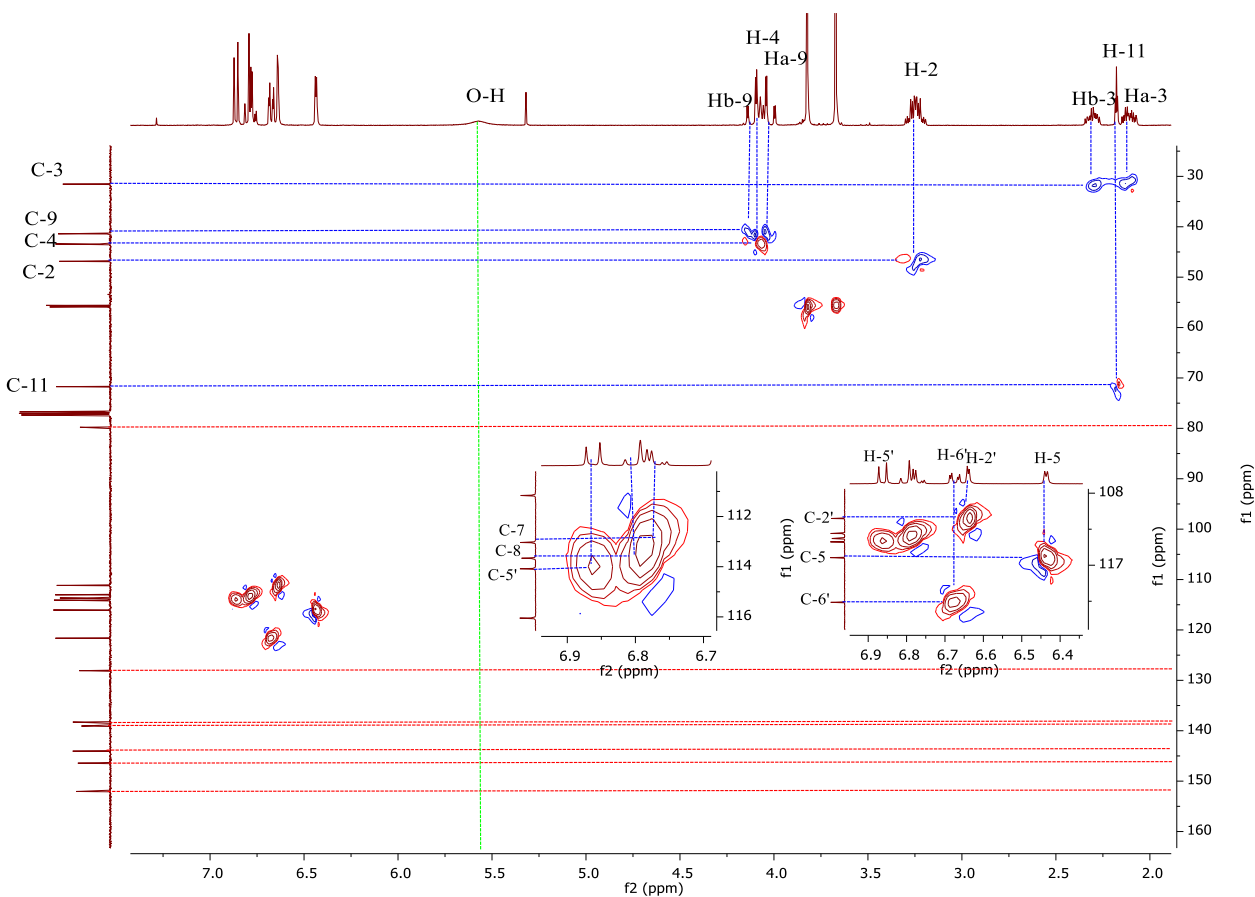
*Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la tetrahydroquinolina **5d**. B. Espectro DEPT-135 de la tetrahydroquinolina **5d***



## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**Figura 19**

*Espectro de HSQC de la N-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5d***



En el mencionado espectro (**Figura 19**), se aprecian las señales de los carbonos aludidos anteriormente. En lo que respecta a las señales de C-7 y C-8, que aparecen próximas entre sí y generan confusión, son confirmadas más adelante en el análisis del espectro HMBC. Por otro lado, se observa la presencia de siete señales de carbonos que no acoplan con ningún protón (marcadas en el espectro con líneas punteadas de color rojo), lo que indica que se trata de señales de carbonos cuaternarios. Anteriormente, en el espectro DEPT-135, se observó que desaparecen seis de estas señales, pero la señal en 79.78 ppm no desaparece. No obstante, en el espectro de HSQC se aprecia

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

que la señal a 79.78 ppm corresponde a un carbono cuaternario. De acuerdo con lo anterior, esta señal no desaparece en el espectro de DEPT-135 posiblemente por su cercanía con la señal del disolvente usado ( $\text{CDCl}_3$ ). Adicionalmente, se logró confirmar la señal del protón del hidroxilo, ya que esta no acopla con ningún carbono (línea punteada verde) y en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se observó que no acopla con ningún protón.

Finalmente, mediante el análisis de los espectros HMBC de las diferentes tetrahydroquinolinas se logró asignar las señales de cada carbono cuaternario y diferenciar las señales de C-7, C-8 y las de los grupos metoxi. Como ejemplo, se presenta el espectro HMBC de la tetrahydroquinolina **5d** (Figura 20). En este espectro, se observa que solo dos carbonos cuaternarios acoplan con los protones de los grupos metoxi (**Correlaciones a y b**), lo que sugiere que se trata de los carbonos C-6 y C-3'. De acuerdo con lo anterior, para diferenciar entre estos dos carbonos, se analizó la región de acoplamiento con los protones aromáticos (Figura 21A). En consecuencia, se observó que la señal de carbono en 152.05 ppm acopla con los protones H-7, H-8 (**Correlación c**), y H-5 (**Correlación d**). De lo anterior, se concluye que esta señal corresponde a C-6 y que la señal de los protones a 3.67 ppm con los que acopla es la de 6-OCH<sub>3</sub>. En cuanto a la señal de carbono en 146.43 ppm, se observa que acopla con los protones H-5' (**Correlación e**) y H-2' (**Correlación f**). Por consiguiente, se trata de la señal de C-3' y por tanto la señal de los protones a 3.82 ppm con los que acopla es la de 3'-OCH<sub>3</sub>.

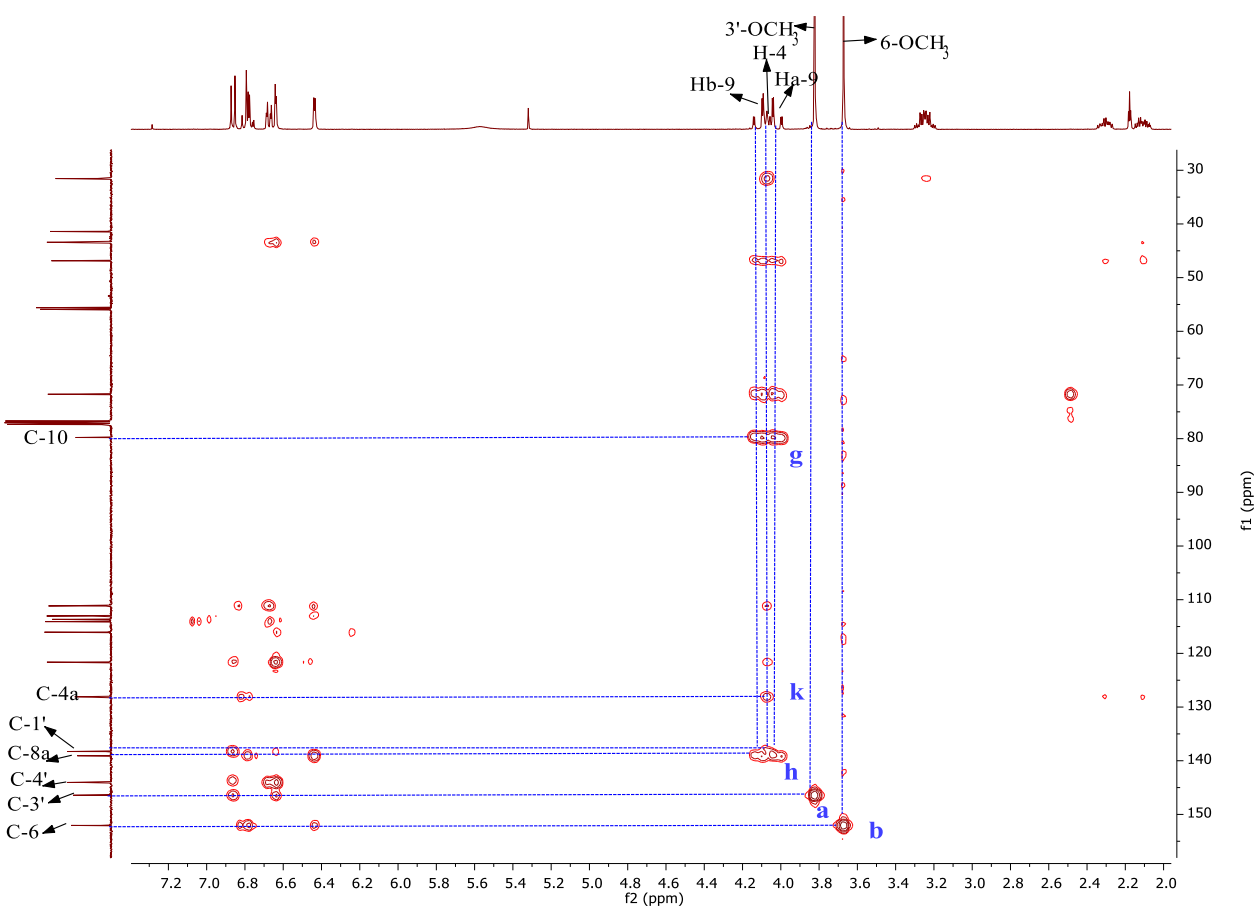
También, se observa la presencia de dos carbonos cuaternarios en 139.07 y 79.78 ppm que acoplan con los protones metilénicos del fragmento propargilo (**Correlaciones g y h**). De acuerdo con lo anterior y según la estructura de la tetrahydroquinolina **5d**, solo hay dos carbonos cuaternarios que podrían acoplar con estos protones: C-10 y C-8a. Además, se observa que el carbono en 139.07 ppm acopla con los protones H-7, H-8 (**Correlación i**) y H-5 (**Correlación j**),

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

lo que lleva a concluir que esta señal de carbono corresponde a C-8a, y por lo tanto la otra es la de C-10.

**Figura 20**

*Espectro de HMBC de la N-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 5d*

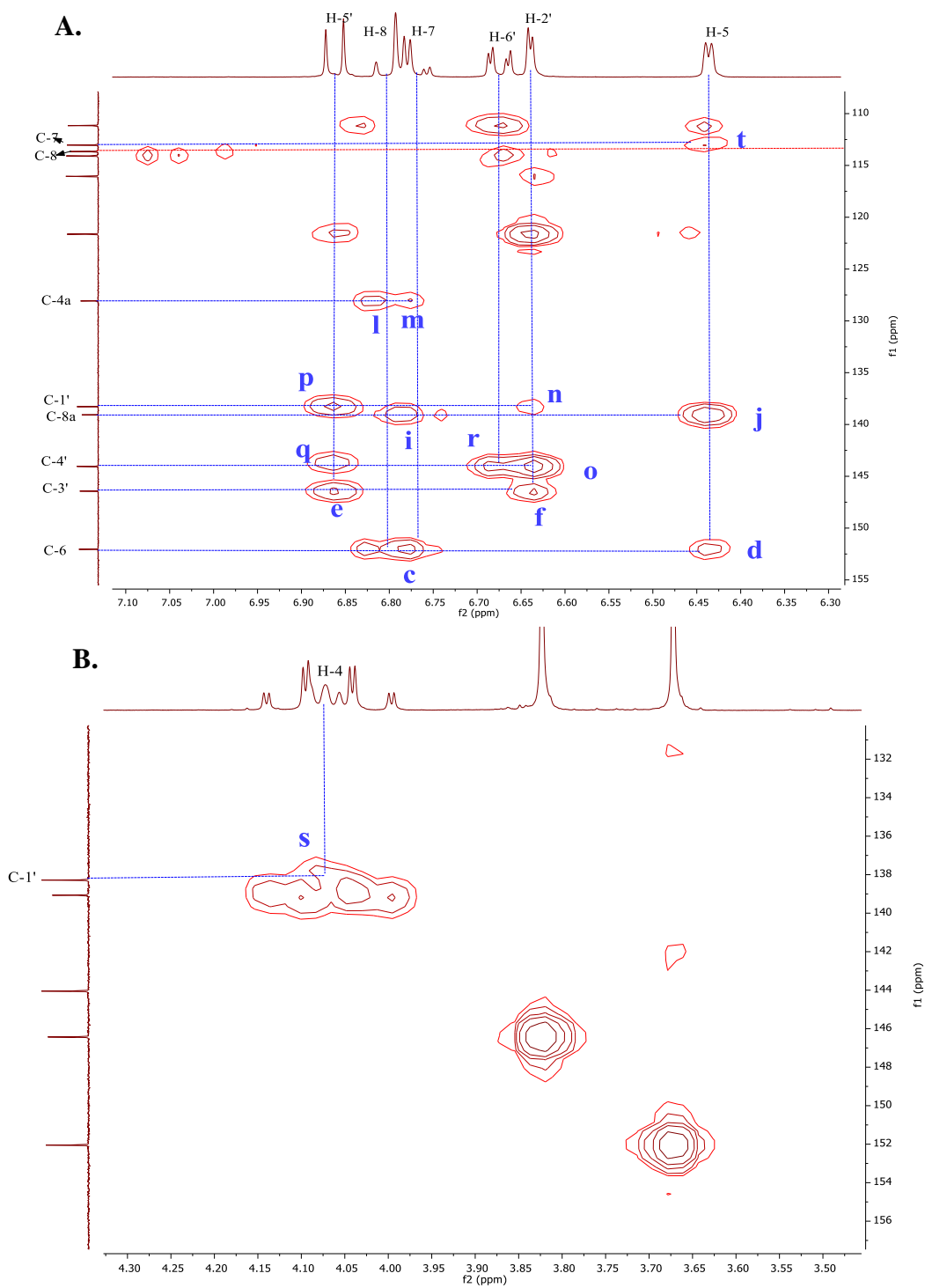


Por otro lado, se observa que hay un carbono cuaternario en 128.08 ppm que acopla con los protones H-4 (**Correlación k**), H-7 (**Correlación l**) y H-8 (**Correlación m**). De acuerdo con lo anterior, el único carbono cuaternario que podría acoplar con estos protones según la estructura de la tetrahidroquinolina **5d** es C-4a, por tanto, se concluye que esta es su correspondiente señal.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Figura 21

Expansiones en el espectro de HMBC de la *N*-propargil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5d**



## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Finalmente, las dos señales de carbonos cuaternarios restantes ubicadas en 144.05 y 138.28 ppm, corresponden a los carbonos C-4' y C-1' respectivamente. Para diferenciar entre estas señales, se observaron sus acoplamientos, identificando que ambas acoplan con H-2' (**Correlaciones n y o**) y H-5' (**Correlaciones p y q**), pero solo la señal en 144.05 ppm acopla con H-6' (**Correlación r**). Por otro lado, la señal en 138.28 ppm acopla con H-4 (**Figura 21B, Correlación s**). En consecuencia, se concluye que la señal en 138.28 ppm corresponde a C-1' y la señal en 144.05 ppm a C-4'. Además, estas señales se diferencian por el corrimiento químico observado, ya que la señal de C-4' se observa a campo más bajo que la señal de C-1' como consecuencia del grupo hidroxilo unido C-4'.

Adicionalmente, se logran diferenciar las señales de los carbonos C-7 y C-8 ya que la señal en 113.03 ppm acopla con el protón H-5 (**Correlación t**), lo que se esperaría para C-7, mientras que la señal en 113.66 no presenta correlaciones con ningún protón. Lo anterior permite concluir que la señal de C-7 se encuentran en 113.03 ppm y la de C-8 en 113.66 ppm.

### 7.3 Síntesis de los nuevos híbridos moleculares de tetrahydroquinolina-triazol polifuncionalizados 7a-p

Una vez obtenidas las correspondientes *N*-propargil tetrahydroquinolinas, se procedió con la síntesis de los híbridos de tetrahydroquinolina-triazol. En este sentido, se realizó una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre las *N*-propargil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **5b-e** previamente formadas y las azidas **6b-e**, usando sulfato de cobre (II) pentahidratado (CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O) como fuente de cobre (I) y ascorbato de sodio (NaAsc) como agente reductor, en una mezcla de THF/MeOH/H<sub>2</sub>O en proporción 5:3:3 como disolvente (**Esquema 21**).

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y con agitación vigorosa por tres horas. Finalmente, tras la purificación mediante cromatografía en columna, se obtuvieron los respectivos híbridos moleculares **7a-p** con buenos rendimientos (41-92%). Los datos de rendimiento, estado físico y puntos de fusión no corregidos para cada uno de los híbridos obtenidos se presenta en la

**Tabla 8.****Tabla 8**

Parámetros fisicoquímicos de los nuevos híbridos moleculares de tetrahydroquinolina-triazol polifuncionalizados **7a-p**

<b>Comp.</b>	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>p.m. (g/mol)</b>	<b>Rto (%)</b>	<b>Estado físico</b>	<b>p.f. (°C)</b>
<b>7a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	440.55	90	Sólido blanco	173-177
<b>7b</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	454.57	87	Sólido blanco	142-146
<b>7c</b>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	456.55	88	Sólido blanco	179-181
<b>7d</b>	CH <sub>3</sub>	Cl	460.96	83	Sólido blanco	182-191
<b>7e</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	454.57	93	Sólido blanco	162-165
<b>7f</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	468.60	83	Sólido blanco	130-132
<b>7g</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	470.57	71	Sólido blanco	167-169
<b>7h</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	474.99	80	Sólido blanco	165-166
<b>7i</b>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	456.55	88	Sólido blanco	165-167
<b>7j</b>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	470.57	86	Sólido blanco	147-150
<b>7k</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	472.55	41	Sólido pardo	150-152
<b>7l</b>	OCH <sub>3</sub>	Cl	476.96	88	Sólido blanco	157-160
<b>7m</b>	Cl	CH <sub>3</sub>	460.96	78	Sólido naranja	157-158
<b>7n</b>	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	474.99	87	Sólido blanco	153-155
<b>7o</b>	Cl	OCH <sub>3</sub>	476.96	77	Sólido blanco	148-150
<b>7p</b>	Cl	Cl	481.38	84	Sólido blanco	163-164

Con el objetivo de caracterizar estructuralmente los nuevos híbridos moleculares de tetrahydroquinolina-triazol **7a-p**, se emplearon diferentes técnicas analíticas. Inicialmente, se utilizó la espectroscopía infrarroja (IR) como herramienta de diagnóstico para confirmar la formación de los compuestos. Posteriormente, se usó la espectrometría de masas por ionización por electronebulización (ESI-MS), para obtener información adicional sobre la composición

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

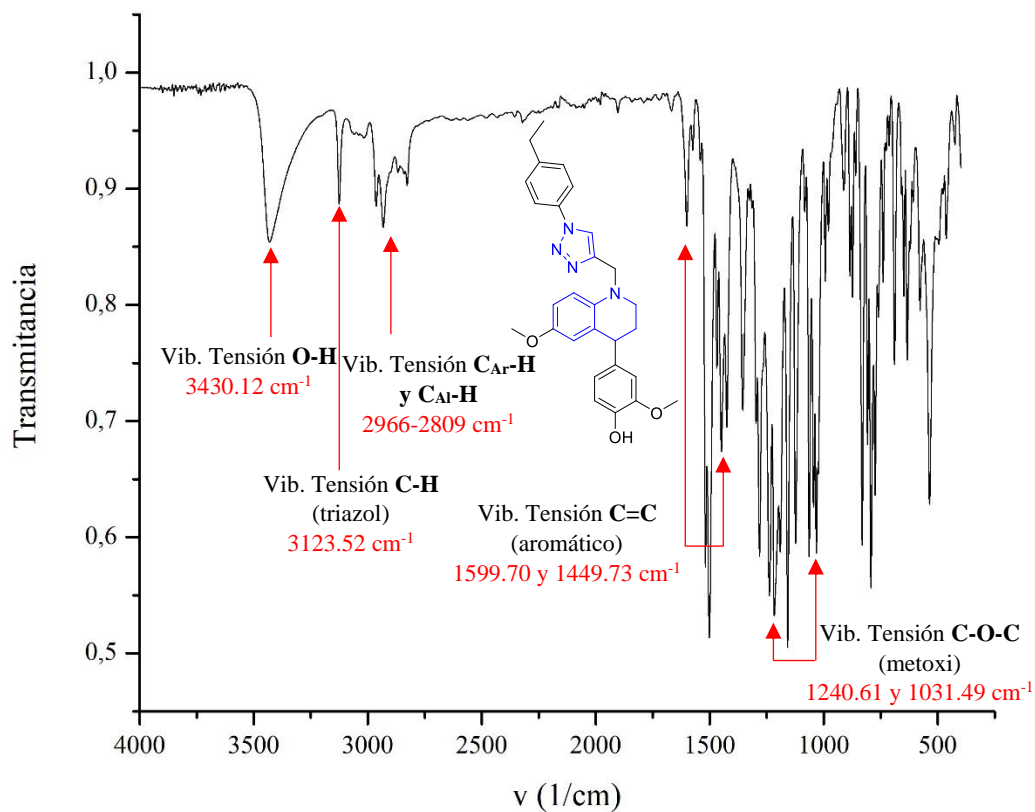
molecular. Finalmente, para la confirmación de la estructura de los compuestos, se empleó la resonancia magnética nuclear (RMN), utilizando tanto técnicas mono ( $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT-135) como bidimensionales (COSY, HMBC, HSQC), para garantizar una elucidación completa y precisa de los híbridos tetrahydroquinolina-triazol obtenidos.

En concordancia con lo anterior, se inició con el análisis de los espectros infrarrojos de los híbridos tetrahydroquinolina-triazol, encontrándose que exhiben las bandas distintivas asociadas a los grupos funcionales presentes en la estructura de los nuevos híbridos. A modo de ilustración, se presenta el espectro infrarrojo del híbrido *N*-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **7i** (**Figura 22**), en el cual se aprecia la banda de tensión del enlace O-H en  $3430.12\text{ cm}^{-1}$ , así como la señal de tensión del enlace C-H del anillo triazol. Por otro lado, se observan las señales características de los anillos aromáticos como la tensión del enlace C-H entre  $2966\text{-}1809\text{ cm}^{-1}$ , y las señales de tensión del enlace C=C en  $1599.70$  y  $1449.73\text{ cm}^{-1}$ . En cuanto a las señales de tensión  $\text{C}_{\text{Al}}\text{-H}$ , se observa que se superponen con las señales de tensión  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ , ya que aparecen a longitudes de onda cercanas. Por último, se observan también las señales correspondientes a la tensión asimétrica y simétrica del sistema C-O-C de los grupos metoxi en  $1240.61$  y  $1031.49\text{ cm}^{-1}$  respectivamente. Los datos detallados de estas vibraciones características se resumen de manera concisa en la **Tabla 9** para los híbridos **7a-p** sintetizados.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Figura 22

Espectro Infrarrojo de *N*-((1-(4-etilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **7j**



## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Tabla 9

Señales características en el espectro infrarrojo de los nuevos híbridos de tetrahydroquinolina-triazol **7a-p**

Comp.	Bandas de absorción en el espectro infrarrojo (cm <sup>-1</sup> )					
	Vib. T. C-H (triazol)	Vib. T. C <sub>Ar</sub> -H y C <sub>Al</sub> -H	Vib. T. C=C (aromático)	Vib. T. O-H	Vib. T. sim. C-O-C (metoxi)	Vib. T. asim. C-O-C (metoxi)
<b>7a</b>	3153.52	3093-2831	1612.97 y 1449.45	3206.00	1044.21	1242.39
<b>7b</b>	3153.52	3034-2839	1614.69 y 1448.06	3198.51	1032.32	1232.28
<b>7c</b>	3145.41	3078-2765	1613.53 y 1426.90	3206.00	1022.55	1255.83
<b>7d</b>	3144.99	3101-2846	1610.13 y 1449.36	3213.50	1023.86	1240.61
<b>7e</b>	3156.98	3078-2846	1611.46 y 1452.83	3214.45	1023.01	1241.32
<b>7f</b>	3153.52	3078-2839	1607.19 y 1449.73	3212.28	1031.49	1233.11
<b>7g</b>	3153.52	3078-2780	1607.19 y 1428.07	3221.00	1038.99	1248.11
<b>7h</b>	3153.52	3093-2839	1607.19 y 1449.73	3208.97	1023.99	1240.61
<b>7i</b>	3153.52	3086-2824	1607.19 y 1449.73	3196.60	1023.99	1233.11
<b>7j</b>	3123.52	2966-2809	1599.70 y 1449.73	3430.12	1031.49	1240.61
<b>7k</b>	3123.52	3078-2809	1607.19 y 1442.23	3206.00	1038.99	1255.60
<b>7l</b>	3153.52	3093-2824	1607.19 y 1449.73	3200.40	1023.99	1233.11
<b>7m</b>	3153.52	3086-2846	1599.70 y 1449.73	3198.51	1023.99	1233.11
<b>7n</b>	3131.02	3078-2816	1592.20 y 1442.23	3198.31	1038.99	1240.61
<b>7o</b>	3116.02	3063-2839	1592.20 y 1449.73	3430.12	1031.49	1233.11
<b>7p</b>	3146.02	3093-2839	1599.70 y 1449.73	3236.00	1023.99	1240.61

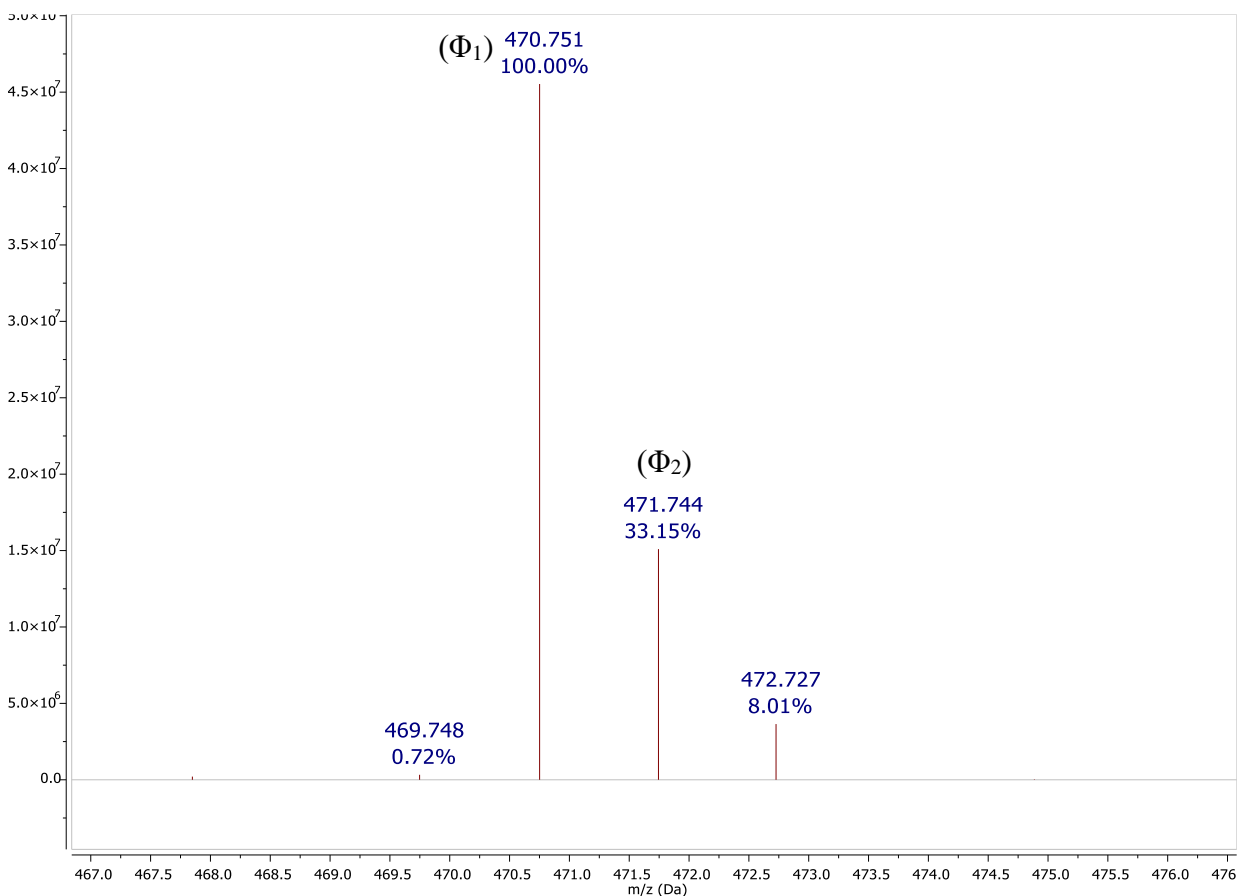
Continuando con el análisis de los híbridos, se empleó la técnica de espectrometría de masas por ionización por electronebulización (ESI-MS) para determinar las masas nominales de los compuestos obtenidos. Como resultado de lo anterior, en la mayoría de los casos, se identificó el ion molecular  $[M]^+$  ( $\Phi_1$ ) correspondiente como pico base, y el pico del ion molecular más un protón  $[M+H]^+$  ( $\Phi_2$ ). Por otro lado, se observó que en los híbridos que contienen átomos de cloro (**7d**, **7h**, **7l** y **7p**), aparecen las señales de los isótopos pertinentes ( $[M-^{37}\text{Cl}]^+ = \Phi_3$ ,  $[(M-^{37}\text{Cl})+H]^+ = \Phi_4$ ,  $[M-^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}]^+ = \Phi_5$ ,  $[(M-^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl})+H]^+ = \Phi_6$ ,  $[M-^{37}\text{Cl}_2]^+ = \Phi_7$ ). A modo ilustrativo, se presenta el espectro de masas del híbrido **7j** en la **Figura 23**, donde se destaca una masa nominal de 470.751 m/z, que corresponde al ion molecular. Adicionalmente, se observa el pico a 471.764 m/z, que

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

corresponde a la señal del ion molecular más un protón. Por último, las señales de los espectros de masas de los híbridos sintetizados se encuentran resumidas en la **Tabla 10**.

**Figura 23**

*Espectro de masas del híbrido N-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **7j***



## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**Tabla 10**

Señales de las masas nominales (m/z) en los espectros de masas (ESI-MS) de los nuevos híbridos tetrahydroquinolina-triazol **7a-p**

Comp.	Masas nominales (m/z)			
	$\Phi_1$	$\Phi_2$	$\Phi_3$	$\Phi_4$
<b>7a</b>	440.737			
<b>7b</b>	454.751	455.737		
<b>7c</b>	456.718	457.751		
<b>7d</b>	460.660	461.670	462.655	
<b>7e</b>	454.758	455.752		
<b>7f</b>	468.769	469.760		
<b>7g</b>	470.753	471.749		
<b>7h</b>	474.698	475.698	476.698	477.687
<b>7i</b>	456.745	457.744		
<b>7j</b>	470.751	471.744		
<b>7k</b>	472.719			
<b>7l</b>	476.666	477.662	478.655	
<b>7m</b>	N.D.*			
<b>7n</b>	474.714	475.702	476.708	477.710
<b>7o</b>	476.686	477.688	478.660	
<b>7p**</b>	480.612	481.611		

\*N.D. No detectado

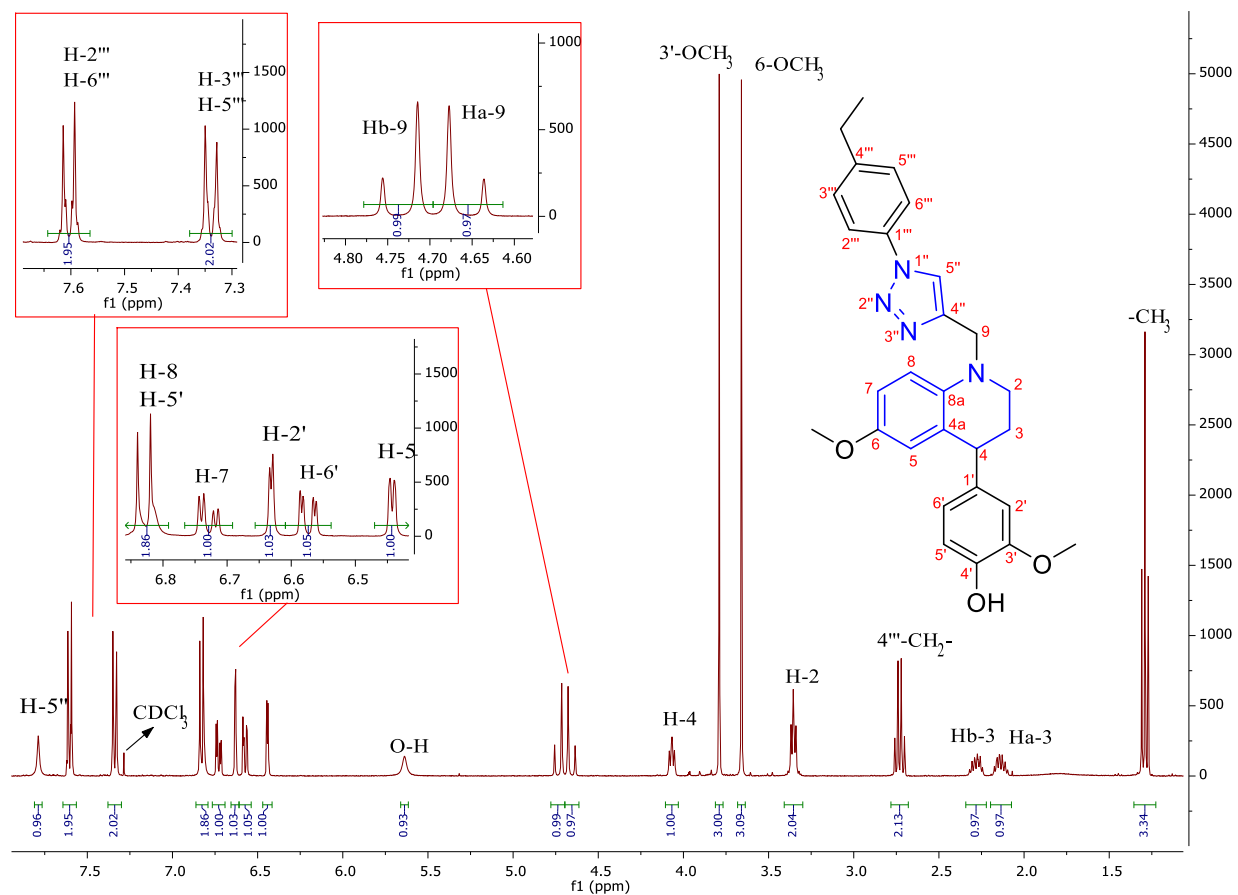
\*\* $\Phi_5$ ,  $\Phi_6$  y  $\Phi_7$  se detectaron para el híbrido **7p** con masas nominales de 482.619, 483.610 y 484.614 m/z respectivamente.

Finalmente, con el objetivo de caracterizar las moléculas híbridas obtenidas, se usó la resonancia magnética nuclear (RMN). Mediante los experimentos con  $^1\text{H}$ -RMN se lograron identificar las señales de los protones presentes en la estructura de los híbridos. Como ejemplo se muestra el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido **7j**, en la **Figura 24**.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**Figura 24**

Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del híbrido *N*-((1-(4-etilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **7j**



En el mencionado espectro (**Figura 24**), se aprecia que en la región de los protones aromáticos entre 6.90 y 6.40 ppm, se mantienen las señales de los protones tanto del anillo tetrahidroquinolínico (H-5, H-7 y H-8) como del anillo 4-hidroxi-3-metoxifenil (H-2', H-5' y H-6'), las cuales fueron analizadas previamente en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la tetrahidroquinolina **5d**. Sin embargo, en el espectro del híbrido **7j** se observa que la señal de H-8 se desplazó a campo bajo superponiéndose con H-5', mientras que la señal de H-6' se desplazó a campo alto. En cuanto a las demás señales, se observó que presentan desplazamientos químicos similares a los observados en el espectro de **5d**.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Por otra parte, se evidencia la aparición de tres nuevas señales de protones aromáticos a campos bajos entre 7.90 y 7.20 ppm, las cuales corresponden a los protones del fragmento triazólico (H-5'') y el anillo aromático unido a este (H-2''', H-3''', H-5''' y H-6'''). De acuerdo con lo anterior, la señal a 7.79 ppm se presenta como un singulete y corresponde al protón H-5'', ya que este no acopla con ningún otro protón. Por otro lado, la señal a 7.60 ppm que aparece como un multiplete simétrico, se atribuye a los protones H-2''' y H-6''', mientras que la señal a 7.34 ppm que también aparece como un multiplete simétrico, corresponde a los protones H-3''' y H-5''' ('Silverstein & Webster, 1998). En este sentido, los protones H-2''' y H-6''', así como H-3''' y H-5''' son químicamente equivalentes (magnéticamente no equivalentes) y por ende presentan el mismo desplazamiento químico. Además, estos protones se diferencian en la influencia de los nitrógenos del anillo triazólico, ya que estos desapantallan a los protones H-2''' y H-6''', desplazando su señal a campo más bajo que la de los protones H-3''' y H-5'''.

Continuando con el análisis, en 5.64 ppm se observa la señal del hidroxilo, ligeramente desplazada a campo bajo en comparación con el desplazamiento químico observado en la tetrahydroquinolina **5d**. Por otra parte, en 4.74, 4.66 y 4.07 ppm, se identifican las señales de Hb-9, Ha-9 y H-4 respectivamente, estas señales se superponen en el espectro de la tetrahydroquinolina **5d**. Sin embargo, en el espectro del híbrido **7j**, se observa que la señal de H-4 conserva el mismo desplazamiento químico que en el espectro de **5d**, mientras que las señales de Hb-9 y Ha-9 se desplazan a campo bajo, debido a la influencia del anillo triazólico.

Finalmente, las señales de 3'-OCH<sub>3</sub> (3.79 ppm), 6-OCH<sub>3</sub> (3.66 ppm), H-2 (3.35 ppm), Hb-3 (2.27 ppm) y Ha-3 (2.14 ppm) aparecen a desplazamientos químicos similares a los que se observaron en el espectro de **5d**. Además, se destaca la ausencia del triplete del protón del alquino terminal presente en **5d**. Adicionalmente, se observa la aparición de un cuartete a 2.73 ppm y un

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

tripleto a 1.29 ppm, con una constante de acoplamiento  $J=7.6$  Hz, correspondientes a las señales de  $4'''$ - $\text{CH}_2$ - y  $-\text{CH}_3$  del etilo. En la **Tabla 11**, **Tabla 12** y

**Tabla 13** se presentan los desplazamientos químicos observados en los espectros  $^1\text{H}$ -RMN de los híbridos sintetizados **7a-p**.

**Tabla 11**

Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de los protones en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los nuevos híbridos de tetrahydroquinolina-triazol **7a-e**

Comp	Datos de $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ (ppm), multiplicidad, J(Hz))																		
	Anillo 4-hidroxí-3-metoxifenil					Anillo tetrahydroquinolínico							Triazol		Otros protones				
	H-2'	H-5'	H-6'	O-H	3'-OCH <sub>3</sub>	H-2	Ha-3	Hb-3	H-4	H-5	H-7	H-8	R <sub>1</sub>	H-5''	Ha-9	Hb-9	H-2''', H-6'''	H-3''', H-5'''	R <sub>2</sub>
<b>7a*</b>	6.65-6.59	6.65-6.59	6.34	8.74	3.62	3.41-3.29	2.02-1.92	2.17-2.07	3.95	6.82-6.79	6.82-6.79	6.46	6-CH <sub>3</sub>	8.62	4.53	4.67	7.75	7.39	4'''-CH <sub>3</sub>
	m	m	dd	s	s	m	m	m	J=5.6	m	m	s	s	J=16.2	d	d	m	m	2.37
			J=8.1, 2.0													J=16.2			s
<b>7b</b>	6.65	6.84	6.56	5.62	3.80	3.41-3.35	2.18-2.07	2.32-2.22	4.07	6.66	6.93	6.76	6-CH <sub>3</sub>	7.78	4.67	4.76	7.60	7.34	4'''-CH <sub>2</sub> -
	J=2.0	J=8.1	dd	s	s	m	m	m	J=5.8	d	dd	d	2.16	s	d	d	m	m	2.73
			J=8.1, 2.0							J=8.4, 2.0		J=8.3	s	J=16.3	J=16.7				J=7.6
																			-CH <sub>3</sub>
																			1.29
																			t
																			J=7.6
<b>7c</b>	6.65	6.83	6.56	5.63	3.80	3.41-3.35	2.18-2.07	2.32-2.22	4.07	6.66	6.93	6.76	6-CH <sub>3</sub>	7.73	4.66	4.76	7.60	7.02	4'''-OCH <sub>3</sub>
	J=2.0	J=8.1	dd	s	s	m	m	m	J=5.7	d	dd	d	2.16	s	d	d	m	m	3.88
			J=8.1, 2.0							J=8.3, 1.7		J=8.3	s	J=16.6	J=16.6				s
<b>7d</b>	6.68-6.64	6.83	6.55	5.60	3.82	3.42-3.32	2.21-2.087	2.33-2.22	4.07	6.68-6.64	6.93	6.73	6-CH <sub>3</sub>	7.78	4.67	4.75	7.50	7.66	
	J=8.1	J=8.1	dd	s	s	m	m	m	J=5.8	d	dd	d	2.16	s	d	d	m	m	
			J=8.3, 2.0							J=8.4, 2.2		J=8.3	s	J=16.8	J=16.8				
<b>7e*</b>	6.49	6.63	6.36	8.72	3.62	3.44-3.28	2.04-1.95	2.18-2.08	3.97	6.61	6.85	6.82	6-CH <sub>2</sub> -	8.63	4.54	4.66	7.76	7.39	4'''-CH <sub>3</sub>
	d	d	dd	s	s	m	m	m	J=5.6	d	dd	d	2.33	s	d	d	m	m	2.38
	J=1.9	J=8.0	J=8.1, 2.0							J=2.0	J=8.5, 2.0	J=8.4	c	J=16.2	J=16.2				s
													J=7.5						-CH <sub>3</sub>
													1.01						

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

t  
J=7.6

\*Espectros tomados en DMSO.

Tabla 12

Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de los protones en los espectros de <sup>1</sup>H-RMN de los nuevos híbridos de tetrahydroquinolina-triazol **7f-j**

Comp	Datos de <sup>1</sup> H-RMN ( $\delta$ (ppm), multiplicidad, J(Hz))																		
	Anillo 4-hidroxi-3-metoxifenil					Anillo tetrahydroquinolínico						Triazol		Otros protones					
	H-2'	H-5'	H-6'	O-H	3'-OCH <sub>3</sub>	H-2	Ha-3	Hb-3	H-4	H-5	H-7	H-8	R <sub>1</sub>	H-5''	Ha-9	Hb-9	H-2''', H-6'''	H-3''', H-5'''	R <sub>2</sub>
<b>7f</b>	6.65 d J=2.0	6.84 d J=8.1	6.57 dd J=8.2, 2.0	5.65 s	3.80 s	3.43- 3.33 m	2.18- 2.08 m	2.32- 2.23 m	4.09 t J=5.8	6.69 d J=1.9	6.96 dd J=8.4, 1.9	6.77 d J=8.4	6- CH2- 2.46 c J=7.5 -CH3 1.13 t J=7.6	7.78 s	4.67 d J=16.6	4.76 d J=16.9	7.60 m	7.34 m	4'''- CH2- 2.73 c J=7.6 -CH3 1.29 t J=7.6
<b>7g</b>	6.65 d J=2.0	6.84 d J=8.1	6.57 dd J=8.1, 2.0	5.62 s	3.80 s	3.43- 3.33 m	2.18- 2.07 m	2.33- 2.22 m	4.09 t J=5.8	6.68 d J=2.0	6.96 dd J=8.3, 2.2	6.77 d J=8.3	6- CH2- 2.46 c J=7.6 -CH3 1.13 t J=7.6	7.73 s	4.66 d J=16.7	4.76 d J=16.7	7.60 m	7.02 m	4'''- OCH3 3.88 s
<b>7h</b>	6.65 d J=2.0	6.84 d J=8.1	6.57 dd J=8.1, 2.0	5.61 s	3.81 s	3.43- 3.33 m	2.19- 2.10 m	2.33- 2.24 m	4.09 t J=5.8	6.69 d J=1.9	6.96 dd J=8.4, 2.2	6.76 d J=8.4	6- CH2- 2.46 c J=7.6 -CH3 1.13 t J=7.6	7.80 s	4.67 d J=16.7	4.75 d J=16.8	7.66 m	7.50 m	
<b>7i</b>	6.63 d J=2.0	6.85- 6.79 m	6.57 dd J=8.1, 1.8	5.58 s	3.79 s	3.35- 3.31 m	2.18- 2.08 m	2.32- 2.23 m	4.07 t J=6.1	6.44 d J=3.1	6.73 dd J=8.9, 3.0	6.85- 6.79 m	6- OCH3 3.66 s	7.77 s	4.65 d J=16.5	4.73 d J=16.5	7.58 m	7.31 m	4'''- CH3 2.43 s
<b>7j</b>			6.57 dd	5.64 s	3.79 s						6.73 dd		6- OCH3	7.79 s			7.60 m	7.34 m	4'''- CH2-

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

6.63 d J=2.0	6.86- 6.79 m	J=8.1, 2.0	3.41- 3.30 m	2.20- 2.08 m	2.33- 2.23 m	4.07 t J=6.1	6.44 d J=3.0	J=8.9, 3.0	6.86- 6.79 m	3.66 s	4.66 d J=16.5	4.74 d J=16.5	2.73 c J=7.6 -CH3 1.29 t J=7.6
--------------------	--------------------	---------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------------	--------------------	-----------	---------------------	---------------------	--

Tabla 13

Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamiento de los protones en los espectros de <sup>1</sup>H-RMN de los nuevos híbridos de tetrahydroquinolina-triazol **7k-p**

Comp	Datos de <sup>1</sup> H-RMN (δ(ppm), multiplicidad, J(Hz))																		
	Anillo 4-hidroxi-3-metoxifenil					Anillo tetrahydroquinolinico							Triazol		Otros protones				
	H-2'	H-5'	H-6'	O-H	3'-OCH <sub>3</sub>	H-2	Ha-3	Hb-3	H-4	H-5	H-7	H-8	R <sub>1</sub>	H-5''	Ha-9	Hb-9	H-2''', H-6'''	H-3''', H-5'''	R <sub>2</sub>
<b>7k*</b>	6.67- 6.60 m	6.67- 6.60 m	6.36 dd J=8.1, 2.0	8.74 s	3.63 s	3.41- 3.23 m	2.05- 1.95 m	2.18- 2.07 m	3.98 t J=5.8	6.24 d J=3.0	6.67- 6.60 m	6.86 d J=9.0	6- OCH3 s	8.56 s	4.51 d J=16.1	4.63 d J=16.1	7.78 m	7.13 m	4'''- OCH3 3.83 s
<b>7l</b>	6.64 d J=1.9	6.85- 6.77 m	6.57 dd J=8.1, 2.0	5.63 s	3.80 s	3.40- 3.31 m	2.20- 2.10 m	2.34- 2.23 m	4.07 t J=6.1	6.45 d J=3.1	6.72 dd	6.85- 6.77 m	6- OCH3 s	7.79 s	4.66 d J=16.6	4.73 d J=16.6	7.66 m	7.50 m	
<b>7m</b>	6.61 d J=2.0	6.84 d J=8.1	6.55 dd J=8.1, 2.0	5.64 s	3.81 s	3.47- 3.36 m	2.17- 2.08 m	2.30- 2.20 m	4.04 t J=5.9	6.78 d J=2.6	7.05 dd J=8.8, 2.6	6.76 d J=8.8		7.76 s	4.66 d J=16.7	4.74 d J=16.7	7.58 m	7.32 m	4'''- CH3 2.44 s
<b>7n</b>	6.61 d J=2.0	6.85 d J=8.1	6.55 dd J=8.2, 2.0	5.62 s	3.81 s	3.47- 3.36 m	2.17- 2.07 m	2.30- 2.20 m	4.04 t J=5.9	6.78 d J=2.6	7.05 dd J=8.8, 2.6	6.76 d J=8.9		7.76 s	4.67 d J=16.7	4.75 d J=16.7	7.60 m	7.35 m	4'''- CH2- 2.74 c J=7.6 -CH3 1.29 t J=7.6
<b>7o</b>	6.61 d J=2.0	6.84 d J=8.1	6.54 dd J=8.1, 2.0	5.66 s	3.81 s	3.47- 3.35 m	2.17- 2.07 m	2.29- 2.20 m	4.04 t J=6.0	6.78 d J=2.6	7.05 dd J=8.6, 2.5	6.76 d J=8.8		7.72 s	4.66 d J=16.7	4.74 d J=16.6	7.60 m	7.02 m	4'''- OCH3 3.88 s
<b>7p</b>	6.62 d J=2.0	6.84 d J=8.1	6.54 dd J=8.1, 2.0	5.62 s	3.82 s	3.47- 3.36 m	2.18- 2.09 m	2.30- 2.20 m	4.04 t J=5.0	6.79 d J=2.6	7.04 dd J=8.9, 2.6	6.73 d J=8.8		7.76 s	4.67 d J=16.8	4.74 d J=16.7	7.66 m	7.51 m	

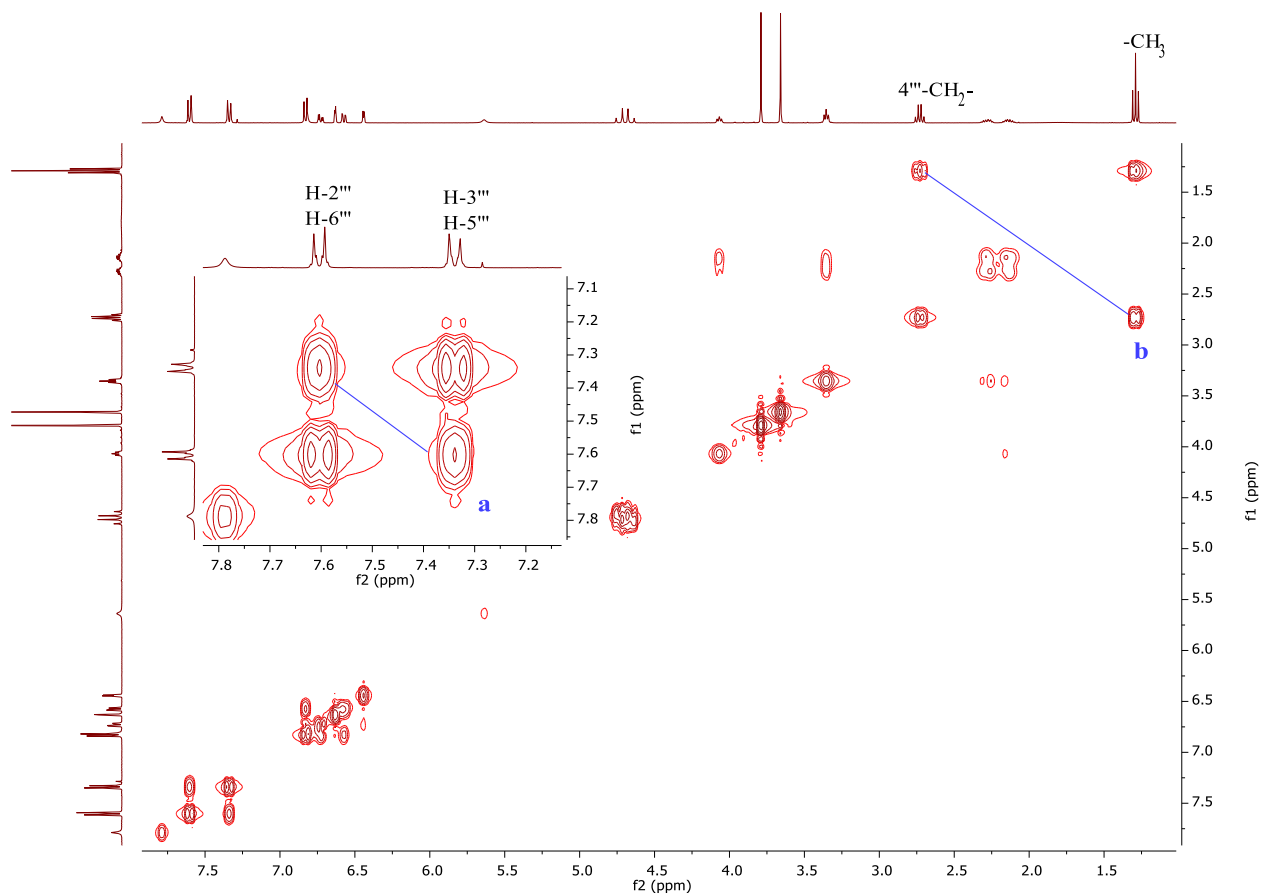
\*Espectros tomados en DMSO.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Por otra parte, en los espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY, se pueden apreciar los acoplamientos entre H-2''' y H-6''' con H-3''' y H-5'''. A modo de ejemplo, en la **Figura 25** se presenta el espectro de  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY del híbrido **7j**, donde se evidencia el acoplamiento de estos protones en la **Correlación a**. Además, se observan los acoplamientos de los protones 4'''-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>3</sub> (**Correlación b**) del sustituyente R<sub>2</sub>, que en este caso corresponde al grupo etilo.

**Figura 25**

Espectro de  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY del híbrido *N*-((1-(4-etilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **7j**



## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Posteriormente, el análisis de los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN y HSQC, permitió asociar las señales de los protones con sus respectivos carbonos. Asimismo, se observó en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de algunos híbridos que hay señales de carbono que no son claramente discernibles. Sin embargo, este inconveniente se ha solventado al analizar los espectros de HSQC y HMBC, lo que ha posibilitado identificar todas las señales del esqueleto de carbonos de los híbridos sintetizados. La **Tabla 14** y **Tabla 15** resumen las asignaciones de cada carbono para los diferentes híbridos tetrahydroquinolina-triazol sintetizados **7a-p**. A modo de ejemplo, en la **Figura 26** se presenta el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido **7j**. En dicho espectro, se observan fácilmente 21 señales, aunque el esqueleto de la molécula del híbrido **7j** cuenta con un total de 28 carbonos.

**Tabla 14**

Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de los híbridos **7a-h**

		Datos de $^{13}\text{C}$ -RMN $\delta$ (ppm)							
Comp.		<b>7a*</b>	<b>7b</b>	<b>7c</b>	<b>7d</b>	<b>7e*</b>	<b>7f</b>	<b>7g</b>	<b>7h</b>
Anillo 4-hidroxi-3-metoxifenil	<b>C-1'</b>	137.87	138.25	138.24	138.13	137.84	138.28	138.26	138.11
	<b>C-2'</b>	113.01	110.96	110.94	110.92	115.51	110.96	110.97	110.94
	<b>C-3'</b>	147.75	146.50	146.50	146.51	147.75	146.49	146.48	146.51
	<b>C-4'</b>	145.15	144.02	144.01	144.04	143.14	143.97	143.99	144.03
	<b>C-5'</b>	115.50	114.03	114.02	114.02	113.01	114.03	114.02	114.04
	<b>C-6'</b>	121.39	121.52	121.52	121.52	121.23	121.52	121.52	121.51
	<b>3'-OCH<sub>3</sub></b>	55.96	55.92	55.92	55.94	55.96	55.92	55.92	55.93
Anillo tetrahydroquinolínico	<b>C-2</b>	46.37	46.80	46.81	46.91	46.37	46.85	46.85	46.93
	<b>C-3</b>	30.79	31.03	31.03	31.01	30.83	31.10	31.09	30.99
	<b>C-4</b>	42.52	43.00	43.00	42.96	42.59	43.04	43.05	42.98
	<b>C-4a</b>	125.46	125.22	125.20	125.25	125.32	125.04	125.05	125.19
	<b>C-5</b>	128.13	130.92	130.91	130.95	129.43	129.81	129.80	129.86
	<b>C-6</b>	124.51	125.89	125.82	125.96	131.21	132.43	132.42	132.66
	<b>C-7</b>	130.62	128.23	128.22	128.25	126.86	126.97	126.96	127.01
	<b>C-8</b>	112.18	111.66	111.60	111.52	112.06	111.51	111.50	111.55
	<b>C-8a</b>	142.91	142.62	142.65	142.54	145.56	142.91	142.91	142.76
	<b>R<sub>1</sub></b>	6-CH <sub>3</sub> 20.43	6-CH <sub>3</sub> 20.24	6-CH <sub>3</sub> 20.25	6-CH <sub>3</sub> 20.25	6-CH <sub>2</sub> - 27.63 -CH <sub>3</sub> 16.41	6-CH <sub>2</sub> - 27.75 -CH <sub>3</sub> 15.91	6-CH <sub>2</sub> - 27.75 -CH <sub>3</sub> 15.90	6-CH <sub>2</sub> - 27.75 -CH <sub>3</sub> 15.88
<b>Triazol</b>	<b>C-4''</b>	145.48	146.02	146.00	146.58	145.14	146.17	146.12	146.60

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Otros carbonos	C-5''	121.23	119.74	119.86	119.56	121.38	119.73	119.86	119.63
	C-9	46.34	47.46	47.44	47.42	46.41	47.45	47.46	47.51
	C-1'''	134.87	134.95	130.56	134.44	134.88	134.94	130.57	134.44
	C-2''' y C-6'''	120.22	120.51	122.11	129.89	120.22	120.51	122.11	121.60
	C-3''' y C-5'''	130.68	129.03	114.73	121.60	130.67	129.05	114.73	129.89
	C-4'''	138.58	145.12	159.77	135.54	138.57	145.13	159.77	135.55
	R <sub>2</sub>	4''-CH <sub>3</sub> 21.03	4''-CH <sub>2</sub> - 28.46 -CH <sub>3</sub> 15.46	4''-OCH <sub>3</sub> 55.64		4''-CH <sub>3</sub> 21.03	4''-CH <sub>2</sub> - 28.47 -CH <sub>3</sub> 15.49	4''-OCH <sub>3</sub> 55.64	

\*Espectros tomados en DMSO.

Tabla 15

Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de <sup>13</sup>C-RMN de los híbridos **7i-p**

		Datos de <sup>13</sup> C-RMN δ(ppm)							
Comp.	<b>7i</b>	<b>7j</b>	<b>7k*</b>	<b>7l</b>	<b>7m</b>	<b>7n</b>	<b>7o</b>	<b>7p</b>	
Anillo 4-hidroxi-3-metoxifenil	C-1'	137.85	137.85	137.55	137.73	137.13	137.13	137.12	137.01
	C-2'	110.92	110.92	113.00	110.90	110.79	110.78	110.79	110.74
	C-3'	146.52	146.53	147.78	146.55	146.61	146.60	146.61	146.61
	C-4'	144.09	144.10	145.21	144.13	144.27	144.26	144.27	144.28
	C-5'	114.07	114.08	115.52	114.09	114.20	114.19	114.20	114.19
	C-6'	121.50	121.50	121.21	121.49	121.39	121.39	121.39	121.39
	3'-OCH <sub>3</sub>	55.90	55.90	55.98	55.92	55.93	55.93	55.93	55.94
Anillo tetrahydroquinolínico	C-2	47.02	47.02	46.54	47.11	46.89	46.89	46.90	46.98
	C-3	31.11	31.10	30.89	31.06	30.58	30.58	30.57	30.54
	C-4	43.34	43.34	42.82	43.30	42.97	42.97	42.97	42.93
	C-4a	126.97	127.08	127.01	127.03	126.90	126.91	126.92	126.96
	C-5	116.18	116.18	116.05	116.21	129.77	129.78	129.77	129.82
	C-6	151.40	151.47	150.87	151.55	121.27	121.31	121.27	121.42
	C-7	113.26	113.26	113.00	113.27	127.46	127.46	127.46	127.49
	C-8	112.99	113.09	113.26	112.89	112.53	112.56	112.55	112.48
	C-8a	139.91	139.26	139.59	139.12	143.40	143.38	143.39	143.28
	R <sub>1</sub>	6-OCH <sub>3</sub> 55.68	6-OCH <sub>3</sub> 55.67	6-OCH <sub>3</sub> 55.57	6-OCH <sub>3</sub> 55.57				
Triazolol	C-4''	145.85	145.83	145.34	146.35	145.42	145.39	145.35	145.89
	C-5''	119.78	119.87	121.54	119.72	119.59	119.63	119.77	119.48
Otros carbonos	C-9	47.93	47.93	46.73	47.91	47.25	47.27	47.25	47.24
	C-1'''	134.78	134.92	130.56	134.46	134.70	134.84	130.44	134.59
	C-2''' y C-6'''	120.38	120.50	122.00	121.59	120.39	120.53	122.13	121.62

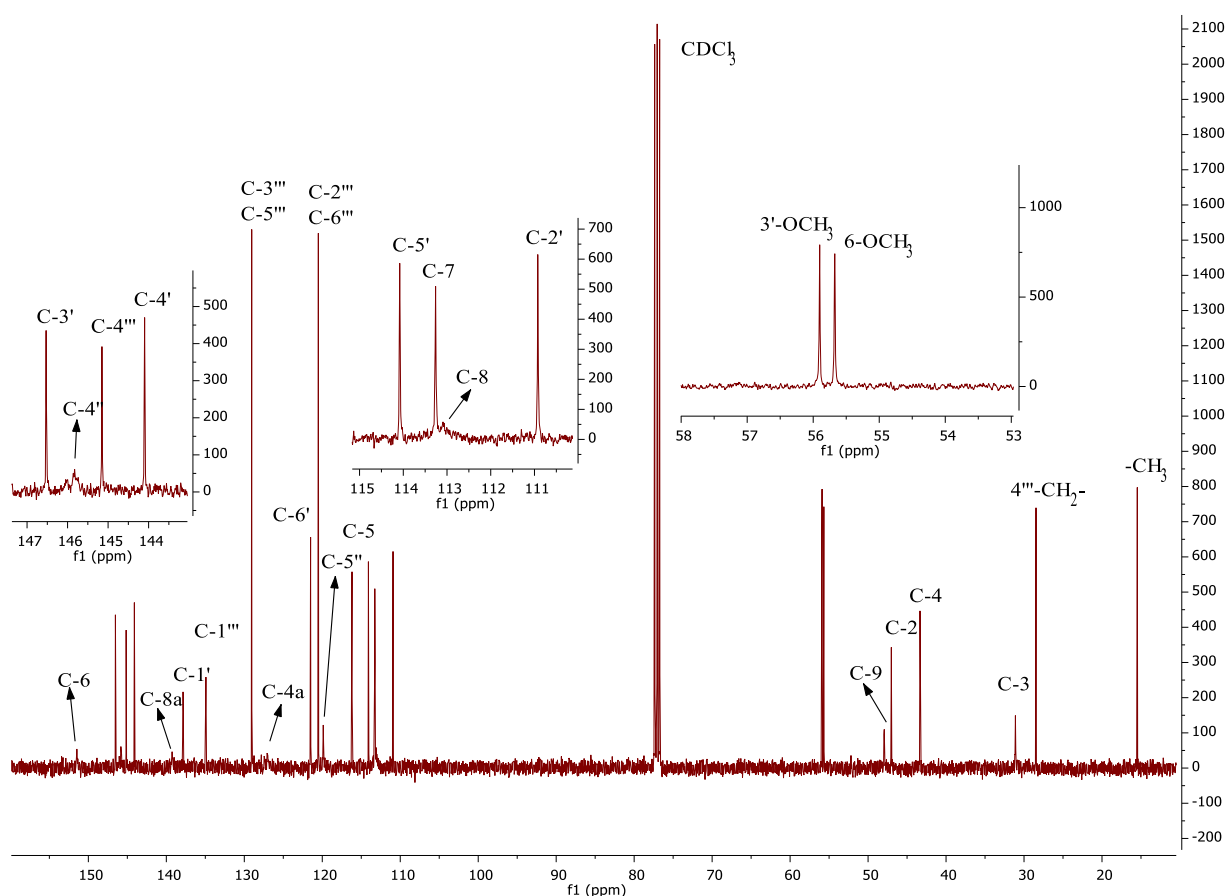
## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

<b>C-3''' y C-5'''</b>	130.21	129.05	115.33	129.90	130.25	129.09	114.78	129.95
<b>C-4'''</b>	138.82	145.15	159.61	135.52	138.95	145.28	159.86	135.44
<b>R<sub>2</sub></b>	4'''-CH <sub>3</sub> 21.09	4'''-CH <sub>2</sub> - -CH <sub>3</sub> 28.46 15.47	4'''-OCH <sub>3</sub> 56.02		4'''-CH <sub>3</sub> 21.10	4'''-CH <sub>2</sub> - -CH <sub>3</sub> 28.47 15.48	4'''-OCH <sub>3</sub> 55.66	

\*Espectros tomados en DMSO.

## Figura 26

Espectro de <sup>13</sup>C-RMN del híbrido *N*-((1-(4-etilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **7j**



Inicialmente, se llevó a cabo la asignación de las señales que son claramente visibles en el espectro de <sup>13</sup>C-RMN de **7j**, empezando por el análisis del espectro HSQC, que permitió correlacionar los protones previamente identificados con su respectivo carbono. En este sentido,

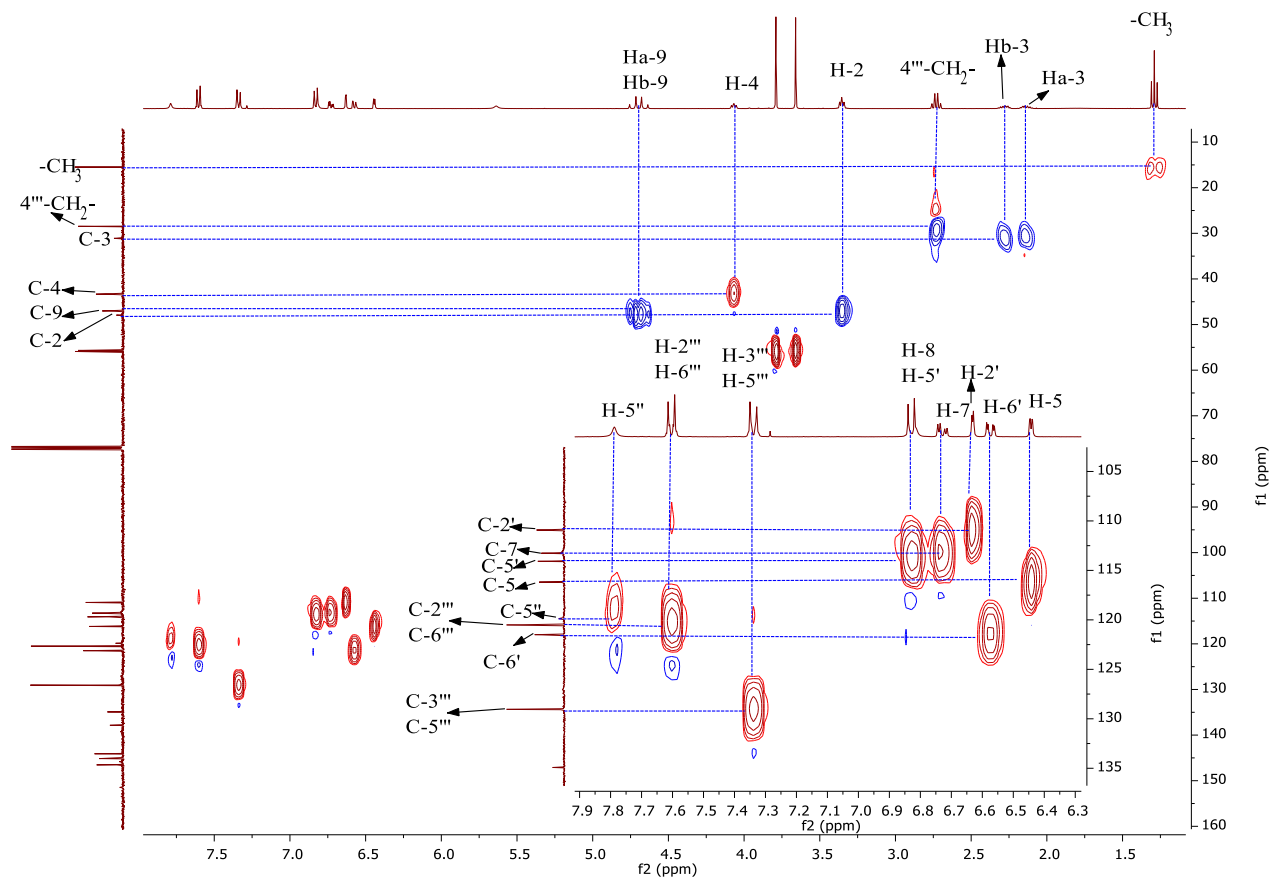
## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

en la **Figura 27** se muestra el espectro de HSQC del híbrido **7i**, donde se pueden distinguir las señales de los carbonos  $-\text{CH}_3$ ,  $4''''-\text{CH}_2-$ , C-3, C-4, C-9, C-2, C-2', C-7, C-5', C-5, C-2''', C-6''', C-6', C-3'''' y C-5'''''. Además, se observó que las señales de los carbonos del anillo tetrahydroquinolínico y del anillo 4-hidroxi-3-metoxifenil aparecen a desplazamientos químicos similares a los observados en la tetrahydroquinolina **5d**. Sin embargo, la señal del carbono C-9 se encuentra desplazada a campo bajo en comparación con la señal observada en el espectro de **5d**, debido a la influencia del anillo triazólico. Por otro lado, las señales de los carbonos de los grupos metoxi no se distinguen claramente en este espectro, pero presentan desplazamientos químicos similares a los observados en **5d**, lo que permite diferenciar entre ellos estableciendo que la señal a 55.90 ppm corresponde a  $3'-\text{OCH}_3$  y la señal a 55.67 ppm corresponde a  $6-\text{OCH}_3$ . Adicionalmente, se observa que tanto C-2'''' y C-6'''' como C-3'''' y C-5'''' presentan en mismo desplazamiento químico debido a que son carbonos químicamente equivalentes, lo cual se ve reflejado en la aparición de una señal intensa para cada par de carbonos.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**Figura 27**

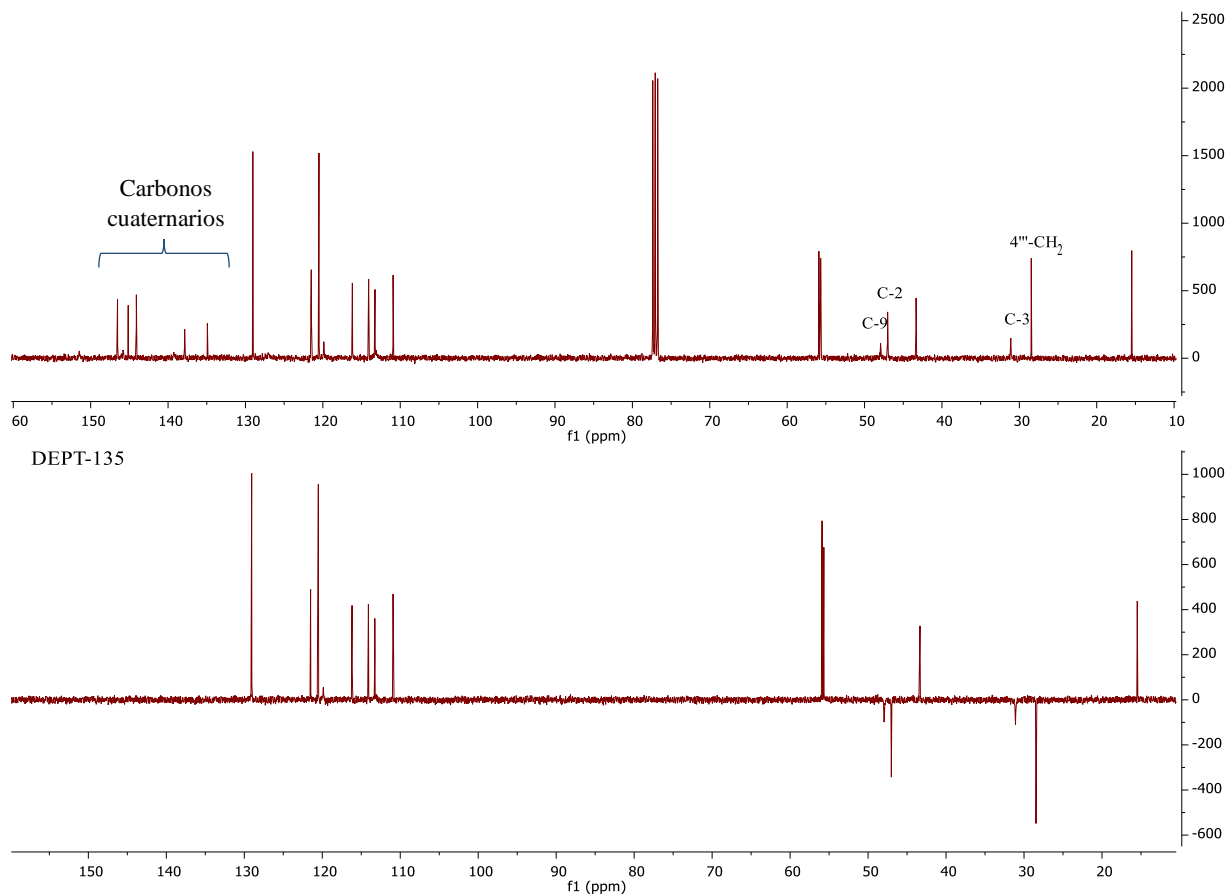
Espectro de HSQC del híbrido *N*-((1-(4-etilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **7j**



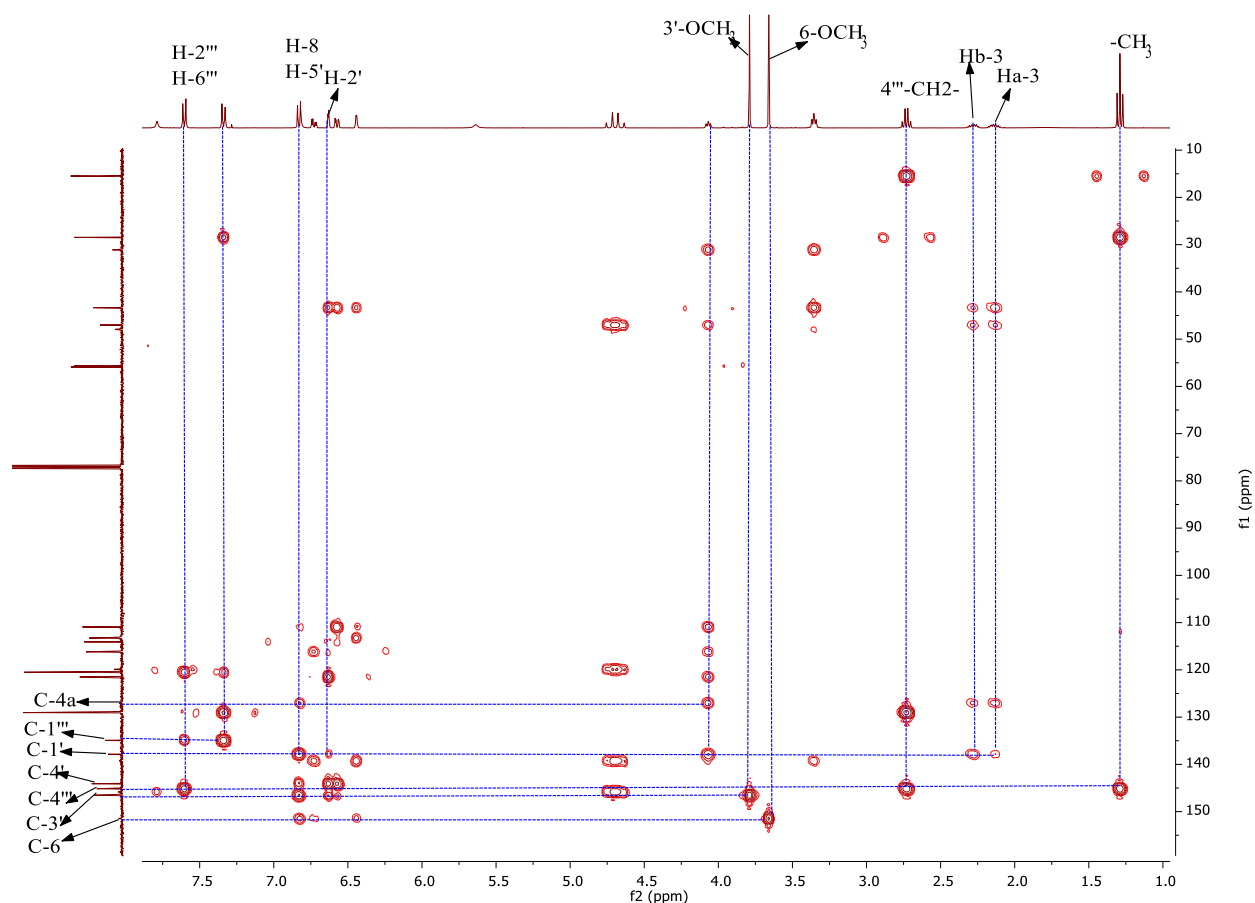
Por otro lado, en la **Figura 28** se presenta el espectro de DEPT-135 del híbrido **7j**, en el cual se pueden observar las señales de los carbonos metilénicos ( $4'''$ -CH<sub>2</sub>, C-3, C-2 y C-9) en fase negativa. Adicionalmente, en este espectro se observó la ausencia de solo cinco señales de carbonos, a pesar de que la estructura del híbrido **7j** tiene nueve carbonos cuaternarios. Sin embargo, este inconveniente se ha solucionado mediante el análisis del espectro de HMBC.

**Figura 28**

*Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del híbrido **7j**. B. Espectro DEPT-135 del híbrido **7j***



Posteriormente, el análisis de los espectros de HMBC ha permitido identificar las señales de carbonos que no son fácilmente visibles en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN. A modo de ejemplo, en la **Figura 29** se presenta el espectro de HMBC del híbrido **7j**, en el cual se pueden apreciar los acoplamiento de los protones de 3'-OCH<sub>3</sub> y 6-OCH<sub>3</sub> con los carbonos C-3' y C-6 respectivamente. En cuanto al carbono C-3', se observa una señal claramente distinguible a 146.53 ppm, mientras que para el carbono C-6 se observa una pequeña señal casi imperceptible a 151.47 ppm. De acuerdo con lo anterior, en la **Figura 30** se observa la ampliación de esta zona del espectro en la cual se aprecia mejor el acoplamiento de C-6 con los protones de 6-OCH<sub>3</sub>.

**Figura 29***Espectro de HMBC del híbrido 7i*

Por otro lado, en la **Figura 29** se observa la señal de un carbono cuaternario a 145.15 ppm que corresponde a la señal de C-4''', ya que acopla con los protones H-2''', H-6''' y los protones del grupo etilo. Asimismo, 144.10 ppm aparece la señal del carbono C-4' con un desplazamiento químico similar al observado en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **5d**. Además, se observa que acopla con los protones H-2', H-5' y H-6'.

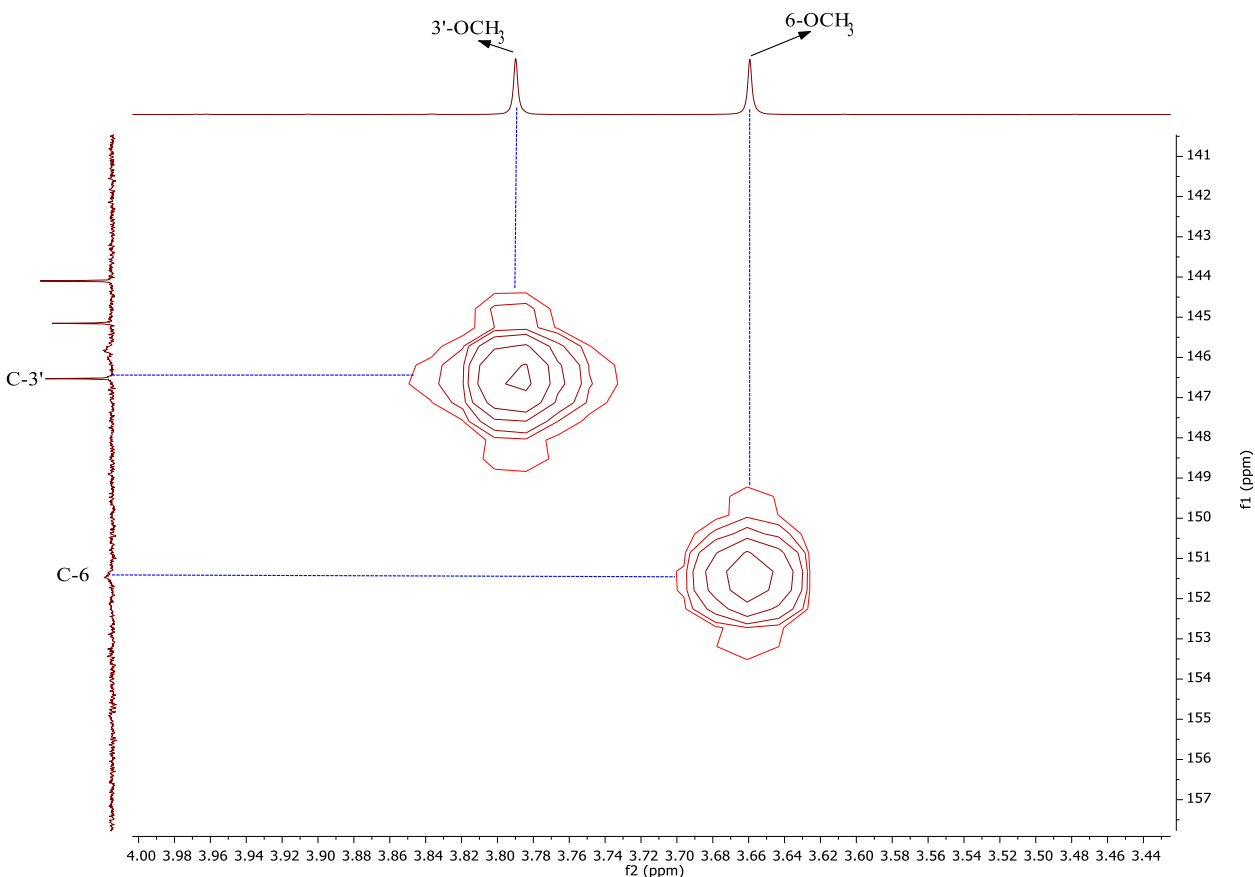
## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Posteriormente, a 137.85 ppm aparece la señal del C-1' con un desplazamiento similar al que se observó en **5d** y acoplado con H-2', H-5', Ha-3, Hb-3 y H-4. A 134.92 ppm aparece la señal del carbono C-1''', ya que acopla con H-2''' y H-6'''.

Por otro parte, en la ampliación del espectro de HMBC de **7i** que se muestra en la **Figura 31**, se observa una señal de muy baja intensidad a 145.83 ppm que corresponde al C-4'', ya que acopla con los protones H-5'' Ha-9 y Hb-9. Adicionalmente, en la zona de los carbonos cuaternarios se observa otra señal de baja intensidad que corresponde a la señal de C-8a, ya que acopla con los protones H-7, H-5, Ha-9 y Hb-9.

**Figura 30**

*Ampliación del espectro de HMBC del híbrido **7i**, en la cual se aprecia mejor la señal de C-6*

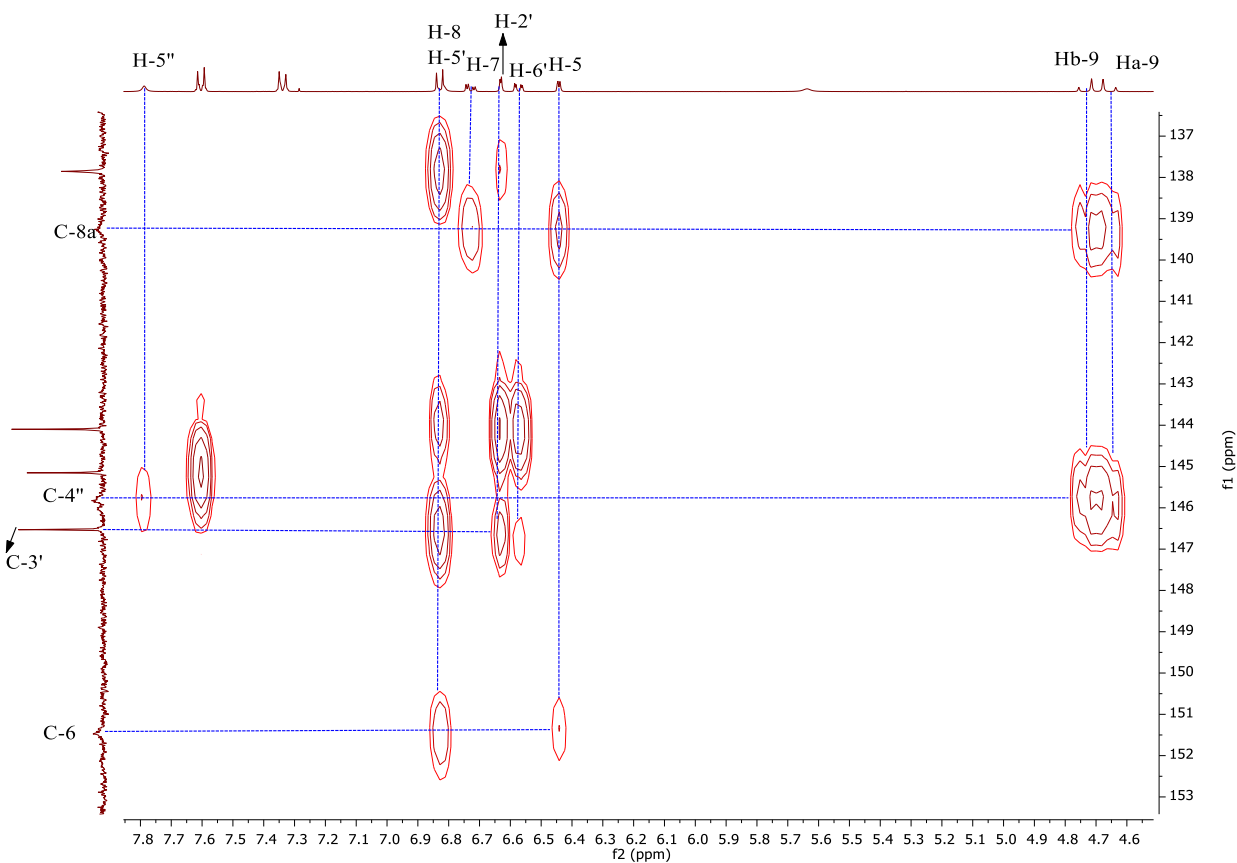


## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Seguidamente, a 127.08 ppm aparece una señal con muy baja intensidad que corresponde al carbono C-4a, ya que acopla con H-8, H-4, Ha-3 y Hb-3. Además, esta señal aparece con un desplazamiento químico que coincide con el que se observó para este carbono en el espectro de **5d**. Adicionalmente, en la ampliación del espectro presentada en la **Figura 32** se aprecia mejor esta señal y sus acoplamientos.

**Figura 31**

Ampliación del espectro de HMBC del híbrido 7j, en la cual se aprecian mejor las señales de C-4'' y C-8a



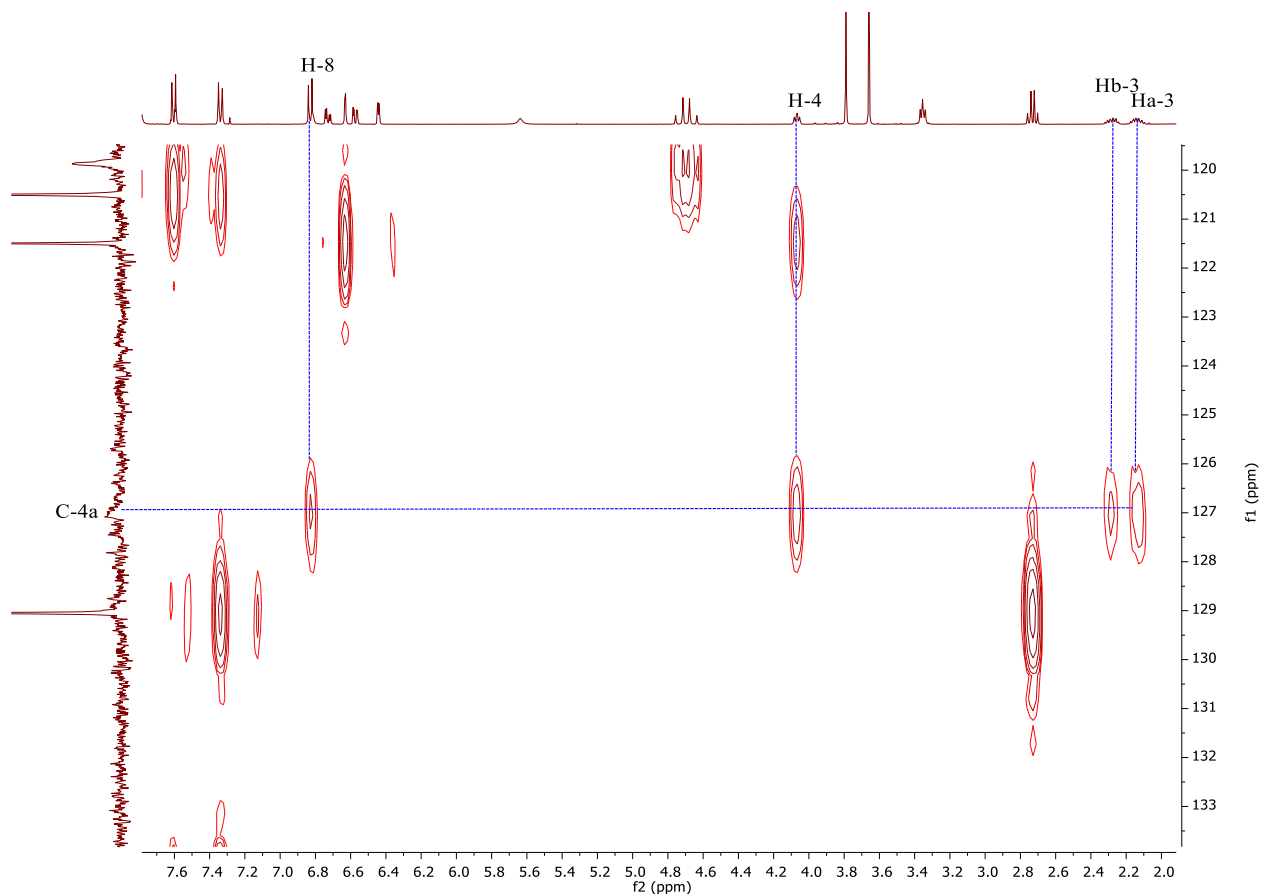
Finalmente, a 113.09 ppm aparece una señal de muy baja intensidad que corresponde a C-8, muy cercana a la señal del carbono C-7 (113.26 ppm). En este sentido, estas señales causaron

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

confusión debido a su proximidad y que las señales de H-8 y H-5' aparecen superpuestas. Sin embargo, en la ampliación del espectro de HMBC mostrada en la **Figura 33**, se puede observar que la señal a 113.26 ppm acopla con el protón H-5, mientras que la señal a 113.09 ppm no acopla con ningún protón aromático.

**Figura 32**

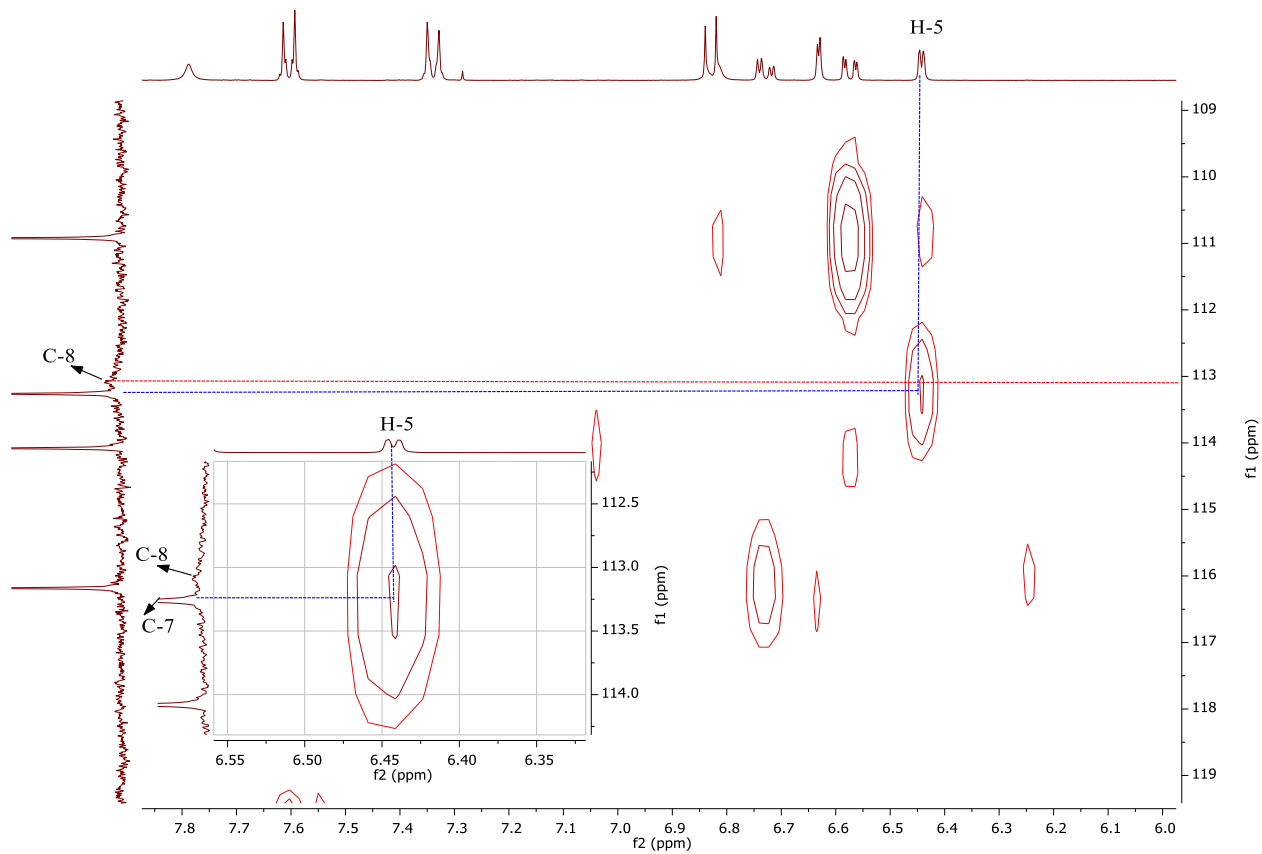
*Ampliación del espectro de HMBC del híbrido Zj, en la cual se aprecia mejor la señal de C-4a*



## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

**Figura 33.**

Ampliación del espectro de HMBC del híbrido 7j, en la cual se diferencian las señales de C-7 y C-8



## 8. Conclusiones

Por medio de la estrategia de hibridación molecular, a través de la ruta sintética propuesta, se logró acceder a una serie de 16 nuevos híbridos de tetrahydroquinolina-triazol **7a-p**, compuestos que podrían presentar promisoria actividad anticancerígena, en correlación con la literatura encontrada de compuestos con similitudes estructurales a los híbridos propuestos.

Se logró usar el 2-metoxi-4-vinilfenol y las *N*-propargilanilinas **3b-d** como precursores idóneos para acceder a las correspondientes *N*-propargil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)tetrahydroquinolinas **5b-d** implementando la reacción Povarov catiónica como reacción clave, mostrando rendimientos entre 48-83 %. Sin embargo, no se logró obtener la tetrahydroquinolina **5a** con suficiente pureza para ser reportada. Por otro lado, se logró utilizar las tetrahydroquinolinas **5b-d** y azidas preformadas para obtener los híbridos **7a-p** usando una cicloadición 1,3-dipolar, donde se observó que esta ruta de reacción permite obtener los híbridos con rendimientos entre 41-92 %.

Finalmente, haciendo uso de técnicas analíticas como la espectroscopía infrarroja (IR), espectrometría de masas (MS), resonancia magnética nuclear unidimensional (<sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN y DEPT-135) y bidimensional (<sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-COSY, HSQC y HMBC) se logró la completa elucidación de la estructura las tetrahydroquinolinas **5b-d** y los híbridos de tetrahydroquinolina-triazol **7a-p** sintetizados.

## 9. Perspectivas

Tal como se ha visto a lo largo del proyecto de grado, este se centró en la síntesis de una serie de híbridos de tetrahydroquinolina-triazol, a los cuales se pretende realizar futuros ensayos de bioactividad, para evaluar las posibles propiedades biológicas que estos puedan presentar. Por lo cual, se pretenderá realizar ensayos de actividad citotóxica en líneas celulares cancerosas y no cancerosas. Posteriormente estos resultados serán presentados en eventos de modalidad póster o ponencia, a su vez que serán publicados en revistas indexadas nacionales e internacionales.

### Referencias bibliográficas

- Abonia, R., Castillo, J., Insuasty, B., Quiroga, J., Nogueras, M., & Cobo, J. (2013). Efficient Catalyst-Free Four-Component Synthesis of Novel  $\gamma$ -Aminoethers Mediated by a Mannich Type Reaction. *ACS Combinatorial Science*, 15(1), 2–9. <https://doi.org/10.1021/co300105t>
- Acelas, M., Kouznetsov, V. v., & Romero Bohórquez, A. R. (2019). Facile and highly diastereo and regioselective synthesis of novel octahydroacridine-isoxazole and octahydroacridine-1,2,3-triazole molecular hybrids from citronella essential oil. *Molecular Diversity*, 23(1), 183–193. <https://doi.org/10.1007/s11030-018-9863-y>
- Ananikov, V. P., Galkin, K. I., Egorov, M. P., Sakharov, A. M., Zlotin, S. G., Redina, E. A., Isaeva, V. I., Kustov, L. M., Gening, M. L., & Nifantiev, N. E. (2016). Challenges in the development of organic and hybrid molecular systems. *Mendeleev Communications*, 26(5), 365–374. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mencom.2016.09.001>
- Arenas, M. (2018). *Síntesis, caracterización estructural y evaluación de la actividad citotóxica de nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol* [Trabajo de grado en química]. Universidad Industrial de Santander.
- Banu KM, Dinaker A, & Ananthnarayan C. (199 C.E.). synthesis-characterization-antimicrobial-studies-and-pharmacological-screening-of-some-substituted-123triazoles. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61, 202–205. <https://www.ijpsonline.com/abstract/synthesis-characterization-antimicrobial-studies-and-pharmacological-screening-of-some-substituted-123triazoles-1396.html>
- Bello, D., Ramon, R., & Lavilla, R. (2010). Mechanistic Variations of the Povarov Multicomponent Reaction and Related Processes. *Current Organic Chemistry*, 14(4), 332–356. <https://doi.org/10.2174/138527210790231883>
- Bohórquez, A., & Kouznetsov, V. (2010). An Efficient and Short Synthesis of 4-Aryl-3-methyltetrahydroquinolines from N-Benzylanilines and Propenylbenzenes through Cationic

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Imino Diels-Alder Reactions. *Synlett*, 2010(06), 970–972. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1219571>

Bohórquez, A. R. R., Romero-Daza, J., & Acelas, M. (2016a). Versatile and mild HCl-catalyzed cationic imino Diels-Alder reaction for the synthesis of new tetrahydroquinoline derivatives. *Synthetic Communications*, 46(4), 338–347. <https://doi.org/10.1080/00397911.2015.1136646>

Bohórquez, A. R. R., Romero-Daza, J., & Acelas, M. (2016b). Versatile and mild HCl-catalyzed cationic imino Diels-Alder reaction for the synthesis of new tetrahydroquinoline derivatives. *Synthetic Communications*, 46(4), 338–347. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/00397911.2015.1136646>

Bosl, G. J., & Motzer, R. J. (1997). Testicular Germ-Cell Cancer. *New England Journal of Medicine*, 337(4), 242–254. <https://doi.org/10.1056/NEJM199707243370406>

Bozorov, K., Zhao, J., & Aisa, H. A. (2019). 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(16), 3511–3531. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.07.005>

Bradbury, R. H. (2007). Overview. In R. H. Bradbury (Ed.), *Cancer* (pp. 1–17). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/7355\\_2006\\_001](https://doi.org/10.1007/7355_2006_001)

Breugst, M., & Reissig, H. (2020). The Huisgen Reaction: Milestones of the 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(30), 12293–12307. <https://doi.org/10.1002/anie.202003115>

Castillo, J.-C., Jiménez, E., Portilla, J., Insuasty, B., Quiroga, J., Moreno-Fuquen, R., Kennedy, A. R., & Abonia, R. (2018). Application of a catalyst-free Domino Mannich/Friedel-Crafts alkylation reaction for the synthesis of novel tetrahydroquinolines of potential antitumor activity. *Tetrahedron*, 74(9), 932–947. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.12.049>

Chamberlain, S. D., Redman, A. M., Wilson, J. W., Deanda, F., Shotwell, J. B., Gerding, R., Lei, H., Yang, B., Stevens, K. L., Hassell, A. M., Shewchuk, L. M., Leesnitzer, M. A., Smith, J.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

- L., Sabbatini, P., Atkins, C., Groy, A., Rowand, J. L., Kumar, R., Mook, R. A., ... Patnaik, S. (2009). Optimization of 4,6-bis-anilino-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine IGF-1R tyrosine kinase inhibitors towards JNK selectivity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(2), 360–364. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.11.077>
- Chen, M., Lu, S., Yuan, G., Yang, S., & Du, X. (2000). Synthesis and Antibacterial Activity of some Heterocyclic  $\beta$ -Enamino Ester Derivatives with 1,2,3-triazole. *Heterocyclic Communications*, 6(5). <https://doi.org/10.1515/HC.2000.6.5.421>
- Chen, Y., Dubrovskiy, A., & Larock, R. C. (2012). Synthesis of quinolines by electrophilic cyclization of n-(2-alkynyl)anilines: 3-iodo-4-phenylquinoline. *Organic Syntheses*, 89, 294–306. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.089.0294>
- Counihan, J. L., Grossman, E. A., & Nomura, D. K. (2018). Cancer Metabolism: Current Understanding and Therapies. *Chemical Reviews*, 118(14), 6893–6923. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00775>
- Derevkova, V. A., Balalaeva, I. v., Papina, R. I., Korepin, A. G., Glushakova, N. M., & Terent'ev, A. A. (2011). Cytostatic action of triazole and oxazolidinone derivatives. *Russian Chemical Bulletin*, 60(6), 1166–1171. <https://doi.org/10.1007/s11172-011-0183-y>
- Díaz, D., Finn, M. G., & Sharpless, K. B. (2008). Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos. I: Principales aspectos sintéticos. *Real Sociedad Española de Química*, 104(3), 173–180.
- Dixit, D., Verma, P. K., & Marwaha, R. K. (2021). A review on 'triazoles': their chemistry, synthesis and pharmacological potentials. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 18(10), 2535–2565. <https://doi.org/10.1007/s13738-021-02231-x>
- Drug Hybrids Enter The Fray. (2007). *Chemical & Engineering News Archive*, 85(46), 46–48. <https://doi.org/10.1021/cen-v085n046.p046>
- Duran, A., Dogan, H. N., & Rollas, S. (2002). Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5H-1,2,4-triazoline-5-thiones. *Il Farmaco*, 57(7), 559–564. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(02\)01248-X](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(02)01248-X)

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

- Ekici, Ö. D., Li, Z. Z., Campbell, A. J., James, K. E., Asgian, J. L., Mikolajczyk, J., Salvesen, G. S., Ganesan, R., Jelakovic, S., Grütter, M. G., & Powers, J. C. (2006). Design, Synthesis, and Evaluation of Aza-Peptide Michael Acceptors as Selective and Potent Inhibitors of Caspases-2, -3, -6, -7, -8, -9, and -10. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(19), 5728–5749. <https://doi.org/10.1021/jm0601405>
- Feng, L.-S., Zheng, M.-J., Zhao, F., & Liu, D. (2021). 1,2,3-Triazole hybrids with anti-HIV-1 activity. *Archiv Der Pharmazie*, 354(1), 2000163. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ardp.202000163>
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2022). *Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1)*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.who.int/today>
- Gabba, A., Robakiewicz, S., Taciak, B., Ulewicz, K., Broggin, G., Rastelli, G., Krol, M., Murphy, P. v, & Passarella, D. (2017). Synthesis and Biological Evaluation of Migrastatin Macrotriazoles. *European Journal of Organic Chemistry*, 2017(1), 60–69. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ejoc.201600988>
- Guan, L.-P., Jin, Q.-H., Tian, G.-R., Chai, K.-Y., & Quan, Z.-S. (2007). Synthesis of some quinoline-2(1H)-one and 1, 2, 4 - triazolo [ 4 , 3 -a ] quinoline derivatives as potent anticonvulsants. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences : A Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe Canadienne Des Sciences Pharmaceutiques*, 10(3), 254–262.
- Gujjar, R., Marwaha, A., el Mazouni, F., White, J., White, K. L., Creason, S., Shackleford, D. M., Baldwin, J., Charman, W. N., Buckner, F. S., Charman, S., Rathod, P. K., & Phillips, M. A. (2009). Identification of a Metabolically Stable Triazolopyrimidine-Based Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibitor with Antimalarial Activity in Mice. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(7), 1864–1872. <https://doi.org/10.1021/jm801343r>
- Hafez, H., Abbas, H.-A., & El-Gazzar, A.-R. (2008). Synthesis and evaluation of analgesic, anti-inflammatory and ulcerogenic activities of some triazolo- and 2-pyrazolyl-pyrido[2,3-d]-pyrimidines. *Acta Pharmaceutica*, 58(4). <https://doi.org/10.2478/v10007-008-0024-1>

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Hakimian, S., Cheng-Hakimian, A., Anderson, G. D., & Miller, J. W. (2007). Rufinamide: a new anti-epileptic medication. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 8(12), 1931–1940. <https://doi.org/10.1517/14656566.8.12.1931>

Hamada, Y., Kunimune, I., & Hara, O. (2010). ChemInform Abstract: Asymmetric Synthesis of Tetrahydroquinoline Derivative, a Building Block of Martinellines, via Intramolecular Allylic Amination Using 9-PBN. *ChemInform*, 33(20), no-no. <https://doi.org/10.1002/chin.200220114>

Hao, Y., Yang, X., Cong, J., Hagfeldt, A., & Sun, L. (2012). Engineering of highly efficient tetrahydroquinoline sensitizers for dye-sensitized solar cells. *Tetrahedron*, 68(2), 552–558. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.11.004>

He, L., Bekkaye, M., Retailleau, P., & Masson, G. (2012). Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Inverse-Electron-Demand Aza-Diels–Alder Reaction of Isoeugenol Derivatives. *Organic Letters*, 14(12), 3158–3161. <https://doi.org/10.1021/ol301251h>

Hiessböck, R., Wolf, C., Richter, E., Hitzler, M., Chiba, P., Kratzel, M., & Ecker, G. (1999). Synthesis and in Vitro Multidrug Resistance Modulating Activity of a Series of Dihydrobenzopyrans and Tetrahydroquinolines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 42(11), 1921–1926. <https://doi.org/10.1021/jm980517+>

Higashitani, F., Hyodo, A., Ishida, N., Inoue, M., & Mitsuhashi, S. (1990). Inhibition of  $\beta$ -lactamases by tazobactam and in-vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 25(4), 567–574. <https://doi.org/10.1093/jac/25.4.567>

Jeong, J. B., & Jeong, H. J. (2010). 2-Methoxy-4-vinylphenol can induce cell cycle arrest by blocking the hyper-phosphorylation of retinoblastoma protein in benzo[a]pyrene-treated NIH3T3 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 400(4), 752–757. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.08.142>

Johns, B. A., Weatherhead, J. G., Allen, S. H., Thompson, J. B., Garvey, E. P., Foster, S. A., Jeffrey, J. L., & Miller, W. H. (2009). The use of oxadiazole and triazole substituted naphthyridines as HIV-1 integrase inhibitors. Part 1: Establishing the pharmacophore.

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(6), 1802–1806.

<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.090>

Katritzky, A. R., Rachwal, S., & Rachwal, B. (1996). Recent progress in the synthesis of 1,2,3,4,-tetrahydroquinolines. *Tetrahedron*, 52(48), 15031–15070.

[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(96\)00911-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4020(96)00911-8)

Kerru, N., Gummidi, L., Maddila, S., Gangu, K. K., & Jonnalagadda, S. B. (2020). A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications.

*Molecules*, 25(8). <https://doi.org/10.3390/molecules25081909>

Kharb, R., Sharma, P. C., & Yar, M. S. (2011). Pharmacological significance of triazole scaffold. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 26(1), 1–21.

<https://doi.org/10.3109/14756360903524304>

KIM, D.-H., HAN, S.-I., GO, B., OH, U. H., KIM, C.-S., JUNG, Y.-H., LEE, J., & KIM, J.-H. (2019). 2-Methoxy-4-vinylphenol Attenuates Migration of Human Pancreatic Cancer Cells via Blockade of FAK and AKT Signaling. *Anticancer Research*, 39(12), 6685–6691.

<https://doi.org/10.21873/anticancer.13883>

Kouznetsov, V. 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(14), 2721–2750.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.12.059>

Kouznetsov, V. v, Bello Forero, J. S., & Amado Torres, D. F. (2008). A simple entry to novel spiro dihydroquinoline-oxindoles using Povarov reaction between 3-N-aryliminoisatins and isoeugenol. *Tetrahedron Letters*, 49(41), 5855–5857.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.07.096>

Kucuksayan, E., & Ozben, T. (2017). Hybrid Compounds as Multitarget Directed Anticancer Agents. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 17(8), 907–918.

<https://doi.org/10.2174/1568026616666160927155515>

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

- Lawrence, M. S., Stojanov, P., Mermel, C. H., Robinson, J. T., Garraway, L. A., Golub, T. R., Meyerson, M., Gabriel, S. B., Lander, E. S., & Getz, G. (2014). Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. *Nature*, *505*(7484), 495–501.  
<https://doi.org/10.1038/nature12912>
- Lin, J. J. (2019). Cancer Treatment. In L. Nekhlyudov, M. S. Goel, J. J. Lin, L. Overholser, & K. S. Peairs (Eds.), *Caring for Patients Across the Cancer Care Continuum: Essentials for Primary Care* (pp. 93–123). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-01896-2\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-01896-2_5)
- Liou, J.-P., Wu, Z.-Y., Kuo, C.-C., Chang, C.-Y., Lu, P.-Y., Chen, C.-M., Hsieh, H.-P., & Chang, J.-Y. (2008). Discovery of 4-Amino and 4-Hydroxy-1-aryloindoles as Potent Tubulin Polymerization Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, *51*(14), 4351–4355.  
<https://doi.org/10.1021/jm800150d>
- Liu, P., Zhu, S., Li, P., Xie, W., Jin, Y., Sun, Q., Wu, Q., Sun, P., Zhang, Y., Yang, X., Jiang, Y., & Zhang, D. (2008). Synthesis and SAR studies of biaryloxy-substituted triazoles as antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *18*(11), 3261–3265.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.04.056>
- Loaiza, P. R., Löber, S., Hübner, H., & Gmeiner, P. (2006). Click Chemistry on Solid Phase: Parallel Synthesis of *N*-Benzyltriazole Carboxamides as Super-Potent G-Protein Coupled Receptor Ligands. *Journal of Combinatorial Chemistry*, *8*(2), 252–261.  
<https://doi.org/10.1021/cc050127q>
- Marín, F. (2014). *Síntesis y caracterización estructural de nuevos híbridos tetrahydroquinolina/isoxazol polisustituidos vía reacción Imino Diels-Alder catiónica y cicloadición 1,3-dipolar* [Trabajo de pregrado en Química]. Universidad Industrial de Santander.
- Mark, S., Natalia, S., Idrees, M., E, H. S., Reddy, K. I., Gatikrushna, S., M, R. T., & Mario, S. (2019). HIV-1 Escape from Small-Molecule Antagonism of Vif. *MBio*, *10*(1), e00144-19.  
<https://doi.org/10.1128/mBio.00144-19>
- Maurent, K., Vanucci-Bacqué, C., Baltas, M., Nègre-Salvayre, A., Augé, N., & Bedos-Belval, F. (2018). Synthesis and biological evaluation of diarylheptanoids as potential antioxidant and

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

- anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 144, 289–299. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.033>
- Morris, J. C., McMurtrie, J. C., Bottle, S. E., & Fairfull-Smith, K. E. (2011). Generation of Profluorescent Isoindoline Nitroxides Using Click Chemistry. *The Journal of Organic Chemistry*, 76(12), 4964–4972. <https://doi.org/10.1021/jo200613r>
- Nammalwar, B., & Bunce, R. A. (2014). Recent Syntheses of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines, 2,3-Dihydro-4(1H)-quinolinones and 4(1H)-Quinolinones using Domino Reactions. *Molecules*, 19(1), 204–232. <https://doi.org/10.3390/molecules19010204>
- Nesaragi, A. R., Kamble, R. R., Bayannavar, P. K., Shaikh, S. K. J., Hoolageri, S. R., Kodasi, B., Joshi, S. D., & Kumbar, V. M. (2021). Microwave assisted regioselective synthesis of quinoline appended triazoles as potent anti-tubercular and antifungal agents via copper (I) catalyzed cycloaddition. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 41, 127984. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127984>
- Okuda, Y., Imafuku, K., Tsuchida, Y., Seo, T., Akashi, H., & Orita, A. (2020). Process-Controlled Regiodivergent Copper-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloadditions: Tailor-made Syntheses of 4- and 5-Bromotriazoles from Bromo(phosphoryl)ethyne. *Organic Letters*, 22(13), 5099–5103. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c01681>
- Passannanti, A., Diana, P., Barraja, P., Mingoia, F., Lauria, A., & Cirrincione, G. (2010). ChemInform Abstract: Pyrrolo[2,3-d][1,2,3]triazoles as Potential Antineoplastic Agents. *ChemInform*, 29(39), no-no. <https://doi.org/10.1002/chin.199839130>
- Povarov, L. S. (1967).  $\alpha\beta$ -UNSATURATED ETHERS AND THEIR ANALOGUES IN REACTIONS OF DIENE SYNTHESIS. *Russian Chemical Reviews*, 36(9), 656–670. <https://doi.org/10.1070/RC1967v036n09ABEH001680>
- Pullmann, T., Engendahl, B., Zhang, Z., Hölscher, M., Zanotti-Gerosa, A., Dyke, A., Franciò, G., & Leitner, W. (2010). Quinaphos and Dihydro-Quinaphos Phosphine-Phosphoramidite Ligands for Asymmetric Hydrogenation. *Chemistry - A European Journal*, 16(25), 7517–7526. <https://doi.org/10.1002/chem.201000063>

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

- Raghunathan, R., Ramesh, E., & Elamparuthi, E. (2008). Indium Trichloride Catalysed Imino Diels-Alder Reaction of Imesatins: A Facile Synthesis of Novel Spirooxindole 1H – pyrano[2,3-c ]quinolines. *Letters in Organic Chemistry*, 5(2), 82–86. <https://doi.org/10.2174/157017808783743948>
- Rodríguez Núñez, Y. A., Norambuena, M., Romero Bohorquez, A. R., Morales-Bayuelo, A., & Gutiérrez, M. (2019). Efficient synthesis and antioxidant activity of novel N-propargyl tetrahydroquinoline derivatives through the cationic Povarov reaction. *Heliyon*, 5(8), e02174. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02174>
- Rodríguez, Y. A., Gutiérrez, M., Ramírez, D., Alzate-Morales, J., Bernal, C. C., Güiza, F. M., & Romero Bohórquez, A. R. (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*, 88(4), 498–510. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12773>
- Rosado-Solano, D. N., Barón-Rodríguez, M. A., Sanabria Florez, P. L., Luna-Parada, L. K., Puerto-Galvis, C. E., Zorro-González, A. F., Kouznetsov, V. v., & Vargas-Méndez, L. Y. (2019). Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Computational Studies of 7-Chloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)quinoline Derivatives: Search for New Controlling Agents against *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae) Larvae. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(33), 9210–9219. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b01067>
- Rostovtsev, V. v., Green, L. G., Fokin, V. v., & Sharpless, K. B. (2002). A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(14), 2596–2599. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4)
- Saadeh, H., Sweidan, K., & Mubarak, M. (2020). Recent Advances in the Synthesis and Biological Activity of 8-Hydroxyquinolines. *Molecules*, 25(18), 4321. <https://doi.org/10.3390/molecules25184321>
- Shewach, D. S., & Kuchta, R. D. (2009). Introduction to Cancer Chemotherapeutics. *Chemical Reviews*, 109(7), 2859–2861. <https://doi.org/10.1021/cr900208x>

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Silalai, P., Jaipéa, S., Tocharus, J., Athipornchai, A., Suksamrarn, A., & Saeeng, R. (2022). New 1,2,3-Triazole-genipin Analogues and Their Anti-Alzheimer's Activity. *ACS Omega*, 7(28), 24302–24316. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01593>

'Silverstein, R., & 'Webster, F. (1998). *Spectrometric Identification of Organic Compounds* (R. Nedah, K. Allman, E. Swain, A. Renzi, E. Starr, & D. Levy, Eds.; 6th ed.). John Wiley & Sons, Inc.

Sridharan, V., Avendaño, C., & Menéndez, J. (2008). New Findings on the Cerium(IV) Ammonium Nitrate Catalyzed Povarov Reaction: Stereoselective Synthesis of 4-Alkoxy-2-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Derivatives. *Synthesis*, 2008(07), 1039–1044. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1032126>

Sridharan, V., Suryavanshi, P. A., & Menéndez, J. C. (2011). Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chemical Reviews*, 111(11), 7157–7259. <https://doi.org/10.1021/cr100307m>

Steinhagen, H., & Corey, E. J. (1999). A Convenient and Versatile Route to Hydroquinolines by Inter- and Intramolecular Aza-Diels–Alder Pathways. *Angewandte Chemie International Edition*, 38(13–14), 1928–1931. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19990712\)38:13/14<1928::AID-ANIE1928>3.0.CO;2-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19990712)38:13/14<1928::AID-ANIE1928>3.0.CO;2-1)

Tornøe, C. W., 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. *The Journal of Organic Chemistry*, 67(9), 3057–3064. <https://doi.org/10.1021/jo011148j>

Tsushima, K., Osumi, T., Matsuo, N., & Itaya, N. (1989). Facile Synthesis of Fungicidal *N*-Indanylbenzamide Derivatives: Rearrangement of Tetrahydroquinolines to Aminoindanes. *Agricultural and Biological Chemistry*, 53(9), 2529–2530. <https://doi.org/10.1080/00021369.1989.10869695>

Viegas, C., Danuello, A., da Silva, V., Barreiro, E., & Manssour, C. (2007). Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. *Current Medicinal Chemistry*, 14(17). <https://doi.org/10.2174/092986707781058805>

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

- Vitaku, E., Smith, D. T., & Njardarson, J. T. (2014). Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(24), 10257–10274. <https://doi.org/10.1021/jm501100b>
- Walsh, J. J., Coughlan, D., Heneghan, N., Gaynor, C., & Bell, A. (2007). A novel artemisinin–quinine hybrid with potent antimalarial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(13), 3599–3602. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.04.054>
- Wang, X., Zhang, C., Zhang, X., Yan, J., Wang, J., Jiang, Q., Zhao, L., Zhao, D., & Cheng, M. (2020). Design, synthesis and biological evaluation of tetrahydroquinoline-based reversible LSD1 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 194, 112243. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112243>
- Wang, X.-F., Wang, S.-B., Ohkoshi, E., Wang, L.-T., Hamel, E., Qian, K., Morris-Natschke, S. L., Lee, K.-H., & Xie, L. (2013). N-Aryl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolines: A novel class of antitumor agents targeting the colchicine site on tubulin. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 67, 196–207. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.06.041>
- Wild, H., Heimbach, D., & Huwe, C. (2011). Editorial: The Importance of Chemistry for the Future of the Pharma Industry. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(33), 7452–7453. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.201103888>
- World Health Organization. (2020a). *A review about Cancer*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- World Health Organization. (2020b). *Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey* (World Health Organization, Ed.). World Health Organization.
- Xu, Z., Zhao, S.-J., & Liu, Y. (2019). 1,2,3-Triazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, action mechanisms and structure-activity relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 183, 111700. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111700>

## SÍNTESIS DE HÍBRIDOS MOLECULARES THQ/1,2,3-TRIAZOL

Zacarías-Lara, O. J., Méndez-Luna, D., Martínez-Ruíz, G., García-Sánchez, J. R., Fragoso-Vázquez, M. J., Bello, M., Becerra-Martínez, E., García-Vázquez, J. B., & Correa-Basurto, J. (2019). Synthesis and In Vitro Evaluation of Tetrahydroquinoline Derivatives as Antiproliferative Compounds of Breast Cancer via Targeting the GPER. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 19(6), 760–771. <https://doi.org/10.2174/1871520618666181119094144>

Zhang, C.-R., Liu, L., Zhe, J.-W., Jin, N.-Z., Ma, Y., Yuan, L.-H., Zhang, M.-L., Wu, Y.-Z., Liu, Z.-J., & Chen, H.-S. (2013). The Role of the Conjugate Bridge in Electronic Structures and Related Properties of Tetrahydroquinoline for Dye Sensitized Solar Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(3), 5461–5481. <https://doi.org/10.3390/ijms14035461>